

Artículo original
CALIDAD

SISTEMA DE GESTIÓN DE NO CONFORMIDADES PARA LOS PRODUCTOS
COMERCIALES DEL CENTRO DE INMUNOLOGÍA MOLECULAR/
NON-CONFORMITIES MANAGEMENT SYSTEM FOR COMMERCIAL PRODUCTS
IN THE MOLECULAR IMMUNOLOGY CENTER

Yuliet Romero-Ruiz^I, Lizette Fontanet-Tamayo^I, Mercedes Delgado-Fernández^{II}

^I Centro de Inmunología Molecular (CIM). La Habana, Cuba.

E-mail: yulietr@cim.sld.cu, lizette@cim.sld.cu

^{II} Instituto Superior Politécnico José Antonio Echeverría, Cujae. Facultad de Ingeniería Industrial. La Habana, Cuba.

E-mail: mdlgado@ind.cujae.edu.cu

Recibido: 21/09/2010

Aprobado: 02/11/2010

Resumen / Abstract

Este artículo describe el diseño y la implementación de un sistema de gestión para las no conformidades generadas durante la fabricación y la distribución de los productos biotecnológicos comerciales en el Centro de Inmunología Molecular. El trabajo abarcó desde la etapa de planificación, con el establecimiento de los indicadores de eficiencia y eficacia del sistema, hasta la evaluación del mismo. Para el control del sistema se emplearon técnicas de ingeniería de la calidad. El diseño del sistema se basó en los principios de la gestión por procesos, la administración del riesgo y el enfoque de sistema. Al año de implementación del sistema se habían gestionado 129 no conformidades y el 83% de ellas estaban cerradas. Además, se observó una disminución en el número de las no conformidades detectadas por las inspecciones regulatorias.

This article describes the design and implementation of a management system for nonconformities generated during the manufacture and distribution of commercial biotechnological products in the Molecular Immunology Centre. The work ranged from the planning stage, with the establishment of indicators of efficiency and effectiveness of the system, to its assessment. Quality engineering techniques were used for monitoring the system. The system design was based on the principles of process management, risk management and systems approach. One year after the implementation of the system, 129 non-conformities had been managed and 83% of them were closed. In addition, there was a decrease in the number of nonconformities identified by regulatory inspections.

Palabras clave / Key words

Sistema de gestión de la calidad, sistema de no conformidades, productos biofarmacéuticos.

Quality management system, system for nonconformities, biopharmaceutical products.

I. INTRODUCCIÓN

El Polo Científico del Oeste de La Habana es parte significativa de la industria biotecnológica cubana y cuenta con más de 50 plantas productivas, las que fabrican más de 100 medicamentos y vacunas para el Sistema Nacional de Salud. Este sector se autofinancia con exportaciones a más de 40 países y se ha convertido en el segundo renglón exportador material de la economía cubana [1], lo cual evidencia la importancia de la biotecnología cubana [2].

Las instituciones biotecnológicas cubanas enfrentan desafíos desde el punto de vista regulatorio y gerencial. Desde sus inicios se concibieron como instituciones que abarcan el ciclo completo de investigación-desarrollo-producción-comercialización [3] y como consecuencia, la alta dirección de cada institución es responsable de velar por la calidad de los medicamentos desde los estudios pre-clínicos hasta la distribución comercial.

La diversificación de los mercados y el aumento de la demanda de los productos han elevado el volumen de los productos y la complejidad de las operaciones industriales del Centro de Inmunología Molecular (CIM). Se incrementa la capacidad productiva y las relaciones contractuales con el resto de la industria, además de que varias etapas productivas y controles de calidad se realizan en otras entidades. El incumplimiento de requerimientos de las agencias regulatorias para la fabricación y distribución de los medicamentos, da lugar al reporte de no conformidades que pueden dilatar o impedir la obtención o la renovación de las Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas (LSOF).

Las no conformidades también se pueden detectar por los clientes y dar lugar a quejas y reclamaciones, resultando en devoluciones del producto, pérdida de mercados y/o daños al prestigio. En el caso más grave, productos no conformes podrían pasar inadvertidos y administrarse a los pacientes. Por lo tanto, es un objetivo vital lograr la invulnerabilidad regulatoria y garantizar que los productos lleguen al paciente con las características de calidad deseadas. Por otra parte, el manejo de las no conformidades es parte de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF).

La Conferencia Internacional de Armonización (ICH, siglas en inglés) emitió la Guía ICH Q10 [4], la cual toma los conceptos fundamentales de las Normas ISO sobre Sistemas de Calidad y los aplica a la industria farmacéutica y biotecnológica. Esta guía tiene tres objetivos que complementan los requisitos establecidos en las BPF: establecer, implementar y mantener un sistema que garantice la distribución de los productos con la calidad requerida; establecer y mantener el estado de control sobre los procesos y productos; y facilitar la mejora continua. La ICH Q10 define al sistema de calidad compuesto por cuatro elementos, uno de los cuales es el establecimiento de las acciones correctivas y preventivas (CAPA) para los problemas de calidad y las tendencias en el desempeño del proceso y la calidad del producto. El CAPA plantea la corrección del problema, el análisis de la causa raíz con las acciones correctivas para conocer la causa del problema y prevenir la recurrencia del problema, y las acciones preventivas para evitar problemas potenciales [5].

Aunque esta guía constituye un documento de gran utilidad, se mantiene en un plano conceptual y no es una guía práctica para la gestión de las no conformidades. El diseño y la implementación de un Sistema CAPA, capaz de satisfacer los grandes retos regulatorios que enfrenta el CIM, es una de las prioridades de la alta dirección. El análisis de las limitaciones del manejo tradicional de las no conformidades indicó la necesidad de establecer un nuevo paradigma en el manejo de las no conformidades.

El presente trabajo tuvo como antecedente el manejo de las no conformidades asumido como una función y no estructurado como un sistema de gestión con enfoque a proceso. El CIM no poseía un sistema que permitiese a la organización reportar al sistema de calidad de manera anticipada y así, garantizar que las no conformidades que se detectasen o podrían detectarse por las inspecciones regulatorias, se gestionaran en un plazo definido y con acciones efectivas que evitasen la recurrencia de los problemas de calidad. El sistema de gestión de no conformidades requirió vencer varias etapas como el diseño del modelo de gestión de no conformidades de los procesos de fabricación y distribución de los productos comerciales, la definición de indicadores de eficiencia-eficacia y la implementación del sistema de gestión propuesto para las no conformidades de los productos comerciales, aspectos que se muestran en el artículo.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

El sistema de gestión de no conformidades está basado en tres principios básicos, los cuales resultaron del análisis combinado de las normas ISO 9000, de la *Federal Drug Administration* (FDA) e ICH.

