TENDENCIAS EN LOS SISTEMAS DE GESTIÓN DE CALIDAD EN LA I+D BIOFARMACÉUTICA

✉ Mercedes Delgado Fernández

Instituto Superior Politécnico "José Antonio Echeverría", Centro de Inmunología Molecular
Calle 216 esq. A 15, Atabey, Playa, apartado. postal 16040, Habana 11600, Cuba
Tel./Fax: (53-7) 335049, 333509, E-mail: mercedes@ict.cim.sld.cu

ABSTRACT

To establish quality systems from the biopharmaceutical R&D is vital for this industry, in spite of being a thematic area, not very much developed in international level. This paper shows the tendencies in this field of interest, standing out the need and the way to establish a model of quality management which integrates the main factors that make quality and the innovation, since the first periods of the development of the product as a way to solve the current market conditions and the needs of our country.

Key words: quality, R&D, biopharmaceutical, quality systems, quality management

Biotecnología Aplicada 1998;15:111-116

RESUMEN

Establecer sistemas de calidad desde la I+D biofarmacéutica es vital para esta industria, a pesar de ser una temática poco tratada a nivel internacional. El presente trabajo muestra las tendencias en este campo de interés, se puntualiza sobre la necesidad y el modo de establecer un modelo de gestión de calidad que integre los principales factores que intervienen en la calidad y en la innovación desde las primeras etapas del desarrollo del producto como una vía de solución a las actuales condiciones del mercado y a las necesidades de nuestro país.

Palabras claves: calidad, I+D, biofarmacéutica, sistemas de calidad, gestión de calidad

Introducción

En la industria biotecnológica revisten gran importancia las etapas de I+D; y sobre esto se expresa "sin investigación no hay innovación. La no innovación no genera patentes; con las no patentes, no hay razón para invertir y la no inversión no genera compañías biotecnológicas" (1). Por ello se pudiera afirmar que la I+D es la misma esencia de la biotecnología, y en ella se concentran todavía los mayores esfuerzos; en la actualidad constituye un reto la transformación de los resultados científicos en éxitos comerciales, y se señala "dos diferencias entre esta industria y las restantes, dadas por el largo tiempo que se requiere para desarrollar los productos e introducirlos en el mercado y p-or el ambiente regulatorio existente que les impone barreras para el éxito" (2). Un conjunto de características de esta industria y en especial de las etapas de investigación y desarrollo de los productos biofarmacéuticos, pone en evidencia algunas de las tendencias en el momento actual:

- La industria biotecnológica es joven. El 45 % de las compañías europeas y el 36 % de las de EE.UU. son fundadas después de 1986 (3) y la primera se estableció en 1976.
- Las estructuras organizativas están en consolidación, muchas de las empresas han surgido de centros de investigación y no poseen experiencias productivas. El 81 % de las empresas en Europa y un 75 % en EE.UU. son pequeñas, las que emplean a menos de 50 trabajadores (4).
- El nuevo patrón de la innovación tecnológica en la biotecnología es multidisciplinario y se requiere "de la cooperación entre las colectividades" (5).
- El tiempo de desarrollo de los productos biofarmacéuticos es largo, entre 10 y 12 años, los riesgos son elevados (6) y el costo de desarrollo de un nuevo medicamento asciende como promedio a 125 millones de dólares (7).
- La industria es altamente regulada y durante la I+D se exigen prácticamente todos los requerimientos regulatorios, las Buenas Prácticas de Laboratorio, las Buenas Prácticas Clínicas y las Buenas Prácticas de Producción.
- La introducción de productos biofarmacéuticos en el mercado es todavía limitada, en contraste con las cifras de miles de patentes y cientos en desarrollo por año (8). Hasta 1995 sólo se habían registrado 25 productos en los EE.UU. y 34 productos terapéuticos en Europa (3).
- Las principales barreras para la introducción al mercado están dadas por la existencia de un ambiente regulatorio complejo, capital insuficiente, ambiente de patentes no predecible, dificultad en los canales de distribución y gran gasto de capital (9).
- Como consecuencia de la situación en la industria biotecnológica existe una tendencia a la cooperación internacional (4), en la cual las alianzas estratégicas surgen fundamentalmente por la búsqueda de capital desde las etapas más tem-

pranas de concepción del producto (10) y se hace referencia al modelo actual de integración virtual (7, 11, 12).

