UNIVERSIDAD CATÓLICA ANDRÉS BELLO

VICERRECTORADO ACADÉMICO

ESTUDIOS DE POSTGRADO

ÁREA DE INGENIERIA

POSTGRADO EN SISTEMAS DE LA CALIDAD

TRABAJO DE GRADO

PLAN DE LA CALIDAD PARA LA IMPLEMENTACIÓN DEL SISTEMA DE ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD EN EL AREA DE "INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE PRODUCTOS LIPOSOMADOS" EN LA INDUSTRIA FARMACEÚTICA VENEZOLANA

Presentado por

Castillo, M. Edwin A.

Para optar al Título de:

Magister en Sistemas de la Calidad

Tutor

López, Emmanuel

Caracas, Mayo de 2015

Caracas, 25 de Mayo de 2015

Señores:
Consejo de Área de Ingeniería
Estudios de Postgrado
Universidad Católica Andrés Bello (UCAB)
Presente.-

Referencia: **Aprobación del Tutor**

Tengo a bien dirigirme a Ustedes a fin de informarles que he leído y revisado el borrador final del Trabajo de Grado titulado **PLAN DE LA CALIDAD PARA LA IMPLEMENTACIÓN DEL SISTEMA DE ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD EN EL AREA DE "INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE PRODUCTOS LIPOSOMADOS" EN LA INDUSTRIA FARMACEÚTICA VENEZOLANA** presentado por Edwin A. Castillo M., titular de la cédula de identidad N° 14.142.750, como parte de los requisitos para optar al Título de Magister en Sistemas de la Calidad.

A partir de dicha revisión, considero que el mencionado Trabajo de Grado reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a evaluación por el distinguido Jurado que tenga(n) a bien designar.

Atentamente,

Ing. Emmanuel López C.
C. I. Nº 3.189.576

Guarenas, 20 de Mayo del 2015

Sres.
UNIVERSIDAD CATÓLICA ANDRÉS BELLO
Estudios de Postgrado
Área de Ingeniería
Caracas

Nos dirigimos a ustedes para informarles que hemos autorizado a la Ingeniero: Edwin Castillo, C.I. V-14.1427.750, quien labora en esta organización, para la realización y presentación del Trabajo Especial de Grado "**PLAN DE LA CALIDAD PARA LA IMPLEMENTACIÓN DEL SISTEMA DE ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD EN EL AREA DE "INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE PRODUCTOS LIPOSOMADOS" EN LA INDUSTRIA FARMACEÚTICA VENEZOLANA**", como requisito para optar al título de Magister en Sistemas de la Calidad, exigido por la Dirección General de los Estudios de Postgrado de la Universidad Católica Andrés Bello.

Sin más a que hacer referencia, atentamente,

Dirección General

DEDICATORIA

A las mujeres que padecen y han padecido cáncer de seno, que con fuerza luchan cada día por seguir adelante. Que la energía positiva y la voluntad de vivir nunca deje de ser su mayor aliado.

A los recuerdos que el Mal de Alzheimer no puede desaparecer, en aquellos cercanos a esta enfermedad, para que esos recuerdos permanezcan por siempre y no permitir que sean devorados por el “olvido”.

AGRADECIMIENTOS

Es lógico afirmar que el resultado de una investigación de esta envergadura, es consecuencia de la asistencia de personas que con su entusiasmo, dedicación, consejos o cualquier otra forma de proporcionar su apoyo, han sido fundamentales en el resultado obtenido, entre ellas debo mencionar:

- Al Dr. Carlos Chacón, por su genialidad, sus conocimientos y su colaboración.
- A mi familia, por sus momentos, por todos ellos.
- A mis amigos, quienes son parte fundamental en casi todo lo que hago.
- A mi tutor Emmanuel Lopez, por su increíble dedicación y consejos.
- A mi organización, Biocontrolled, por su apoyo incondicional.
- A todos los profesores que durante el proceso de esta Maestría dejaron un conocimiento que de manera directa o indirecta ha desembocado en el resultado final de este proyecto.
- Y a todos aquellos que de alguna manera han contribuido en el resultado final.

INDICE GENERAL

Contenido **Página**

Carta de aprobación del tutor……. ii
Carta de aprobación de la empresa…….. iii
Dedicatoria……... iv
Agradecimientos…….. v
Índice general……... vi
Índice de figuras…….. x
Índice de tablas…… xii
Resumen…….. xiii
Introducción……. 1
Capítulo I: **El Problema**……. 5
Planteamiento del problema……. 5
Justificación de la investigación……... 9
Objetivos de la investigación…… 12
Alcance de la investigación…….. 13
Limitaciones……. 14
Capítulo II: **Marco Teórico**…… 15
La organización…… 15
Antecedentes de la investigación……. 16
Bases teóricas…… 18
- Calidad…….. 19
- Análisis del Modos y Efectos de Fallos (AMEF)…… 32
- Liposomas……. 35
- La industria farmacéutica…….. 47

Bases legales……. 59
Capítulo III: **Marco Metodológico**……. 62

Tipo y diseño de la investigación……. 62

Población y muestra…… 67

Técnicas e instrumentos para la recolección de datos……. 69

Análisis de datos…….. 72

Metodología……. 73

Variables y operacionalización…… 76

Consideraciones éticas y legales…….. 80

Presupuesto……... 80

Cronograma de actividades…….. 81

Capítulo IV: **Presentación y Análisis de Datos**……. 82

Objetivo especifico 1: Determinar las actividades en el área de Investigación y Desarrollo, que están relacionadas con el desarrollo de productos farmacológicos liposomados…….. 83

- Solicitud (requisitos iniciales)……... 85
- Pre formulación……. 87
- Formulación…….. 88
- Ensayos clínicos…… 90
- Estudios de estabilidad……. 91
- Escalado…… 94
- Transferencia tecnológica……. 95

Objetivo especifico 2: Detallar los requisitos de calidad que debe tener el área de I&D de productos liposomados para el inicio de sus operaciones…….. 98

- Control de calidad para el desarrollo de liposomas…. 100
- Estudios de Estabilidad…… 110

Objetivo especifico 3: Definir los elementos y procesos fundamentales del Sistema de Aseguramiento de la Calidad de la Organización en el Área de Investigación y Desarrollo, relacionados con las exigencias propias de los productos liposomados…….. 118

- Documentación……..... 120

- ISO 9001:2088…….. 122
- Desviaciones del sistema…….. 124
- Proveedores……... 126
- Buenas Prácticas de Manufactura (BPM)……. 128
- Auditorias…….. 130

Objetivo especifico 4: Describir los elementos para el desarrollo de un Plan de la Calidad de acuerdo a la Norma ISO 10005:2005 “Sistemas de gestión de la calidad – Directrices para los planes de la calidad”…… 134

- Identificar la necesidad de un plan de la calidad…….. 134
- Entradas para el plan de la calidad…… 135
- Alcance del plan de la calidad…….. 136
- Preparación del plan de la calidad…… 137
- Revisión, aceptación e implementación del plan de la calidad…….. 140
- Revisión continua del plan de la calidad……... 142
- Retroalimentación y mejora…….. 143

Capítulo V: **La Propuesta**…… 144

Objetivo especifico 5: Formular un Plan para la implementación del sistema de aseguramiento de la calidad para el área de Investigación y Desarrollo en un laboratorio de productos liposomados……. 144

- Plan de la calidad…….. 144
- Fundamentación y Contenido del Plan de la Calidad para la Implementación del Sistema de Aseguramiento de la Calidad para el Área de Investigación y Desarrollo en un Laboratorio de Productos Liposomados……... 152

Objetivo especifico 6: Determinar los riesgos asociados en la implementación de un Plan de la Calidad de un SGC para un laboratorio de I&D de productos liposomados……. 178

- Objetivo……. 178
- Alcance……. 178

- AMEF……... 178
- Conclusiones de la aplicación del AMEF al plan de la calidad…….. 188
- Factibilidad de la propuesta…….…… 189
- Beneficios de la propuesta…… 190
- Administración de la propuesta…… 191

Conclusiones y Recomendaciones…… 192

Bibliografía…….. 195

.

INDICE DE FIGURAS

Figura Nº		Página
1.	Procesos de la gestión de la calidad de proyectos…….	23
2.	Principios actuales de la gestión de la calidad…….	25
3.	Detalle de la formación de un liposoma……..	38
4.	Tipos de liposomas por tamaño…….……..	41
5.	Liposoma convencional……..……	43
6.	Liposoma ultra deformable…….....	44
7.	Deformación de un LUD…….	45
8.	LUD vs liposomas convencionales……...	46
9.	Desarrollo de fármacos en la industria farmacéutica….	48
10.	Requerimientos y características de las buenas prácticas de manufactura……	54
11.	Etapas del desarrollo de un producto farmacéutico liposomado …….	85
12.	Proceso de I&D de productos…….…….	96
13.	Flujograma del proceso de desarrollo de un nuevo producto farmacéutico liposomado……..……	97
14.	Requisitos obligatorios de Calidad que debe cumplir un proceso de I&D de Liposomas…….……...	99
15.	Fases generales del proceso de tratamiento de agua…...	108
16.	Procesos de un sistema de aseguramiento de la calidad para el proceso de I&D de productos liposomados….	119
17.	Pirámide de la documentación…….……	122
18.	Cláusulas de la Norma ISO 9001:2008 dedicadas al Diseño y Desarrollo ……	123
19.	Elementos claves del proceso de desviaciones internas en el desarrollo de productos liposomados……..	126

20. Elementos claves del proceso relacionado con proveedores …….. 128
21. Descripción general del proceso de auditoría……..… 133

INDICE DE TABLAS

Tabla Nº		Página
1.	Concepto relacionados con la fabricación farmacéutica	50
2.	Operacionalización de las variables…….	79
3.	Presupuesto……..	80
4.	Cronograma de actividades……..	81
5.	Resumen del desarrollo del objetivo especifico N° 1...	83
6.	Resumen del desarrollo del objetivo especifico N° 2...	98
7.	Resumen para los tópicos de estabilidad……..…..	114
8.	Categorías de periodo de validez para estabilidades …	115
9.	Condiciones climáticas para estabilidad de productos...	117
10.	Resumen del desarrollo del objetivo especifico N° 3…	118
11.	Correlación entre el desarrollo de nuevos productos y la Norma ISO 9001:2008…… …….	124
12.	Subprocesos más relevantes de las BPM a ser tomados en cuenta para el desarrollo del plan de la calidad... …	130
13.	Resumen del desarrollo del objetivo especifico N° 4 …	134
14.	Plan de la calidad…….	144
15.	Cuadro de mando documental del SGC…….……..	159
16.	Información requerida en un Site Master File……..…	162
17.	Evaluación de la severidad……..…….	180
18.	Evaluación de la ocurrencia…….…….	181
19.	Evaluación de la detección……	182
20.	Evaluación de la prioridad del riesgo……..	182
21.	AMEF del Plan de la Calidad para la implementación del Sistema de Aseguramiento de la Calidad en un Laboratorio de Liposomas…….....	183

UNIVERSIDAD CATÓLICA ANDRÉS BELLO
VICERRECTORADO ACADÉMICO
ESTUDIOS DE POSTGRADO
ÁREA DE INGENIERIA
POSTGRADO EN SISTEMAS DE LA CALIDAD

PLAN DE LA CALIDAD PARA LA "IMPLEMENTACIÓN DEL SISTEMA DE ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD EN EL AREA DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE PRODUCTOS LIPOSOMADOS" EN LA INDUSTRIA FARMACEÚTICA VENEZOLANA

Autor: Edwin Castillo
Tutor: Emmanuel López
Año: 2015

RESUMEN

Los procesos de I&D en la industria químico farmacéutica, representan una serie de ventajas competitivas, tales como la mejora continua de productos o el descubrimiento de nuevos fármacos. En base a lo anterior, organizaciones de este tipo realizan investigaciones en el ámbito de la nano medicina, específicamente en los liposomas ultra deformables. Estas investigaciones se basan en lograr un mayor entendimiento y uso de este tipo de tecnología, así como de los mecanismos necesarios en su utilización en pro de la transporte eficiente de los principios activos, permitiendo un mejor desempeño farmacológico que beneficie a los pacientes. En pro de desarrollar un laboratorio de I&D de liposomas, se requiere de un plan para la implementación de un sistema de aseguramiento de la calidad, que garantice un adecuado arranque de las actividades de investigación y manufactura de liposomas ultra deformables en la industria nacional. Este plan se basa en un análisis de los elementos y procesos necesarios que deben ser considerados para llevar a cabo lo anterior, así como aquellos elementos que pueden ocasionar retrasos o desviaciones en el cumplimiento del plan. Esta investigación aplicada, del tipo documental e investigación y desarrollo, estuvo orientada a la recopilación de datos, clasificación, su análisis para desarrollar, finalmente, un Plan de la Calidad para la implementación de un Sistema de Aseguramiento de la Calidad en un Laboratorio de I&D de Liposomas, que permita el cumplimiento de las regulaciones normativas como las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y las recomendaciones de la ICH y la FDA, en pro de llevar a cabo un proceso de planificación eficiente de los elementos que permitirán la puesta en marcha de este tipo de laboratorio. Para la formulación y diseño del Plan se empleó, como referencia, la Norma ISO 10005:2005"Directricves para los Planes de la calidad". Igualmente, se determinaron, mediante la metodología AMEF, los diferentes riesgos (con su Severidad, Ocurrencia, Detección) asociados al Plan diseñado

Palabras clave: plan, calidad, implementación, sistema, investigación y desarrollo, liposomas, estabilidad.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas a raíz de la globalización y la competitividad se ha desarrollado un creciente interés por la mejora continua, la innovación y la satisfacción del cliente, en la industria a gran escala, fenómeno que no excluye a la industria farmacéutica, la cual se interrelaciona con esta tendencia de manera más estricta, debido a las exigencias crecientes, a su marco normativo, así como a los requerimientos de calidad que la atañen.

La Industria Químico - Farmacéutica tiene como marco regulatorio las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), cuyas directrices rigen los procesos productivos para asegurar la inocuidad e higiene, la identificación y trazabilidad y los requerimientos y especificaciones, la cual contempla todas las fases del fármaco. En Venezuela todos los laboratorios deben estar certificados bajo las BPM (Gaceta oficial 38009), sin embargo en base a la competitividad y la mejora se deben desarrollar o fomentar optimizaciones que permitan diferenciarse del resto del mercado y que agreguen valor agregado a los productos.

Industrias Biocontrolled, laboratorio químico tipo API, (es decir fabricante de principios activos), tiene como objetivo estratégico la puesta en marcha de un laboratorio de productos liposomados, lo cual significa, utilizar una nueva forma de dosificación y transporte del principio activo a través de vesículas nanotecnológicas que permitan una mayor simbiosis entre el fármaco y el paciente, mejorando la velocidad de acción y reduciendo los efectos adversos y/o toxicológicos derivados, lo que supondría un valor agregado y diferenciador al resto de los laboratorios en el país.

En base a lo anterior, se planteó desarrollar un Plan de la Calidad para la implementación del sistema de aseguramiento de la calidad para un laboratorio de I&D de liposomas, lo cual involucra una serie de actividades de evaluación e investigación relativas al proceso de desarrollo y manufactura de este tipo de tecnología farmacéutica, con la finalidad de obtener un arranque de actividades adecuado en relación a la importancia del proyecto.

Por lo tanto, se realizó un análisis de las actividades y procesos necesarios para evaluar los lineamientos para garantizar el adecuado arranque de las actividades de Investigación y Desarrollo de liposomas. Para ello se planteó desarrollar un Plan de la Calidad para la implementación del sistema de aseguramiento de la calidad en el área de investigación y desarrollo de productos liposomados en la industria farmacéutica en Venezuela, específicamente en Laboratorios Biocontrolled, que permita especificar cuáles son los procesos, procedimientos y recursos necesarios, así como las responsabilidades para llevar a cabo el proyecto planteado.

La presente investigación tiene como propósito examinar los requerimientos necesarios para llevar a cabo lo anterior, tomando como referencia el marco normativo legal de Venezuela, las especificaciones propias de los liposomas, las directrices de la Norma ISO 10005: 2005 “Sistemas de gestión de la Calidad-Directrices para los Planes de la Calidad y los requisitos establecidos en la Norma ISO 9001:2008.

La conceptualización utilizada como marco de referencia y las fuentes de información para esta investigación han sido establecidas a través de los procesos investigados, del análisis de datos y de los marcos normativos expuestos, los cuales forman base esencial del proyecto. Igualmente destacan los materiales de referencias divulgados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de las guías de

referencia que la Organización Internacional para la Normalización (ISO) ha publicado.

El presente documento, que presenta el estudio a realizar, consta de cinco (5) capítulos, los cuales se describen a continuación:

El Capítulo I “El Problema” describe el planteamiento del problema, la interrogante de la investigación, los objetivos, la justificación y el alcance de la investigación.

En el Capítulo II “Marco Teórico” se explican, de manera detallada, los antecedentes de la investigación y los diferentes conceptos que conforman el basamento teórico de la investigación.

En el Capítulo III “Marco Metodológico” se detalla la metodología empleada, el tipo de diseño de investigación, la población y muestra, la estructura desagregada de trabajo de la investigación, la estrategia para la recolección, procesamiento y análisis de los datos y la operacionalización de los objetivos.

En el Capítulo IV “Presentación y Análisis de Datos”, se describe la caracterización y los requerimientos para la Implementación del Sistema de Aseguramiento de la Calidad para un Laboratorio de I&D de Liposomas, además, se presentan los diferentes aspectos considerados tanto en la normativa de las Buenas Prácticas de Manufactura, como en la Norma 10005:2005 para el desarrollo de un Plan de la Calidad.

En el Capítulo V “La Propuesta”, se presenta el Plan de la Calidad propuesto y el AMEF que define aquellos elementos que pueden retrasar o desviar la implementación del plan.

Posteriormente se presentan las Conclusiones y Recomendaciones aplicables al estudio y finalmente las Referencias Bibliográficas consultadas durante el desarrollo del proyecto.

I. EL PROBLEMA

Planteamiento del Problema

La industria farmacéutica es un sector empresarial dedicado a la investigación, desarrollo, fabricación, preparación y comercialización de productos para el tratamiento y prevención de enfermedades. Algunas empresas del sector fabrican productos químicos- farmacéuticos a granel (producción primaria), y todas ellas los preparan para su uso médico mediante métodos conocidos colectivamente como *producción secundaria*. Entre los procesos de *producción secundaria*, altamente automatizados, se encuentran la fabricación de fármacos dosificados como comprimidos, cápsulas o sobres para administración oral, soluciones para inyección, óvulos y supositorios, entre otros.

Sin embargo, como toda industria, los procesos medulares deben ser mejorados, ya sea por necesidades del mercado, requerimientos regulatorios, capacidad de planta, entre otros. Los procesos de Investigación y Desarrollo (I&D) involucran diversas actividades en relación al uso y preparación del principio activo que es utilizado en la manufactura, ya que estos se utilizan y se transforman en formas galénicas o farmacéuticas antes de su dispensación o administración a humanos o animales. Para ello se mezclan con excipientes farmacéuticos, como aglutinantes, sustancias de carga, aromatizantes, diluyentes, conservantes y antioxidantes. Estos ingredientes se secan, trituran, mezclan, comprimen o granulan para obtener las propiedades deseadas antes de su fabricación como una formulación final. Los comprimidos y las cápsulas son formas farmacéuticas orales muy comunes; otra forma farmacéutica habitual son los líquidos estériles para inyección o aplicación oftálmica y los líquidos no estériles como los jarabes.

Luengo (2012), en relación a las empresas farmacéuticas del sector industrial expone que:

> Una de las claves del logro de las empresas farmacéuticas en descubrir nuevos medicamentos es un programa intenso de investigación y desarrollo. La invención de nuevas medicinas es un proceso de gran complejidad, que depende altamente de un intenso programa de I+D. De hecho la industria farmacéutica es uno de los sectores más dinámicos e innovadores de todas las áreas empresariales a nivel mundial (p. 1).

La I&D se ha convertido en pilar fundamental de este rubro empresarial, Luengo (2012) expone que "La I&D ha ayudado a aumentar la esperanza de vida durante los últimos años. Sin embargo, en un escenario de crisis, la industria farmacéutica, principal impulsora de esta investigación, trata de buscar fórmulas novedosas para mantener sus programas de I+D" (p. 1).

Una de estas áreas de investigación más recientes, está referida a los **liposomas**, que son vesículas preparadas artificialmente y que según Lanio y Otros (2009), "son empleados como modelos de membranas y vehículos (transporte) de una gran diversidad de moléculas" (p. 1). Estas características pueden desempeñar o convertirse en escenarios de nuevos productos con propiedades más eficaces y más puntuales en sus efectos farmacológicos.

En la misma investigación exponen que los liposomas son "modelos de membranas y vehículos de moléculas, con propósitos bioquímicos, nano biotecnológicos y biomédicos, la cuales resultan atractivas para el diseño de vehículos de proteínas, ADN, drogas, etc." (p. 1).

La fabricación de liposomas implica fases de intenso cuidado en su preparativa, así como tecnología de vanguardia, que incluyen actividades para la hidratación nanométrica de las moléculas y agitación mecánica (Lasic, 1998). La tecnología utilizada, así como los procesos deben ser definidos con claridad, ya que, según Chacon (2012), "el proceso de hidratación de los liposomas es un proceso crítico y complejo para su correcta formación, ya que de este paso, depende el resultado del producto final" (p.1).

Industrias Biocontrolled es un laboratorio Farmaceutico dedicado a la Investigación y Desarrollo de nuevas presentaciones farmacológicas a través de innovaciones en el tratamiento de principios activos y excipientes; la investigación y tratamiento de principios activos que puedan ser transportados a través de liposomas es un proceso complejo y a la vez un proyecto de vanguardia en el país. Biocontrolled es actualmente el único laboratorio dedicado a la formulación y manufactura de productos intermedios para la fabricación de medicamentos, especialmente de liberación modificada en Venezuela, (conocidos de manera formal por sus siglas en ingles, como laboratorios tipo API – active pharmaceutical ingredient). Por su razón de ser, el desarrollo de liposomas se convierte en la actualidad como un proyecto de suma importancia y forma parte de sus objetivos estratégicos vigentes.

Con base a lo anterior Industrias Biocontrolled, desarrolla, actualmente *el proyecto de productos liposomados*, que le permita ser el primer fabricante de este tipo de medicamentos realizados con tecnología nanométrica en el país. Entendiéndose esta como "la aplicación de la nanotecnología en medicina, brindando la posibilidad de avanzar en diagnósticos y tratamientos más específicos a través del trabajo a nivel subcelular y molecular" Chacon (2012, p. 1). Esta idea radica dentro de su plan estratégico; el desarrollo de la I&D en el campo de la nanotecnología como una parte importante de su capacidad para expandirse a otros mercados.

Para poder dar inicio a todas las actividades que un proyecto de esta envergadura incluye, es necesario establecer las políticas y actividades que aseguren que los productos desarrollados, cumplen con los requerimientos de calidad establecidos en el marco normativo de la organización, adicionales a los criterios establecidos por los clientes y otras partes interesadas. Es evidente que Biocontrolled requiere establecer un sistema que asegure lo anterior y que se traducirá en la puesta en marcha de un Sistema de Aseguramiento de la Calidad en el área de Investigación y Desarrollo de productos liposomados o liposomas.

En ese sentido, Feigenbaum (1989), al referirse al aseguramiento de la calidad, señala que:

> El aseguramiento de la calidad es un aspecto vital para las empresas que desean competir con éxito en los mercados nacionales e internacionales, para lo cual necesitan implementar cambios que estén dirigidos al desarrollo de ventajas competitivas que les permitan mejorar los procesos internos, disminuir sus debilidades y cumplir con los requerimientos de los consumidores, clientes o usuarios (p. 71).

Basado en lo anterior, queda de manifiesto, la situación que avala la presente investigación y que permite formular la siguiente interrogante*:¿Cuál es el diseño apropiado de un Plan de la Calidad para la implementación de un Sistema de Aseguramiento de la Calidad en el área de Investigación y Desarrollo, de una empresa farmacéutica tipo API, que permita dar inicio a las actividades de investigación y manufactura de productos liposomados, los cuales permitan satisfacer todos los parámetros de calidad internos, y los requerimientos propios de este tipo de tecnología?*

Justificación de la Investigación

Diseñar un Plan de la Calidad para la implementación de un Sistema de Aseguramiento de la Calidad en un laboratorio de I&D de productos liposomados, permitirá que estos productos de tecnología novedosa conserven los parámetros de calidad y los requisitos respectivos, permitiendo que la confiabilidad y el cumplimiento de los objetivos en este nuevo desarrollo satisfaga las expectativas de inversores, ente gubernamental y los clientes.

Según Gonzalez (2013), en relación a los liposomas:

> La fabricación y estudio de liposomas está en boga debido a su gran utilidad, ya que los mismos "se utilizan principalmente para transportar principios activos o medicamentos de la forma más selectiva posible aumentando la eficacia y disminuyendo los efectos no deseados de los mismos, especialmente su toxicidad (p. 4).

Esto implica ciertas consideraciones, no solo en el ámbito de la planificación, sino en ámbitos amplios de calidad en aspectos fundamentales como la investigación y la puesta en marcha de la fabricación de los mismos.

La puesta en marcha de este proyecto presenta consideraciones de gran relevancia para la investigación no solo de transporte de principios activos, sino de la forma como pueden ser atacados ciertos males o enfermedades, como por ejemplo, el anclaje de anticuerpos antitumorales. Según Gonzalez (2013) los liposomas se pueden utilizar como:

> El anclaje de anticuerpos antitumorales a la superficie del liposoma para conseguir que estos se adhieran a las células del tumor y así mejorar la eficacia de determinados tratamientos anticancerosos, ó, la incorporación de lípidos fusogénicos y/o termolábiles en la composición del liposoma para que se produzca con mayor facilidad la fusión entre la membrana celular y la liposomal (p. 10).

Adicionalmente, se pueden mencionar la gran relevancia para la investigación relacionada al campo de los liposomas, fundamentalmente su utilización como "transporte" (carriers), utilizando las palabras de Lanío y otros (2009), "estos carries van dirigidos en pro de reducir los efectos toxicológicos que algunos principios activos tienen sobre órganos u otras partes del cuerpo, principalmente el corazón, los riñones y el hígado" (p. 1).