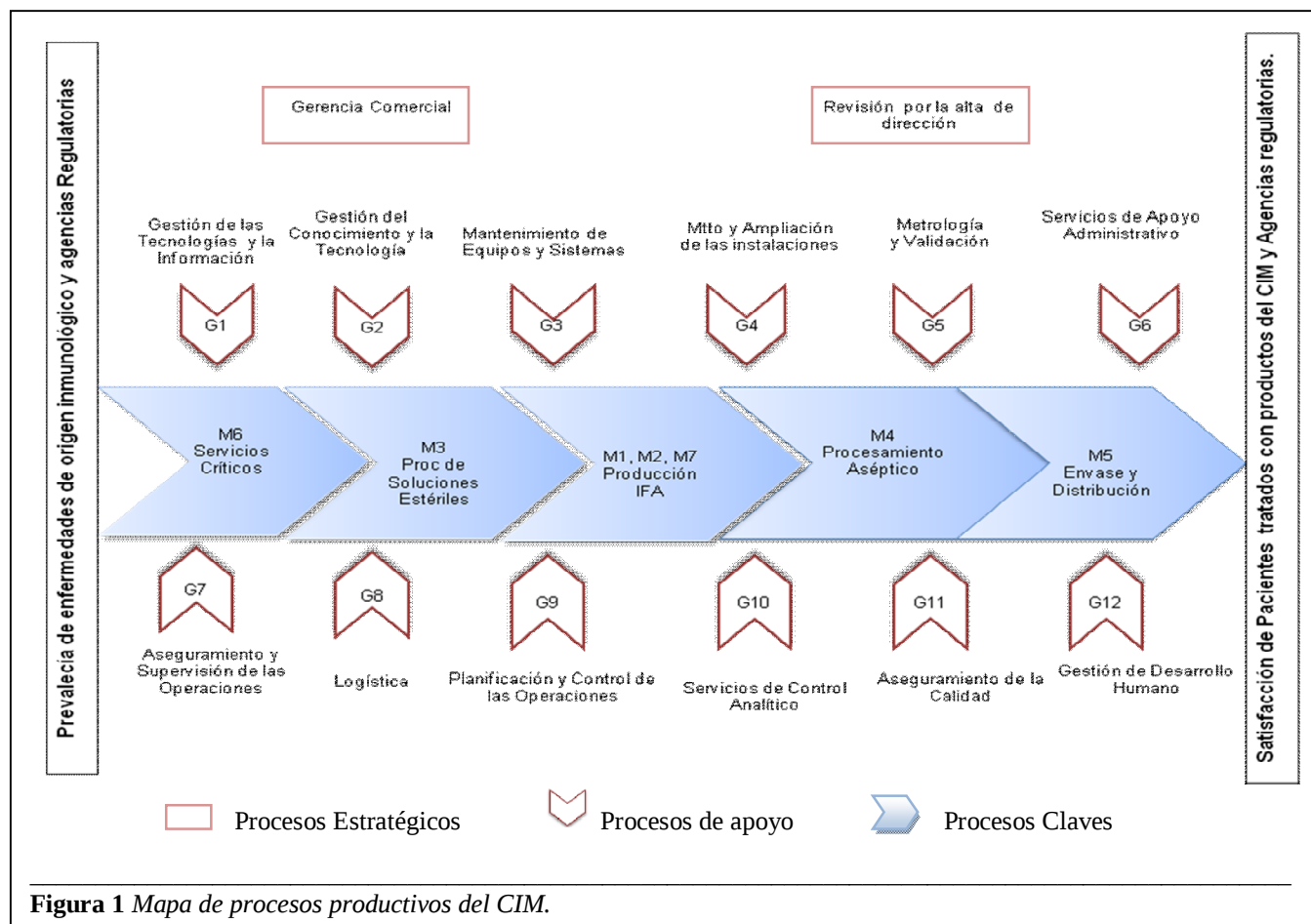
1. Para actuar con eficacia, se deben identificar y gestionar los procesos interrelacionados. La identificación y gestión sistemática de los procesos en la organización y, en particular, las interacciones entre tales procesos, se conoce como enfoque de proceso [5].

2. En las compañías farmacéuticas las actividades pueden organizarse en sistemas, que son conjuntos de operaciones y actividades relacionadas. El control de todos los sistemas ayuda a asegurar que se fabriquen medicamentos seguros, con las características de calidad establecidas [6].

3. El nivel de esfuerzo, la formalidad y la documentación de la investigación de las no conformidades se deben corresponder con el nivel de riesgo, de acuerdo con ICH Q9 [7].

El mapa de proceso de las operaciones industriales fue el punto de partida para diseñar el sistema. En él se representan todos los procesos de fabricación de los productos comerciales del CIM. En la Figura 1 se muestra el mapa de procesos del CIM.

SISTEMA DE GESTIÓN DE NO CONFORMIDADES PARA LOS PRODUCTOS COMERCIALES DEL CENTRO DE INMUNOLOGÍA MOLECULAR



Una vez identificados los procesos claves y de soporte, fueron agrupados de acuerdo al modelo de inspección de los seis sistemas de la FDA, como se planteó en el segundo principio descrito anteriormente. Con este modelo se logra identificar, entender y considerar los procesos interrelacionados como un sistema, contribuyendo a la eficacia y la eficiencia de la organización en el logro de sus objetivos. En la Tabla 1 se establece la relación entre los procesos y los sistemas.