- El éxito en esta industria demanda habilidades para dirigir la organización y lograr productos de alta calidad que puedan ser incorporados en los mercados (2), equipos de dirección confiables (13) y la existencia de dos culturas o idiomas (investigación y negocios) para organizar y compartir la creatividad y audacia de los científicos (14).
- La información sobre el know-how de los aspectos organizativos y de dirección en esta industria es muy escasa y está protegida por las compañías que liderean el mercado. La literatura referente a los sistemas de calidad y específicamente de la etapa del desarrollo de nuevos productos biofarmacéuticos es prácticamente nula.
- En las compañías más grandes y establecidas de la industria biofarmacéutica, el rol y las responsabilidades del aseguramiento de la calidad se comprende, no así en las organizaciones más pequeñas, en las que el énfasis es sólo el desarrollo de la ciencia asociada con sus productos particulares y en las compañías de I+D la situación es más difícil, donde el control de calidad es limitado y no poseen sistemas de aseguramiento de la calidad (15).

Rosa Elena Simeón, actual Ministra de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente en Cuba, destacó que a finales de la década del 80 la ciencia en nuestro país se transformó, de una ciencia que asimilaba el conocimiento mundial a una ciencia que genera tecnología, con el fin de responder a las necesidades técnicas, económicas y sociales del país (16), propiciado por el fuerte potencial científico-técnico alcanzado y concluyó su conferencia planteando dos retos a los que se enfrenta el país en el momento actual: acortar el tiempo de desarrollo de los productos y buscar soluciones a los problemas de la gran tecnología y a los problemas de la cotidianidad, a fin de garantizar lo que espera el pueblo.

En esta panorámica actual científico-técnica cubana, la calidad juega un papel vital, sobre todo si se asegura desde las etapas tempranas del desarrollo de los productos bajo una concepción de integración de todos los factores que inciden en la calidad, lo que contribuirá a disminuir el tiempo del ciclo de vida del producto y a lograr productos capaces de satisfacer las necesidades económicas y sociales del país.

Un modelo de gestión de calidad que integre los principales factores que intervienen en la calidad y en la innovación desde las primeras etapas del desarrollo del producto es una vía de solución a las actuales condiciones del mercado. Esta consideración es también válida para la industria biofarmacéutica cubana, la cual tiene la misión de acceder a los mercados internacionales como una vía de desarrollo económico del país y para ello se requieren productos de muy alta calidad, que contribuyan a este propósito y que permitan elevar los niveles de salud del pueblo, lo cual constituye uno de los principales objetivos que se ha trazado nuestro país.

Tendencias en los sistemas de gestión de calidad en la I+D biofarmacéutica

La información que existe en materia de gestión de calidad para las etapas de I+D biofarmacéutica es escasa y las revistas especializadas de esta industria apenas reportan experiencias en este campo de interés; aunque sí se reporta y mucho sobre los aspectos regulatorios válidos para esta etapa (17, 18) y sobre la necesidad de asegurar la calidad de estos productos desde la I+D (19, 20).

La Organización Mundial de la Salud establece la interrelación existente entre los conceptos de aseguramiento de la calidad, buenas prácticas de producción y control de calidad (21), y en esta comparación no hace énfasis en la gestión de calidad.

Alguna literatura reciente referida a la calidad en industrias reguladas como la farmacéutica, y la de alimentos, sí hace alusión al uso necesario de las normas ISO 9000 (22-26) y se llega a plantear que "más tarde o más temprano, muchas organizaciones que están operando sobre los requerimientos regulatorios de las Buenas Prácticas de Producción (BPP), las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), tendrán la necesidad, por diferentes razones, de implantar las ISO 9000" (24). La comparación entre las "Buenas Prácticas" y las ISO 9000 no debe partir del supuesto que una elimine a la otra, o que una sea mejor que la otra. En primer lugar las Buenas Prácticas son de obligatorio cumplimiento, por lo que la sustitución por las ISO 9000 es imposible. Hay que destacar que el término de Buenas Prácticas es también complejo, y entre los diferentes países existen diferencias, lo cual implica que cada organización deba decidir cuáles adoptar, a pesar de que en los momentos actuales exista una tendencia hacia la armonización a nivel internacional en el campo regulatorio. Además, las buenas prácticas son normas que frecuentemente se siguen sin tener en cuenta sus interrelaciones. La ISO 9000 en cambio tiene la virtud de tener una terminología armonizada sobre la calidad y de permitir la integración entre las diferentes áreas a ser dirigidas.