En base a todo lo anterior, el diseño de un plan de la calidad para la puesta en marcha de este proyecto, permitirá establecer de manera eficiente los recursos, las actividades, los procesos, procedimientos, personal involucrado y responsabilidades para cumplirlos, con base a esto, se lograría un arranque de actividades efectivo, bajo las normativas de calidad relacionadas. De igual manera, una buena planificación permitiría minimizar los errores y desviaciones, en pro de la manufactura efectiva de productos liposomados, tanto para el mercado nacional como internacional, siendo este el objetivo primordial de la Organización y sus inversores.

La norma ISO 10005: 2005 "Sistemas de gestión de la Calidad. Directrices para los Planes de la Calidad" en su punto 4.1 Identificación de la necesidad de un plan de la calidad facilita varios ejemplos que fortalecen y refuerzan la justificación de un plan de la calidad para el tema citado, tales como:

- Desarrollo y validación de nuevos productos o procesos;
- Demostrar, interna y/o externamente, cómo se cumplirá con los requisitos de calidad,
- Optimizar el uso de recursos para el cumplimiento de los objetivos de la calidad

Las palabras de Redondo (2010): refuerzan la importancia de los liposomas:

> Los liposomas son sistemas de gran importancia y relevancia en la actualidad. Su desarrollo a lo largo de los últimos años ha dado lugar a nuevas y muy novedosas productos ampliando las opciones existentes para el tratamiento de muchas enfermedades que afectan a los seres humanos; además da pie a que se sigan desarrollando e investigando, no solo para el desarrollo de las ciencias farmacéuticas sino también para optimizar la calidad de vida de las personas (p 1).

Tomando en consideración todo lo anterior, es importante destacar los muchos usos que están involucrados en el uso de liposomas, y que por sus características se convierten en un punto de inversión importante en la actualidad, sumado a las múltiples variantes en las que puede utilizarse en la industria farmacéutica, tales como: antimicóticos, antibióticos, antiparasitarios, antivirales y el tratamiento del dolor, etc. Todo esto nos obliga a establecer los mecanismos de planificación y de calidad necesarios para que se lleve a cabo un buen desarrollo y manufactura de liposomas. Convirtiendo a la presente investigación en sí misma, en un tópico de alta justificación e importancia.

Objetivos de la Investigación

Objetivo general.

Formular un plan de la calidad para la implementación de un Sistema de Aseguramiento de la Calidad, en el Área de Investigación y Desarrollo de productos liposomados en la industria farmacéutica nacional.

Objetivos específicos.

- Determinar las actividades en el área de Investigación y Desarrollo, que están relacionadas con el desarrollo de productos farmacológicos liposomados.

- Detallar los requisitos de calidad que debe tener el área de I&D de productos liposomados para el inicio de sus operaciones.

- Definir los elementos y procesos fundamentales del Sistema de Aseguramiento de la Calidad de la Organización en el Área de Investigación y Desarrollo, relacionados con las exigencias propias de los productos liposomados.

- Describir los elementos para el desarrollo de un Plan de la Calidad de acuerdo a la Norma ISO 10005:2005 “Sistemas de gestión de la calidad – Directrices para los planes de la calidad”.

- Formular un Plan para la implementación del sistema de aseguramiento de la calidad para el área de Investigación y Desarrollo en un laboratorio de productos liposomados.

- Determinar los riesgos asociados en la implementación de un Plan de la Calidad de un Sistema de Gestión de la Calidad para un laboratorio de I&D de productos liposomados.

Alcance de la investigación

El alcance de esta investigación comprende lo necesario para presentar un Plan de la Calidad para la Implementación del Sistema de Aseguramiento de la Calidad en el desarrollo y fabricación de productos liposomados, en la industria farmacéutica nacional, siguiendo los requisitos de la Norma ISO 10005:2005, de los requisitos establecidos en la Norma ISO 9001:2008 para los procesos de I&D, de los requisitos gubernamentales establecidos en las Buenas prácticas de Manufactura y por último los requerimientos internos de la empresa, con la finalidad de que se establezcan los lineamientos necesarios para la puesta en marcha de las actividades relacionadas con los fármacos de tecnología tipo nanotecnológica, en este caso, liposomas.

Para desarrollar la propuesta, se consideran las siguientes premisas:

- Las investigaciones relacionadas con los liposomas vesiculares, que permita establecer un concepto y conocimiento claro de la tecnología involucrada en el desarrollo farmacológico.

- Se aplica el concepto de Gestión de Aseguramiento de la Calidad en los procesos de Investigación y Desarrollo, esto a través de los requisitos de la Norma ISO 9001:2008 y las Buenas Prácticas de Manufactura, así mismo, se toman requisitos de la ICH 8 (Desarrollo Farmacéutico Q 8) y de la ICH 10 (Sistema de Calidad Farmacéutica Q 10). Como basamento reglamentario del

proceso a desarrollar. Todo lo anterior permite establecer lineamientos que normalizan, miden y controlan todo el proyecto.

- El diseño del Plan se realizará de acuerdo con las directrices descritas en Norma ISO 10005:2005 “Sistemas de Gestión de la Calidad. Directrices para los Planes de la Calidad”.

El alcance no incluye la aprobación y ejecución del Plan de la Calidad.

Limitaciones

La importancia del desarrollo y puesta en marcha de un laboratorio de I&D para el área de productos nanotecnológicos liposomados, es un proyecto aprobado y avalado por Industrias Biocontrolled, laboratorio tipo API, que tiene como objetivo el desarrollo de nuevas formulaciones para el mercado nacional e internacional, por lo que no se presentan limitaciones relacionadas con recursos que imposibiliten llevar a cabo el objetivo general planteado en la presente investigación.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

La Organización

Biocontrolled es una empresa Venezolana de capital mixto, que comienza sus actividades en el año 2000, con el tratamiento de materias primas para la Industria Farmacéutica, desarrollando a través de los años tecnología acorde con los nuevos tiempos, innovando en la Industria Nacional, específicamente en la manufactura de productos intermedios para la fabricación de medicamentos, especialmente de liberación modificada. Actualmente Biocontrolled produce y comercializa diferentes líneas de productos, dirigidos al mercado Nacional e Internacional.

Las instalaciones de la empresa se encuentran ubicadas en la segunda avenida de la zona industrial del Este, Edificio LETI, Guarenas, Estado Miranda, Venezuela, provista de oficinas, almacenes, áreas y equipos de fabricación, laboratorio analítico y de investigación.

La Política de Biocontrolled ha sido ofrecer productos de alta calidad apoyados en el profesionalismo, motivación de su personal y tecnología actualizada, innovando día a día en la gestión y desarrollo de los productos.

La edificación de producción aportada por el Laboratorio contratista (Laboratorios LETI, S.A.V.) está diseñada para la producción y empaque de formas farmacéuticas, con un área de Sistemas de Apoyo Crítico adyacente a la planta, existiendo sistemas de agua tratada, purificada y destilada, aire comprimido, oxigeno, nitrógeno, gas natural y vapor.

Antecedentes de la investigación

A continuación se presenta la descripción de Trabajos Especiales de Grado, relacionados con el área de liposomas y de la realización de planes de la calidad, que sirvieron como antecedentes de esta investigación. La descripción recoge los aspectos más resaltantes de cada documento.

La tesis doctoral de Martinetti, (2009), titulado "*Aplicación Tópica de Liposomas UltraDeformables para Terapia Fotodinámica contra Leishmaniasis Cutánea*", tesis doctoral de la Universidad de Quilmes, Argentina, el cual desarrolló una propuesta de un tratamiento novedoso que pudiese combatir la leishmaniasis cutánea (LC) desde un enfoque nanomedicinal. Para ello documentó análisis sobre liposomas, su desarrollo, características y efectos. Todo su trabajo, principalmente lo relacionado con el campo de los liposomas, se manifiesta como pilar fundamental en la presente investigación, ya que sus análisis y fundamentos desarrollan una exhaustiva investigación y análisis de la formación de liposomas y de la caracterización, manejo y modificación de los mismos, así como características de calidad en la conservación de muestras y análisis. El investigador desarrolló pruebas concatenadas en el uso de liposomas en la lucha contra afecciones de piel, a través de liposomas ultra deformables, los cuales representan el principal objeto de estudio descritos en la presente investigación.

La Investigación de la Dra. Villasmil (2011) de la facultad de Farmacia de la Universidad de los Andes (Laboratorio de Formulación, Interfases, Reología y Procesos), titulado: "*Pasaje Transdermico"*, donde desarrolló un estudio sobre la piel y su capacidad semipermeable de traspaso de medicamentos, analizando los mecanismos de los pasajes trasdérmicos y las formulaciones liposomales que son aplicables. Su investigación, principalmente en lo relacionado a las células de difusión, que es un mecanismo para dar permeabilidad a los liposomas, así como sus

estudios en relación directa a la bibliografía liposomal, representa información de suma importancia para la presente investigación, ya que establece conclusiones relacionadas con los fármacos aplicados sobre la piel, sobre sitios bien definidos, los cuales deben permitir la difusión del fármaco produciendo el efecto sistémico deseado, el cual es el objetivo fundamental de los liposomas seleccionados en el presente estudio.

El Trabajo Especial de Grado de Bravo, (2014), titulado "*Diseño de un plan para el aseguramiento de la calidad de los proyectos de electrificación para la tracción del proyecto metro Los Teques línea 2*" El cual consistió en desarrollar una propuesta de diseño de un plan de la calidad para ser incluido en la gestión del plan de ejecución del proyecto en cuestión. La investigación empleó como referencia la Guía Gestión de la Calidad del Proyecto" del Project Management Institute PMI, 2013), así como, la implementación de los parámetros establecidos en la Norma ISO 10005:20005 "Sistemas de Gestión de la Calidad – Directrices para los Planes de la Calidad". El objetivo de la investigación estuvo relacionado con desarrollar un documento de calidad que permita asegurar la correcta y efectiva ejecución de los procesos relacionados al equipamiento del Proyecto antes nombrado. El cual sirve como referencia, debido a que los conceptos y premisas de calidad utilizadas sirven de base para el objetivo general del presente trabajo.

Todos los antecedentes mencionados contribuyen de manera directa a la presente investigación, a través de importantes aportes relacionados a los aspectos metodológicos tales como: tipo de investigación, técnicas y estrategias para la recolección de datos, procesamiento y análisis de datos, aspectos estructurales y de enfoques adoptados con los temas vinculados a la Calidad y a los planes para el aseguramiento de la Calidad. Así como los tópicos más importantes en relación a los liposomas, los cuales fundamentan la base del objetivo de la presenta investigación.

Bases Teóricas

En el desarrollo de toda investigación, es necesario consultar documentos relacionados con la temática en estudio, permitiendo analizar, comprender e interpretar la realidad y así generar posibles soluciones. En tal sentido, se despliegan las bases teóricas constituidas por conocimientos expuestos en textos especializados que permiten el adecuado desarrollo de la investigación, siendo fundamentales para reforzar los conocimientos implícitamente ligados con el tema y sustentar dicha información.

Las bases teóricas, se presenta dividido en tres (3) grandes conjuntos para la mejor comprensión del contexto en el cual se está trabajando y la aplicabilidad de la teoría utilizada. En primer lugar se despliegan los conceptos y teoría relacionada con el concepto de Calidad, Gestión de Calidad y elaboración y desarrollo de un plan de la calidad, es decir, sus características, tipos y su construcción o modelos. La segunda parte está relacionada con los liposomas, esbozando de manera detallada la teoría que permita un entendimiento básico sobre este tipo de vesículas y la forma como es utilizada en la industria farmacéutica, sus tipos, su formación o manufactura y el esquema de sus requisitos de calidad; la tercera parte expone un resumen del campo de acción donde se desarrolla la aplicabilidad del estudio, es decir la industria farmacéutica, sus características y fundamentos.

Para Arias (2006) las bases teóricas, “implican un desarrollo amplio de los conceptos y proposiciones” (p. 106), que permitirán al investigador sustentar su estudio, adoptando un enfoque o punto de vista específico con el fin de lograr los objetivos esperados, dando respuesta a la interrogante surgida en el proceso investigativo.

La calidad.

La Calidad es una apreciación extremadamente analizada por numerosos autores, no solo en el ámbito de la calidad, el servicio, sino en áreas como la psicología y hasta la sociología. El famoso sociólogo Pierre Bourdieu, afirmaba que el gusto define nuestra percepción de la calidad de las cosas que nos rodean. En la actualidad la expresión calidad, es utilizada en todos los ámbitos sociales.

Utilizando las palabras de Alvarez, Alvarez y Bullón (2006), quienes definen esta expresión como "una característica intrínseca que acompaña al modo de gestionar la elaboración de un producto" (p. 1).

La norma ISO 9000:2005, define calidad como "el grado en que un conjunto de características inherentes satisface los requisitos" (p.7).

Cuatrecasas (2005), presenta una definición más orientada a la producción de calidad pues la define como:

> El conjunto de características que posee un producto o servicio obtenidos en un sistema productivo, así como su capacidad de satisfacción de los requerimientos del usuario. La calidad supone que el producto o servicio deberá cumplir con las funciones y especificaciones para lo que ha sido diseñado (p.19).

Como se puede inferir, todas las definiciones anteriores, son variadas, pero todas ellas implican en su definición que la calidad es la meta de proporcionar un producto o servicio que contenga un conjunto de propiedades o atributos de

excelencia, satisfaciendo necesidades implícitas bajo elevados estándares previamente definidos.

Así mismo, el Control de la Calidad, enfoque de la mejora de la calidad, es esencial y forma parte invaluable de las variables relacionadas a este tema, en base a esto, la misma se posesiona como una estrategia para asegurar el mejoramiento continuo de la calidad. Constituye un programa para asegurar la continua satisfacción de los clientes externos e internos mediante el desarrollo permanente de la calidad del producto y los servicios. Asimismo, según expone Mendietta (2004):

> El concepto involucra la orientación de la organización a la calidad manifestada en la calidad de sus productos, servicios, desarrollo del personal y contribución al bienestar general. La definición de una estrategia asegura que la organización está haciendo las cosas que debe hacer para lograr los objetivos. La definición del sistema determina si está haciendo estas cosas correctamente (p. 34).

La calidad de los procesos se mide por el grado de adecuación de estos a lograr la satisfacción de los clientes (internos o externos). Esto implica la definición de requerimientos del cliente o consumidor, los métodos de medición y estándares contra que comparar la calidad.

Gestión de la calidad.

Méndez (2004), señala que:

> La Gestión de Calidad es una filosofía adoptada por organizaciones que confían en el cambio orientado hacia el cliente y que persiguen mejoras continuas en los procesos diarios. Esto implica que el personal, también puede tomar decisiones. Los principios de la Gestión de Calidad son adoptados por las organizaciones para realzar la calidad de los productos y servicios, y de esta manera aumentar la eficiencia (p.15).

En lugar de realizar un esfuerzo en controlar la calidad, parece más interesante invertir estos recursos en una Gestión de Calidad adecuada a cada empresa. La inversión para la gestión de la calidad puede ser inadecuada tanto por su exceso, como por su defecto.

Así mismo, la obra citada señala que la Gestión de la Calidad puede aplicarse de muchas formas en función de la empresa. A continuación se enumeran los diferentes Sistemas de Gestión de Calidad que se están utilizando en la actualidad:

- Orientado al producto: inspección.
- Orientado al proceso: control estadístico del proceso (SPC).
- Orientado al sistema: Aseguramiento de la Calidad este es el caso de las normas ISO 9000, involucrando a todos los departamentos e incluso, a los proveedores.
- Orientado al desarrollo: Investigación y Desarrollo (I+D) encauzado a productos y procesos.

- Orientación hacía la excelencia empresarial: no se fija sólo en productos y procesos, sino también en la empresa y el entorno en el que se encuentra.

De acuerdo a lo contemplado por el Project Management Institute PMI (2013) “la Gestión de la Calidad del Proyecto incluye los procesos y actividades de la organización ejecutante que determinan responsabilidades, objetivos y políticas de calidad a fin de que el proyecto satisfaga las necesidades por la cuales fue emprendido” (p. 227). Por lo tanto, la gestión de calidad considera, en relación al objetivo planteado en esta investigación:

- Planificar la Gestión de la Calidad: Involucra el proceso por el cual se identifican los requisitos de calidad y/o normas para el proyecto y el producto, documentando la manera en que el proyecto demostrará el cumplimiento con los mismos. Incluye un Plan de Calidad.

- Aseguramiento de Calidad: Es el proceso que consiste en auditar los requisitos de calidad y los resultados de las medidas de control de calidad, para asegurar que se utilicen las normas de calidad apropiadas y las definiciones operacionales.

- Control de Calidad: Es el proceso por el que se monitorean y registran los resultados de la ejecución de actividades de control de calidad, a fin de evaluar el desempeño y recomendar los cambios que sean necesarios.

Los procesos de Planificación, Aseguramiento y Control de Calidad se interrelacionan entre sí, en la figura 1, se pueden observar las entradas y salidas de los tres procesos de la Gestión de la Calidad.

Figura 1 Procesos de la Gestión de la Calidad de Proyectos

Planificación de la Calidad	Aseguramiento de la Calidad	Control de Calidad
Entradas 1. Factores Ambientales de la Organización. 2. Procesos organizacionales. 3. Declaración de alcance del Proyecto. 4. Plan de Gerencia del proyecto. Técnicas y Herramientas 1.Análisis Costo Beneficios. 2. Benchmarking. 3. Diseño de Experimentos. 4. Costo de calidad. 5. Herramientas adicionales de planificación de calidad. Salidas: 1. Plan de Gerencia de Calidad. 2. Indicadores de Calidad. 3. Lista de Verificación. 4. Plan de mejoramiento de procesos. 5. Línea base de calidad. 6. Actualización del Plan de Gerencia del Proyecto.	Entradas 1. Plan de Gerencia de Calidad. 2. Indicadores de Calidad. 3. Plan de mejoramiento de procesos. 4. Información de la ejecución del trabajo. 5. Requerimientos de cambio aprobado. 6. Mediciones de Control de Calidad. 7. Requerimientos de cambio implementado. 8. Acciones correctivas implementadas. 9. Reparación de defectos implementados. 10. Acciones preventivas implementadas. Técnicas y Herramientas 1. Técnicas y Herramientas de la Planificación de la calidad. 2. Auditoria de Calidad. 3. Análisis de procesos. 4. Técnicas y herramientas de control de calidad. Salidas: 1. Requerimientos de cambio. 2. Acciones correctivas recomendadas. 3. Actualización de los procesos organizacionales. 4. Actualización del Plan de Gerencia del proyecto.	Entradas 1. Plan de Gerencia de Calidad. 2. Indicadores de Calidad. 3. Lista de Verificación. 4. Plan de mejoramiento de procesos. 5. Información de la ejecución del trabajo. 6. Requerimientos de cambio aprobado. 7. Entregables. Técnicas y Herramientas 1. Diagrama de Causa-Efecto. 2. Gráficos de control. 3. Diagrama de flujos. 4. Histogramas. 5. Diagrama de Pareto. 6. Gráficos de corrida. 7. Diagrama de correlación. 8. Muestreo estadístico. 9. inspección. 10. Revisión de defectos preparados. Salidas: 1. Mediciones de Control de Calidad. 2. Reparación de defectos validadas. 3. Actualización de la línea base de calidad. 4. Acciones correctivas recomendadas. 5. Acciones preventivas recomendadas. 6. Requisiciones de cambio. 7. Reparación de defectos recomendada. 8. Actualización de los procesos organizacionales. 9. Entregables validados. 10. Actualización del Plan de Gerencia del Proyecto.

Fuente: PMI, (2013).

Todo proyecto, organización o proceso deben ser dirigidos y controlados en forma sistemática y transparente, La gestión de calidad involucra 8 principios que son utilizados para conducir al logro y mejora de los objetivos. Según la Norma ISO 9000:2005:

1. Enfoque al Cliente. Debemos siempre comprender sus necesidades actuales y futuras, satisfacer sus requisitos y esforzarnos por exceder sus expectativas.
2. Liderazgo. Debemos crear y mantener un ambiente interno, en el cual el personal pueda llegar a involucrarse totalmente con el logro de los objetivos de la organización.
3. Los líderes de la organización deben aplicar las 3 bases del liderazgo (3 D's):
    - 1ª Base: Dirigir
    - 2ª Base: Delegar
    - 3ª Base: Desarrollar/Preparar
4. Participación del Personal. El total compromiso del personal permite que sus habilidades sean usadas para el beneficio de la organización.
5. Enfoque Basado en Procesos. Un resultado deseado se alcanza eficientemente cuando las actividades y los recursos relacionados se administran como un proceso.
6. Enfoque de Sistemas para la Gestión. Identificar, entender y gestionar los procesos interrelacionados como un sistema.
7. Mejora Continua. La mejora continua del desempeño global de la organización debería ser un objetivo permanente de ésta.
8. Enfoque Basado en Hechos para la Toma de Decisiones. Las decisiones eficaces se basan en hechos y datos para tomar dichas decisiones.
9. Relaciones de Beneficio Mutuo con el Proveedor. Una relación de beneficio mutuo aumenta la capacidad de ambos para crear valor.

En la figura dos (2) podemos observar los 8 principios actuales.

Figura 2. Principios Actuales de la Gestión de la Calidad

Fuente: Elaborado con datos aportados de la Norma ISO 9000:2005. (2015).

Sin embargo en el borrador técnico de la Norma ISO 9001:2015, estos conocidos 8 principios, pasan a ser solo siete (7), ya que el principio 4º "Enfoque basado en procesos" y el quinto (5º) "Enfoque de sistema para la gestión" se unirán en uno solo, ya que los resultados deseados se logran de manera más eficaz y eficiente cuando las actividades se gestionan como procesos interrelacionados que funcionan como un sistema coherente.

A continuación se exponen los siete (7) principios y su justificación, que según Gonzalez (2015) y el borrador técnico de la Norma ISO 9001:2015 (2015). Serán establecidos en el año en curso en la actualización en revisión.

Principio 1: Enfoque al cliente.

Descripción. La gestión de la calidad tiene entre sus objetivos satisfacer las necesidades de los clientes y esforzarse en superar las expectativas de los mismos.

Justificación. El éxito de una organización se alcanza cuando atrae y retiene la confianza de los clientes. Para esto hay que entender las necesidades presentes y futuras que puedan tener.

Principio 2: Liderazgo.

Descripción: Los dirigentes han de establecer las condiciones en que las personas de la organización van a participar en los logros de los objetivos de la empresa.

Justificación: Es necesario que la organización pueda alinear sus estrategias, políticas, procesos y recursos para conseguir sus objetivos.

Principio 3: Compromiso del personal.

Descripción: Es esencial que la organización cuente con personas competentes y comprometidas en la labor de mejorar la capacidad de crear de la organización.

Justificación: Para una administración eficaz y eficiente es necesaria la participación y respeto de todos los niveles de la organización. Facilitan esta tarea, la mejora de habilidades y los conocimientos entre otros aspectos.

Principio 4: Enfoque a procesos.

Descripción: Los resultados más consistentes se logran con mayor eficacia y eficiencia cuando se entienden las actividades y se gestionan como procesos interrelacionados y coherentes.

Justificación: El sistema de gestión de la calidad se compone de procesos interrelacionados. La comprensión de cómo se llegaron a los resultados permite optimizar el rendimiento de la organización.

Principio 5: Mejora continua.

Descripción: Las organizaciones exitosas cuentan con el enfoque en la mejora continua.

Justificación: La mejora es indispensable para mantener el rendimiento de una organización, reaccionar a los cambios internos y externos y crear nuevas oportunidades.

Principio 6: Toma de decisiones basada en la evidencia.

Descripción: Las decisiones basadas en el análisis y evaluación de los datos y la información son más propensas a producir los resultados deseados.

Justificación: La toma de decisiones puede ser un proceso complejo, y siempre implica cierto grado de incertidumbre. A menudo, implica múltiples tipos y fuentes de entradas, así como su interpretación, que puede en ocasiones ser subjetiva. Es importante entender las relaciones de causa y efecto y posibles consecuencias no deseadas. Hechos, pruebas y análisis de datos conducen a una mayor objetividad y confianza en las decisiones tomadas.

Principio 7: Gestión de las relaciones.

Descripción: Para el éxito sostenido, las organizaciones deben gestionar sus relaciones con las partes interesadas, como por ejemplo los proveedores.

Justificación: Las partes interesadas influyen en el desempeño de una organización. El éxito sostenido es más probable que sea logrado cuando una organización gestiona las relaciones con sus partes interesadas para optimizar su impacto en su desempeño. La gestión de las relaciones con la red de proveedores y socios es a menudo de una importancia crucial.

Adicionalmente la Norma ISO 10006:2003 “Sistemas de Gestión de la Calidad. Directrices para la gestión de calidad en proyectos”, señala que:

> Para alcanzar los objetivos de todo proyecto es necesario gestionar los procesos del proyecto dentro de un sistema de gestión de la calidad. El sistema de gestión de la calidad del proyecto debería estar alineado tanto como sea posible con el sistema de gestión de la calidad de la organización originaria (p. 5).

La Norma ISO 9000:2005 “Sistemas de Gestión de la Calidad – fundamentos y vocabulario”, define el Sistema de Gestión de la Calidad como:

> Aquella parte del sistema de gestión de la organización enfocada en el logro de resultados, en relación con los objetivos de la calidad, para satisfacer las necesidades, expectativas y requisitos de las partes interesadas según corresponda. Los objetivos de la calidad complementan otros objetivos de la organización tales como aquéllos relacionados con el

> crecimiento, recursos financieros, rentabilidad, el medio ambiente y la seguridad y salud ocupacional (p. 6).

Planificación de la calidad.

Corrales (2002) señala que:

> Una planificación propiamente dicha es toda actividad tendiente a asignar y distribuir los recursos para alcanzar un determinado objetivo, La planificación de un sistema productivo proporciona la información sobre qué fabricar, cómo y cuándo hacerlo. Consiste en hacer un plan base de producción según las previsiones de la demanda, es decir, determinar las cantidades a producir, durante un intervalo de tiempo establecido (p. 12).

El liderazgo en calidad requiere que los bienes, servicios y procesos internos satisfagan a los clientes. La planificación de la calidad es el proceso que asegura que estos bienes, servicios y procesos internos cumplen con las expectativas de los clientes. Así mismo Corrales (2002), señala que:

> La planificación de la calidad proporciona un enfoque participativo y estructurado para planificar nuevos productos, servicios y procesos. Involucra a los grupos con un papel significativo en el desarrollo y la entrega, de forma que participan conjuntamente como un equipo y no como una secuencia de expertos individuales (p. 14).