Al aplicar el modelo que propone la FDA, se realizaron algunas modificaciones para satisfacer las características y la magnitud de los seis sistemas en el CIM. Se decidió dividir el sistema “Instalaciones–Equipamiento” en dos sistemas independientes. Además, se adicionaron el Sistema de Distribución, visto como el principio y fin del ciclo del producto, así como el Sistema de Gestión de Desarrollo Humano, que tiene una alta incidencia en la preparación y el desarrollo del personal. Para definir la política general de gestión de las no conformidades se elaboró un Programa. En este documento se definieron los lineamientos fundamentales para el manejo de las no conformidades (NC), los que se relacionan a continuación:

- Cualquier empleado, cliente o agencia regulatoria puede informar de una no conformidad en cualquier momento.
- La gestión de las no conformidades se rige por un procedimiento centralizado que describe esta actividad como un proceso, comenzando por la detección de cualquier no conformidad y terminando con la implementación de mejoras.
- La formalidad y la profundidad de las investigaciones debe estar en correspondencia con el impacto de la no conformidad en la calidad del producto y en la seguridad del paciente.
- El control de la gestión de las no conformidades es responsabilidad de un grupo dedicado por la unidad de calidad (Grupo de Mejora).
- La preparación y aprobación de los planes de investigación y acción, así como el cierre de las no conformidades críticas, es responsabilidad de la Comisión de Revisión, encabezada por el Director de Calidad.
- La investigación de la causa raíz y la aplicación del plan de acción para las no conformidades críticas, es responsabilidad de un especialista de calidad designado.
- La preparación y aplicación de planes de acción para las no conformidades mayores y menores, se deben asignar a los jefes del proceso de acuerdo a la naturaleza de la no conformidad.
- Los jefes de sistemas correspondientes son los responsables de la aprobación del plan de acción y del cierre de no conformidades mayores y menores.

TABLA 1	
Relación entre Procesos y Sistemas	
Sistema	Procesos de Producción, Gerenciales y de Apoyo
Calidad	G11 Aseguramiento de la Calidad
Instalaciones	G4 Mantenimiento y Ampliación de las Instalaciones G6 Servicios de Apoyo Administrativo
Equipamiento	G3 Mantenimiento de Equipos y Sistemas G5 Metrología y Calificación de Equipos y Sistemas
Materiales	G6 Servicios de Apoyo Administrativo G8 Aseguramiento Logístico
Producción 1	M1 Producción de IFA de EPO M3 Procesamiento de Soluciones Estériles M4 Procesamiento Aséptico M6 Servicios Críticos a la Producción M7 Producción de IFA de EGF G1 Gestión de las Tecnologías IT y la Información G2 Gestión del Conocimiento y la Tecnología G7 Aseguramiento y Supervisión de las Operaciones G9 Planificación y Control de las Operaciones
Producción 2	M2 Producción de IFA de hR3
Laboratorio	G10 Servicios de Control Analítico
Etiquetado y envase	M5 Etiquetado y Envase
Gestión de Desarrollo Humano	G12 Gestión de Desarrollo Humano
CIMAB	CIMAB1 Gerencia de Ventas CIMAB2 Gerencia Comercial CIMAB3 Gerencia Científica

- En la ejecución de los planes de acción deben participar todos los procesos que inciden en la solución de la no conformidad.
- La información sobre las no conformidades se debe almacenar en una base de datos centralizada, actualizada y accesible.
- Los indicadores de desempeño del Sistema CAPA se deben controlar periódicamente por el Grupo de Mejora.
- La comprobación de la efectividad de las acciones se debe verificar en el marco de las auto-inspecciones del grupo de auditorías de la Dirección de Calidad.
- El Grupo de Mejora debe informar periódicamente a la alta dirección sobre la gestión de las no conformidades críticas, las detectadas por las inspecciones regulatorias y las quejas/reclamaciones de los clientes.

Se elaboraron dos procedimientos, el “Procedimiento de gestión de no conformidades” y el “Procedimiento de monitoreo de la gestión de las no conformidades” en los cuales se definió el objetivo, el alcance, las responsabilidades, los pasos a seguir y los registros. En estos procedimientos se pretende establecer que el sistema CAPA, como parte de Aseguramiento de la Calidad, funcione como un subproceso que está a un nivel superior, cerrando el ciclo de las desviaciones que se detectan en cualquiera de los procesos del mapa.

En el procedimiento de gestión se especificaron las responsabilidades de los operadores, especialistas, jefes de proceso y sistema, grupo de mejora y personal de calidad. Los pasos se agruparon en cuatro etapas. Para cada una se estableció un límite de tiempo determinado. De acuerdo con esta estructura cada no conformidad podía estar en una de las siguientes fases:

Abierta: Desde la detección de la NC Crítica hasta la aprobación del plan de investigación, y en el caso de las NC mayores/menores hasta la aprobación del plan de acción.

Investigación: Desde la aprobación del plan de investigación para las NC Críticas hasta la aprobación del plan de acción.

Implementación: Desde la aprobación del plan de acción hasta el cierre de todas las acciones.

Cerrada: A partir de la aprobación del cierre de la no conformidad por la dirección de Calidad (no conformidades críticas) o por el jefe de sistema (no conformidades mayores/menores).

A cada una de estas fases se le asignó un registro:

1. Identificación y evaluación de la no conformidad.
2. Investigación de la no conformidad crítica.
3. Plan de acción.
4. Cierre de la no conformidad.

El monitoreo del sistema CAPA es responsabilidad del Grupo de Mejora. El primer y segundo seguimiento son realizados en un plazo de tiempo de 15 días y 30 días para las NC críticas. En el caso de las NC mayores y menores se considera un límite de

SISTEMA DE GESTIÓN DE NO CONFORMIDADES PARA LOS PRODUCTOS COMERCIALES DEL CENTRO DE INMUNOLOGÍA MOLECULAR

tiempo de 30 días y 45 días. Para esta operación de seguimiento se utiliza el Registro “Seguimiento del Plan de Acción de las NC”, que es elaborado por el especialista del Grupo de Mejora encargado del sistema que está asociada la NC.

Se identificaron indicadores para medir periódicamente la eficiencia y la eficacia, así como para el análisis de tendencias de la gestión del sistema. Los resultados del monitoreo son publicados mensualmente para toda la organización a través de varios reportes. Además, se emite un informe trimestral al Consejo de Dirección de la Unidad Empresarial de Base y otro anual a la Dirección General.

La alta dirección deberá revisar el desempeño de la gestión de no conformidades y asegurar la disponibilidad de los recursos humanos y materiales cuando sea necesario.

Los indicadores identificados en el diseño se listan a continuación:

Indicadores de eficiencia (mensual):

Para el cálculo de estos indicadores se extrajeron los límites de tiempos de cada registro de gestión por el que transita la NC, denominados de la manera siguiente:

Para las NC Críticas

T1: tiempo entre la Detección de la NC por el Proceso y la Codificación de la NC por la Dirección de Calidad

T2: tiempo entre la Detección de la NC y la Aprobación del Plan de investigación

T3: tiempo entre la Detección de la NC y la Aprobación del Plan de Acción.