Los efectos de la difusión de las filosofías de gestión de la calidad también se están sintiendo en la industria regulada. En ésta se ha reportado la aplicación de las tendencias modernas de la Dirección Total de la Calidad (20, 27-30) y de la integración de todas estas filosofías sobre el ambiente regulatorio. Estas tendencias son más fuertes en la industria farmacéutica que en la biofarmacéutica, esta última por ser más joven, todavía se encuentra en consolidación. Igualmente se aborda la necesaria integración de todas las fases del desarrollo de un producto (31) y el papel de las transferencias tecno-

lógicas en la satisfacción de los clientes (31, 32). Sobre el uso de todas estas filosofías se plantea que las ISO 9000 describen el mínimo de normas a utilizar en el sistema de dirección de la calidad, a las que se les deben incorporar los requerimientos regulatorios de la industria y posteriormente la utilización de los principios de la Dirección Total de la Calidad, que parten del criterio de incorporar una estrategia de calidad en toda la organización, lo cual redunda en mayores niveles de competitividad (33).

Se ha reportado el uso de las normas ISO 9000 (34-36) y de la Dirección Total de la Calidad (29, 37-40) en las etapas de I+D con su correspondiente integración a los requerimientos regulatorios de la industria. Uno de estos artículos plantea que las Buenas Prácticas por sí solas no crean un clima de mejoramiento continuo de la calidad, en el que se requiere involucrar a todos los procesos y a todo el personal para este desempeño y asevera que las BPL necesitan cambios dirigidos a un mayor acercamiento a los conceptos modernos de la calidad (39). Es en este sentido que se analiza a la Dirección Total de la Calidad en esta industria como la suma de todas las Buenas Prácticas más la focalización en los procesos y satisfacción de los clientes, lo que requiere del compromiso de todo el personal desde la máxima dirección, de un reanálisis sistemático de la estrategia del negocio y de los recursos (41).

El uso de las auditorías a lo largo del desarrollo de un producto tiene importancia significativa (42-46), y se analiza como un elemento principal del proceso de mejoramiento continuo de la calidad que contribuye al cumplimiento de los requerimientos regulatorios, éticos y de calidad, a verificar la integridad y efectividad del sistema de calidad, por ello se debe poseer la función de auditoría integridad e independencia (44). También se ha escrito sobre el papel de las auditorías externas en el aseguramiento de la calidad, las que si bien es cierto no pueden ser el único indicador de la ejecución de las buenas prácticas (47), necesitan ser integradas en toda una estrategia, donde se combinen los esfuerzos encaminados a la Dirección Total de la Calidad (48).

Una gran parte de la literatura hace referencia a la necesidad de establecer listas de chequeo dirigidas al cumplimiento de los requerimientos regulatorios a lo largo del desarrollo de un producto (BPL, BPC, BPP) (18, 46, 49-53). En ocasiones, también se utilizan listas para evaluar protocolos fundamentalmente de ensayos clínicos (49, 50) debido a que éstos se someten a las exigencias de las agencias regulatorias y comités de ética para su revisión y aprobación.

Un estudio realizado para investigar el estado de las BPL y las actividades de aseguramiento de la calidad en Japón permitió concluir que ambas juegan un rol importante en el mantenimiento de la calidad de los datos y en la integridad y mejoramiento de las instalaciones e instrumentos (54). Otro plantea que la dirección de la calidad empieza desde el nivel más alto de dirección, debiendo integrarse la calidad en todas las estrategias de la compañía (55).

Existen dos artículos referidos al campo de los ensayos clínicos que abordan por separado aspectos del enfoque de procesos, uno como medio de evaluación de la calidad (56) y el otro concluye que la calidad de los datos del ensayo clínico dependen directamente del control de las materias primas y del control del proceso de ensayo clínico (57).