La planificación de la calidad no sustituye a otras actividades críticas involucradas en la planificación. Representa un marco dentro del cual otras actividades pueden llegar a ser incluso más efectivas. El proceso de planificación de la calidad se estructura en seis pasos:

1. Verificación del objetivo: un equipo de planificación ha de tener un objetivo, debe examinarlo y asegurarse de que está claramente definido.
2. Identificación de los clientes: además de los clientes finales, hay otros de quienes depende el éxito del esfuerzo realizado, incluyendo a muchos clientes internos.
3. Determinación de las necesidades de los clientes: el equipo de planificación de calidad tiene que ser capaz de distinguir entre las necesidades establecidas o expresadas por los clientes y las necesidades reales, que muchas veces no se manifiestan explícitamente.
4. Desarrollo del producto (bienes y servicios): basándose en una comprensión clara y detallada de las necesidades de los clientes, el equipo identifica lo que el producto requiere para satisfacerlas.
5. Desarrollo del proceso: un proceso capaz es aquél que satisface, prácticamente siempre, todas las características y objetivos del proceso y del producto.
6. Transferencia a las operaciones diarias: es un proceso ordenado y planificado que maximiza la eficacia de las operaciones y minimiza la aparición de problemas.

La estructura y participación en la planificación de la calidad puede parecer un aumento excesivo del tiempo necesario para la planificación pero en realidad reduce tiempo total necesario para llegar a la operación completa. Una vez que la organización aprende a planificar la calidad, el tiempo total transcurrido entre el concepto inicial y las operaciones efectivas son muchos menores.

Plan de la calidad.

La Norma ISO 10005:2005 (ISO, 2005) define el plan de la calidad como:

> Un documento que especifica cuáles procesos, procedimientos y recursos asociados se aplicarán, por quién y cuándo, para cumplir los requisitos de un proyecto, producto, proceso o contrato específico. Esos procedimientos generalmente incluyen aquellos que hacen referencia a los procesos de gestión de la calidad y a los procesos de realización del producto. Un plan de la calidad a menudo hace referencia a partes del manual de la calidad o a documentos de procedimiento. Un plan de la calidad generalmente es uno de los resultados de la planificación de la calidad (p. 3).

Igualmente la Norma ISO 10005:2005 orienta sobre los planes de calidad, ya sea en el contexto de un sistema de gestión de la calidad establecido o como una actividad de gestión independiente. En cualquier caso, los planes de calidad proporcionan un medio de relacionar requisitos específicos del proceso, producto, proyecto o contrato con los métodos y prácticas de trabajo que apoyan la realización del producto.

Dentro del objeto y campo de aplicación de la Norma ISO 10005:2005 “Sistemas de Gestión de la Calidad – directrices para los planes de la calidad” están:

- Proporciona directrices para el desarrollo, revisión, aceptación, aplicación y revisión de los planes de calidad. - Es aplicable para organizaciones que cuentan con un sistema de gestión de calidad

conforme con la ISO 9001, como aquellas organizaciones que no lo tienen.

- Es aplicable para planes de calidad de un proceso, cualquier categoría de producto (hardware, software, materiales procesados y servicios), proyecto o contrato, y a cualquier industria.
- Está enfocada principalmente en la realización del producto y no es una guía para la planificación organizacional del sistema de gestión de la calidad de la organización.
- Es un modelo de orientación. No está prevista para propósitos de certificación o registro.

De acuerdo a esta Norma, el Plan de la Calidad deberá señalar cómo se van a llevar a cabo las actividades mediante referencia a procedimientos documentados de la empresa, como planes de proyecto, instrucciones de trabajo, listas de verificación, aplicaciones informáticas, entre otras. En cuanto a las responsabilidades, la organización deberá acordar y definir las funciones, responsabilidades y obligaciones internas dentro de la empresa, así como con el cliente.

Análisis del modo y efectos de fallas (AMEF).

Para Escudero (2014) El Análisis del Modo y Efectos de Fallas (AMEF) “es un proceso sistemático para la identificación de las fallas potenciales del diseño de un producto o de un proceso antes de que éstas ocurran, con el propósito de eliminarlas o de minimizar el riesgo asociado a las mismas” (p. 1).

Es una metodología utilizada durante el desarrollo del producto y del proceso, para asegurar que se han considerado los problemas que potencialmente se puede presentar y que pueden afectar la calidad del producto y/o su desempeño.

En definitiva es un método dirigido a lograr el Aseguramiento de la Calidad, que mediante el análisis sistemático, contribuye a identificar y prevenir los modos de fallo, tanto de un producto como de un proceso, evaluando su gravedad, ocurrencia y detección, mediante los cuales, se calculará el Número de Prioridad de Riesgo, para priorizar las causas, sobre las cuales habrá que actuar para evitar que se presenten dichos modos de fallo. Según Rodriguez (2007) los siguientes términos, que aparecen en la definición anterior, son los llamados parámetros de evaluación del AMEF:

Gravedad del fallo o severidad (S).

Este índice está íntimamente relacionado con los efectos del modo de fallo. El índice de gravedad valora el nivel de las consecuencias sentidas por el cliente. Esta clasificación está basada únicamente en los efectos del fallo. El valor del índice crece en función de:

- La insatisfacción del cliente. Si se produce un gran descontento, el cliente no comprará más.
- La degradación de las prestaciones. La rapidez de aparición de la avería.
- El coste de la reparación.

Probabilidad de ocurrencia (O).

Se define como la probabilidad de que una causa específica se produzca y dé lugar al modo de fallo. El índice de la ocurrencia representa más bien un valor intuitivo más que un dato estadístico matemático, a no ser que se dispongan de datos

históricos de fiabilidad. Está íntimamente relacionado con la causa de fallo, y consiste en calcular la probabilidad de ocurrencia en una escala del 1 al 10.

Probabilidad de detección (D).

Indica la probabilidad de que la causa y/o modo de fallo, supuestamente aparecido, llegue al cliente. Se está definiendo la "no-detección", para que el índice de prioridad crezca de forma análoga al resto de índices a medida que aumenta el riesgo.

Número de prioridad de riesgo (NPR).

Es el producto de la probabilidad de ocurrencia, la gravedad, y la probabilidad de no detección, y debe ser calculado para todas las causas de fallo. Es usado con el fin de priorizar la causa potencial del fallo para posibles acciones correctoras:

$$NPR = S * O * D$$

El AMEF puede ser considerado como un método analítico estandarizado para detectar y eliminar problemas de forma sistemática y total, cuyos objetivos principales son:

- Reconocer y evaluar los modos de fallas potenciales y las causas asociadas con el diseño y manufactura de un producto.
- Determinar los efectos de las fallas potenciales en el desempeño del sistema.
- Identificar las acciones que podrán eliminar o reducir la oportunidad de que ocurra la falla potencial.

- Determinación de los sistemas de detección para los distintos modos de fallos y aseguramiento de los mismos a través de revisiones periódicas.
- Analizar la confiabilidad del sistema
- Documentar el proceso
- Satisfacción del cliente (interno y externo) mediante la mejora de la calidad del proceso o del diseño del producto.

Liposomas.

Los liposomas son un campo de estudio de la nano medicina, y esta pertenece al campo de la nanotecnología. (Chacon, 2012).

La nanotecnología.

La Nanotecnología, entendida como el diseño, control y manipulación de la materia en la escala nanométrica (Taniguchi, 1974, p. 5), constituye un campo multidisciplinario en el que un conjunto de ciencias y tecnologías construyen un nuevo enfoque de sus métodos y objetivos a partir de la posibilidad de tener un acceso nunca antes logrado a unidades estructurales mínimas materiales, como los átomos o moléculas. Todo esto supone una verdadera revolución en términos del establecimiento de un nuevo paradigma cuyos efectos tendrán implicancia en todos los ámbitos suponibles conforme avance su consolidación. En la actualidad es constante la interacción con la nanotecnología y a veces, es hasta ineludible de la cotidianidad de las personas, a través de la tecnología principalmente.

En resumen, se puede afirmar que la nanotecnología es el diseño, control y manipulación de materia a escala nanométricas y debido a su importancia y alcance, la misma constituye un campo multidisciplinario en el conjunto de las ciencias y tecnología.

El impacto de la nanotecnología en la vida moderna aún parece una historia de ciencia ficción. Fármacos que trabajan a nivel atómico, microchips capaces de realizar complejos análisis genéticos, generación de fuentes de energía inagotables, construcción de edificios con micro robots, combates de plagas y contaminación a escala molecular, son sólo algunos de los campos de investigación que se desarrollan con el uso de la nanotecnología, conocimiento que permite manipular la materia a escala nanométrica, es decir, átomo por átomo. Considerado por la comunidad científica internacional como uno de los más "innovadores y ambiciosos" proyectos de la ciencia moderna, la nanotecnología tiene su antecedente más remoto en un discurso pronunciado en diciembre de 1959 por el físico Richard Feynman, ganador del Premio Nobel, quien estableció las bases de un nuevo campo científico. La nanotecnología fomenta un modelo de colaboración interdisciplinario en campos como la llamada nanomedicina -aplicación de técnicas que permitan el diseño de fármacos a nivel molecular-, la nanobiología y el desarrollo de micro conductores.

Nano medicina.

“La Nano medicina comprende la aplicación de la nanotecnología a la medicina brindando la posibilidad de avanzar hacia diagnósticos y tratamientos mucho más precisos y específicos a través del trabajo a nivel subcelular y molecular” (Taniguchi, 1974). De esta manera, el enfoque nanomedicinal de un problema preexistente puede brindar una solución novedosa y asequible de modo relativamente sencillo. “Uno de los principales roles de la Nanomedicina, es el transporte direccionado de drogas en

el desarrollo de lo que se conoce como nano Sistemas de Entrega de Drogas (nano-SED)". (Chacon, 2012, p.3).

Utilizando nano-SED, se puede lograr el control espacio-temporal de la llegada del principio activo a las células blanco. Para lograr estos objetivos existen distintas nano estructuras que permiten lograrlo. Una de estas son los liposomas.

Según Annunziato (2014), los liposomas pertenecen al grupo de Sistema de liberación dirigida del campo de los nano fármacos (p. 1) y especifica que pertenecen a esta clasificación, precisamente porque son capaz de aportar un beneficio biofarmacéutico, farmacocinético o terapéutico a un fármaco, así mismo, es diferente del concepto tradicional de forma farmacéutica, como por ejemplo comprimido, capsulas, supositorios, etc.

Para que pueda ser considerado un sistema terapéutico nano sistémico, debe tener un tamaño entre 1-1000 nm, formados por al menos dos componentes, de los cuales uno es un principio activo o droga terapéutica, desarrollada para tratar, prevenir o diagnosticar enfermedades (Annunziato, 2014, p. 1).

Los liposomas.

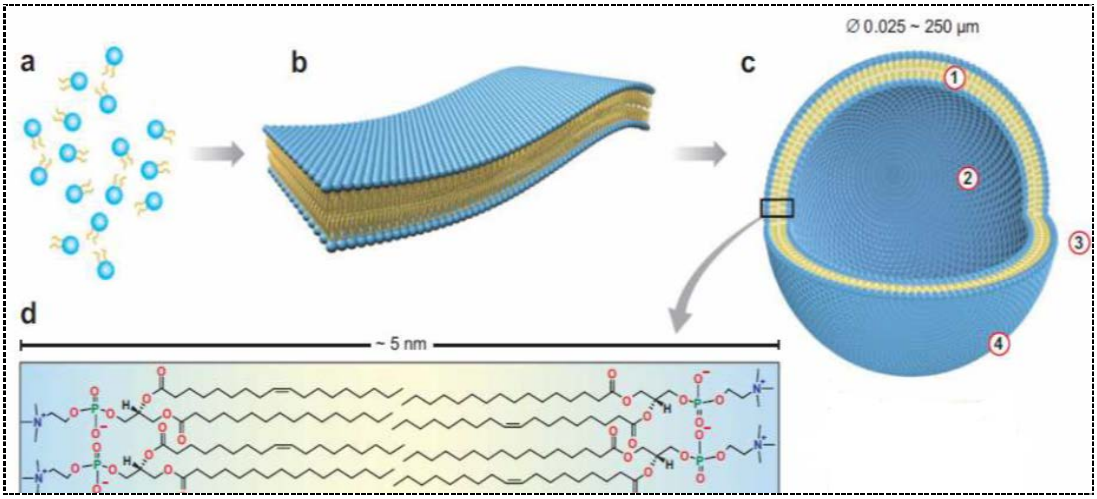
En 1965 Alex Bangham, descubrió como determinadas moléculas susceptibles de formar membranas, como los fosfolípidos, interaccionan con el agua para formar estructuras aisladas, que hoy en día llamamos liposomas.

Los liposomas, se pueden definir como "vesículas esféricas que contienen una o varias bicapas concéntricas de fosfolípidos, que encierran un número de compartimientos acuosos" (Chacon 2012, p. 1). Los fosfolípidos, como la

fosfatidicolina, son los componentes básicos de las membranas celulares humanas. Tienen la propiedad de adoptar espontáneamente la configuración en bicapas cuando se encuentran en un medio acuoso. Esta propiedad de los fosfolípidos se debe a que son moléculas anfipáticas, es decir, poseen un extremo polar o hidrofílico que se orienta hacia la fase acuosa y un extremo no polar o hidrofóbico que rechaza la fase acuosa y se orienta hacia el interior de la bicapa (Ball, 1995).

A través de la siguiente imagen (figura 3), se puede observar fosfolipidos (a), estos compuestos tiene la característica de formar una bicapa al interactuar con el agua (H2O) (b). En C podemos visualizar una vesícula formada, como resultado de agregar energía (agitación, ultrasonido, etc.) a una bicapa formada. De esta manera obtenemos un liposoma. La sección azul (denominada cabeza) es la sección hidrofílica, donde se encapsula la droga o principio activo soluble en agua, mientras que la sección amarilla (denominada cola) es la sección hidrofobica, para encapsular drogas no solubles en agua.

Figura 3: Detalle de la Formación de un Liposoma



Fuente: Tomado de Preparación, caracterización y evaluación ex vivo de una formulación nanoliposomal tópica antimicótica. Chacon. Caracas. 2012.

Ventajas y desventajas de los liposomas como nano sistema terapéuticos.

Según Annunziato (2014. p. 5), entre las ventajas y desventajas de este tipo de sistema terapéutico se encuentran:

Ventajas:

- Liberación controlada: efecto terapéutico prolongado
- Distribución del fármaco selectiva al órgano, tejido o célula.
- Protección frente a degradación
- Mejora de solubilidad
- Mejora del transporte / paso a través de mucosas
- Reducción de toxicidad
- Mejora de la eficacia

Desventajas

- Tecnología bajo patente: altos precios de licencias
- Coste de desarrollo de la tecnología: Inversión y tiempos largos
- Tecnologías exclusivas a producto o moléculas
- Indefinición regulatoria que dificulta la evaluación de las agencias del medicamento y su aprobación para comercialización.
- Rechazo o desconfianza a su uso desde estamentos sociales y médicos.

Clasificación de los liposomas.

Según Vance y Vance, (1996), los liposomas se pueden clasificar en función de su estructura y de su tamaño en:

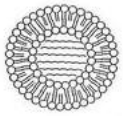
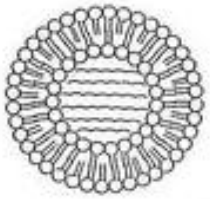
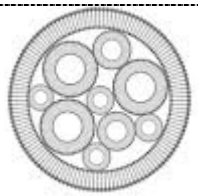
Según su estructura: se presentan dos variaciones

- Liposomas multilaminares grandes (MLV): Formados por más de una bicapa, dispuestas en formas concéntricas y separadas entre sí por amplios espacios acuosos. Los liposomas MLV, debido a su particular estructura se encuentran limitados al estudio físico de la organización de la bicapa ya que no son modelos biomiméticos.

- Liposomas unilaminares (LUV): Formados por una única bicapa, siendo por ello biomiméticos.

Según su tamaño: en la figura 4 se puede observar esta diferenciación:

Figura 4: Tipos de Liposomas por Tamaño

Unilamelares pequeños (SUV): Diámetro 20-80 nm	
Unilamelares Grandes (LUV): Diámetro 80-300 nm	
Multilaminares (MLV):400-3500 nm	
Multivesiculares (MVV): >3500 nm	

Fuente: Tomado de Preparación, caracterización y evaluación ex vivo de una formulación nanoliposomal tópica antimicótica. Chacon. Caracas. 2012.

Existe dentro de la familia de liposomas, una subdivisión, denominada liposomas ultra deformables (LUD), los cuales son el objeto de investigación primordial del presente estudio.

Liposomas ultra deformables (LUD).

Como se ha señalado hasta el momento, los liposomas son vesículas que se componen de moléculas anfipaticas, los fosfolipidos, que tienen una cabeza hidrofililca y una cola hidrofobica. Cuando se encuentran en medio acuoso se agrupan formando estructura de bicapa, que se asemejan a las membranas celulares, en donde las colas hidrofóbicas interactúan entre si y las cabezas hidrofilicas quedan expuesta al solvente. Cuando se les entrega una mínima energía, estas bicapas se cierran formando una estructura de vesícula que contiene un interior acuoso. Esto permite que en los liposomas se puedan incorporar drogas hidrofóbicas entre la membrana y drogas hidrofilicas en el interior acuoso, haciendo de los liposomas un vehículo de transporte de fármacos.

Según Altube y Otros (2013), expone sobre los LUD:

> Cuando a los liposomas convencionales se les adiciona un activador de borde, que es una molécula que se mueve libremente por la membrana lipidica y se sitúa en las zonas de mayor tensión, se reduce el modulo elástico de los mismo, haciéndolo del orden de la energía térmica ambiental, lo que permite que la bicapa fluctué espontáneamente a temperatura ambiente. Estos son los liposomas ultra deformables. (p.28)

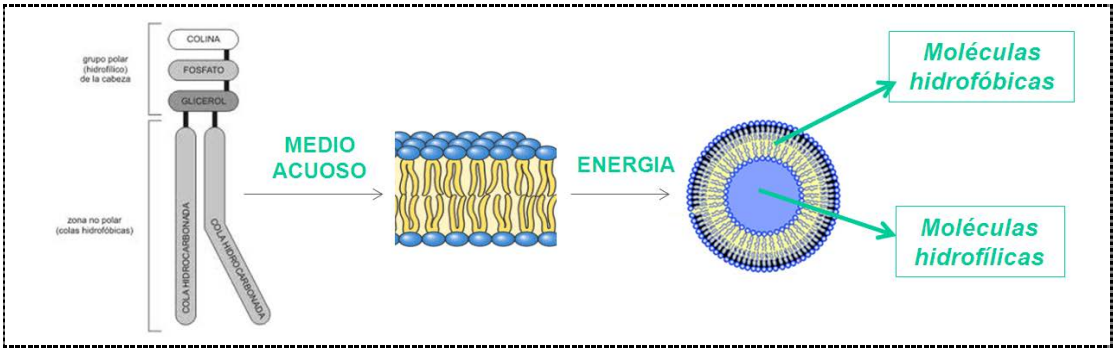
Según Chacon (2012). Afirma en relación a los liposomas ultra deformables:

> Los LUD son un nano-SED que se ha propuesto como efectivo para el acceso a las capas profundas de la epidermis viable, por debajo del extracto corneo (SC). Los LUD son vesículas capaces de experimentar gran deformación por unidad de área de las bicapas lipídica, a diferencia de los liposomas convencionales, cuyo módulo elástico es de magnitud mayor que los LUD. (p. 6).

Los activadores de borde pueden ser moléculas como los surfactantes por ejemplo colato de sodio o tween 80 (excipientes farmacéuticos). La proporción que tiene cada uno de los componentes que forma la estructura es indispensable para que los liposomas ultradeformbales se formen correctamente. La utilidad de los liposomas ultradeformables radica en su capacidad de deformación, lo que permite su penetración en la piel.

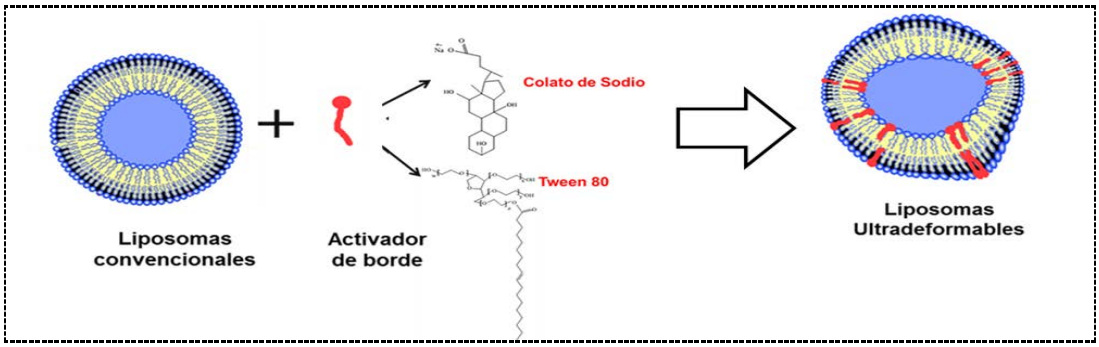
En las figuras 5 y 6 podemos diferenciar los liposomas convencionales de un liposoma ultradeformable.

Figura 5 Liposoma Convencional



Fuente: Tomado de Preparación, caracterización y evaluación ex vivo de una formulación nanoliposomal tópica antimicótica. Chacon. Caracas. 2012.

Figura 6 Liposoma Ultra Deformable



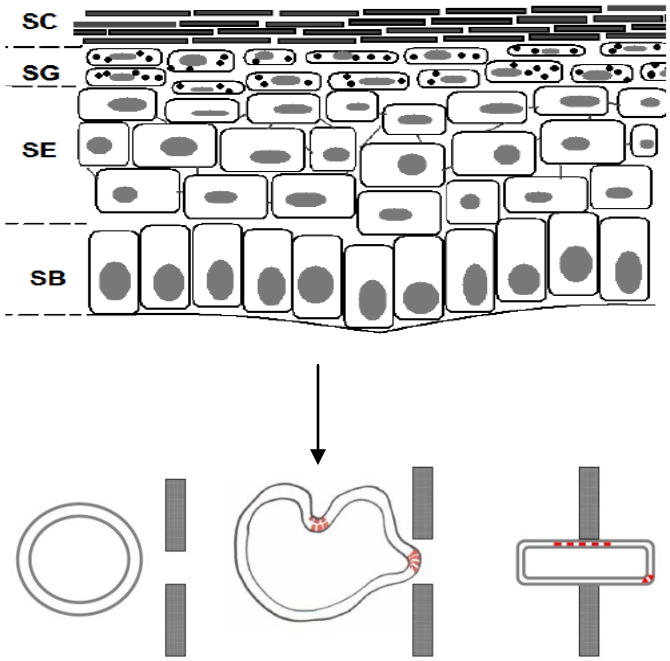
Fuente: Tomado de Preparación, caracterización y evaluación ex vivo de una formulación nanoliposomal tópica antimicótica. Chacon. Caracas. 2012.

La utilidad de los mismos es básica y primordialmente su capacidad de traspasar la dermis, ya que como expone Altube y Otros (2013):

> Los liposomas convencionales cuando se aplican sobre la piel, se fusionan y pierden su estructura quedando colapsados en la superficie, sin embargo los liposomas ultra deformables pueden penetrar los nano conductos que hay entra los clusters de corneocitos espontáneamente debido a su capacidad para deformarse y mantener su integridad ya que son impulsados por la fuerza que genere el gradiente de hidratación natural de la piel. (p. 7).

En la figura 7 podemos observar la capacidad de traspaso de la dermis de un LUD.

Figura 7 Deformación de un LUD



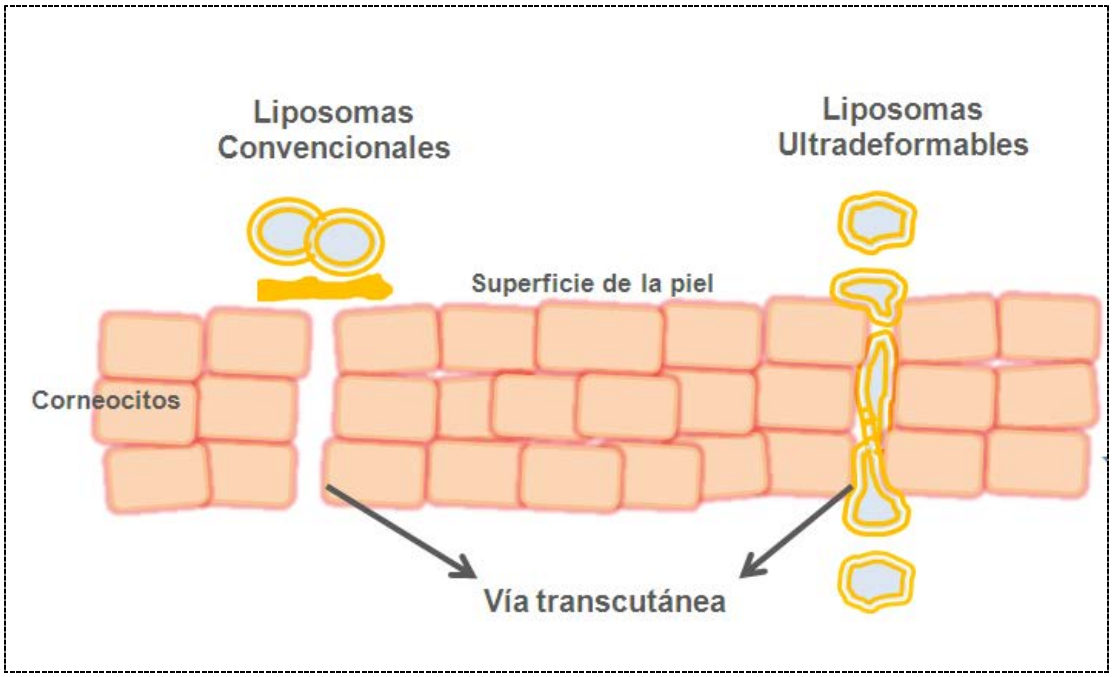
Estratos de la Dermis

SC	SG	SE	SB
Estrato Corneo	Estrato Granuloso	Estrato Espinal	Estrato Basal

Fuente: Tomado de Preparación, caracterización y evaluación ex vivo de una formulación nanoliposomal tópica antimicótica. Chacon. Caracas. 2012.