T4: tiempo entre la Detección de la NC y el Cierre de la NC.

Paras las NC Mayores-Menores

T1: tiempo entre la Detección de la NC por el Proceso y la Codificación de la NC por la Dirección de Calidad

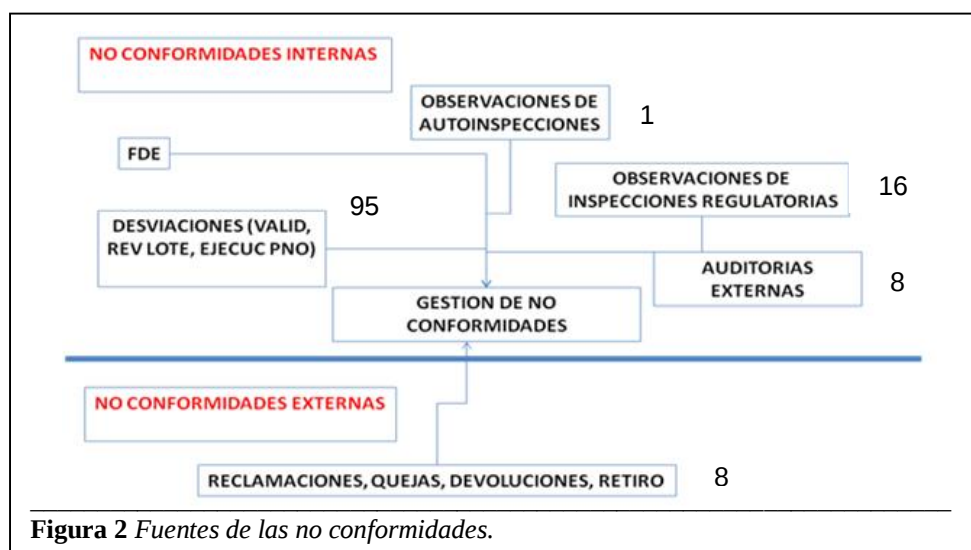
T3 y T4 tiene el mismo significado del impacto anterior.

Indicadores de eficacia (anual):

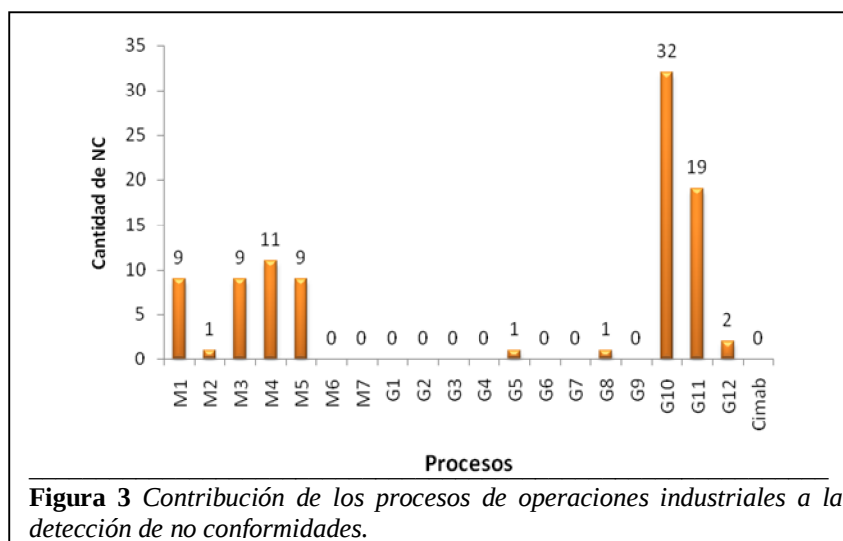
- Número de NC externas/sistema
- Número de NC recurrentes críticas/Sistema
- Número de NC recurrentes mayores/Sistema
- Número de NC recurrentes menores/Sistema
- % de NC cerradas

III. DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Se analizan los resultados obtenidos durante la implementación del Sistema CAPA en el período de marzo de 2009 a marzo de 2010. Se gestionaron 129 no conformidades, las cuales se reportaron por los procesos del CIM, las inspecciones regulatorias, las auditorías externas, los clientes y las auto-inspecciones. No se reportó ningún resultado fuera de especificación. Además, se reportó una no conformidad potencial. En la Figura 2 se muestran las fuentes de las no conformidades.

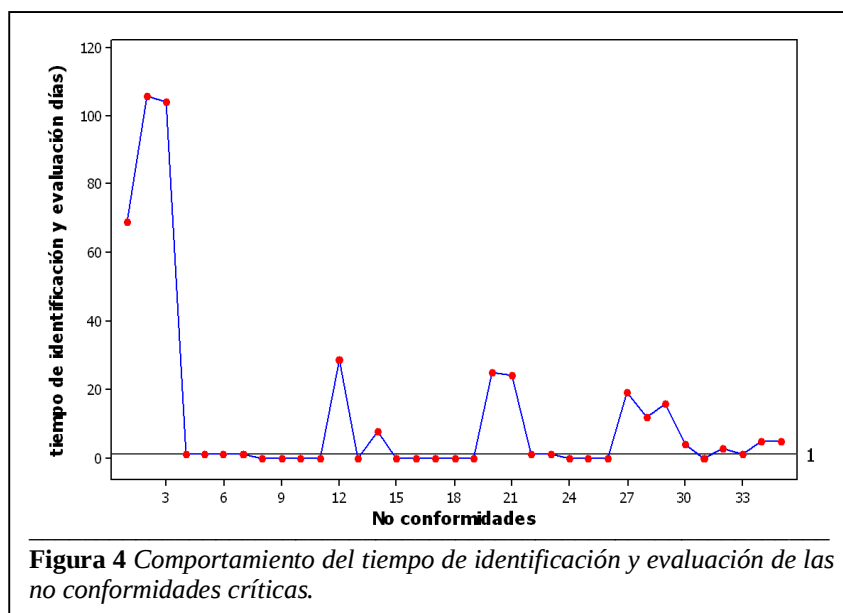


En la Figura 3 se muestra la contribución de los procesos a la detección de no conformidades. El 70 % aproximadamente de las desviaciones se reportaron por diez procesos, de ellos cuatro son claves (M1, M3, M4 y M5) y dos de apoyo (G10 y G11). En el primer grupo se encuentran los que tienen una influencia más directa en la fabricación del producto y en el segundo, los que controlan y aseguran su calidad.