Todas las consideraciones anteriores apuntan a la necesidad de establecer un enfoque integral de la gestión de calidad desde la I+D, para contribuir a que la industria biofarmacéutica identifique y utilice de manera más eficiente los recursos y logre los retos regulatorios y del mercado impuestos, con un mayor nivel de competitividad.

Modelo de gestión de calidad propuesto en la I+D biofarmacéutica

El modelo de gestión de calidad propuesto se basa en un conjunto de principios, que representan el fundamento y las regularidades más importantes de la gestión de calidad.

Principio 1. La gestión de calidad se extiende a todos los niveles de dirección, y la alta dirección es la máxima responsable por la calidad

La calidad se analiza en todos los niveles de dirección, desde el más alto o alcance estratégico hasta el más bajo u operativo (58). El alcance estratégico se refiere a los aspectos de la política de calidad y su relación con la política de la organización. La política de calidad genera objetivos que establecen las líneas generales a seguir en la organización. La desagregación de los objetivos permite establecer el árbol de responsabilidades a todos los niveles de dirección hasta el operativo y su asignación dentro de la estructura organizativa. Este principio también hace referencia a que la alta dirección tiene la máxima responsabilidad por la calidad y ha de ejercer la función de liderazgo de la calidad de manera continua. En cada nivel, la gestión de calidad tiene sus propias características y responsabilidades e incluye los procesos de planificación, control, mejora y aseguramiento de la calidad.

Principio 2. La gestión de calidad se analiza en todos los procesos que intervienen en el desarrollo del producto biofarmacéutico y se orienta a los clientes internos y externos

Una gran parte de la literatura actual de la ciencia de la dirección (59-61) y específicamente de la calidad (58, 62-66) hace referencia al enfoque de procesos. La propia ISO 9000 (67) parte del principio de que toda actividad es un proceso con entradas y salidas que hay que controlar y la reingeniería se basa en el rediseño y cambio radical sobre los procesos críticos de la organización (68), todo lo cual responde a un enfoque más general de la Teoría de Sistemas (59, 69). Es éste justamente el fundamento del enfoque

propuesto en la gestión de calidad en la I+D de productos biofarmacéuticos, el enfoque de procesos sobre el objeto de estudio, lo cual permite llegar a la determinación de los requerimientos de calidad que debe cumplimentar la organización. El análisis de los procesos, tanto para el objeto de estudio (desarrollo de nuevos productos) como para el análisis de la calidad en esta etapa, posibilita la identificación de los clientes internos y externos. Cada salida de los procesos tiene un cliente o destino que hay que satisfacer (Figura 1) (70). También se han de tener en cuenta todos aquellos que suministran entradas a los procesos, por lo que la selección adecuada de los proveedores y su evaluación es de suma importancia para la calidad. Al aplicar este enfoque se logra la integración de los requerimientos regulatorios y del mercado con los de la familia de normas ISO 9000.

Principio 3. Todas las actividades del desarrollo de nuevos productos deben estar normalizadas, lo que incluye los requerimientos regulatorios de la industria y de la ISO 9000

Dado el carácter regulatorio tan complejo que presenta la industria biofarmacéutica, estos requerimientos deben formar parte de los principios de la gestión de calidad al que se le incorporan los de la familia de normas ISO 9000. Este sector exige que todas las actividades estén normalizadas, lo cual permite su reproducibilidad y repetibilidad de manera continua y que la documentación sea trazable y muestre evidencia de todo lo ocurrido, lo que en la etapa de desarrollo de nuevos productos es aún más importante para el logro del registro del medicamento. El conjunto de requerimientos regulatorios a tener en cuenta en la gestión de calidad en la I+D es muy amplio, referido fundamentalmente a las Buenas Prácticas de Laboratorio, Buenas Prácticas Clínicas y Buenas Prácticas de Producción y en el estudio y selección debe involucrarse todo el personal, sin perder de vista los objetivos, necesidades del proceso y clientes y características de la organización.