La utilidad de los LUD se ve reflejada en la figura 8, donde se puede observar como los liposomas convencionales debido a su estructura rígida no son de fácil acceso a través de los corneocitos de la dermis, mientras que los LUD pueden deformarse de tal forma que traspasen la piel en pro de su efectividad farmacológica.

Figura 8 LUD vs Liposomas Convencionales



Fuente: Tomado de Preparación, caracterización y evaluación ex vivo de una formulación nanoliposomal tópica antimicótica. Chacon. Caracas. 2012.

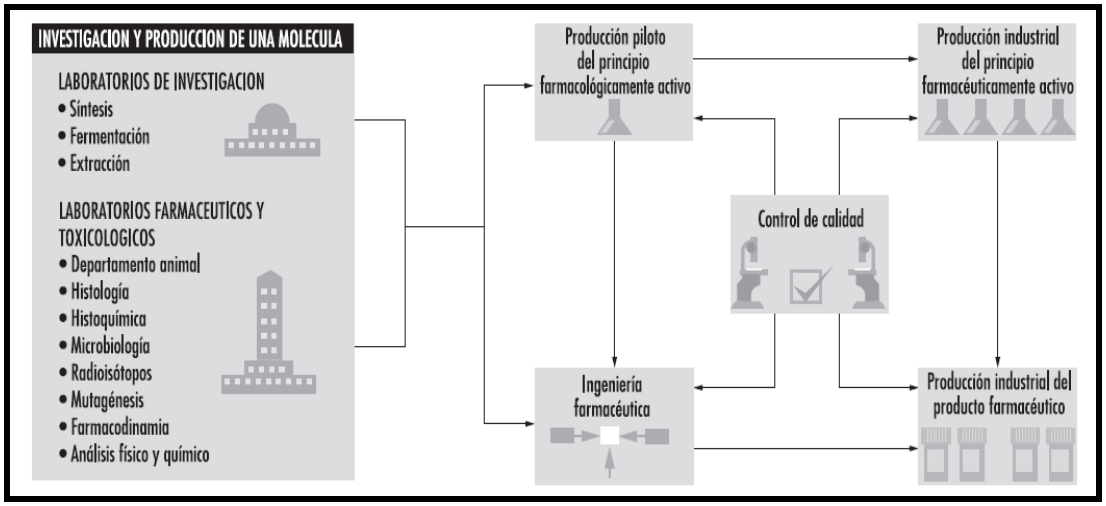
La industria farmacéutica.

Según la Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo: Industria Farmacéutica, Keith (2005):

> La industria farmacéutica es un importante elemento de los sistemas de asistencia sanitaria de todo el mundo; está constituida por numerosas organizaciones públicas y privadas dedicadas al descubrimiento, desarrollo, fabricación y comercialización de medicamentos para la salud humana y animal. Su fundamento es la investigación y desarrollo (I+D) de medicamentos para prevenir o tratar las diversas enfermedades y alteraciones (p. 1)

Los principios activos que se utilizan en los medicamentos presentan una gran variedad de actividades farmacológicas y propiedades toxicológicas. Los modernos avances científicos y tecnológicos aceleran el descubrimiento y desarrollo de productos farmacéuticos innovadores dotados de mejor actividad terapéutica y menos efectos secundarios. En este sentido los biólogos, químicos y farmacéuticos mejoran los beneficios de los fármacos aumentando la actividad y la especificidad.

Figura 9 Desarrollo de Fármacos en la Industria Farmacéutica



Fuente: Tomado de la Enciclopedia Industrial y de Seguridad. Industria Farmacéutica. 2005.

De la figura 9, podemos observar los múltiples procesos que involucra el desarrollo de un fármaco, además de ser un proceso largo y muy costoso, estimado según la Revista Periodismo Humano, en 300-600 millones de dólares (Sánchez, 2010). En el mismo artículo Sánchez expone que de las moléculas investigadas, una ínfima proporción llegará al mercado. A partir del momento en que la patente sea aceptada la compañía contará con 20 años de exclusividad en los que intentará recuperar el dinero invertido. Aún así, amortizar el gasto de desarrollo y producción de un nuevo medicamento es una tarea complicada por la intensa competitividad del mercado.

Este alto nivel de costos, obliga a las empresas a la innovación y el valor agregado de manera constante, adoptando nuevas tecnologías, abriendo sus mercados, asumiendo nuevos retos y certificaciones, que la hagan mantener o incrementar su posición en el mercado.

La Industria Químico - Farmacéutica está en la constante búsqueda de nuevos medicamentos, que mejoren la calidad de vida de los pacientes, que sean de mayor eficacia y de menores efectos secundarios. Los medicamentos nuevos pueden ser de dos tipos: las nuevas entidades moleculares o los conocidos como genéricos que son aquellos que ya tienen en el mercado equivalentes químicamente casi idénticos. Estos últimos son los que más proliferan porque son los más rentables. Por un lado, el riesgo es menor porque ya se tiene la referencia del consumo de otros fármacos parecidos y se colonizan mercados previamente establecidos. Por otro, la normativa que regula los ensayos clínicos es lo suficientemente permisiva como para que cualquier producto que demuestre ser mejor que un placebo, pueda ser comercializado. Según el artículo de Sánchez, en la Revista Periodismo Humano "la producción de estos medicamentos que no aportan nuevas funciones es la contribución más importante del sector farmacéutico: asciende a aproximadamente un 75% de los medicamentos aprobados anualmente". (Sánchez, 2010, p. 1).

La base de las investigaciones de Diseño y Desarrollo (I+D) de la industria está basada en los Principios Activos (API) o Principios Farmacológicos, pues en ellos radica la capacidad de cumplir con los requerimientos de salud prescritos en sus diversas formulaciones. Estos activos pueden clasificarse en dos grupos: productos naturales y fármacos sintéticos. Los primarios derivan de fuentes vegetales y animales, mientras que los segundos son producidos mediante técnicas microbiológicas y químicas. Los antibióticos, las hormonas esteroideas y peptídicas, las vitaminas, las enzimas, las prostaglandinas y las feromonas son productos naturales importantes.

La investigación científica se centra cada vez más en los fármacos sintéticos debido a los últimos avances en biología molecular, bioquímica, farmacología e informática. Durante la fabricación farmacéutica se combinan principios activos y materiales inertes para producir diferentes formas galénicas como por ejemplo

comprimidos, cápsulas, líquidos, polvos, cremas y pomadas. Los fármacos se pueden clasificar según su proceso de fabricación y los beneficios terapéuticos y se administran por vías (p. ej., vía oral, inyección, vía dérmica) y a dosis prescritas estrictamente.

En pro de facilitar el entendimiento de los procesos y conceptos relacionados con la industria farmacéutica se establece en el cuadro 1, una descripción de los términos más frecuentes en la fabricación industrial de este ramo.

Tabla 1

Conceptos Relacionados con la Fabricación Farmacéutica

Concepto	Descripción
Cuarentena	Condición durante la cual las materias primas, los materiales de envase y empaque, los productos semi-elaborados, los productos elaborados a granel y los productos terminados, se mantienen temporalmente con prohibición de su empleo, distribución y comercialización, hasta el informe de autorización o rechazo, según el caso.
Especialidades farmacéuticas publicitarias	Son fármacos, de venta en farmacias o en estos establecimientos, que no requieren la prescripción de un médico, farmacéutico o veterinario.
Excipientes	Componentes inertes que se combinan con principios activos para obtener una forma galénica. Pueden afectar a la velocidad de absorción, disolución, metabolismo y distribución en humanos y animales.
Productos de Diagnósticos	Son productos que ayudan a diagnosticar enfermedades y alteraciones en humanos y animales. Puede tratarse de productos químicos inorgánicos para examinar el tracto gastrointestinal, productos químicos orgánicos para visualizar el sistema circulatorio y el hígado, a compuestos radiactivos para medir las funciones de un sistema orgánico.
Farmacia	Ciencia que estudia el modo de preparar y dispensar fármacos para prevenir, diagnosticar o tratar enfermedades o alteraciones en humanos y animales.
Fármacos	Son sustancias dotadas de propiedades farmacológicas en humanos y animales. Se mezclan con otras sustancias, como los excipientes farmacéuticos, para obtener medicamentos. Los productos farmacéuticos de venta con receta son agentes biológicos y químicos para la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades y alteraciones de humanos y animales. Se dispensan por prescripción de un médico, farmacéutico o veterinario.

Fuente. Elaborado con datos aportados de la Enciclopedia Industrial y de Seguridad. Industria Farmacéutica. 2005.

Tabla 1 (continuación)

Conceptos Relacionados con la Fabricación Farmacéutica

Concepto	Descripción
Farmacocinética	Estudio de los procesos metabólicos relacionados con la absorción, distribución, biotransformación y eliminación de un fármaco en humanos y animales.
Farmacodinamia	Estudio de la acción de un fármaco en relación con su estructura química, su lugar de acción y sus consecuencias bioquímicas y fisiológicas en humanos y animales.
Principios Activos	Sustancias activas utilizadas para fabricar formas galénicas, procesar piensos animales medicados o preparar tratamientos recetados
Productos Biológicos	Vacunas bacterianas y virales, antígenas, antitoxinas y productos análogos, sueros, plasmas y otros productos hemoderivados para la protección o tratamiento terapéutico de humanos y animales

Fuente. Elaborado con datos aportados de la Enciclopedia Industrial y de Seguridad. Industria Farmacéutica. 2005.

Buenas prácticas de manufactura (BPM).

Las BPM constituyen el factor que asegura que los productos se elaboren en forma uniforme y controlada según los lineamientos de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos y conforme a las condiciones exigidas para la comercialización. Así mismo, son herramientas de control oficial en las actividades de auditoria. El estricto cumplimiento de ellas lleva sin duda al logro de la calidad en la elaboración de los insumos facilitando el acceso al comercio internacional. “El objetivo de las Buenas Prácticas de Fabricación, consiste en reducir el riesgo de contaminación de los productos durante la fabricación o elaboración, embalaje, almacenamiento y transporte” (Aguirre, 1996, p. 56).

Las BPM garantizan que las operaciones se realicen higiénicamente desde la llegada de la materia prima hasta obtener el producto terminado. Por tanto, todas aquellas empresas y personas que están involucradas en una cadena farmacéutica, no pueden ni deben ser ajenas a la implementación de las mismas. Estas prácticas son

exigidas por los clientes y el ejercicio permite mantener vigente a la empresa y asegurar el crecimiento en el mercado.

En este sentido, las BPM constituyen el factor tendiente para asegurar que los medicamentos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar y conforme a las condiciones establecidas para su comercialización. Para ello se exigen las siguientes características:

1. Definir y comprobar que los procesos para producir medicamentos tengan la calidad adecuada y cumplan con las especificaciones dadas.
2. Identificar los puntos críticos de los procesos de producción y todo cambio significativo que se haya introducido en los mismos.
3. Disponer de todos los medios necesarios incluyendo los siguientes: personal adecuadamente calificado y capacitado, instalaciones con infraestructura y espacios apropiados, equipos adecuados, materias primas, materiales, empaques y envases correctos, documentación con procedimientos e instrucciones aprobadas, personal, laboratorios y equipos adecuados para efectuar los controles de calidad, almacenamiento y transporte apropiados.

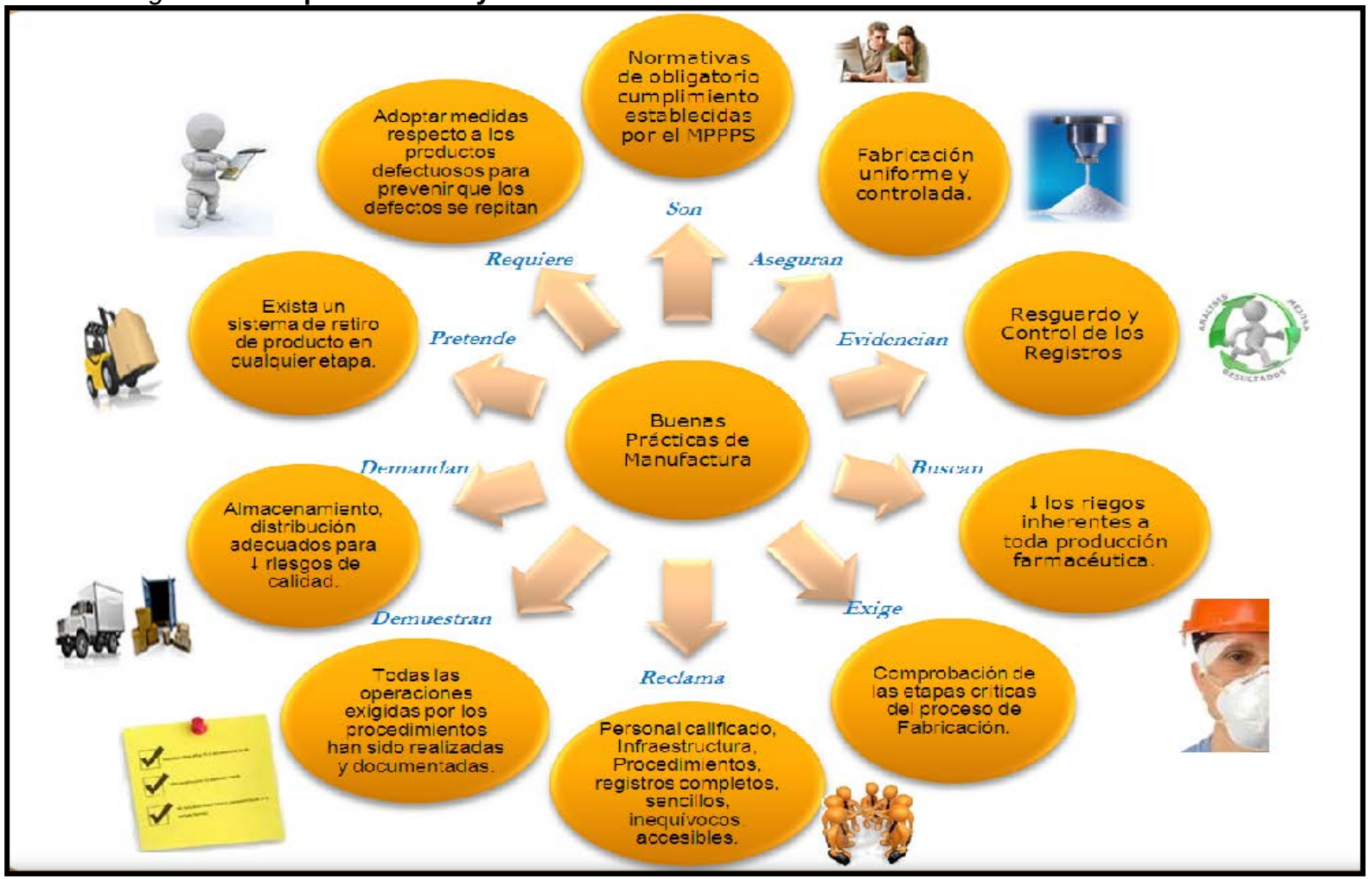
De allí que, según Oropeza (2001):

> La aplicación de Buenas Prácticas de Fabricación en cualquier tipo de productos para el consumo bien sea humano o animal, reduce significativamente el riesgo de originar infecciones e intoxicaciones a la población consumidora y contribuye a formar una imagen de calidad, reduciendo las posibilidades de pérdidas de producto al mantener un control preciso y continuo sobre las edificaciones, equipos, personal, materias primas y procesos (p. 13).

Las BPM están estructuradas en tres partes. La primera llamada "Administración de la Calidad en la Industria Farmacéutica: Filosofía y Elementos Esenciales" la cual esboza los conceptos generales de la garantía de calidad como también los componentes o subsistema de las BPM tales como higiene, comprobación, auto inspección, personal, instalación, equipos, materiales y documentación, la segunda parte "Buenas Prácticas en la Producción y el Control de la Calidad" provee el asesoramiento con respecto a las acciones que debe efectuar separadamente el personal de ambos departamentos para la ejecución de los principios generales de la garantía de la calidad y la tercera parte contiene dos pautas complementarias pero no taxativas, pues se prevé la inclusión de otras pautas en el futuro como por ejemplo, las referentes a productos biológicos, materiales para ensayos clínicos y comprobación.

En la figura 10 se esboza las características y requerimientos de un Sistema de gestión de Calidad (SGC) certificado con las Buenas Prácticas de Manufactura.

Figura 10. **Requerimientos y Características de las Buenas Prácticas de Manufactura**



Fuente: Elaborado con datos aportados por el Informe Técnico 32 de la OMS. CIPAM 1994.

Buenas prácticas de Laboratorio (BPL).

Según Figueras. (2006):

> En la década de 1960 surge en la industria farmacéutica norteamericana el concepto de Buenas Prácticas de Fabricación o Manufactura (BPF), a partir de varios incidentes relacionados con la fabricación de medicamentos, que culminaron en serios perjuicios, incluso la muerte de pacientes. Con él se establece un modo de "hacer bien" o "de forma correcta" todos los procesos relacionados con la fabricación de los medicamentos, de manera que se evite la posible afectación de la identidad, la seguridad y la eficacia de los productos, lo cual podría constituir un riesgo para la salud de la población (p.64).

Como parte de la guía elaborada para las BPF, surgió el concepto de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL). En un capítulo de la citada guía se establecían los elementos que un laboratorio debía asegurar a fin de lograr que los resultados de sus ensayos tuvieran una confiabilidad apropiada.

Según las Buenas Prácticas de Laboratorios para el Control de Medicamentos (1994). Las BPL son un conjunto de reglas, procedimientos operativos y prácticos adecuados para garantizar que los datos generados por los laboratorios de control de medicamentos sean confiables. Entre sus principios o partes de las Buenas Prácticas de Laboratorio tenemos:

1. Organización y personal
2. Instalaciones y locales
3. Documentación
4. Equipos e instrumentos

5. Materiales y reactivos
6. Muestras de ensayo y de referencia
7. Métodos de ensayo. Validación
8. Auto inspecciones y auditorías
9. Aseguramiento de la calidad de los ensayos

Requisitos básicos de las buenas prácticas de laboratorio.

Según las BPL, basadas en las BPM (CIPAM, 1994), establece:

1. Las normas o procedimientos como documentos básicos para establecer la calidad y evaluar la conformidad de los productos fabricados.
2. El muestreo, inspección y ensayo de los diferentes materiales se efectúa por personal adiestrado, con el empleo de los medios adecuados y sobre la base de normas y procedimientos.
3. Las muestras se toman por el personal de Control de la Calidad y según los métodos aprobados.
4. Los métodos de ensayo son validados.
5. Los registros se hacen de forma que expongan que las muestras requeridas, los procedimientos de inspección y ensayo se ejecutaron en realidad. Cualquier desviación será cuidadosamente registrada e investigada.
6. Los productos terminados cumplen con las especificaciones declaradas, están envasados y etiquetados correctamente.

7. La evaluación del producto incluye una revisión y evaluación de la documentación del proceso y la evaluación de las desviaciones.
8. Ningún lote de producto es liberado antes de ser certificado por el personal autorizado, de acuerdo con los requisitos especificados.

9. Las muestras de retención se conservan según procedimientos establecidos, manteniéndolas adecuadamente identificadas, en las condiciones de almacenamiento especificadas.
10. La Unidad de Control de la Calidad es independiente de la de Producción.
11. El personal de Control de la Calidad tendrá acceso a las áreas de producción con los fines procedentes.
12. Esta Unidad debe estar bajo la autoridad de una persona calificada y competente, y contará con uno o más laboratorios, con los recursos necesarios para garantizar que todas las decisiones de Control de la Calidad se ejecutan de forma fiable.

Medicamentos de liberación modificada.

Los medicamentos de liberación modificada son el resultado de una fuerte dinámica tecnológica. Estos medicamentos se basan en una formulación para el tratamiento de enfermedades a través de dosificaciones cómodas que faciliten el cumplimiento terapéutico. Coll (2007) expone que “todo medicamento complejo que sea más fácil de tomar y metabolizar de forma segura, con mayor comodidad y una relación coste/beneficio favorable, son aportes importantes de la aplicación de nuevas tecnologías farmacéuticas” (p. 96).

La tecnología que ofrece la liberación modificada incide en el ofrecimiento de soluciones señaladas, controlando la liberación de principios activos en el organismo y su desarrollo incluye la combinación de diferentes tecnologías para lograr nuevos sistemas de liberación y obtener de esta manera productos innovadores, adaptándose lógicamente a las demandas del mercado y de manera exclusiva.

Así mismo Coll (2007) afirma que en la actualidad existen 4 categorías principales de liberación modificada, las que incrementan la rapidez de la absorción y/o la biodisponibilidad, las de liberación programadas que permiten controlar la cantidad del principio activo absorbido en el tiempo manteniendo niveles plasmáticos adecuados y eficaces, las de liberación flash y orodispersables y por último la de enmascaramiento del sabor y olor del principio activo, que generalmente acompañan las formas de liberación flash y suspensiones.

Este tipo de tecnología forma parte del resultado de las actividades de Diseño y Desarrollo (I+D) de la industria, pues los recursos de investigación que permitan facilitar la capacidad de asimilación de los principios activos, la disminución de los efectos secundarios a través de la biodisponibilidad y por ultimo y no menos importantes la farmacovigilancia, son la base fundamental de este grupo de procesos, que permiten llevar al mercado insumos que satisfagan esas necesidades reales de la sociedad en relación a este tipo de manufactura, y por ende su importancia es inherente al éxito en el logro de sus objetivos en el campo de la investigación y desarrollo.

Bases Legales

Siendo las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) el primer peldaño legal de todo Sistema de Calidad en un Laboratorio Farmacéutico, su mantenimiento y cumplimiento debe ser el objetivo primordial a donde debe apuntar una empresa que desea mantener sus servicios y competitividad, bajo el marco legal correspondiente.

La Constitución de la Republica Bolivariana de Venezuela (CRBV, 2000) en su artículo 117 expone:

> Todas las personas tendrán derecho a disponer de bienes y servicios de calidad, así como a una información adecuada y no engañosa sobre el contenido y características de los productos y servicios que consumen, a la libertad de elección y a un trato equitativo y digno. La ley establecerá los mecanismos necesarios para garantizar esos derechos, las normas de control de calidad y cantidad de bienes y servicios, los procedimientos de defensa del público consumidor, el resarcimiento de los daños ocasionados y las sanciones correspondientes por la violación de estos derechos.

Por ende el cumplimiento de los requerimientos de calidad, que han sido establecidos para los insumos y formas dosificadas del ramo farmacéutico no está excluida de nuestra Constitución, y así mismo, han sido estipuladas reglamentaciones de obligatorio cumplimiento para este tipo de industrias, como las Buenas Prácticas de Manufactura, en base al informe 32 de la Organización Mundial para la Salud (OMS).

El mantenimiento de la certificación en BPM en la empresa no solamente la encaminara positivamente hacia los objetivos antes mencionados, sino que también la

encuadrara en el marco legal de las disposiciones vigentes; ya que la legislación venezolana estipula obligatoriedad de esta norma para este ramo industrial en la (Gaceta de la Republica Bolivariana de Venezuela N° 38.009) de fecha Agosto, 17, 2004, Resolución por la cual se adopta el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para la fabricación de productos farmacéuticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Así mismo nuestra Legislación en la Ley de Medicamentos (2006), señala:

> En el Título II, Capítulo III, artículo 21, "El Ministerio de Salud y Desarrollo Social exigirá el establecimiento de un Sistema de Aseguramiento que garantice la calidad de los medicamentos, ya sean nacionales o importados, en sus etapas de fabricación, distribución, tenencia, dispensación y expendio en todo el territorio nacional" (p. 6).

> En el Título IV, Capítulo I, artículo 49, establece que "para la instalación y funcionamiento de laboratorios farmacéuticos, éstos deberán basar su actividad en procedimientos técnicos -científicos comprobados de acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura de la Industria Farmacéutica, disponer de equipo humano técnico, instalaciones físicas, maquinarias, instrumental y tecnologías apropiadas, así como un laboratorio de Control de Calidad que permita una correcta elaboración de los medicamentos" (p. 11).

> En el Capítulo II, artículo 64, establece que "El Ministerio de Salud y Desarrollo Social realizará inspecciones periódicas a los establecimientos farmacéuticos, a los fines de garantizar el fiel cumplimiento de la normativa vigente" (p. 14).

Debido a lo anteriormente expuesto, el cumplimiento de las BPM es esencial para la legalidad y el compromiso de la calidad de todo insumo y desarrollo farmacéutico. Esto trae a colación que el diseño que se presenta en este trabajo, no desatiende las especificaciones expuestas por el ente regulatorio, pues todo desarrollo de un fármaco debe cumplir con los requisitos establecidos en el marco legal venezolano.

Incluso la norma ISO 9001:2008 en su clausula 7.2.1 determinación de los requisitos relacionados con el producto párrafo b, estipula: “La organización debe determinar los requisitos legales y reglamentarios aplicables al producto” (2008, p. 8). Aquí la norma obliga a tomar en cuenta el marco legal, para luego en la clausula 7.2.2. Revisión de los requisitos relacionados con el producto, párrafo c, exige al cumplimiento estipulando: “la organización tiene la capacidad para cumplir con los requisitos definidos” (2008, p. 9).

En la legislación venezolana no hay especificaciones o reglamentaciones en relación a los liposomas, sin embargo, entran dentro del rubro de medicamento Farmaceutico, al ser registrado como tal ante las autoridades, por ende su marco legal, se basa en el informe 32 de la OMS para la Republica Bolivariana de Venezuela.

III. MARCO METODOLÓGICO

Sabino (2007), en relación al Marco Metodológico, donde se describen en forma clara y concisa, los pasos que deben darse para realizar la investigación. Explica que en esta sección:

> Se expone el "cómo" hacer para dar respuesta a la pregunta de investigación planteada y cumplir con los objetivos del estudio, identificando el tipo de investigación, el diseño de investigación, su población y muestra, la estructura de trabajo vinculada a los entregables específicos del estudio, los métodos de recolección, procesamiento y análisis de datos y las consideraciones éticas de la investigación (p. 113).

Tipo y Diseño de la Investigación

A continuación, se describe de manera detallada el enfoque de investigación utilizado para dar respuesta a la formulación del problema planteado en este estudio.