Gestión de las NC Críticas

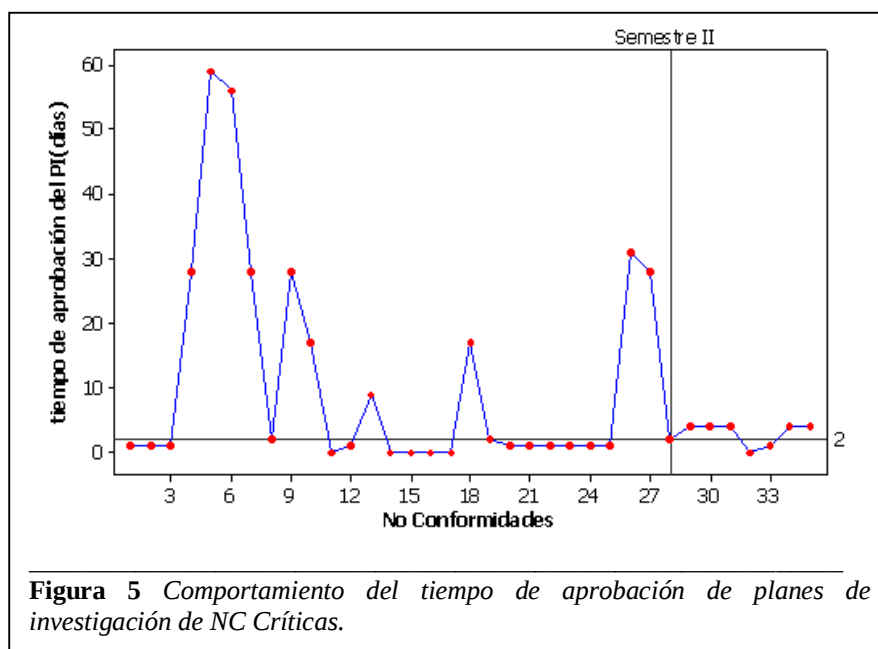
Se analizó el indicador de eficiencia para esta etapa de identificación y evaluación de las no conformidades. La Figura 4 muestra el tiempo establecido para la identificación y evaluación de las no conformidades críticas (1 día), el cual se cumplió en un 63 %. Las demoras se produjeron fundamentalmente en la entrega del registro a la Dirección de Calidad por el jefe de proceso, y específicamente en las no conformidades debido a la interrupción del llenado por fallos eléctricos.



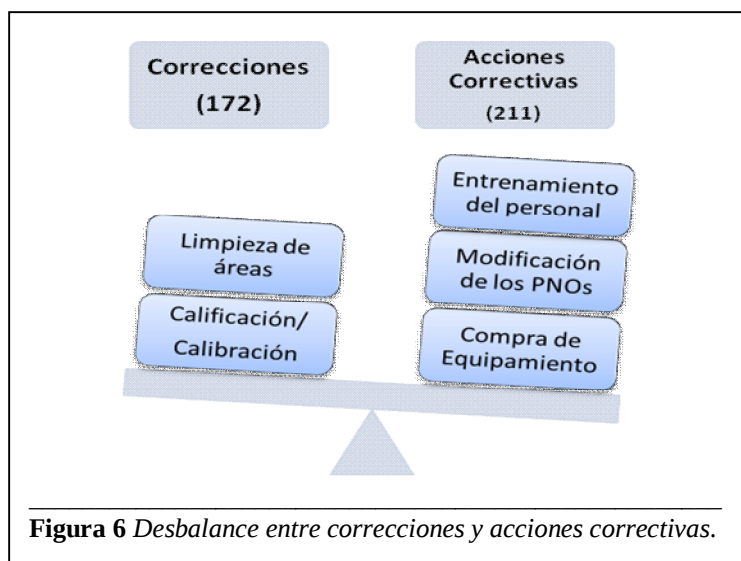
Según el diseño del sistema, las no conformidades críticas debían analizarse en la Comisión de Revisión (CR) en no más de 48 horas después de detectadas. En la Figura 5 se muestra el tiempo de aprobación de los planes de investigación. En el 60 % de los casos se cumplió con ese indicador. Los resultados fuera del límite previsto se debieron fundamentalmente a la composición de la CR, formada por miembros permanentes o eventuales que en su gran mayoría eran jefes de proceso y sistema con numerosas responsabilidades y tareas.

Debido a esto se acordó reunir semanalmente la CR, en un día fijo, de forma que se analizaran todas las NC críticas detectadas en el transcurso de la semana. Aunque esta decisión estaba en contradicción con el límite de tiempo establecido en el diseño, ya que una NC podía demorar hasta seis días para analizarse por la CR, fue más acertada desde el punto de vista práctico. La medida logró que en el segundo semestre el tiempo de elaboración de los planes de investigación se mantuviera por debajo de siete días.