Principio 4. La I+D debe ser integrada en un proyecto que se ha de gerenciar y trabajar en equipo

Con este principio se propone que la I+D se realice a través de un proyecto que atraviesa diferentes etapas, en el que participa personal de todas las áreas involucradas (equipos multifuncionales) desde las etapas más tempranas de concepción del producto, lo que se fundamenta en el hecho de que estos equipos propician una disminución del tiempo de desarrollo del producto (71). En esta etapa intervienen fundamentalmente las áreas de investigación, desarrollo de la tecnología, producción, aseguramiento y control de la calidad, economía y comercialización. Este trabajo en equipo hace que las estructuras organizativas en la I+D tiendan a ser de tipo matricial y que se contemplen las responsabilidades y los requerimientos del equipo de proyecto, así como sus controles.

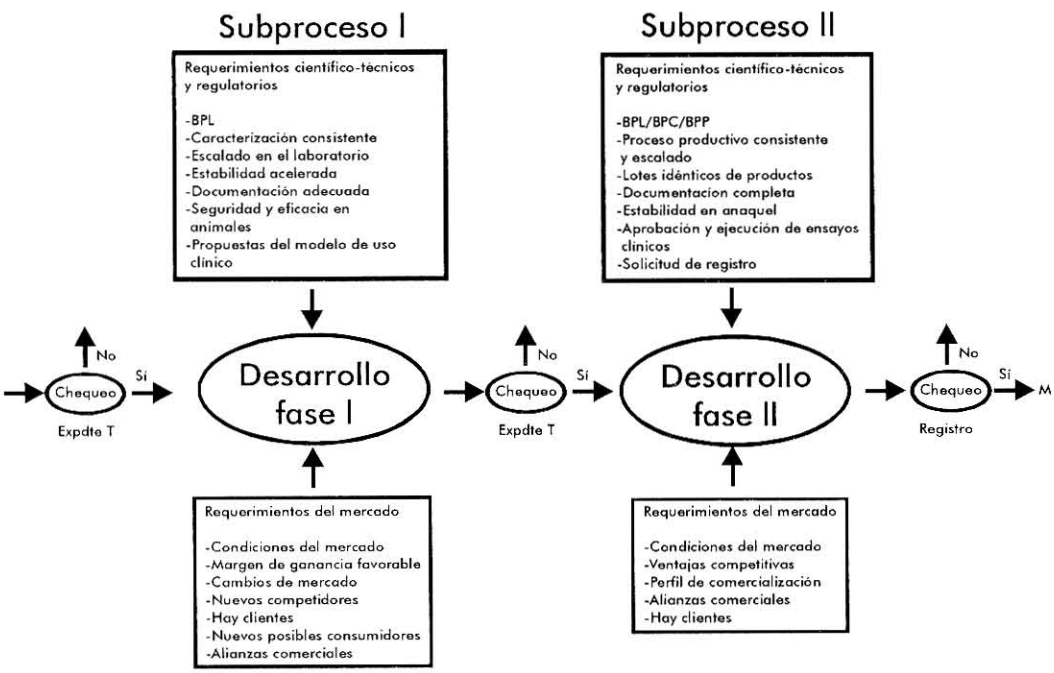

Figura 1. Ejemplificación gráfica del principio 2 de la gestión de calidad.
I: investigación. M: entrada al mercado. Expdte T: expediente de transferencia.

Principio 5. La gestión de la calidad en la I+D biofarmacéutica requiere de la participación activa del hombre

El personal es el elemento fundamental en el cumplimiento de todos los principios y en este sentido su participación activa en la gestión de la calidad es de extrema importancia. Para que el recurso humano pueda cumplimentar el principio 5 es necesario dotarlo del entrenamiento, la calificación y la experiencia necesaria, darle la autoridad suficiente, la participación en la toma de decisiones por la calidad y motivarlo en tal sentido. Otro requerimiento del personal y de los equipos de trabajo en esta industria de alta tecnología, es su multidisciplinariedad, no sólo dirigido al conocimiento de la biotecnología, sino también a otros como gestión de proyectos, metodología de la investigación, técnicas estadísticas y negociación. Este principio guarda una estrecha relación con la gestión necesaria del recurso humano para la etapa de I+D.