La presente investigación está orientada a desarrollar la propuesta de un Plan para satisfacer la necesidad de implementar el Sistema de Aseguramiento de Calidad en un laboratorio de nanomedicina, en el área de Investigación y Desarrollo de una empresa farmacéutica, permitiendo determinar las condiciones apropiadas de calidad para el arranque de las actividades. Desde este enfoque, el estudio se enmarcó como investigación aplicada, pues se enfoca en resolver un problema.

De igual manera, inherente al objetivo de la presente investigación, se enmarca la misma dentro de una investigación proyectiva. Esta afirmación se sustenta según Barrera (2006), quien enmarca este tipo de investigación como la que:

> Intenta proponer soluciones a una situación determinada a partir de un proceso previo de indagación. Implica explorar, describir, explicar y proponer alternativas de cambio, más no necesariamente ejecutar la propuesta. El término proyectivo está referido a proyecto en cuanto a propuesta; sin embargo, a este proyecto o propuesta el investigador puede llegar mediante vías diferentes, las cuales involucran procesos, enfoques, métodos y técnicas propias: la perspectiva, la prospectiva y la planificación holística (p. 117).

De igual forma, el presente estudio se apoya en una investigación descriptiva debido a que se diagnóstica una situación actual para establecer los lineamientos necesarios que determinen el cumplimiento del objetivo planteado

Al respecto Tamayo y Tamayo (2001), expresa que una investigación descriptiva es cuando:

> Interpreta lo que es, comprende la descripción, registro, análisis e interpretación de la naturaleza actual, y a la composición o proceso de los fenómenos. En el enfoque se hacen conclusiones dominantes sobre una persona, grupo o cosa que conduce o funciona en el presente (p.72).

Por otro lado, de acuerdo con la propuesta de Yáber y Valarino (2010) con respecto a la clasificación para investigaciones de Postgrado en Gerencia, específicamente en la disciplina de Gestión de Empresas, relacionadas con su propósito y, al tipo de problema que abordan, esta investigación se clasifica en la tipología: investigación y desarrollo, ya que:

> Tiene como propósito indagar sobre necesidades del ambiente interno o externo de una organización, para luego desarrollar un producto o servicio que pueda aplicarse en la organización o dirección de una empresa o de un mercado. El problema se formula como un enunciado interrogativo que relaciona el producto o servicio a desarrollar y la necesidad por atender (p. 9).

De acuerdo con los basamentos teóricos antes expuesto, se conduce a catalogar esta investigación de tipo proyectiva, descriptiva y de investigación y desarrollo, ya que la misma está relacionada con el diseño de un plan para la implementación del Sistema de Aseguramiento de la Calidad para la investigación y desarrollo de liposomas, basándose en la Norma ISO 10005:2005 así también, alineadas con las políticas y estrategias de la Organización respecto a la calidad y los marcos normativos legales aplicables.

Con relación al diseño de la investigación Arias (2006) lo define como: “La estrategia general que adopta el investigador para responder al problema planteado” (p. 26). En este sentido, la estrategia utilizada, conforme con el tipo de investigación definida anteriormente, corresponde a una modalidad mixta de investigación documental e investigación o estudio de campo.

En el caso de la investigación documental, Arias (2006) lo plantea como un:

> Proceso basado en la búsqueda, recuperación, análisis, crítica e interpretación de datos secundarios, es decir, los obtenidos y registrados por otros investigadores en fuentes documentales: impresas, audiovisuales o electrónicas. Como en toda investigación, el propósito de este diseño es el aporte de nuevos conocimientos (p. 27).

En la investigación documental, se utiliza el análisis de documentos para revisar los diferentes conceptos, términos, políticas, objetivos, lineamientos, códigos y normas relacionadas y aplicables a la misma, y que conformaron el fundamento teórico de la propuesta, tales como: calidad, control de calidad, aseguramiento de la calidad, políticas y objetivos de calidad, plan de la calidad, entre otros; además se recopila información relevante sobre la organización y las características de su sistema de calidad.

La modalidad que presenta la siguiente investigación se encuentra enmarcada en un estudio de campo, ya que presenta el diseño de un plan de la calidad para la implementación del sistema de aseguramiento de la calidad en un laboratorio de liposomas y esto se basa en que para efectos de realizar el diagnóstico y los análisis respectivos, se recolecta la información directamente del personal que interviene en los lineamientos del SGC, así como de los propios procesos, tanto productivos, de investigación y desarrollo, así como de calidad de la organización. Bajo este criterio la Universidad Nacional Abierta (2001), define que una investigación de campo es "cuando la estrategia que cumple el investigador se basa en métodos que permiten recoger los datos de forma directa de la realidad donde se presenta" (p. 57). Así mismo, Arias (2006) expone que "La investigación de campo, al igual que la documental, se puede realizar a nivel exploratorio, descriptivo y explicativo". (p.31)

De igual manera, se utiliza el análisis documental para describir los diferentes elementos que conforman el Plan de la Calidad propuesto para el establecer el Sistema de Aseguramiento de la Calidad, de acuerdo con las directrices establecidas en la Norma ISO 10005:2005 "Sistema de Gestión de la Calidad – Directrices para los Planes de la calidad", así como las normativas internas de calidad de la organización y el marco legal.

Por otro lado, para alcanzar tanto el objetivo general como los específicos, se clasifica el diseño de la presente investigación como no experimental, de campo, transeccional y descriptiva, ya que los datos en gran parte se obtuvieron de la observación directa, tal cual como son, sin influir en ninguna de sus variables (no experimentales), igualmente se obtendrán en un momento dado de tiempo, bajo ciertas condiciones específicas lo que hace que sea transversal y descriptivo, debido a que persigue diagnosticar la situación en sus detalles, analizando todos los elementos que intervienen en el proceso.

La investigación no experimental transeccional se caracteriza porque "recolecta datos en un solo momento, en un tiempo único, donde su propósito es describir variables y analizar su incidencia e interrelación en un momento dado" (Hernández, Fernández y Baptista, 2007; p. 270).

En este orden de ideas y complementando lo antes expuesto, un diseño de investigación de campo, es según la UPEL (2010) "…el análisis sistemático de problemas con el propósito de describirlos, explicar sus causas y efectos, entender su naturaleza y factores o predecir su ocurrencia. Los datos de interés son recogidos en forma directa de la realidad" (p.5); en cambio para Arias (2006) la investigación de campo es:

> La recolección de datos directamente de los sujetos investigados, o de la realidad donde ocurren los hechos (datos primarios), sin manipular o controlar variable alguna, es decir, el investigador obtiene la información pero no altera las condiciones existentes. De allí su carácter de investigación no experimental (p. 31).

Para Hernández, Fernández y Baptista (2007) no experimental, se refiere a que "…no se manipularan las variables, sólo se observarán los fenómenos tal como son" (p. 205). Adicionalmente, como la investigación planteada se lleva a cabo en un momento determinado, en un tiempo único, se caracteriza como de tipo transeccional descriptivo, tal y como lo detalla Balestrini (2006, p. 133).

Toda la información en su mayor parte se obtiene de fuentes primarias, es decir recabada directamente de la realidad, mediante entrevistas y observación directa en la organización.

Población y muestra.

Población.

Arias (2006) denomina población al "Conjunto finito o infinito de elementos con características comunes para los cuales serán extensivas las conclusiones de la investigación. Ésta queda delimitada por el problema y por los objetivos del estudio" (p. 81). Por otro lado, Tamayo y Tamayo (2007) define la población como "la totalidad del fenómeno de estudio, en donde las unidades de la población poseen una característica común, cuyo estudio da origen a los datos de la investigación" (p. 96). Por su parte, Morales (2007) plantea que: "la población o universo se refiere al conjunto de elementos o unidades para el cual serán válidas las conclusiones que se obtengan (personas, instituciones o cosas) a los cuales se refiere la investigación" (p. 17).

Según Hurtado (2006), la población es "la totalidad del fenómeno a estudiar en donde las unidades poseen una característica común la cual se estudia y da origen a los datos de la investigación" (p.114). Así mismo, de acuerdo a Hernández y

Rodríguez (2007), “la muestra es un subconjunto de la población o sea, un grupo de individuos, objetos o acontecimientos, tomados por una población” (p. 22). En virtud de la presente investigación, la muestra objeto de estudio en base a la población, estará representada por todas las personas, recursos y procesos que están involucrados en la investigación y desarrollo de liposomas de la organización.

En tal sentido, la población objeto de este estudio, estará conformada por los documentos relacionados con la organización y el proyecto de I&D liposomal, tales como: planos de instalaciones, laboratorios, oficinas, documentos relacionados con la manufactura, investigación y regulaciones vigentes.

Muestra.

Con respecto a la muestra, Arias (2006) la concibe como “el subconjunto representativo y finito que se extrae de la población accesible” (p. 83). Arias (2006) además destaca, “que cuando por diversas razones resulta imposible abarcar la totalidad de los elementos que conforman la población accesible, se recurre a la selección de una muestra” (p. 83). En la presente investigación la muestra correspondió exactamente con la población descrita en la sección anterior, debido a que es posible abarcar la totalidad de los elementos que conforman la población accesible.

Se considerará muestras de tipo no probabilísticas o dirigidas, pues la elección de los elementos no dependerá del azar o probabilidad, sino de las características de la investigación y del criterio del investigador.

Técnicas e instrumentos para la recolección de datos.

Con el fin de recopilar la mayor información necesaria y conseguir datos de carácter preciso y de fácil compresión, arrojando bases para establecer el diseño del proyecto, con la aplicación de las herramientas se obtiene la visualización de la situación actual. Las técnicas y herramientas que se utilizaran, permitieran la recolección de información requerida para obtener una mejor visualización de la situación actual de la empresa.

Como los datos son de vital importancia para el desarrollo del estudio y obtención de los resultados, a través de ellos se toman decisiones, es necesario utilizar las técnicas y herramientas, como se detallan a continuación. En líneas generales las técnicas son una ayuda o elementos que el investigador adopta para la recolección de datos, con el fin de facilitar la medición de los mismos.

En base a lo anterior la técnica, según Sabino (2007) es "aquella que se realiza para la recolección de datos que emplea el investigador para acercarse a fenómenos y extraer información de ellos" (p.73). En efecto, las técnicas de investigación se encuentran basadas en el uso de métodos de encuesta que recogen los datos de forma directa de la realidad donde se presentan, llamados de primera mano o primario.

Por su parte, Arias (2006) refiriéndose a las técnicas e instrumentos de recolección de datos señala que "…es cualquier recurso, dispositivo o formato (en papel o digital), que se utiliza para obtener, registrar o almacenar información" (p. 69).

Para la presente investigación, se empleará la observación directa, la cual, según Sabino (2007), "es una técnica que consiste en recopilar información basada en el comportamiento del individuo, objeto, unidad o acontecimiento a estudiar en el

momento en el que se está desarrollando la acción o comportamiento" (p. 77). Por ello, la interacción entre el investigador y la población en su ambiente natural es indispensable para obtener datos veraces.

En definitiva, la observación es la investigación de los procesos documentados que se desarrolla en la empresa con la finalidad de recoger datos precisos que permiten analizar y comparar la situación actual. Según Arias (2004), "es aquella en la cual el investigador presta atención y busca datos mediante su propia indagación" (p. 52). En la técnica de observación directa los datos y elementos de juicio se recogerán directamente en el sitio.

De igual manera, y respaldando lo anterior, en relación a las técnicas e instrumentos de recolección de datos, Balestrini (2006) indica que se debe:

> Señalar y precisar, de manera clara y desde la perspectiva metodológica, cuáles son aquellos métodos instrumentales y técnicas de recolección de información, considerando las particularidades y límites de cada uno de éstos, más apropiados, atendiendo a las interrogantes planteadas en la investigación y a las características del hecho estudiado, que en su conjunto nos permitirán obtener y recopilar los datos que estamos buscando (p. 132).

Partiendo de estas definiciones y teniendo presente la naturaleza de este estudio, han sido seleccionadas las siguientes técnicas, con sus respectivos instrumentos, para la recolección de los datos: en primer lugar, la observación directa participativa, para la cual se utilizarán como instrumentos: la lista de chequeo o verificación, computadoras, cámara fotográfica, el grabador, memorias extraíbles, libretas de anotaciones, y otras herramientas informáticas como tablas, cuadros y planillas en formatos Word y Excel; en segundo lugar, la técnica de observación bibliográfica a

través de la revisión de libros, investigación en la Web, Trabajos Especiales de Grado, normas internas de calidad de la organización y Normas ISO; por último, también fue usada la técnica de entrevista focalizada en el problema de estudio basada en conversaciones o diálogos con los investigadores y desarrolladores de los liposomas.. Esto permite profundizar sobre el tema de estudio a partir de algunas orientaciones básicas y obtener la información requerida.

Méndez (2004) destaca que la observación directa "es el proceso mediante el cual se perciben deliberadamente ciertos rasgos existentes en la realidad por medio de un esquema conceptual previo y con base en ciertos propósitos definidos generalmente por una conjetura que se quiere investigar" (p. 99). Por su parte, Arias (2006) indica que es "una técnica que consiste en visualizar o captar mediante la vista, en forma sistemática, cualquier hecho, fenómeno o situación que se produzca en la naturaleza o en la sociedad, en función de unos objetivos de investigación preestablecidos" (p.69).

Con relación a la observación participante, Arias (2006) lo destaca como, el caso, en el que "el investigador pasa a formar parte de la comunidad o medio donde se desarrolla el estudio" (p. 70).

La razón de establecer una observación directa participativa se fundamenta en que para lograr los objetivos planteados en el estudio, se requirió el empleo de esta técnica, pues debió buscar involucrarse y/o integrarse con el equipo de investigación de liposomas, para permitir de esta manera la recopilación sistemática de la información relacionada con los elementos característicos de la I&D, lineamientos, necesidades, políticas y objetivos de calidad. De igual forma, se debió realizar observaciones sistemáticas y lecturas de textos, normas, guías u otros documentos escritos actualizados y recientes que trataran sobre el tema de la nanomedicina y que resultaran de interés para la investigación.

Análisis de datos.

Los datos obtenidos, serán clasificados, organizados, registrados, codificados y tabulados, utilizando para ello las técnicas lógicas del análisis de contenido o cualitativo (análisis, síntesis, inducción y deducción), esto permitirá resumir las observaciones llevadas a cabo de forma tal que proporcionarían a las respuestas a las interrogantes de la investigación, lo cual se logrará mediante la descripción y observación de actividades que conducen al desarrollo del plan para la Implementación del sistema de aseguramiento de la Calidad, objetivo de la presente investigación.

En este orden de ideas, Méndez (2004), define el análisis como “el proceso de conocimiento que se inicia por la identificación de cada una de las partes que caracterizan una realidad” (p. 131) y la síntesis como “el proceso que procede de lo simple a lo complejo, de la causa a los efectos, de la parte al todo, de los principios a las consecuencias” (p. 132).

Las herramientas utilizadas para clasificar, organizar, registrar, codificar y tabular los datos manejados en la investigación fueron: tablas, cuadros, planillas y documentos varios elaborados en archivos electrónicos como Excel y Word.

La información recopilada será analizada e interrelacionada a fin de identificar los criterios de satisfacción, estándares, responsables y acciones que pasaran a formar parte del Plan de la Calidad para la Implementación del Sistema de Aseguramiento de la Calidad para un laboratorio de liposomas. El análisis de contenido o cualitativo de la información que será recabada de las fuentes permitirá al investigador revisarla, relacionarla e interpretarla de manera adecuada, para llegar a las conclusiones pertinentes respecto al problema planteado.

Con respecto al propósito del análisis de los datos, Balestrini (2006) destaca que el mismo “implica el establecimiento de categorías, la ordenación y manipulación de los datos para resumirlos y poder sacar algunos resultados en función de las interrogantes de la investigación” (p.169).

En cuanto al análisis de contenido, Balestrini (2006) lo plantea como una estrategia en donde los “datos, según sus partes constitutivas, se clasifican, agrupándolos, dividiéndolos y subdividiéndolos atendiendo a sus características y posibilidades, para posteriormente reunirlos y establecer la relación que existe entre ellos; a fin de dar respuestas a las preguntas de la investigación” (p. 170). Por su parte, Arias (2006) lo refiere como “la técnica dirigida a la cuantificación y clasificación de las ideas de un texto, mediante categorías preestablecidas” (p. 77). En este orden de ideas, el análisis de contenido o cualitativo se refiere al tratamiento que se le va a dar a la información recabada de las fuentes, tanto primarias como secundarias, lo cual permitirá revisarla, relacionarla e interpretarla adecuadamente para llegar a las conclusiones pertinentes respecto al problema planteado.

Metodología.

A continuación, se presenta la metodología utilizada en el desarrollo de la investigación, que condujo, por una parte, a la consecución de cada uno de los objetivos planteados en la misma y por la otra, al diseño de la propuesta del Plan para la implementación del Sistema de Aseguramiento de Calidad en el área de I&D de productos liposomados.

Fase I. Definición.

Se definió el área a ser estudiada, lo que determinó el planteamiento del problema y la justificación de la investigación. Esto llevó al desarrollo del alcance y los objetivos de la investigación.

Fase II. Revisión de la bibliografía.

Durante esta fase se realizaron las investigaciones y revisiones bibliográficas a través de: libros de texto, trabajos de investigación relacionados con la materia de calidad, investigaciones sobre la investigación y tecnología de los liposomas, principalmente los ultra deformables, artículos de internet, normativas internas de calidad de la organización, las Normas ISO, las Normas ICH, para desarrollar el antecedente de la investigación y las bases teóricas que sustentan este estudio, a fin de determinar el enfoque de la investigación para dar respuesta al planteamiento inicial. Se seleccionó para el estudio un tipo de investigación aplicada, proyectiva, de investigación y desarrollo. Se establece el diseño de cómo se va a realizar la investigación: documental y de campo, no experimental, transeccional descriptiva, apoyándose en el análisis documental para describir los elementos y directrices de las Normas ISO 10005:2005 y las Buenas Prácticas de Manufactura.

Fase III. Conceptualización.

Se revisaron una serie de elementos conceptuales, tomados de las fuentes mencionadas en la etapa II, que sirven de base para la indagación y desarrollo del tema seleccionado; así como todos los contenidos teóricos necesarios para el desarrollo de la investigación.

Fase IV. Análisis de datos.

En esta fase se describen las distintas operaciones a las que fueron sometidos los datos obtenidos de acuerdo a la investigación realizada; lo cual se desarrolla en relación a las directrices de la Norma ISO 10005:2005 y de las investigaciones sobre liposomas.

Fase V. Planteamiento de la propuesta.

De acuerdo al análisis realizado se procede al planteamiento de la propuesta del plan para dar respuesta al estudio en cuestión. En cuanto al diseño del plan de la calidad, se utilizará como documento de orientación la Norma Internacional ISO 10005:2005: "Sistemas de gestión de la calidad, Directrices para los planes de la Calidad".

Fase VI. Presentación del entregable.

Corresponde a la fase de presentación del entregable, la cual involucra la siguiente actividad:

Realización del documento entregable del Plan de la Calidad.

Es la presentación del informe final, acotado bajo los elementos contenidos en la Norma ISO 10005:2005 "Sistemas de gestión de la calidad – Directrices para los planes de la calidad".

Variables y operacionalización.

La definición operacional de la variable, se representa a través del desglosamiento de la misma en aspectos más sencillos, como características a estudiar, las cuales serán presentadas mediante dimensiones e indicadores que permitirán medir y cuantificar la variable por medio del instrumento que se aplique para el levantamiento de la información requerida.

Hernández, Fernández y Baptista (2007) establecen que "una variable es un propiedad que puede variar y cuya variación es susceptible de medirse" (p. 75).

Sabino (2007), considera que "la operacionalización de variables, no es otra cosa que el procedimiento que tiende a pasar las variables generales a las intermedias, y de estas a los indicadores, con el objeto de transformar las variables primeras, de generales, en directamente observables e inmediatamente operativas" (p. 48).

En cualquier investigación, es necesario identificar el sistema de variables del estudio y definir para cada una sus dimensiones o propiedades. En este orden de ideas, Balestrini (2006) define variable como:

> Un aspecto o dimensión de un objeto, o una propiedad de estos aspectos o dimensiones que adquiere distintos valores y por lo tanto varía. Tal y como lo refiere Francis Korn: "Una "dimensión de variación", una "variante" o una "variable", designa en la jerga sociológica un aspecto discernible de un objeto de estudio. En cualquier proposición sociológica estos términos designan las partes no relacionales de la proposición (p. 113).

Sin embargo, en la presente investigación se utilizó el concepto de variable simple, la cual es definida por Arias (2006) como las que “no se descomponen en dimensiones” (p.59), esto representará una gran simplificación y sencillez al momento de operacionalizarla.

Definición real.

Como se explicó anteriormente, la presente investigación tuvo como objetivo general diseñar el Plan para la implementación del Sistema de Aseguramiento de Calidad en el Área de Investigación y Desarrollo para productos liposomados, Para ello se desarrolló una metodología para la gestión y el aseguramiento de la calidad de los procesos de ejecución de la investigación objeto de estudio. En tal sentido, el plan propuesto representó la variable del estudio. En este orden de ideas, es preciso recordar la definición de plan de la calidad, el cual es, según la Norma Internacional ISO 10005:2005, un “Documento que especifica cuáles procesos, procedimientos y recursos asociados se aplicarán, por quién y cuándo, para cumplir los requisitos de un proyecto, producto, proceso o contrato específico” (p.3).

Definición operacional.

Para Balestrini (2006), la definición operacional de una variable “implica seleccionar los indicadores contenidos, de acuerdo al significado que se le ha otorgado a través de sus dimensiones a la variable de estudio” (p. 114). Se trata de constituir el conjunto de procedimientos que describen las actividades a ser realizadas para medir (indicadores) cada una de las dimensiones establecidas. Como se explicó anteriormente, por ser considerada la variable de este estudio simple, no será necesario descomponerla en dimensiones. En este sentido, para su operacionalización se utilizaron los diversos tópicos que conforman el contenido del plan de la calidad

propuesto por la Norma ISO 10005:2005 “Sistema de Gestión de la Calidad – Directrices para los Planes de la calidad”, los cuales sirvieron de indicadores, tal y como se muestra en la Tabla Nº 2; además para su medición, se utilizaron diferentes técnicas, instrumentos y estrategias de recolección y análisis de datos, las cuales se encuentran descritas en detalle en la sección tres (3) de este capítulo.

Tabla 2.

Operacionalización de las Variables

Objetivos Específicos	Variable	Definición Real	Indicadores
Determinar las actividades en el área de Investigación y Desarrollo, relacionadas con el desarrollo de liposomas	Actividades en el área de Investigación y Desarrollo en relación a la I&D de Liposomas	Actividades en el área de Investigación y Desarrollo en relación a la I&D de Liposomas	Listado de actividades en el área de Investigación y Desarrollo para liposomas
Describir los requerimientos de calidad que debe tener el área de investigación y desarrollo para la investigación y manufactura de liposomas	Requerimientos de calidad	Técnica	Listado de requerimientos de calidad
Definir los elementos y procesos fundamentales del Sistema de la Calidad en el Área de Investigación y Desarrollo para liposomas	Definir los elementos y procesos fundamentales del Sistema de la Calidad del área de I&D	Definir los elementos y procesos fundamentales del Sistema de la Calidad del área de I&D	Planificación, aseguramiento, control de la calidad y marcos normativos referentes
Describir los elementos para el desarrollo de un Plan de la Calidad de acuerdo a la Norma ISO 10005:2005 "Sistemas de gestión de la calidad – Directrices para los planes de la calidad"	Describir los elementos para el desarrollo de un Plan de la Calidad de acuerdo a la Norma ISO 10005:2005 "Sistemas de gestión de la calidad – Directrices para los planes de la calidad"	Describir los elementos para el desarrollo de un Plan de la Calidad de acuerdo a la Norma ISO 10005:2005	Descripción de los elementos para el desarrollo de un Plan de la Calidad de acuerdo a la Norma ISO 10005:2005
Diseñar el Plan para la implementación del Sistema de la Calidad para el área de Investigación y Desarrollo de liposomas.	ISO 10005:2005 "Sistema de Gestión de la Calidad – Directrices para los Planes de la calidad	Plan de la Calidad, según la Norma ISO 10005:2005 "Sistema de Gestión de la Calidad – Directrices para los Planes de la calidad"; documento requerido para el desarrollo de un plan de gestión de la calidad. Ambos especifican cuáles son los procesos, procedimientos y recursos asociados; los cuales se aplicarán, por quién y cuándo, para cumplir los requisitos de un proyecto, producto, proceso o contrato específico.	- Alcance -Elementos de entrada del plan de la calidad - Objetivos de la calidad - Responsabilidades - Control de documentos y datos - Control de los registros - Recursos - Requisitos - Diseño y desarrollo -Compras - Preservación del Sistema de Calidad implementado -Control de no conformidades - Seguimiento y medición - Auditoria

Fuente: Autor (2015) Basado en la Norma ISO 10005:2005

Consideraciones éticas y legales.

En lo relativo a las consideraciones éticas, para la estructuración del presente estudio se realizará una verificación de información, de forma que el mismo no genere un conflicto de intereses con trabajos anteriormente publicados. Del mismo modo, se tendrá especial cuidado con el respeto a los derechos de autor por la información tomada y con énfasis en la confidencialidad de la información en relación a la investigación que se lleva actualmente sobre liposomas ultra deformables, asegurándose el manejo discreto de la data empleada únicamente utilizada para fines prácticos de la organización y/o académicos.

Se respetarán los derechos de autor, así como también se garantiza la integridad y fiabilidad de los datos recolectados.

Presupuesto.

Para la consecución de los objetivos planteados en la presente investigación se estipulan los siguientes costos, expuestos en la tabla N° 3.

Tabla 3.
Presupuesto

Item	BsF.
Resmas de papel	2.000
Impresiones y Fotocopias	1.500
Transporte	500
Inscripción de Trabajo de Grado	11.655
Otros	2.000
Total	**17.655**

Fuente: Autor (2015)

Cronograma de actividades.

Para la consecución de los objetivos planteados en la presente investigación se estipula la siguiente programación según las actividades definidas, expuestos en la tabla N° 4.

Tabla 4.

Cronograma de Actividades

Actividad	Semanas															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Aprobación del anteproyecto																
Determinación de las actividades relacionadas con I&D de liposomas																
Defenición de los requisitos de calidad en el laboratorio de I&D																
Establecimiento de elementos y procesos necesarios para llevar a cabo la manufactura de liposomas																
Desarrollo del Plan de la Calidad para el laboratorio de Liposomas																
Evaluación																
Defensa																

Fuente: Autor (2015).