SISTEMA DE GESTIÓN DE NO CONFORMIDADES PARA LOS PRODUCTOS COMERCIALES DEL CENTRO DE INMUNOLOGÍA MOLECULAR

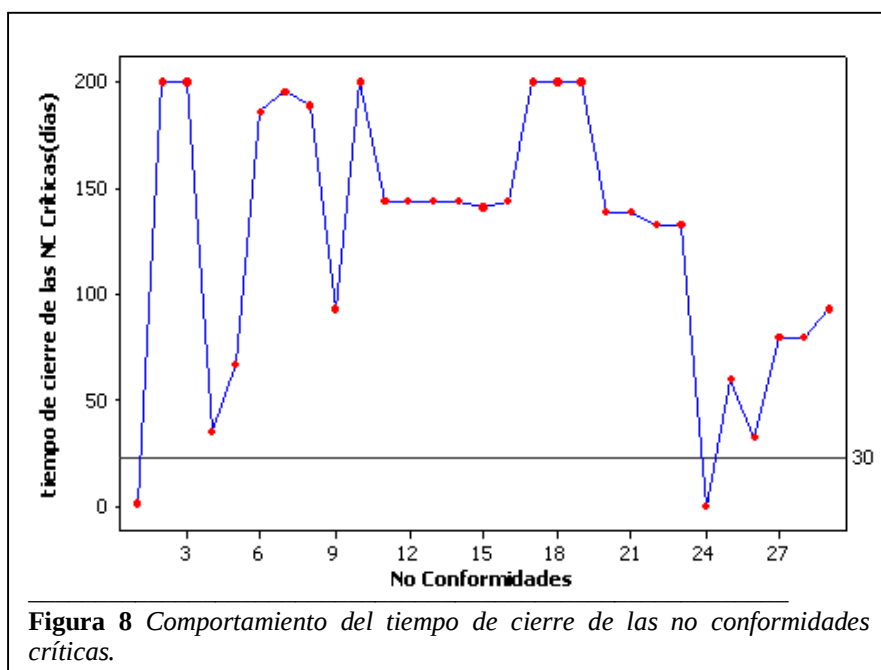
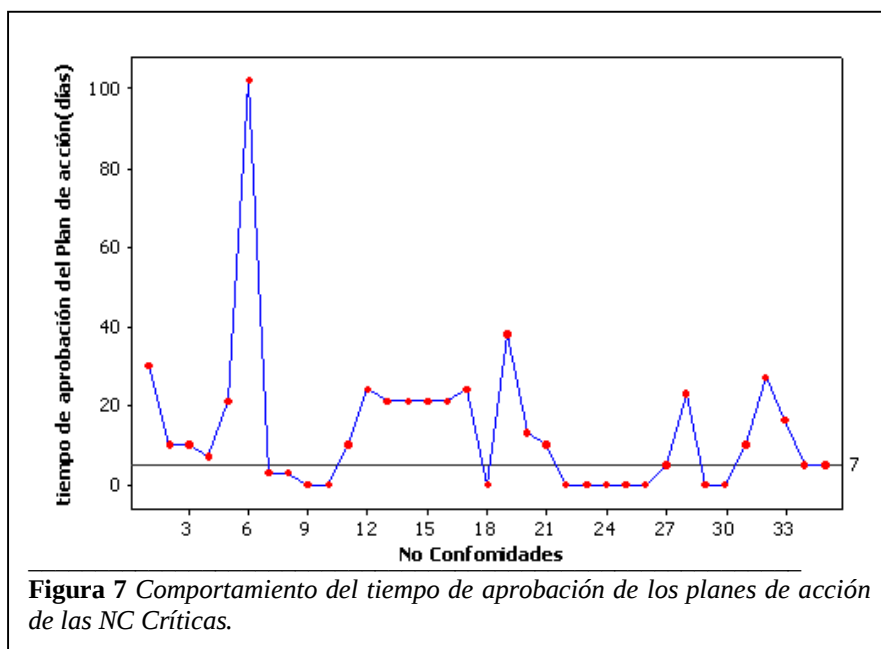


A todas las no conformidades críticas se le definieron medidas inmediatas para minimizar el impacto en la calidad del producto o en la seguridad de los pacientes. En la Figura 6 se observa que fue mayor el número de acciones para evitar la recurrencia de los problemas.



Los problemas que afectaron inicialmente la elaboración de los planes de investigación de las no conformidades críticas también incidieron en que el límite de tiempo para elaborar los planes de acción sólo se cumpliera en el 43 % de los casos, como se evidencia en la Figura 7. En el segundo semestre se logró una disminución en el tiempo promedio de 12 días.

Al concluir el primer año de implementación del sistema, el cierre de las no conformidades críticas fue del 83 %, aunque el cumplimiento del límite de tiempo fue solo el 7 %. Las acciones que más demoraron en ejecutarse fueron aquellas relacionadas con la compra de equipamiento y la modificación de los procedimientos y registros. En la Figura 8 se representa este comportamiento.



Gestión de NC Mayores/Menores

En las Figuras 9 y 10 se muestra el comportamiento de las no conformidades mayores y menores. De ellas, se identificaron y evaluaron en tiempo el 50 y 40 %, respectivamente. Los problemas estuvieron asociados en su mayoría a demoras en la entrega de la no conformidad a la Dirección de Calidad por el jefe de proceso, y en particular, debido a las no conformidades por resultados fuera de límites del monitoreo ambiental.

Como se evidencia en las Figuras 11 y 12, se logró cumplir con el límite establecido en el 19 % de las no conformidades menores y en el 39 % de las mayores. Los procesos que influyeron en estos resultados fueron identificados en el transcurso del estudio, los que tuvieron un tiempo promedio de aprobación en el plan de acción de 19 días (G11), 29 días (G8), 30 días (M4), 33 días (G5), 41 días (G3) y 43 días (CIMAB). Se entrevistaron los jefes de procesos para conocer las causas en la demora de la entrega de los planes de acción: extrayéndose lo siguiente:

SISTEMA DE GESTIÓN DE NO CONFORMIDADES PARA LOS PRODUCTOS COMERCIALES DEL CENTRO DE INMUNOLOGÍA MOLECULAR

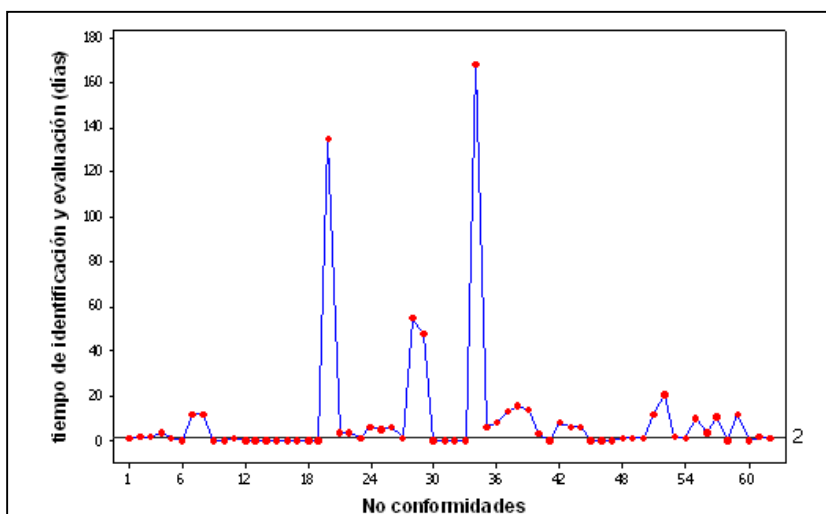


Figura 9 Comportamiento del tiempo de identificación y evaluación de las no conformidades mayores.