Principio 6. La calidad debe ser evaluada en todas las etapas de la I+D y los resultados deben servir de retroalimentación para su mejoramiento continuo

Los niveles de calidad existentes han de ser evaluados en todas las fases por los que transita el producto en su desarrollo. En este sentido se propone el uso de las auditorías internas de la calidad (72) de los procesos, de los productos, del sistema de calidad, resultados de inspecciones externas, de controles de características de calidad, de revisiones de diseño y del proyecto y evaluaciones económicas entre otras.

Los principios establecidos muestran un alcance amplio e integral de la gestión de calidad para la I+D de productos biofarmacéuticos, al tener en cuenta a todos los factores que influyen en la calidad y al involucrar a todo el personal que interviene durante el desarrollo de un nuevo producto biofarmacéutico, lo que evidencia, también, el enfoque participativo en la calidad y el preventivo al establecer controles en las entradas y salidas de todos los procesos.

Conclusiones

La investigación y desarrollo de nuevos productos biofarmacéuticos es un proceso vital de la innovación tecnológica en esta industria, que presenta un conjunto de características y una serie de barreras, las que ponen en evidencia la necesidad de su gestión bajo un enfoque sistémico.

La gestión de calidad en esta industria desde la I+D es una temática poco tratada y constituye una vía de solución a la problemática existente, bajo la óptica de la integración de los principales factores que inciden en la calidad; para ello se propone la existencia de un conjunto de principios de la gestión de calidad que por las características de esta etapa incluyen la incorporación de la gestión de proyectos, la integración de los requerimientos regulatorios de la industria y los de la familia de normas ISO 9000. Su premisa fundamental la constituyen el enfoque de procesos, la participación activa de todo el personal que interviene en estas etapas y en los diferentes niveles de dirección, bajo un enfoque multidisciplinario y multifuncional, la evaluación sistemática de la calidad y del sistema de calidad, todo lo cual contribuye al aumento de la competitividad en las organizaciones que lo apliquen.

1. Editorial Opinion. Nature Biotechnology 1996;14(3).

2. Curnck Cook, Jeremy. Biotech 95. Gathering momentum. The European Industry Annual Report. Ernst&Young 1995;30.

3. Biotech 95. Accelerating commercialization. Ernst&Young. The European Industry Annual Report. The second annual Ernst & Young report on the European 1995;11.

4. Biotech 93. Accelerating commercialization. Ernst&Young. The European Industry Annual Report 1993.

5. Lage A. Ciencia y soberania: los retos y las oportunidades. Reflexiones sobre el desarrollo de la biotecnologia en Europa y América Latina. (Compilador SELA). Sistema Económico Latinoamericano- SELA, 1995.

6. Struck M. Biopharmaceutical. R&D Success rates and development times. Biotechnology 1994;12:674-677.

7. Biotech 94. Long-term value. Short-term hurdles. Ernst&Young. Eighth Annual Report on the Biotechnology Industry 1994;18.

8. Pharmaceutical Manufacturers Association. Patent Analysis results leads in biotechnology research, USA 1993.

9. Biotech 92. Accelerating commercialization. Ernst&Young. The European Industry Annual Report 1992.

10. Spalding BJ. Designing and managing strategic alliances. Biotechnology 1993;11 (11):1216-1217.

11. Biotech 95. Accelerating commercialization. Ernst&Young. Gathering momentum. The Second Annual Ernst&Young Report on the European 1995;39.

12. Spalding BJ. US Biotech firms "virtual integration." Biotechnology 1993;11(11):1216-1217.

13. Pickard JF. Biotech 95. Gathering momentum. The Second Annual Ernst&Young Report on the European 1995;31.

14. Díaz A. Alianza estratégica para la modernización y competitividad. Reflexiones sobre el desarrollo de la biotecnologia en Europa y América Latina (compilador SELA). Sistema Económico Latinoamericano- SELA 1995.

15. Fhuxsoll Jean. Quality Assurance for Biopharmaceuticals (Compilator). Editorial John Wiley, USA 1994.

16. Simeón RE. Conferencia Magistral. Estrategia de la ciencia y la tecnologia en Cuba. IBERGECYT'96 y IV Encuentro Nacional de Gestión Tecnológica. La Habana, Cuba, Mayo 1996.