IV.- PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

Arias (2006) afirma que:

> En este punto se describen las distintas operaciones a las que serán sometidos los datos que se obtengan: clasificación, registro, tabulación y codificación si fuere el caso. En lo referente al análisis, se definirán las técnicas lógicas (inducción, deducción, análisis, síntesis), o estadísticas (descriptivas o inferenciales), que serán empleadas para descifrar lo que revelan los datos que sean recogidos (p. 53).

En el mismo orden de ideas, Sabino (2007) explica:

> Una vez finalizada la tarea de recolección de datos, el investigador debe organizarlos y aplicar un análisis que le permita llegar a las conclusiones en función de los objetivos planteados al inicio de su investigación y así dar respuesta a las interrogantes iniciales (p. 62).

Con base en la explicación anterior, a continuación se da respuesta a los objetivos formulados en la presente investigación a través de los resultados y el análisis de los mismos, mediante el desarrollo de cada uno de los objetivos planteados en el proyecto, con la aplicación de las distintas técnicas de recolección de datos seleccionadas.

Para cada uno de los objetivos desarrollados, se presenta una tabla inicial donde se expone un resumen del objetivo y sus variables resultantes en el transcurso de la investigación.

Tabla 5

Resumen del desarrollo del objetivo especifico N° 1

Objetivo Especifico 1	Actividades Definidas
Determinar las actividades en el área de Investigación y Desarrollo, que están relacionadas con el desarrollo de productos farmacológicos liposomados.	Solicitud (Exposición de requisitos iniciales)
	Estudios de pre formulación
	Formulación
	Ensayos Clínicos
	Estabilidad
	Escalado
	Transferencia

Fuente: Autor (2015).

Objetivo 1: Determinar las actividades en el Área de Investigación y Desarrollo, que están relacionadas con el Desarrollo de Productos Farmacológicos Liposomados

El objetivo planteado tiene como finalidad establecer una secuencia de acciones necesarias y lógicas para llevar a cabo un desarrollo de un producto liposomado, de manera tal de cumplir tanto con los requerimientos del cliente como con los requerimientos internos de la organización, dentro del marco normativo del las BPM y la Normas ISO 9001:2008.

Estableciendo una secuencia de actividades se pretende diseñar un producto farmacéutico liposomado ultra deformable de calidad, con características de desempeño bien definidas, que se mantengan durante su período de vida útil y a través de las pruebas de estabilidad necesarias, para corroborar que el producto final mantiene en el tiempo las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados durante el desarrollo del mismo.

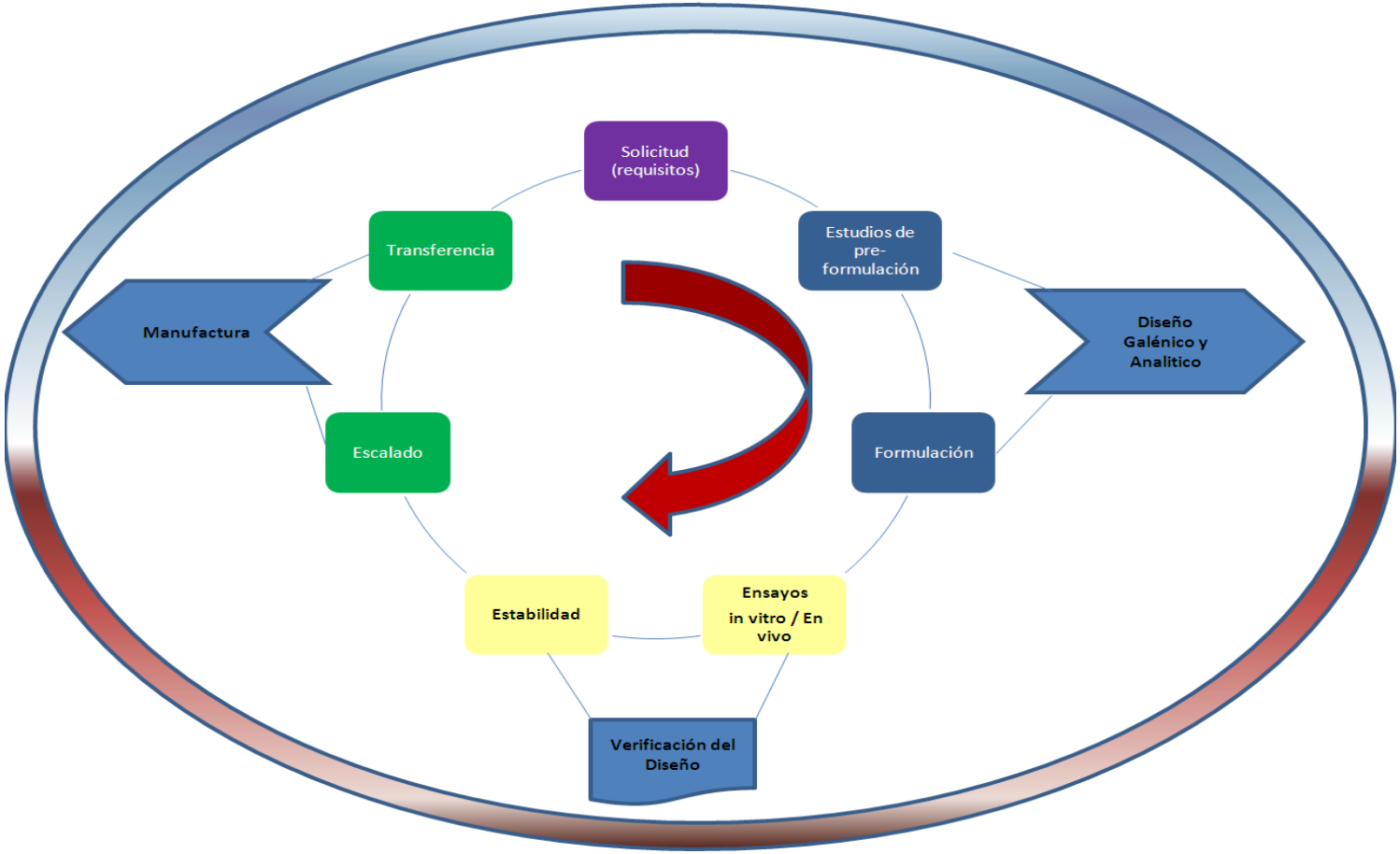
Las etapas de un diseño de un producto farmacéutico liposomado son:

- Solicitud (Exposición de requisitos iniciales)
- Estudios de pre formulación
- Formulación
- Ensayos Clínicos
- Estabilidad
- Escalado
- Transferencia

El desarrollo de Nuevos Productos es un proceso investigativo que se lleva a cabo de forma metódica y organizada, durante el cual se acumula una gran cantidad de conocimientos tanto del producto como de su proceso de fabricación. Este conocimiento adquirido provee las bases científicas para el establecimiento de las especificaciones del producto desarrollado y los controles del proceso.

En la siguiente figura se puede observar la secuencia de las etapas que debe contemplar el diseño de un producto liposomado.

Figura 11 Etapas *del Desarrollo de un Producto Farmacéutico Liposomado*



Fuente: Autor (2015)

A continuación se explica de manera resumida cada una de las etapas involucradas en el diseño de un producto farmacéutico liposomado.

Solicitud (exposición de requisitos iniciales).

El proceso del “Desarrollo de Nuevos Productos” se inicia cuando el cliente solicita a la organización el desarrollo de un producto de su interés. Se deberá canalizar los requerimientos del mismo a través del Departamento de Investigación y Desarrollo.

Se debe transmitir la información suministrada por el cliente, tanto los requerimientos establecidos, adicional a los legales o reglamentarios, así mismo cada proyecto debe ser codificado, siguiendo los lineamientos de un procedimiento de control de documentos y debe dejar registro de estas solicitudes.

En el registro o formulario debe quedar registrada la solicitud del Cliente y sus requerimientos, adicionalmente se documentará todos aquellos elementos de entrada que faciliten o canalicen la orientación del proceso de Desarrollo de Nuevos Productos hacia un desempeño eficaz y eficiente. Tales elementos de entrada pueden ser los siguientes:

- Contribuciones de proveedores
- Tecnología a utilizar
- Existencia en el mercado de productos similares
- Requisitos gubernamentales exigidos por el país donde se va a registrar (comercializar) el producto
- Información procedente de experiencias previas
- Existencia de patentes relacionadas con el producto

- Cualquier otra información que sea de importancia para el proyecto

Estudios de pre-formulación.

Una vez obtenida la información de entrada del proyecto, se debe designar a un miembro del departamento de I&D como “Responsable del Proyecto”. El responsable del proyecto deberá iniciar la investigación bibliográfica correspondiente al (los) activo(s) que se debe(n) incluir en el producto a desarrollar. Dicha investigación bibliográfica puede abarcar lo concerniente a: efecto terapéutico, dosis recomendada, posología, toxicidad, solubilidad, incompatibilidades y toda la información que se considere necesaria para lograr un mejor entendimiento del proyecto.

Adicionalmente, el responsable del proyecto realizará determinaciones prácticas que permitan observar y evaluar de manera más profunda el principio activo a emplear en el desarrollo del producto. Para ello, deberá registrar toda la experiencia obtenida de estas determinaciones en un registro de *Caracterización de Materia Prima*. Entre las caracterizaciones más comunes se encuentran las siguientes:

- Aspecto
- Sabor
- Solubilidad
- Contenido de humedad
- Tamaño de partícula
- Fotosensibilidad
- Polimorfismo
- Otras

Como complemento, se debe realizar una evaluación físico-química de la materia prima en estudio. Para ello se deben realizar análisis de *Control de Calidad* para evaluar la muestra entregada. Las determinaciones realizadas deberán reportarse y registrarse y dicha información debe ser trazable y archivada en la carpeta del proyecto correspondiente.

En los casos donde aplique, se debe adquirir el producto de referencia, con la finalidad de evaluar sus características físico-químicas. Esta información deberá ser registrada y archivada como *Caracterización del Producto de Referencia*, con el objetivo de establecer un estándar de comparación con respecto al producto a desarrollar.

La investigación bibliográfica y las determinaciones prácticas realizadas con el fin de evaluar tanto la materia prima como el producto de referencia son de suma importancia, ya que representan el punto de partida en el cual se van a fundamentar la formulación del fármaco, de manera tal de obtener un producto con las características y el desempeño deseado.

Se documentará toda la información que surja del estudio de la materia prima y del producto de referencia, no sólo al inicio del proyecto, sino también durante el proceso de desarrollo, en caso de ser necesario.

Formulación.

Una vez realizadas las investigaciones de las propiedades fisicoquímicas del o los principios activos, se debe proponer un esquema básico para iniciar el proceso de Formulación. Todos los ensayos realizados durante el desarrollo de la formulación se deben registrar, detallando la fórmula cualitativa y cuantitativa, el método de

elaboración y las especificaciones físicas preliminares del ensayo. Durante la realización de los mismos, se deberá documentar toda la información requerida en la Hoja de Trabajo de forma clara y concisa, así como también se deberán adjuntar todos los registros generados tanto del proceso como de los controles físicos realizados al producto. Vale destacar que las especificaciones tanto físicas como de desempeño del producto pueden variar de un ensayo a otro, ya que las mismas se van definiendo a medida que el proceso de formulación va progresando, por lo tanto las especificaciones finales del producto son un resultado directo de esta etapa del desarrollo.

El responsable del proyecto deberá revisar la Hoja de Trabajo del ensayo realizado, con la finalidad de constatar que la información plasmada ha sido documentada correctamente; una vez revisada, deberá firmar como constancia de revisión. Todas las Hojas de Trabajo y la información derivada de las mismas deberán ser archivadas apropiadamente, en la carpeta del proyecto correspondiente, de manera tal que sea de fácil consulta.

En los casos que aplique, los ensayos realizados serán sometidos a evaluaciones analíticas con la finalidad de verificar si la fórmula en estudio cumple con el desempeño deseado. El departamento de Control de Calidad será el responsable de gestionar las determinaciones analíticas necesarias. Los resultados analíticos deberán reportarse en los formatos según aplique; los mismos deberán ser archivados en la carpeta del proyecto correspondiente.

Una vez recibidos los reportes analíticos, los involucrados del proyecto discutirán los resultados obtenidos, con la finalidad de revisar todos los aspectos del producto que pudieran incidir de manera favorable o desfavorable en el desempeño del mismo. La revisión global del proyecto debe quedar plasmada en un registro. En base a estas revisiones, el responsable del proyecto emitirá una nueva Hoja de

Trabajo, en la cual se modificarán variables específicas (de la formulación o del proceso de manufactura) las cuales se espera modifiquen el comportamiento del producto.

La etapa de formulación consiste en la realización metódica de ensayos sucesivos, los cuales serán evaluados desde el punto de vista galénico y analítico, con la finalidad de obtener un producto con características físicas y de desempeño bien definidas.

Una vez establecida la formulación, se deberá fabricar ensayos de reproducibilidad (tantos sean necesarios), con la finalidad de comprobar el diseño final.

Ensayos clínicos.

Se requiere de la práctica de estudios in vitro, en vivo o ensayos clínicos cuando el principio activo tiene una estrecha ventana terapéutica, está indicado para el tratamiento de afecciones críticas o cuando el producto es de liberación controlada. Sin embargo, la organización determinará la necesidad de realizar estos estudios en los productos que considere convenientes. En todo caso, los estudios clínicos no sólo son una forma de verificar el diseño del producto, adicionalmente tienen la finalidad de cumplir con requerimientos regulatorios y representan un valor agregado del producto desarrollado.

Una vez definida la necesidad de realizar estudios clínicos sobre un producto determinado, el responsable del proyecto deberá gestionar la fabricación del lote (o los lotes) destinado a esta etapa. La fabricación del lote para estudios clínicos debe realizarse bajo condiciones de limpieza y seguridad apropiadas para ser destinados a

consumo humano. Del mismo modo, se debe verificar analíticamente que el lote se encuentra apto para poder ser enviado a realizar estudios clínicos.

Una vez recibidos los reportes analíticos correspondientes, el responsable del proyecto deberá verificar que los mismos cumplan con el comportamiento deseado.

Luego de aprobarse los resultados del lote, el responsable del proyecto deberá solicitar el certificado analítico del producto al departamento de Control de Calidad. Al mismo tiempo, el responsable del proyecto deberá gestionar el acondicionamiento apropiado de las muestras del lote fabricado destinadas a ser utilizadas en el estudio clínico.

Estudios de estabilidad.

La organización determinara la necesidad de llevar a cabo los estudios de estabilidad sobre aquellos productos que consideren así lo requiera.

El Estudio de Estabilidad determina la capacidad de un producto farmacéutico de mantener las características de calidad y desempeño a través del tiempo, bajo la influencia de factores ambientales tales como temperatura, luz y humedad. Los objetivos y aplicaciones de estos estudios son variados, entre los más importantes podemos resaltar los siguientes:

- Fijación del “Período de Validez” del producto
- Delinear recomendaciones para el adecuado almacenamiento
- Extender “Períodos de Validez” de productos ya aprobados
- Determinar el sistema envase-cierre más adecuado

Esta etapa del desarrollo debe estar enmarcada dentro de la normativa vigente para el país donde se desee registrar el producto, así como también en las normas de la ICH (International Conference of Harmonization).

En el caso de las condiciones de Estabilidad, para Venezuela, perteneciente a la Zona Climática IV, las condiciones ambientales a las cuales deben ser sometidos los productos son las siguientes:

- Estabilidad Acelerada: 40°C ± 2°C / 75% HR ± 5%
- Estabilidad Natural: 30°C ± 2°C / 70% HR ± 5%

Una vez determinada la necesidad de llevar a cabo el estudio de estabilidad, el Supervisor de Nuevos Proyectos debe establecer una frecuencia analítica con la finalidad de evaluar las características del producto en observación al inicio, durante y al finalizar el Estudio de Estabilidad. Dicha frecuencia analítica es la siguiente:

- Estabilidad Acelerada: 0, 1, 3 y 6 meses
- Estabilidad Natural: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60 y 72 meses

Una vez determinado y comprobado el diseño final del producto durante la formulación, se deberá gestionar la fabricación y análisis de los lotes destinados a esta etapa.

Una vez recibidos los reportes analíticos correspondientes, se deberá verificar que los mismos cumplan con las especificaciones establecidas. Al mismo tiempo, deberá gestionar el acondicionamiento apropiado de los lotes fabricados.

Es de suma importancia que las muestras sean acondicionadas e identificadas apropiadamente, y se debe contar con un procedimiento de *Estabilidad de Productos Liposomados* para esta etapa.

En el caso de los expedientes de Registro en Venezuela, los mismos se pueden introducir en el Ministerio del Poder Popular para la Salud, con una data de mínimo de seis (6) meses de Estabilidad Natural y Acelerada; con el compromiso de remitir el estudio completo una vez finalizado.

Al culminar el "Estudio de Estabilidad", se deben documentar y registrar tanto los análisis y data generadas, como las conclusiones, en un Informe de Estabilidad, el cual resumirá los aspectos más resaltantes del estudio en cuanto a desempeño del producto, cambios en los parámetros de calidad del mismo, optimización de la metodología analítica y todas aquellas observaciones que se consideren de importancia para el mejor entendimiento del producto.

Emisión de documentación para registro sanitario o cliente.

Para esta etapa se deberá gestionar la emisión de la documentación técnica necesaria para entregar al cliente. La documentación incluida dentro de dicho expediente podrá ser variable dependiendo de la solicitud del mismo y de los requerimientos regulatorios del país de destino. Sin embargo, generalmente consta de lo siguiente:

- Formula Cuali-Cuantitativa
- Justificación de los Componentes de Formulación
- Técnica de Manufactura
- Estudio de Estabilidad Natural y/o Acelerada

- Perfil de Disolución (simple o comparativo)
- Cálculo de Factor de Similitud (F2)
- Conclusión del Estudio de Disolución Comparativo
- Técnica Analítica del Producto Terminado
- Especificaciones del Producto Terminado
- Certificado Analítico del Producto Terminado
- Técnica Analítica de la Materia Prima
- Especificaciones de la Materia Prima
- Certificado Analítico de la Materia Prima
- Certificado Analítico del Patrón
- Técnica Analítica del Patrón (si aplica)
- Otros

Al mismo tiempo, se deberá gestionar el acondicionamiento e identificación apropiada de las muestras necesarias (tanto de producto terminado como de patrones o materias primas, según requerimiento del cliente), para entregarlas en conjunto con la documentación técnica al registro sanitario o al Cliente.

Escalado.

El proceso de Escalado consiste en aumentar el tamaño del lote de escala piloto a escala semi-industrial, con la finalidad de realizar la adaptación primaria del proceso de fabricación del producto a la tecnología de los equipos que serán utilizados en la fabricación industrial. En esta etapa, se debe poner especial atención y verificar que el principio de funcionamiento de los equipos utilizados en el escalado sea similar, dentro de la disponibilidad de recursos, a los equipos utilizados en producción. Los parámetros de controles del proceso podrán variar, ya que la diferencia en tamaño y eficiencia de los equipos utilizados será muy diferente. Por lo

tanto, el Escalado es sumamente importante porque fijará los lineamientos preliminares del proceso y sus controles en los equipos de escala industrial.

Esta fase se ejecuta generalmente durante el período de tiempo que transcurre para la aprobación del registro sanitario del producto, sin embargo podrá realizarse en etapas previas al mismo. En algunos casos, las muestras de producto destinadas a Estudios Clínicos y Estudio de Estabilidad provienen de un lote de Escalado.

Para la fabricación de los lotes de Escalado, se deberá gestionar los recursos e insumos necesarios para la ejecución del mismo. La fórmula cuali-cuantitativa del producto debe ser la misma establecida durante la etapa de Formulación, el cambio consiste en aumentar el tamaño del lote de escala piloto a escala semi-industrial.

Una vez recibidos los reportes analíticos correspondientes, se deberá verificar que los mismos cumplan con las especificaciones establecidas. Esta verificación deberá ser aprobada.

Transferencia tecnológica.

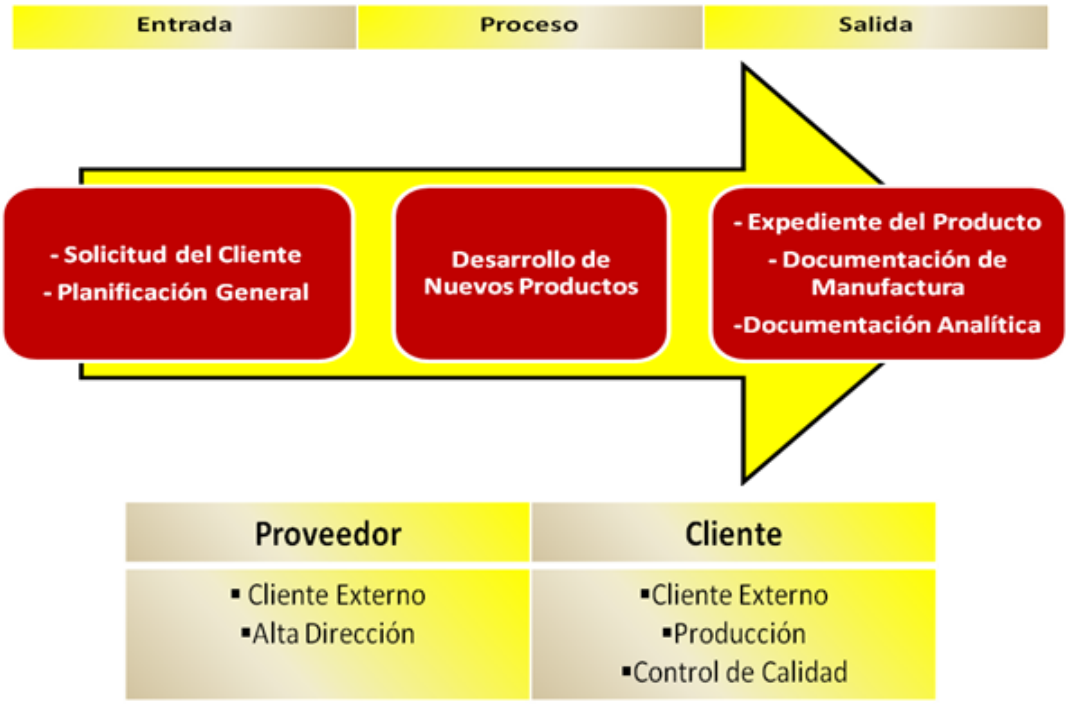
El proceso de Transferencia Tecnológica consiste en la adaptación definitiva del proceso de fabricación del producto a las condiciones reales de funcionamiento de los equipos de producción. La experiencia obtenida durante el proceso de "Formulación y Escalado" será de gran importancia en esta etapa del desarrollo.

La Transferencia Tecnológica se lleva a cabo con los tres (3) primeros lotes de comercialización del producto. Sin embargo, este proceso puede continuar en los lotes subsiguientes hasta lograr la adaptación definitiva del producto a escala industrial.

Todas las acciones necesarias para realizar el proceso de Transferencia Tecnológica se llevaran a cabo siguiendo un procedimiento establecido y registros que permitan su trazabilidad.

En la siguiente figura podemos observar de manera general el proceso de desarrollo de productos liposomados, verificando sus entradas y salidas, así como sus clientes y proveedores internos.

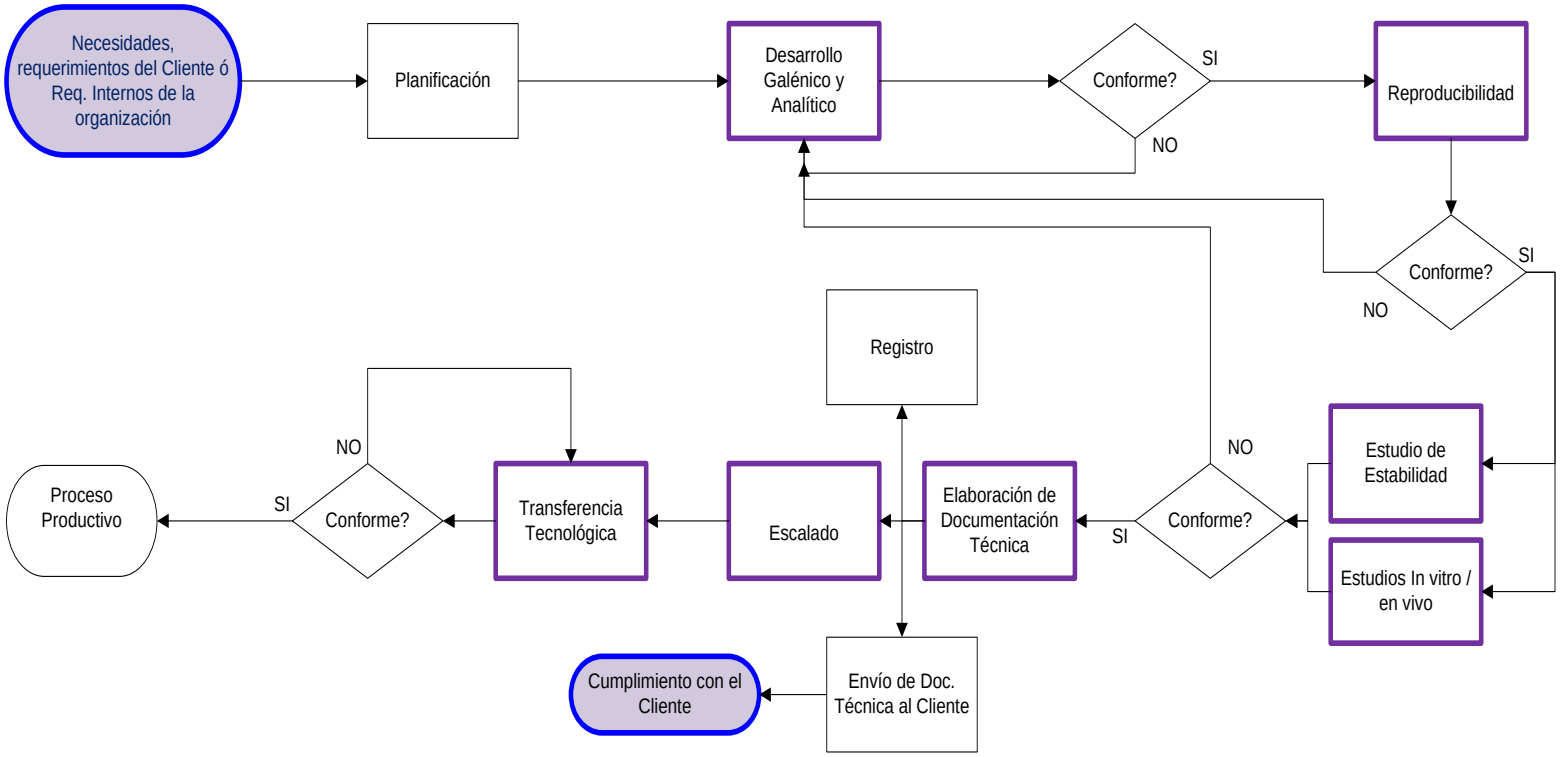
Figura 12 Proceso de I&D de productos



Fuente: Autor (2015)

De igual forma en la siguiente figura se detallan las actividades centrales del proceso “Desarrollo Farmacéutico de Liposomas” mediante un diagrama de flujo de procesos.