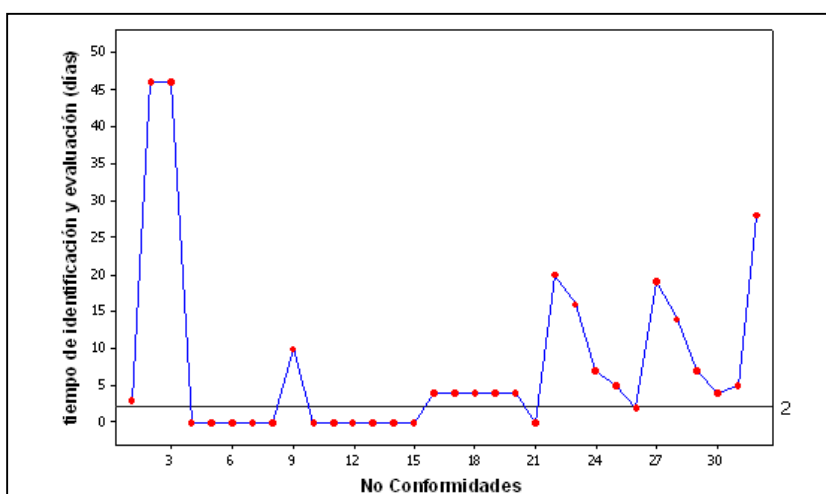


Figura 10 Comportamiento del tiempo de identificación y evaluación de las no conformidades menores.

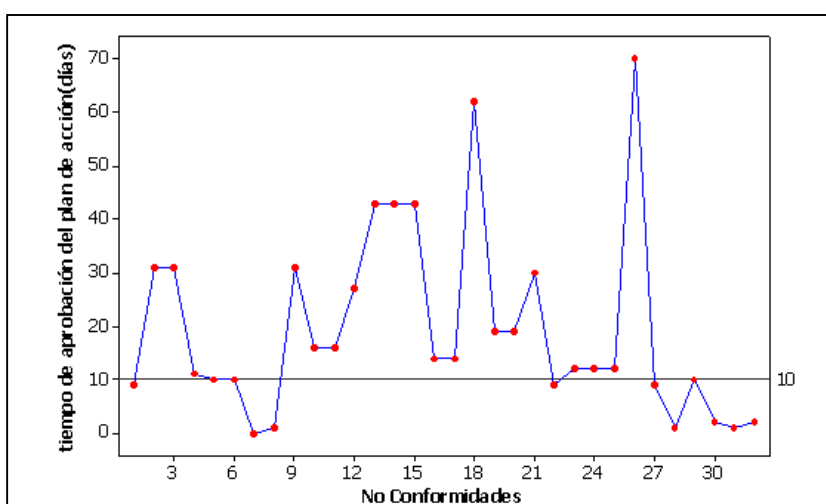
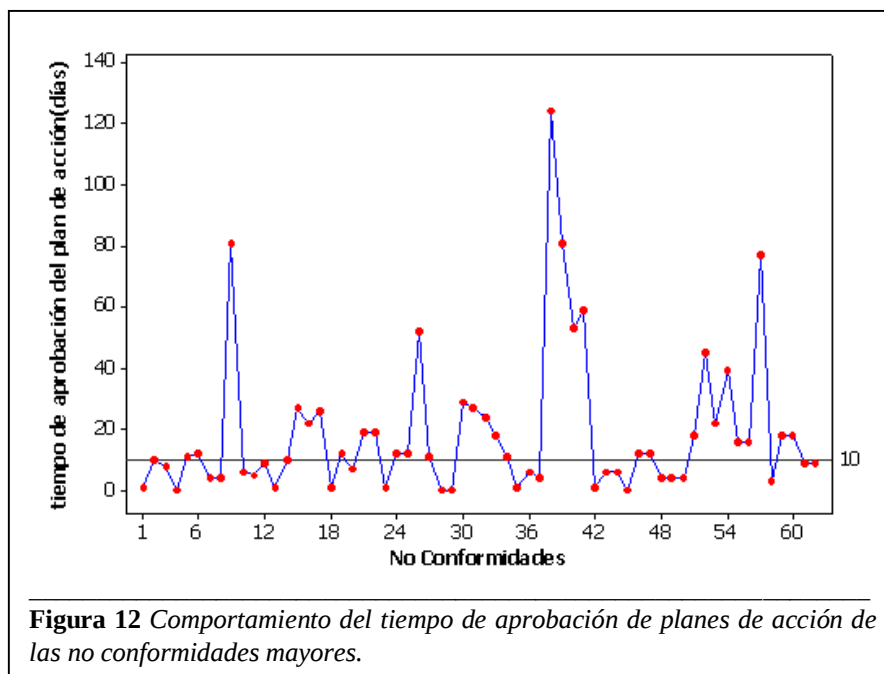
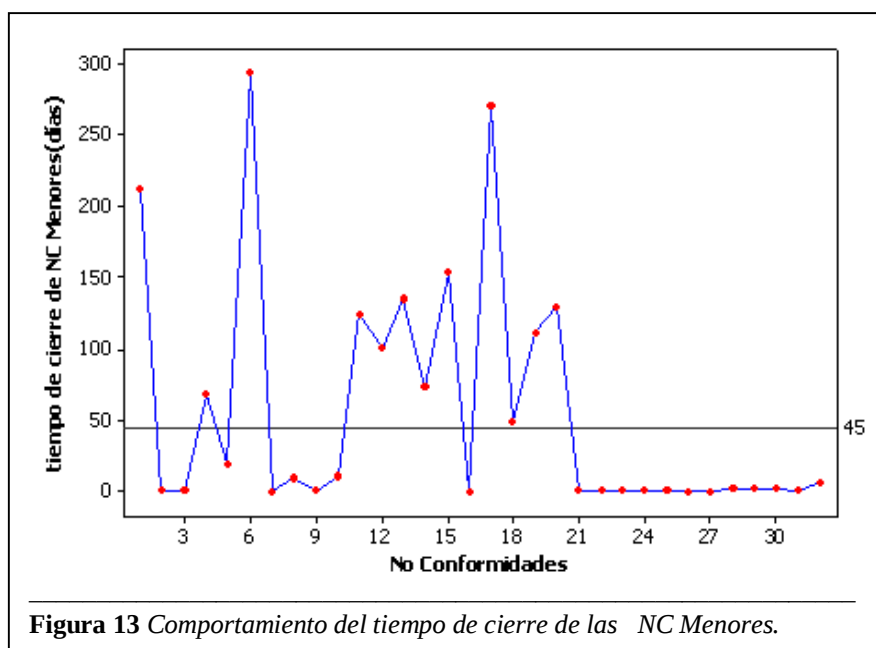


Figura 11 Comportamiento del tiempo de aprobación de los planes de acción de las no conformidades menores.