17. Currie, William JC. New Drug Approval in Japan. Worldwide Pharmaceutical Regulation. Series PAREXEL, Editorial PAREXEL International Corporation Waltham, MA Publishers, 1995.

18. Evers PT. New Drug Approval in the European Union. Worldwide Pharmaceutical Regulation. Series PAREXEL, Editorial PAREXEL International Corporation Waltham, MA Publishers, 1995.

19. DeSain C. Drug device and diagnostic manufacturing. The ultimate resource handbook. Interpharm Press USA, 1993.

20. Sampson EM. Putting total quality management theory into practice. Drug Information Journal USA 1994;28.

21. Good manufacturing practices for pharmaceutical products. World Health Organization draft, 1992.

22. Hessler J, Yankowsky A. An overview of ISO 9001 certification. Biopharm 1995;8(2).

23. Joyce Levy Cindy. Case study of ISO 9002 *versus* c GMP of devices and drugs. Drug Information Journal USA 1994; 28: 1003-1008.

24. Kracht WR. Implementing the ISO 9000 quality standards in a GMP or environment. Edited by Nigel J.DEnt Interpharm Press, Inc, Buffalo Grove, IL, USA, 1993.

25. Romano Salvatores J *et al.* ISO 9000 and the pharmaceutical industry: an overview. Pharmaceutical Engineering May/June, 1994.

26. Schweher William L, Lynch MA. ISO 9000. Policy Implications for FDA.Taking the oulse of increasing global use of the ISO series 9000 of uniform quality standards by FDA regulated industry. Journal of Parenteral Science & Technology, Washington, USA 1993;101-116.

27. Deleers M. From quality control to total quality management: a logical evolution. Drug Information journal USA 1994;28(4).

28. Larhammar HM. Development of quality management at the medical products agency in Sweden. Drug Information Journal USA 1994;28.

29. Shortell SM *et al.* Assessing the impact of continuous quality improvement/total quality management: concept *versus* implementation. HSR: Health Services Research USA 1995;30:2.

30. Stringer MF. Safety and quality management through HACCP and ISO 9000. Dairy, Food and Environmental Sanitation 1994; 14(8):478-481.

31. Johnston D. A global perspective on technology transfer for analytical sciences. Drug Information Journal USA. 1994;28(4): 1009-1015.

32. Wheelwright SM. Commercializing biotech products. Biotechnology 1994;12(9): 877-880.

33. Surak J, Gand K, Simpson E. Using ISO 9000 standards as a quality framework. Food Technology 1994;48(12):63-65.

34. Moller H. Quality design of medicinal products in the light of current european community regulations. Drug Information Journal USA 1994;28(4):965-975.

35. Plettenberg HD. Application of ISO 9004 to the clinical research process. Drug Information Journal USA 1994;28(4):1105-1113.

36. Sweeney F. Merging GCP and ISO 9000 requirements a source of synergy in quality management of clinical research. Drug Information Journal USA 1994;28(4):1097-1104.

37. Brandt-Sarif Theo. Continuous improvement in clinical reasearch: a team based approach. Drug Information Journal USA 1994;28(4):1093-1095.

38. Hinze Christian. Quality management in clinical trials: motivation and delegation. Drug Information Journal USA 1994;28(4): 1129-1132.

39. Hutchison RL. Is good laboratory practice compatible with total quality management? Drug Information Journal USA 1994;28(4): 1041-1045.

40. Korteweg M, Philippe M. Total quality management in clinical trials. Applied Clinical Trials 1994;3(3):80-85.

41. Meyer Philippe, Korteweg Marijke. Introduction: quality management in pharmaceutical development: from molecular design to drug approval. Drug Information Journal USA 1994;28(4):915-916.

42. Ginsbury K, Bismuth G. Compliance auditing for pharmaceutical manufacturers. A practical guide to in-depth systems auditing, Interpharm Press, Inc, USA, 1994.

43. Linder-Ciccolunghi SN. How international quality assurance audits can contribute to quality management. Drug Information Journal USA 1994;28(4):1153-1159.

44. Mascaro J. The role of auditing within quality management in pharmaceutical development. Drug Information Journal USA 1994;28(4):1147-1152.