Figura 13 Flujograma del Proceso de Desarrollo de un Nuevo Producto Farmaceutico Liposomado



Fuente: Autor (2015)

Tabla 6

Resumen del desarrollo del objetivo especifico N° 2

Objetivo Especifico 2	Requisitos	Elementos del requisito
Detallar los requisitos de calidad que debe tener el área de I&D de productos liposomados para el inicio de sus operaciones.	Control de Calidad para el Desarrollo de Liposomas	Muestreo
		CC de materias primas
		CC de productos
		Sistemas de apoyo critico
	Estabilidad	Natural
		Acelerada
		Validez

Fuente: Autor (2015).

Objetivo 2: Detallar los Requisitos de Calidad que debe tener el Área de I&D de Productos Liposomados para el inicio de sus Operaciones

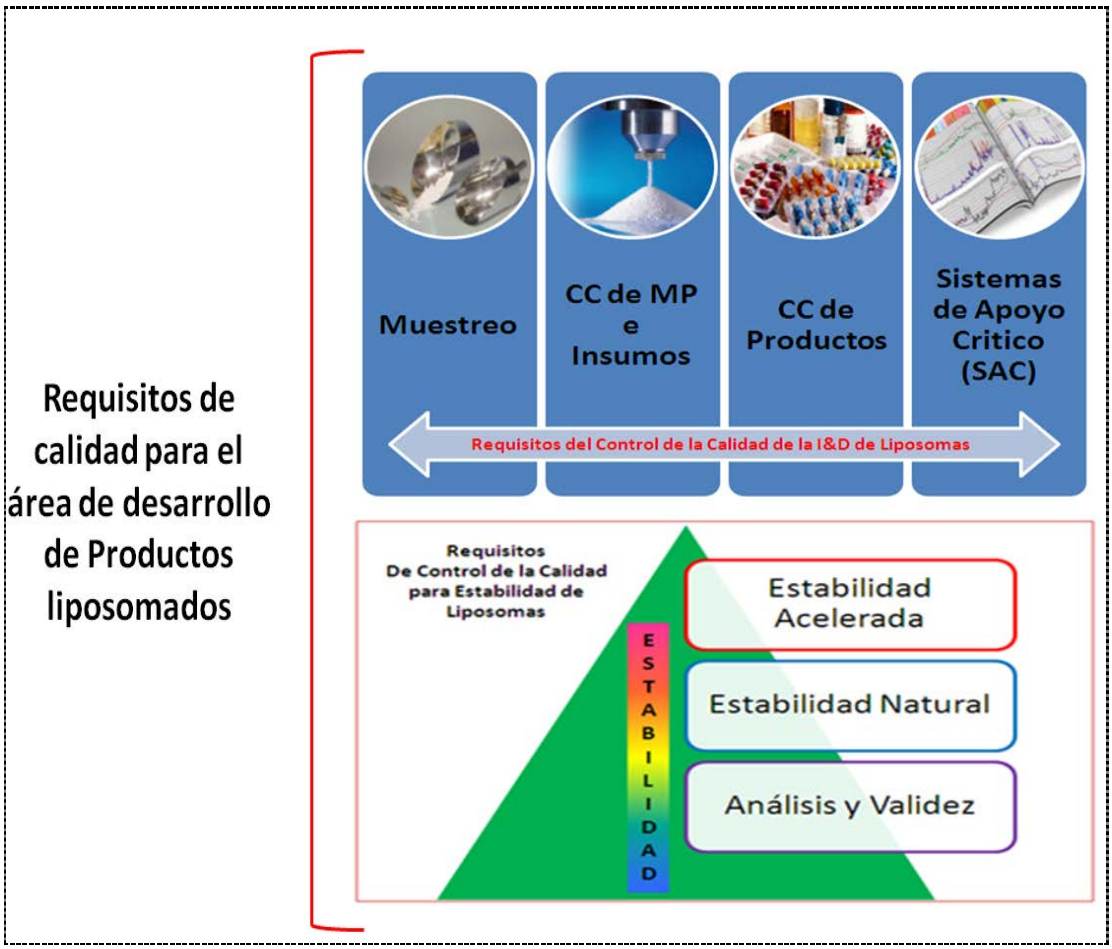
Para llevar a cabo un proceso de "desarrollo farmacéutico de liposomas", existen dos requerimientos de calidad de suma importancia, el primero está conformado por todas las actividades de control de calidad del área, es decir los pasos a seguir para el *Control de Calidad de Investigación y Desarrollo*, el cual abarca Materias Primas, Insumos, Productos en Desarrollo, Productos en Transferencia Tecnológica y Productos de Referencias, desde la recepción de las muestras a analizar en el laboratorio, hasta la emisión del reporte y certificados (en los casos que aplique); el segundo está referido al proceso de estabilidad de I&D, el cual tiene como objetivo establecer los pasos a seguir para la introducción, realización y control de los productos desarrollado que entran al *Estudio de Estabilidad*, lo que se traduce en:

- Garantizar que las formulaciones y los sistemas de envase-cierre sean adecuados.
- Determinar y establecer el tiempo de validez y las condiciones de almacenamiento.

- Comprobar el tiempo de validez declarado.
- Garantizar que los productos desarrollados, en este caso los liposomas, conserven sus propiedades, físicas y químicas, dentro de los límites especificados a lo largo de su tiempo de validez.

En la siguiente figura se pueden observar, de manera detallada, los requisitos internos de cada grupo antes mencionados.

Figura 14 Requisitos obligatorios de Calidad que debe cumplir un proceso de I&D de Liposomas



Fuente: Autor (2015).

Control de la Calidad de I&D de productos liposomados.

Estas actividades tienen como objetivo estandarizar el proceso de solicitud, planificación y ejecución de los análisis fisicoquímicos de Investigación y Desarrollo de todas las pruebas relacionadas con el desarrollo de *liposomas*, con el fin de comprobar y proporcionar evidencias del cumplimiento continuo de los requisitos y especificaciones de los Productos y Materias Primas, así mismo asegurar el mejoramiento continuo de la calidad y la continua satisfacción de los clientes externos e internos mediante el desarrollo permanente de la calidad.

Control de la Calidad de Investigación y Desarrollo se asegurará, a través de los ensayos descritos en metodologías y monografías oficiales, de que las Materia Primas, Productos en Desarrollo, Productos En Transferencia Tecnológica y Productos para Estudio de Estabilidad cumplan con las especificaciones establecidas tomando en cuenta su identidad, pureza y otros indicadores de calidad incluyendo análisis microbiológicos para los casos que aplique.

En el Control de la Calidad de Investigación y Desarrollo se encuentran involucradas las especificaciones, y las pruebas, como también los procedimientos de organización, documentación y autorización que aseguren que se lleven a cabo todas las pruebas pertinentes.

Todas las muestras entregadas para análisis deben ser representativas para los análisis a realizar.

Los productos que no cumplan con las especificaciones establecidas o especificaciones según su diseño y criterios de calidad pertinente deben seguir en fase de desarrollo.

1.- Muestreo.

Las Materias Primas, Productos en Desarrollo, Productos en Transferencia Tecnológica y Productos para Estudios de Estabilidad deben ser muestreados e identificados de acuerdo a un procedimiento establecido para ello, en concordancia con las Buenas Prácticas de Manufactura.

2.- Control de materias primas e insumos de I&D para análisis.

Las Materias Primas entregadas para análisis deben ser registradas en los cuadernos o registros de análisis siguiendo las *Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL)*, los cuales debe contener la siguiente información:

- Logo de la empresa.
- Código: Corresponde al código del registro.
- Versión: Se refiere a la versión del registro.
- Emisión: Corresponde a la fecha de emisión del registro.
- Mes: Corresponde al mes de entrada de la Materia Prima.
- Año: Corresponde al año de entrada de la Materia Prima.
- N°: Corresponde a un número correlativo en la entrada de Materia Prima.
- Fecha de Recepción: Corresponde a la fecha de entrada de la Materia Prima para análisis.
- Nombre de la Materia Prima.
- Lote: Se refiere al lote asignado a la Materia Prima.
- Código: Representa al código asignado a la Materia Prima si aplica.
- Proveedor/Fabricante: Se refiere al nombre del proveedor o fabricante.
- Lote de Proveedor: Corresponde al lote asignado a la Materia Prima por el proveedor.

- Analista: Corresponde al nombre del analista a quien se le asigno el análisis.
- Observaciones: Corresponde a cualquier observación que se quiera realizar.

3.- Control de pruebas de productos para análisis de I&D.

Los Productos en Desarrollo, Transferencia y Productos de Referencia deben cumplir pruebas fisico químicas para la verificación del cumplimiento de los requisitos establecidos y para la generación de especificaciones.

Los Productos en Desarrollo, Productos en Transferencia Tecnológica y Productos de Referencia deben ser registrados y controlados, a través de registros siguiendo las BPL, con la siguiente información:

- Logo de la empresa.
- Código, Versión y Emisión: Corresponde al registro.
- Mes: Corresponde al mes de entrada de la Materia Prima.
- Año: Corresponde al año de entrada de la Materia Prima.
- N°: Corresponde a un número correlativo de entrega del producto para su respectivo análisis.
- Fecha: Fecha en la que será entregada la muestra para análisis.
- Código: Corresponde al código del Producto.
- Producto: Corresponde al nombre asignado al Producto.
- Lote: Se refiere al lote del Producto.
- Firma del Solicitante: Nombre o firma de la persona que solicita el análisis.
- Firma del Receptor: Nombre o firma de la persona que recibe la muestra para su respectivo análisis.

- Observaciones: se colocará todas las observaciones pertinentes, ej.: determinaciones a realizar, tomas de disolución, cambio de medios de disolución, etc.

En el caso de Productos para Estudios de Estabilidad se regirán bajo un procedimiento establecido para ello.

Análisis fisico-químicos.

Se identifican los siguientes procesos de análisis fisicoquímico de materiales:

- Análisis fisicoquímico de Materias Primas.
- Análisis fisicoquímico de Productos en Desarrollo
- Análisis fisicoquímico de Productos de Referencia
- Análisis fisicoquímico de Productos en Transferencia Tecnológica
- Análisis fisicoquímico de productos para Estudio de Estabilidad.
- Análisis Microbiológico.

Los análisis de Materias Primas, Productos en Desarrollo, Productos en Transferencia Tecnológica y Productos de Referencia se realizan siguiendo el proceso correspondiente al tipo de material, dichos análisis deben ser reportados en los cuadernos respectivos.

El análisis de Productos para Estudio de Estabilidad se realiza siguiendo las pautas dadas en el plan de estabilidad, el cual es el resultado de la planificación de la Estabilidad, diseñado para el producto y las pautas establecidas en el procedimiento documentado.

Los análisis microbiológicos deben ser realizados siguiendo los procedimientos operativos para cada análisis, según la normativa farmacopea vigente.

Reanálisis de materias primas.

Para dar cumplimiento a las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), los reanalisis deben ser realizados según la frecuencia establecida tanto para los excipientes, como para los principios activos y productos. En el caso de los reanálisis de Materias Primas, no se requiere la realización de todos los parámetros a evaluar sólo se evaluarán los parámetros críticos, a excepción del caso en que la Materia Prima llegue a su fecha de caducidad, en donde se reevaluará completamente para determinar la posibilidad de extender la fecha de expiración, siempre y cuando cumpla con todas las especificaciones, ya que serán usadas solo con fines de ensayos (pruebas).

Registros de control para los análisis de insumos y productos en desarrollo.

Los registros que deben ser utilizados en las actividades de reporte de de resultados de los análisis de los insumos y de los productos liposomados son de suma importancia, ya que ellos permitirán la toma de decisiones en los avances del proyecto, por ende la información suministrada debe comprender todo aquello necesario que permita trazabilidad, confiabilidad y simplicidad. Para este proceso se han diseñado cinco (5) registros que abarcan la gama de actividades del área analítica relacionada a los liposomas, los cuales son:

- *Reporte de resultados de materia prima de I&D:* Este registro se utiliza para reportar los resultados de los análisis efectuados a las Materias Primas.
- Reporte de resultados de productos liposomados: Este registro se utiliza para reportar los resultados de los análisis realizados a los Productos en desarrollo, Productos en Transferencia Tecnológica y Productos de Referencia. Este registro debe presentar la información en relación a: Datos del producto, Análisis Cualitativo, Análisis Cuantitativo, Observaciones.
- *Reporte de resultados de Disolución para productos liposomados:* Este registro se utiliza para reportar los resultados de perfil de disolución de los análisis realizados a los Productos Liposomados en Desarrollo, Productos en Transferencia Tecnológica y Productos de Referencia, los mismos deben ir acompañados de toda la documentación relacionada como cromatogramas. Este registro debe presentar información en relación a: Datos del producto, Especificaciones, Perfil de Disolución y Observaciones.
- *Registro de reportes de productos liposomados de I&D*: Este formato se utiliza para registrar los reportes analíticos de productos liposomados generados.
- *Registro de reportes de materias primas de I&D de productos liposomados*: Este formato se utiliza para registrar los reportes analíticos de materias primas generadas.

4.- Sistema de apoyo críticos necesarios para el desarrollo de liposomas.

Los Sistemas de Apoyo Crítico (SAC) son elementos de extrema importancia en el desarrollo y manufactura de productos farmacéuticos, (sistema de agua, gases, aire y vapor). Para el desarrollo y fabricación de productos nanotecnológicos su uso forma parte estructural del proceso, principalmente dos de ellos. agua y aire.

El sistema de agua, es considerado el principal sistema de apoyo, ya que proporciona los diferentes tipos de agua, según el requerimiento: potable, purificada, destilada o de inyección. El agua es la sustancia, materia prima o ingrediente de mayor uso en la formulación, producción o procesamiento de productos farmacéuticos.

El sistema de aire integra a ventiladores de suministro y retorno, serpentines de enfriamiento y calentamiento, des humificadores y estaciones de filtración, todo ello para crear las condiciones ambientales necesarias para llevar a cabo el proceso requerido.

Sistema de agua.

El agua proveniente de la red principal externa debe recibir un pre-tratamiento, donde debe fluir por un filtro de arena y debe ser almacenada en un primer tanque de contención (A), de allí debe ser conducida a un segundo filtro de arena donde se le inyectara cloro en solución a través de un dosificador constante, y esta agua pasa a un “suavizador doble” donde se intercambian los iones de Calcio y Magnesio por iones de Sodio, mediante el paso del agua por una resina catiónica. Esta agua pre-tratada debe ser almacenada en un segundo tanque (B).

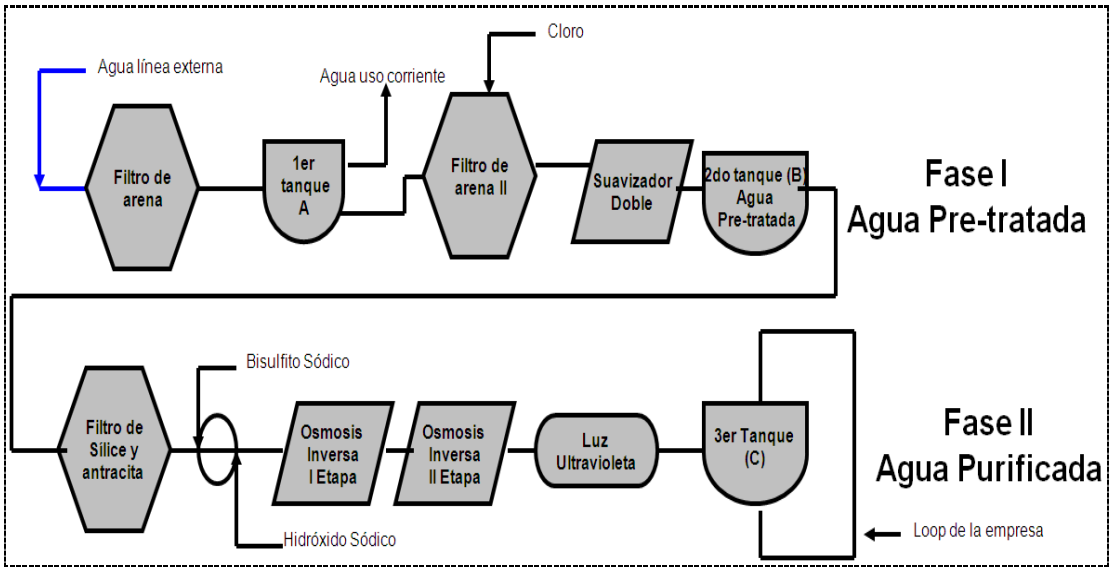
La segunda fase es la purificación de la misma a través de la ósmosis inversa, donde el agua proveniente del tanque B, pasa a través de un filtro de arena de sílice (silex) y Antracita para eliminar la materia coloidal e impurezas, luego esta agua debe ser sometida a una dosificación automática de Bisulfito Sódico para la eliminación del Cloro y derivados de este, seguido de Hidróxido Sódico para acondicionar y ajustar el pH para un mejor rendimiento del proceso de ósmosis inversa.

El agua acondicionada pasa a la primera etapa de la planta de ósmosis inversa donde se produce una reducción salina y microbiológica, además de un control de conductividad, pasos que se repite en la segunda etapa de la planta de ósmosis inversa, donde se hace pasar el agua purificada a través de luz ultravioleta con el fin de eliminar microorganismos para de esta manera obtener un agua purificada de alta calidad, la misma es almacenada en un tercer tanque (C).

El Sistema de Agua debe contar con un procedimiento de mantenimiento preventivo y correctivo, que se efectúa en diferentes periodos: diario, semanal, mensual, y semestral, según las partes del proceso e importancia de las mismas.

En la figura 15 se pueden observar las fases generales del tratamiento de agua.

Figura 15 Fases Generales del Proceso de Tratamiento de Agua



Fuente: Autor (2015).

Sistema de aire.

La instalación del sistema de aire de las áreas de desarrollo y producción deben estar compuesta por unidades de manejo de aire (UMA), cuya serpentina de enfriamiento puede ser del tipo agua helada, conectada al sistema productor de agua fría existente en el laboratorio, por medio de una red de tuberías debidamente aisladas.

Para conseguir las condiciones de calidad del aire antes nombrado, se pueden utilizar la instalación de sistemas de filtración de aire, que están designadas según la condición en Pre filtro 1, Pre filtro 2 (bolsa), y Filtro, con capacidades de 30%, 85% y 99.99% de efectividad.

Para el control de la temperatura de aire de los ambientes climatizados, se puede prever la instalación de un sensor que controle la operación de una válvula de dos (2) vías proporcional, que regula el caudal de agua para el serpentín de la UMA, según sea la carga térmica promedio de los ambientes acondicionados.

La red de conductos de distribución de aire, se debe construir bajo las normas de conductos de alta presión según SMACNA. (The Sheet Metal and Air Conditioning Contractors' National Association) Todos los elementos de distribución de aire deben tener control de volumen y están construidos en aluminio anodizado de color natural.

Un ejemplo de Sistema Eléctrico y de Control utilizado, se describe a continuación:

- Voltaje-Fases: donde el voltaje y fases utilizadas en cada uno de los equipos es de 208V/3F/60.
- Motores: Todos los motores son del tipo de inducción de jaula de ardilla, con aislante tipo A, aprueba de humedad, y para operación continua.
- Arrancadores: Los arrancadores magnéticos trifásicos, tienen protección térmica contra sobrecargas en cada fase, contactos auxiliares y bobina de 24 V.

Las áreas de producción se mantienen a un rango promedio entre 22 y 25 °C, a través del procedimiento de mantención térmica de la UMA y deben contar con ventiladores de extracción. La temperatura podrá variar, y esto dependerá de las condiciones climáticas necesarias para el tipo de liposoma a desarrollar.

Todo el sistema de aire debe contar con un procedimiento de mantenimiento preventivo, y con un responsable de mantener la efectividad del sistema según las necesidades y exigencias del producto en formulación o fabricación.

Estudios de estabilidad de productos liposomados.

Como parte del desarrollo de un producto farmacéutico, en este caso productos nanotecnológicos, se debe diseñar y realizar los estudios de estabilidad correspondientes que permitan obtener una información segura y que demuestren como varía su calidad con una formulación y un sistema envase-cierre determinado durante el tiempo y bajo la influencia de las condiciones de almacenamiento a que está siendo sometido. Esta información permitirá proponer el periodo de validez durante el cual pueda utilizarse de forma segura y confiable, ya que este, permite garantizar la calidad del producto y que el mismo se mantenga en el tiempo.

La estabilidad de los productos liposomados depende principalmente de factores ambientales tales como temperatura y humedad que juegan un papel importante en los resultados que se obtienen, por otra parte están otros factores relacionados con el producto como por ejemplo propiedades químicas y física del principio activo y de los excipientes farmacéuticos, la forma farmacéutica y su composición, el proceso de fabricación, la naturaleza del sistema de envase- cierre y las propiedades de los materiales del envase.

Las condiciones de almacenamiento recomendadas sobre la base de los estudios de estabilidad deben garantizar el mantenimiento de calidad, la inocuidad y la eficiencia a lo largo del tiempo de conservación del producto.

A través de los estudios de estabilidad se obtiene una gama de información de suma importancia para el desarrollo de liposomas, tales como:

- Se suministra evidencias sobre cómo la calidad de una sustancia, o de un producto farmacéutico, varia con el tiempo, bajo la influencia de factores ambientales tales como temperatura, tiempo, luz y humedad.
- Se delinean las recomendaciones para el adecuado almacenamiento y fijación de período de validez a los productos.
- Se generan datos para la extensión del período de validez provisional y/o comprobación del período de validez definitivo.
- Pudiera existir el caso de que amerita un estudio particular.

Tipos de estudios de estabilidad.

Estabilidad acelerada.

Es diseñado con el objeto de incrementar la rata de degradación o provocar cambios físicos de una sustancia o un producto, bajo condiciones moderadamente elevadas de temperatura y humedad.

Los datos obtenidos sirven para evaluar la susceptibilidad del producto a exposiciones cortas, eventuales y fuera de las condiciones normales de almacenamiento. Son útiles para predecir el comportamiento en condiciones normales de almacenamiento.

Avalan la decisión de fijar período de validez tentativo o provisional hasta que se complete la data de estabilidad natural.

Este estudio es de gran utilidad ya que constituye una parte del estudio formal de la estabilidad de un producto. Los datos de estabilidad obtenidos se usan como parte de la sustentación de solicitudes de períodos de validez tentativos. Es de gran importancia anotar que los cambios físicos observados en los estudios acelerados no siempre son predictivos de cambios físicos que ocurrieran en las condiciones normales de almacenamiento.

Se establece como condición estándar para estudios de estabilidad acelerada las siguientes:

- Temperatura: 40°C ±2 °C
- Humedad Relativa: 75 ±5 %
- Intervalos de Evaluación estándar: Inicial, 3 y 6 meses
- Intervalos de Evaluación: Inicial, 3 y 6 meses

Sin embargo, puede considerarse la aplicación de otras condiciones. El estudio de estabilidad acelerada nos da una señal de alarma:

- Si el resultado de la valoración del contenido de principio activo revela una disminución del 5% en comparación con el resultado inicial de la valoración del lote.
- Si cualquier producto de degradación especificado se halla presente en cantidades superiores al límite de la especificación.
- Si el pH del producto se haya por fuera de los límites fijados.
- Si ya no se cumplen los límites especificados para la disolución de 12 cápsulas o comprimidos.
- Si ya no se cumplen las especificaciones en cuanto al aspecto y las propiedades físicas, por ejemplo, color, dureza, entre otros.

Según las pruebas internas de la organización, en los informes de gestión de *Avances del Proyecto de Liposomas* (Diciembre 2014), destaca que la estabilidad acelerada solo es aplicable según las condiciones y características del producto en desarrollo. Para liposomas ultra deformables fabricados con fosfatilcolina, se ha evidenciado en las pruebas internas de estabilidad acelerada, que temperaturas superiores a 40 C° degradan rápidamente las vesículas generadas. (Temperatura critica del excipiente).

Estabilidad natural.

Es diseñada para evaluaciones a largo plazo, en las condiciones de temperatura y humedad recomendadas para el almacenamiento del producto. Constituye los estudios formales de estabilidad a tiempo real. Establece, confirma y comprueba el periodo de validez, siendo el único diseño apropiado para la fijación del periodo de validez comprobado o definitivo. Se establecen las siguientes condiciones estándar para los estudios de estabilidad natural:

- Temperatura: 30 ±2 °C
- Humedad relativa: 70 ± 5%
- Intervalos de Evaluación Estándar: Inicial, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 y 60 meses
- Intervalos de Evaluación: Inicial, 3, 6, 9, 12, 18, 24 y 36 meses.

No obstante, debe tomarse en cuenta que las condiciones experimentales de almacenamiento deben ser parecidas a las condiciones de almacenamiento previstas en el sistema de distribución como sea factible.

Con este estudio se establece el tiempo de conservación definitivo.

Tabla 7

Resumen para los tópicos de estabilidad

Frecuencia de las pruebas de estabilidad	Comprobación de la estabilidad del producto liposomado	Periodo de validez
En la fase de desarrollo y tratándose de estudios que respaldan la solicitud de registro del liposoma, se considera que una frecuencia para los productos que contienen principios activos relativamente estables es la siguiente: • Estabilidad acelerada: a los 0, 3 y 6 meses. (en caso aplicable). • Estabilidad natural: a los 0, 3,6, 9, 12, 18, 24 y 36 meses. Sin embargo se puede realizar el estudio a una frecuencia distinta a la ya establecida lo que va a depender de la solicitud del cliente o un requerimiento interno (cambio del sistema envase cierre entre otros).	Para probar la estabilidad de un producto, es necesario evaluar experimentalmente, mediante estudios de estabilidad a largo plazo, la capacidad del producto para mantener inalteradas sus propiedades por un tiempo limitado que denominamos período de validez. El período de validez lo fija la autoridad sanitaria, por evaluación de los datos que presenta el interesado.	El período de validez está relacionado con un envase primario determinado y sus condiciones de almacenamiento específicas, además sirve para fijar la fecha de expiración a cada lote de producto elaborado. Todo producto farmacéutico, cuyo período de validez haya sido científicamente establecido, puede usarse con confianza hasta la fecha de vencimiento señalada en la etiqueta.