- Carga de trabajo
- Demoras en recopilar la firmas de los responsables de las acciones

Al término del primer año de implementación, se cerraron el 100 % de las no conformidades menores con un cumplimiento del tiempo límite del 63 %. El cierre de las NC Mayores estuvo alrededor del 87 % y el 57 % cumplió con el límite de tiempo. En las Figuras 13 y 14 se representan estos resultados y en la Tabla 2 se reporta el tiempo de cierre promedio y máximo según el impacto.



SISTEMA DE GESTIÓN DE NO CONFORMIDADES PARA LOS PRODUCTOS COMERCIALES DEL CENTRO DE INMUNOLOGÍA MOLECULAR

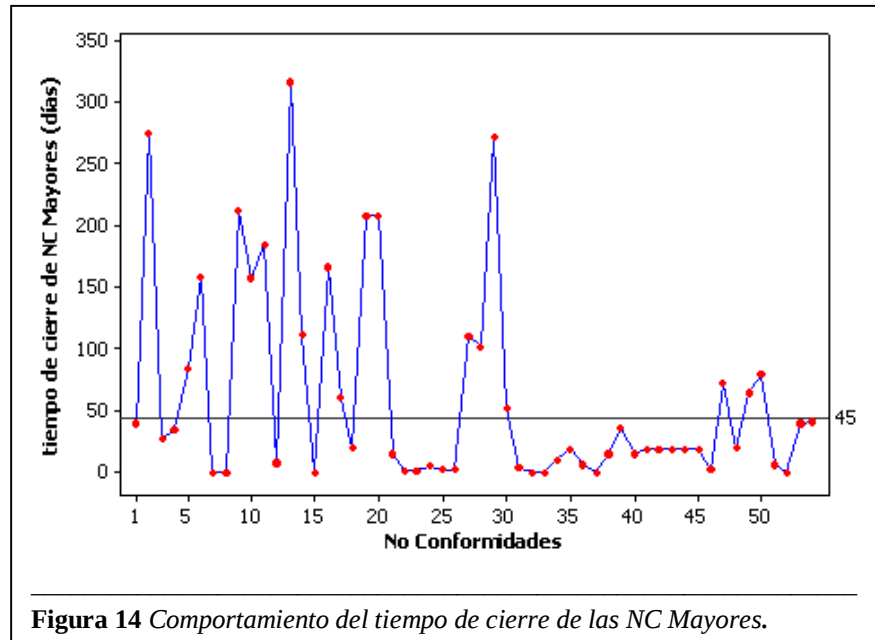


TABLA 2 Comportamiento de los tiempos de cierre			
Clasificación	Tiempo de cierre promedio (días)	Tiempo de cierre máximo (días)	Límite de Tiempo de cierre (días)
NC Menores	56	293	45
NC Mayores	62	317	45

Se analizaron las causas de atrasos del cierre y en este caso se identificó al sistema documental como la causa principal. A partir del segundo semestre se observa una mejoría en cuanto a la disminución del tiempo de cierre.

El porcentaje de cierre fue el menor para las no conformidades críticas y el mayor para las no conformidades menores. Esto se justifica porque al aumentar la criticidad, se incrementa la complejidad de las soluciones y se requiere tomar medidas extraordinarias por los sistemas de gestión para satisfacer los tiempos establecidos. En última instancia, la gestión por riesgo es una facultad de la alta dirección, que es la que puede tomar las decisiones y proporcionar los recursos que faciliten las soluciones. Sólo así se logra cerrar el lazo de control.

Se analizaron los indicadores de eficacia propuestos en el diseño, concluyendo que no se reportaron no conformidades recurrentes. Además se detectaron NC externas gestionadas por el Sistema de Calidad, de las se elaboraron los planes de acción y se comunicaron a los clientes para dar respuesta a su reclamación.

IV. CONCLUSIONES

- La vinculación de todas las fuentes de no conformidades a un sistema de gestión confiable, incrementó la capacidad de detección y promovió la comunicación de los problemas de calidad en la organización.
- Se implementó un sistema que permite la gestión diferenciada de las no conformidades de acuerdo a su impacto en la calidad del producto.
- Se logró el enfoque del máximo nivel de dirección de calidad y de los sistemas hacia la gestión de las no conformidades críticas, de manera consistente y con un alto rigor científico-técnico.
- Se logró implementar el principio del ciclo cerrado al reportar al nivel de dirección superior y dar seguimiento adicional hasta el cierre total, a aquellas no conformidades que no se resolvieron adecuadamente a nivel de proceso o sistema.
- El cierre de las no conformidades críticas, mayores y menores logró satisfacer el objetivo trazado por la alta dirección ($\geq 80\%$).
- Se avanzó en el acercamiento entre el cumplimiento real y el cumplimiento regulatorio, al fortalecer la disciplina de diseñar soluciones definitivas para los problemas de calidad.

- El Sistema CAPA se ha incorporado como una herramienta fundamental de la estrategia organizacional para alcanzar el estado de invulnerabilidad regulatoria.

V. RECOMENDACIONES

Se recomienda la implementación del sistema CAPA, con lo cual se propiciará un cambio cultural del enfoque reactivo al preventivo de la calidad. 📖

VI. REFERENCIAS

1. LAGE, A. "Transforming Cancer Indicators Begs Bold New Strategies from Biotechnology". *MEDICC Review*. Vol. 11(No. 3): 2009.
2. "Editorial. Cuba's biotech boom". *Nature*. Vol. 457(No. 7226): 130, 2009.
3. LAGE, A. . "Conectando la ciencia a la economía: las palancas del socialismo". *Revista Cuba Socialista*. No. 45: 2007.
4. ICH. *ICH Q10 Pharmaceutical Quality System*. 2008.
5. ISO *ISO 9000:2000. Sistemas de gestión de la calidad – Fundamentos y vocabulario*. 2000.
6. FDA. *Compliance Program Guidance Manual for FDA Staff: Drug Manufacturing Inspections Program 7356.002*. 2002.
7. ICH. *ICH Q9 Risk Management*. 2008.