45. Spriet A, Dupin-Spriet Thérése. Audit of a drug safety unit. Drug Information Journal USA 1994;28(4):1181-1186.

46. Wiedey KD. Auditing under multiple standard operating procedures. The view of a contract research organization. Drug Information Journal USA 1994;28(4):1167-1171.

47. Libeer JC. Do external quality assessment programs guarante quality?. Drug Information Journal USA 1994;28(4):1201-1206.

48. Peterson PH *et al.* Do external quality assessment improve quality in clinical laboratories? Drug Information Journal USA 1994;28(4):1207-1211.

49. Galduf J *et al.* Ensayos clínicos: elaboración de la lista guía para la valoración. Pharm Hosp 1995;19(1):17-23.

50. Sacristán JA *et al.* Evaluación crítica de ensayos clínicos. Med Clin (Barcelona) 1993; 100:780-787.

51. Sayre JE. GCP quality audit manual. Second edition. Interpharm Press, USA, 1994.

52. Shibota M. Systems implemented by sponsors to assure conduct of clinical trials in compliance with Japanese GCP. Drug Information Journal USA 1994;28(4):1119-1124.

53. The association of the British pharmaceutical industry. Guidelines on good clinical research practice, April 1988.

54. Nomura A. Good laboratory practice and quality assurance activity in the Japanese pharmaceutical industry. Drug Information Journal USA 1994;28(4):1069-1071.

55. Modeweg L. Quality management in a CRO focused on the pharmaceutical industry. Drug Information Journal USA 1994;28(4): 1073-1076.

56. Barnett ST, Jeffrey AJ. Measuring the clinical development process. Applied Clinical Trials 1995;4(9):44-54.

57. DeSain C, Chermaine Vercimack. Documentation basics. The master plan. Biopharm 1993;27-30.

58. Juran JM. Juran y el liderazgo para la calidad. Un manual para directivos. Ediciones Díaz Santos, S.A., 1990.

59. Chiavenato I. Introducción a la teoría general de la administración. Mc Graw-Hill, México, 1986.

60. Schroeder, RG. Administración de operaciones. Toma de decisiones en la función de operaciones. Tercera edición, Editorial Mc Graw-Hill, México, 1992.

61. Stoner, James AF, Charles W. Administración. Tercera edición. Editorial Practice-Hall Hispanoamericana, S.A., México, 1989.

62. Crosby PB. Calidad sin lágrimas. El arte de administrar sin problemas. Compañía editorial, Continental, S.A., España, 1989.

63. Deming WE. Calidad, productividad y competitividad. La salida de la crisis. Ediciones Díaz de Santos, S.A., 1989.

64. Ivanoveich JM *et al.* Gestión de calidad y competitividad. IRWIN, España, 1994.

65. Ross JE. Total quality management. Text, cases and readings. 1993; published by St. Lucie Press, USA.

66. Tenner AR, De Toro II. Total quality management.Tree steps to continuous improvement. Editorial Addison-Wesley Publishing Company, Inc, USA, 1993.

67. ISO 9000-1. Normas de gestión de la calidad y aseguramiento de la calidad. Parte 1: Orientaciones para la selección y el uso (primera edición) 1994-07-01.

68. Hammer M, Champy J. Reingeniería de la empresa. Editorial Parramón Ediciones, SA, España, 1994.

69. Bauberg IV, Sadorsky VN, Yudin EG. System theory. Philosophical and Methodological Problems. Progress Publishers, URSS, 1977.

70. Delgado M, Rodríguez P, Castro FO, Díaz-Balart, Cabrera W. I Encuentro de calidad en la industria biofarmacéutica. Aplicación de los sistemas de calidad a la etapa de investigación y desarrollo. CIGB, 26 de Noviembre, Cuba, 1996.

71. Ranney J. Gestión de equipos multifuncionales: perfiles diferentes para BID-SECAB-CINDA. Conceptos generales de gestión tenológica. Programa de fortalecimiento de la capacitación en gestión y administración de proyectos y programa de ciencia y tecnología en América Latina, 1990.

72. Ginsbury Karen, Gail Bismuth. Compliance auditing for pharmaceutical manufacturers. A practical guide to in-depth systems auditing, Interpharm Press, Inc, USA, 1994.

Recibido en julio de 1997. Aprobado en septiembre de 1997.