Fuente: Autor (2015), basado en lo expuesto por el Procedimiento de Estabilidad de productos farmacológicos, en base a las Buenas Prácticas de Manufactura vigente para Venezuela. Informe 32 de la OMS.

Categorías de período de validez.

Estos períodos se dividen en:

Tabla 8

Categorías de periodo de validez para estabilidades

Período de validez tentativo	Período de validez comprobado	Período de validez definitivo
Período provisional, basado en la extrapolación de los resultados de estudios a corto plazo o incompletos. Tiene una duración máxima de dos años. Para su solicitud se requiere presentación de estudios de estabilidad acelerados y estudios de estabilidad natural a corto plazo. Queda sujeto a comprobación por estudios a largo plazo en condiciones normales de almacenamiento.	Representa un tiempo avalado por estudios de estabilidad a tiempo real, realizados con el producto envasado en su envase comercial y en las condiciones de temperatura recomendadas para su conservación. Se fundamenta en estudios de estabilidad natural a largo plazo, realizados hasta por el tiempo requerido para la demostración. Puede ser extendido mediante la presentación de estudios similares efectuado por un plazo mayor.	Es el que se ha comprobado mediante estudios de estabilidad natural a tiempo real, en las condiciones climáticas recomendadas para su almacenamiento, hasta que el producto alcance el mínimo de los límites especificados o hasta por un tiempo máximo de cinco años (5). Al término de un período de validez provisional, el producto ha perdido la garantía, más no necesariamente ha perdido sus propiedades y efectividad. Al término de un periodo de validez definitivo el producto debe todavía conservar al menos el 90% del contenido de principio activo declarado en la etiqueta y sus demás propiedades se encuentran por lo menos en el límite inferior de las especificaciones.

Fuente: Autor (2015), basado en lo expuesto por el Procedimiento de Estabilidad de productos farmacológicos, en base a las Buenas Prácticas de Manufactura vigente para Venezuela. Informe 32 de la OMS.

Fecha de expiración, caducidad o vencimiento del liposoma.

Esta fecha se fija a todo lote elaborado, basada en el estudio de estabilidad. Se cuenta a partir de la fecha de fabricación y representa la fecha límite para el uso del producto. Cuando no se especifica el día de la expiración, la validez tiene vigencia hasta el último día del mes que aparece asignado en la etiqueta.

La mayoría de los nuevos productos llevan fecha de expiración fijada con base en un período de validez provisional. Aunque no necesariamente significa que el producto haya dejado de ser efectivo a partir de la fecha de expiración, con los ensayos de estabilidad se determinará la fecha de expiración definitiva.

Mercado de destino.

Al diseñar el plan de estabilidad es preciso tener en cuenta el mercado destinatario y las condiciones climáticas reinantes en la zona en que se usaran los productos. Para los fines de estabilidad de todo el mundo se distinguen las cuatro zonas climáticas siguientes:

- Zona I: Templada
- Zona II: Subtropical, posiblemente con humedad elevada
- Zona III: Cálida / seca.
- Zona IVa: Cálida / Húmeda
- Zona IVb: Cálida / Húmeda

En la siguiente tabla se presentan las condiciones climáticas correspondientes.

Tabla 9.

Condiciones climáticas para estabilidad de productos

Zona climática	Temperatura	Humedad relativa
I	21°C ± 2°C	45% ± 5%
II	25°C ± 2°C	60% ± 5%
III	30°C ± 2°C	35% ± 5%
IVa	30°C ± 2°C	65% ± 5%
IVb	30°C ± 2°C	75% ± 5%

Fuente: Regulación vigente, tomada de las Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, 5ta revisión, Julio 1998, capitulo IX Estudios de estabilidad. Ministerio del Poder Popular para la Salud, circular oficial 14-01-2014.Caracas. Venezuela.

La zona climática para Venezuela, está representada en el grupo IVb, por lo que las pruebas de desarrollo de liposomas se deben realizar bajo estos parámetros.

Evaluación de resultados y requisitos.

Se considera que los resultados son positivos cuando no se observa degradación ni alteraciones significativas en las propiedades físicas, químicas y si corresponde, biológicas y microbiológicas del producto y este sigue cumpliendo con sus especificaciones. Los resultados son interpretados realizando un informe final con las conclusiones del estudio de estabilidad.

Los requisitos de los estudios de estabilidad y la fecha de vencimiento están cubiertos en las buenas prácticas de manufactura actuales, la farmacopea de los Estados Unidos y las pautas de la Food and Drug Administration (FDA).

Nota: Para mayor información consultar el capítulo 52 del libro Remington Farmacia, 20° edición, tomo 1, en la sección estabilidad de los productos farmacéuticos.

Tabla 10.

Resumen del desarrollo del objetivo especifico N° 3

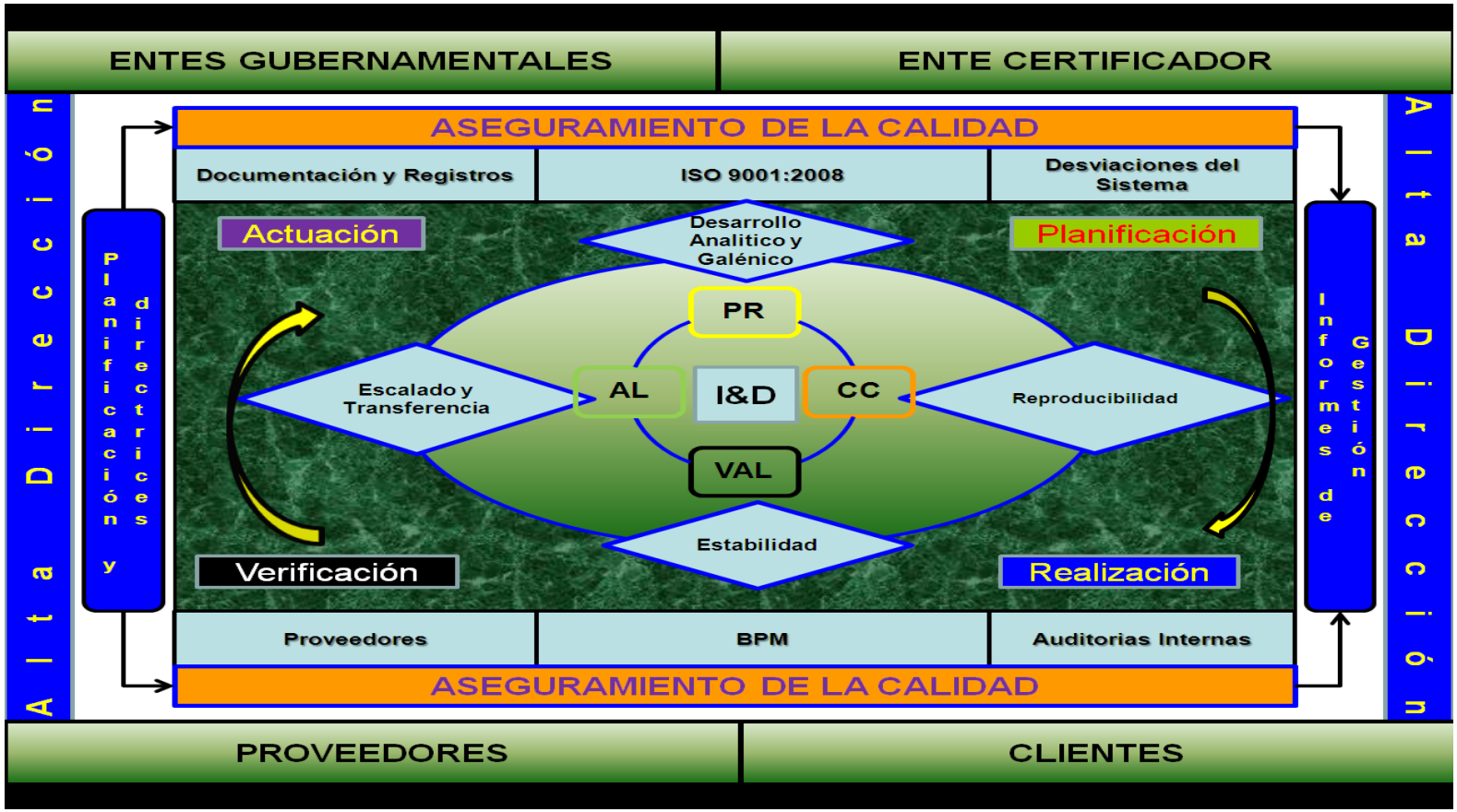
Objetivo Especifico 3	Elementos y Procesos del SGC	
Definir los elementos y procesos fundamentales del Sistema de Aseguramiento de la Calidad de la Organización en el Área de Investigación y Desarrollo, relacionados con las exigencias propias de los productos liposomados.	Documentación	Elaboración, control y actualización
		Bases de datos
	ISO 9001:2008	7.3.1 Planificación del I&D 7.3.2 Elementos de entrada del I&D 7.3.3 Resultados del Diseño y Desarrollo 7.3.4 Revisión del Diseño y Desarrollo 7.3.5Verificación del Diseño y Desarrollo 7.3.6 Validación del I&D 7.3.7 Control de cambios del I&D
	Desviaciones del sistema	Internas
		Externas
	Proveedores	Evaluación
		Proceso de compras
		Almacenamiento
		Seguimiento
	Buenas Prácticas de Manufactura (BPM)	Control de Calidad Saneamiento e Higiene Personal Instalaciones Equipos Materiales Manufactura Procesos contratados
	Auditorias	Internas
		Externas

Fuente: Autor (2015)

Objetivo 3 Definir los Elementos y Procesos Fundamentales del Sistema de Aseguramiento de la Calidad de la Organización en el Área de Investigación y Desarrollo, Relacionados con las exigencias propias de los Productos Liposomados

En la siguiente figura se presentan los elementos de un Sistema de Aseguramiento de la Calidad para el proceso de I&D de Liposomas.

Figura 16 Procesos de un Sistema de Aseguramiento de la Calidad para el Proceso de I&D de Productos Liposomados



Fuente: Autor (2015).

La importancia de los procesos relativos con el Aseguramiento de la Calidad en el área de liposomas, tiene como función principal coordinar, planificar, supervisar y autorizar todas las actividades que estén relacionadas con el desarrollo de la investigación de nanomedicinas, desde la entrada del proceso, hasta su salida, esto incluye actividades tales como, el muestreo, el establecimiento de especificaciones, inspección y ensayos, siempre tomando en cuenta los Procedimientos Estándar de Operación que rijan las operaciones tanto investigativas, como analíticas y de manufactura, basados en el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura y de Laboratorio, así como también garantizar el funcionamiento del Sistema de Gestión de la Calidad y asegurar que los ensayos necesarios y pertinentes se efectúen, y que no se permita la circulación de los materiales, ni se autorice la venta o suministro de los productos, hasta que su calidad haya sido registrada y comprobada. En forma resumida, todas esas actividades se encuentran involucradas en los siguientes seis (6) procesos:

A continuación se describen los seis procesos fundamentales del Sistema de Aseguramiento de la Calidad y de manera grafica se plasmaran los elementos claves (subprocesos) involucrados en ellos, que definen de manera completa los requerimientos que deben ser cumplidos en el Área de Investigación y Desarrollo, relacionados con las exigencias propias de los productos liposomados.

Documentación.

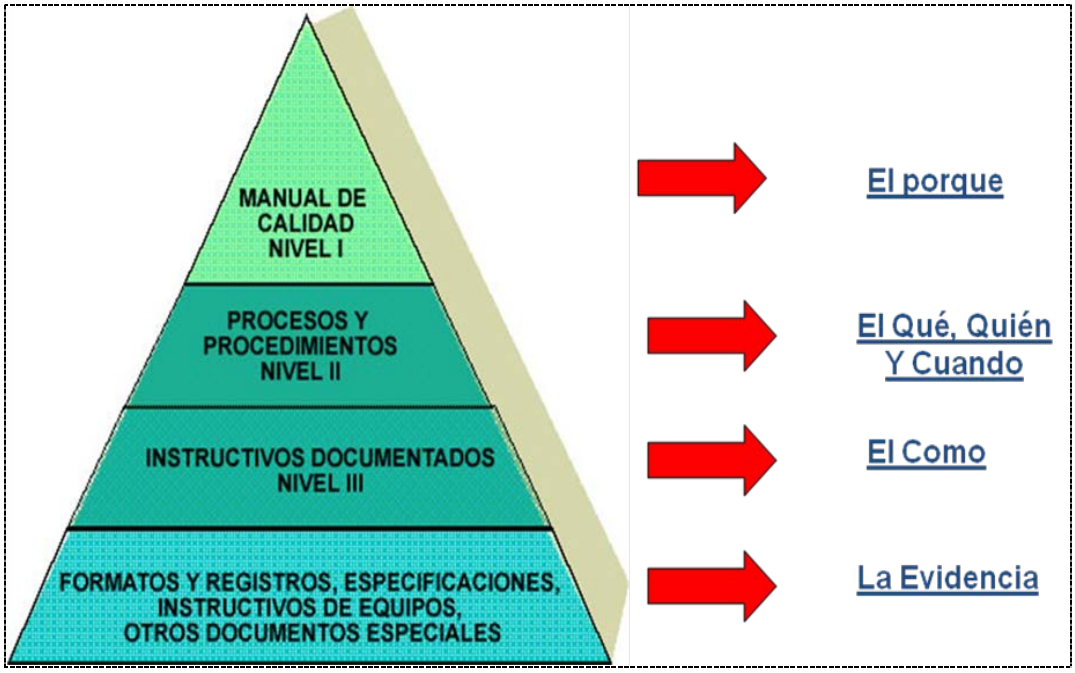
La organización de la documentación del Sistema de Gestión de la Calidad se basa en las recomendaciones de la norma ISO 9000:2005 Fundamentos y Vocabulario, de manera que están identificados de manera jerárquica en cuatro niveles (ver figura 17).

- Nivel 1: Manual de calidad, Política y Objetivos de Calidad
- Nivel 2: Manual de Procedimientos, Procedimientos Generales y Planes de la Calidad
- Nivel 3: Instrucciones de Trabajo, (incluye técnicas de manufactura y técnicas analíticas)
- Nivel 4: Registros de Calidad (formatos, plantillas, etiquetas, listas de verificación, etc.)

Cada documento es identificado con un código único desde su creación hasta su obsoletización, con el fin de mantener un control de su situación en cualquier momento. Todo lo anterior debe estar claramente establecido en un procedimiento general que tiene como objetivo estandarizar el proceso de control de la documentación, indicando la sistemática para:

- Aprobar los documentos que conforman el sistema de gestión de la calidad en cuanto a su adecuación antes de su edición.
- Revisar y actualizar los documentos cuando sea necesario y aprobarlos nuevamente.
- La identificación de los cambios y el estado de revisión actual de los documentos.
- Asegurar que las versiones pertinentes de los documentos aplicables se encuentran disponibles en los puntos de uso.
- Asegurar que los documentos permanecen legibles y son fácilmente identificables.
- Asegurar que se identifican los documentos de origen externo y que se controla su distribución.
- Evitar el uso no intencionado de documentos obsoletos.

Figura 17 Pirámide de la Documentación



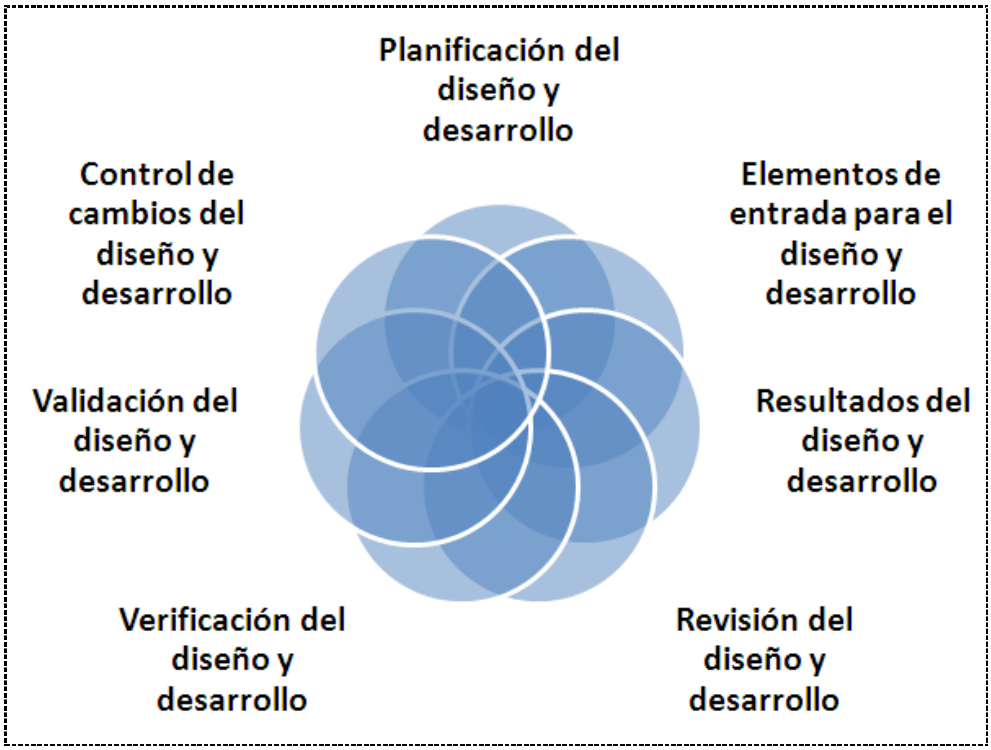
Fuente: Autor (2015). Basado en la Norma ISO 9000:2005

ISO 9001:2008.

Como requisito propio del SGC de la Organización, se debe cumplir con lo establecido en la Norma ISO 9001:2008, en pro de generar evidencia objetiva de que los desarrollos de liposomas formulados y registrados cumplen con los estándares de calidad establecidos.

La Norma ISO 9001:2008 en sus requisitos establece siete (7) cláusulas dedicadas exclusivamente al Diseño y Desarrollo de productos. (Cláusulas desde el 7.3.1 hasta el 7.3.7 de la Norma citada).

Figura 18 Cláusulas de la Norma ISO 9001:2008 dedicadas al Diseño y Desarrollo



Fuente: Autor (2015). Basado en la Norma ISO 9001:2008

A través de la siguiente tabla podemos observar la correlación entre las siete (7) clausulas citadas anteriormente y el desarrollo galénico-analítico del producto liposomado.

Tabla 11.

Correlación entre el Desarrollo de Nuevos Productos y la Norma ISO 9001:2008

Etapa del Desarrollo	Relación a la Norma ISO 9001:2008
Solicitud	7.3.1 Planificación del I&D 7.3.2 Elementos de entrada del I&D
Pre formulación	7.3.2 Elementos de entrada del I&D
Formulación	7.3.3 Resultados del Diseño y Desarrollo 7.3.4 Revisión del Diseño y Desarrollo
Estudios in vitro / en vivo Estabilidad	7.3.5 Verificación del Diseño y Desarrollo
Escalado	7.3.5 Verificación del Diseño y Desarrollo
Transferencia	7.3.6 Validación del I&D
Reformulación	7.3.7 Control de cambios del I&D

Fuente: Autor (2015)

Desviaciones del sistema.

Las desviaciones o no conformidades pueden ser definidas como el incumplimiento de los requisitos previamente especificados, estos requisitos dependerán de las exigencias regulativas, de las exigencias de los clientes, los lineamientos propios de la compañía y todos ellos encaminado a un objetivo común. El cumplimiento de las BPM y la mantención eficiente del Sistema de Gestión de Calidad.

De manera general las no conformidades pueden ser clasificadas en dos renglones:

1.- No Conformidades en Sitio (Internas): Son aquellas que se presentan dentro de la planta, es decir, antes de que el producto sea despachado al mercado o al cliente; estas no conformidades incluyen las siguientes situaciones:

- Desviaciones
- Reproceso
- Retrabajos
- Resultados fuera de especificaciones
- Observaciones de auditorías internas

2.- No Conformidades fuera de Sitio (Externas): Aquellas que se presentan fuera de la planta, es decir, cuando el producto ya ha salido al mercado, y las mismas incluyen:

- Quejas
- Devoluciones
- Retiros
- Observaciones de auditorías externas.

Debe existir un procedimiento documentado que explique claramente el lineamiento para su tratamiento, evaluación y cierre.

Figura 19 Elementos Claves del Proceso de Desviaciones Internas en el Desarrollo de Productos Liposomados

Fuente: Autor (2015)

Proveedores.

La importancia de los proveedores para la formulación, desarrollo y manufactura de liposomas es de sumo cuidado, y el SGC debe velar por cumplir las siguientes premisas:

- El sistema debe garantizar que todos los proveedores han sido evaluados antes de ser aprobados, o que cumplen con los requisitos establecidos para ello.

- Todas las materias primas deben comprarse a proveedores aprobados, de conformidad con el Sistema de Gestión de Calidad.
- Se debe contar con un certificado de análisis del proveedor de cada insumo recibido.
- En concordancia con la información que se ha obtenido del proveedor con respecto a su sistema de calidad y otras observaciones de logística, se pueden estipular tres niveles de proveedores:

    - Nivel 1: Proveedores Rechazados o Bloqueados.
    - Nivel 2: Proveedores Aprobados.
    - Nivel 3: Proveedores Calificados.

Todo proveedor deberá:

- Cumplir con las Buenas Prácticas de Fabricación, Almacenamiento y Distribución, según el alcance de su Sistema de Gestión de Calidad para ingredientes farmacéuticos, en el caso que aplique.
- Contar con la evidencia documental de los análisis, pruebas y evaluaciones que se hayan realizado para cada lote en las diferentes etapas del proceso.
- Conservar la documentación de identificación de las operaciones realizadas.
- Etiquetar los envases de los productos que se comercialicen, con el nombre y domicilio del fabricante, el número del lote y el nombre del producto.

Figura 20 Elementos Claves del Proceso Relacionado con Proveedores

Fuente: Autor (2015).

Buenas prácticas de manufactura (BPM).

Todos los procesos de desarrollo y formulación se gestionan de acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura vigente, establecidos en las Normas Nacionales del Ministerio del Poder Popular para la Salud y en las Normas Internacionales de la Organización Mundial de la Salud.

Para las BPM, las medidas, políticas y normas que aseguran la calidad de los Productos Farmacéuticos, se conocen como "Garantía de la Calidad" siendo un concepto muy amplio que abarca todos los aspectos que individual o colectivamente

influyen en la calidad del producto y forman parte esencial de este desarrollo. En base a esto, es indispensable su cumplimiento y que como parte de los requisitos de Aseguramiento de la Calidad del desarrollo se incluyan en las diferentes secciones inherentes a la calidad, todos aquellos parámetros que contribuyan a la disminución de los riesgos de contaminación cruzada y confusión, a través de procesos definidos claramente, conocimientos de áreas y puntos críticos y la disposición de los recursos necesarios, fomentando los principios de Garantía de Calidad de las BPM. En definitiva la Garantía de Calidad está estipulada y concebida como factor esencial para demostrar que:

- Los Productos Farmacéuticos elaborados cumplen con los requisitos de las BPM.
- Todas nuestras Operaciones de Producción y Control de Calidad están claramente especificadas.
- Se asegura en todo momento que las medidas necesarias para el proceso de Manufactura, Provisión y el uso de Materias Primas y de envasados son los adecuados para cumplir con las BPM y los requisitos de los clientes.
- Se efectúan todos los controles necesarios en relación a las materias primas, a los productos intermedios, el granel y demás controles, calibraciones y comprobaciones necesarias durante el desarrollo y la manufactura.
- Se establecen mecanismos de auto inspección que permitan evaluar la eficacia del SGC.

Las Buenas Prácticas de Manufactura abarcan una amplia gama de procesos y subprocesos, sin embargo en la siguiente tabla, se incluyen los elementos más representativos que deben tomarse en cuenta en el Plan de la Calidad.

Tabla 12.

Subprocesos más relevantes de las BPM a ser tomados en cuenta para el desarrollo del Plan de la Calidad.

Control de Calidad	Materias Primas
	Productos
Saneamiento e Higiene	Personal (Higiene y vestimenta)
	Instalaciones (Limpieza, Control de Plagas, Sanitización y Mantenimiento)
	Equipos (Limpieza, Control de Plagas, Sanitización y Mantenimiento)
Personal	Entrenamiento
Instalaciones	Diseño Construcción e Instalación
Equipos	Calibración y mantenimiento
Materiales	Identificación, Control y almacenamiento
Manufactura	Controles de proceso
	Operaciones de manufactura
	Operaciones de Empaque
Documentación	Procedimientos
	Registros
Procesos contratados	Evaluación y seguimiento
Auditorias	Internas
	Externas

Fuente: (autor 2015).

Auditorías.

Auditorías internas.

En periodos planificados es obligatorio realizar auditorías internas que aplica a todas las áreas cuyas operaciones tienen incidencia directa sobre la calidad del desarrollo del producto, las cuales están relacionadas o son impactadas por las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), reguladas por el informe 32º de la OMS, y los requisitos de la norma ISO 9001:2008, esto con el propósito específico de mejorar los productos, las áreas, los procesos y el Sistema de Gestión de la Calidad.

Para ello se debe definir en un procedimiento escrito las responsabilidades, requisitos y el proceso para la preparación y la realización de auditorías internas, así como los medios para informar los resultados, mantener los registros pertinentes y asegurar el seguimiento de las acciones requeridas producto de la auditoria.

Estos seis procesos están estrechamente relacionados, como se observa en la figura 16, así mismo el ciclo PHVA interacciona con ellos como parte de la metodología para la mejora continua, entendiendo como tal la disminución de fallos, aumento de la eficacia y eficiencia, solución de problemas, previsión y eliminación de riesgos potenciales, entre otros. El círculo de Deming lo componen cuatro (4) etapas cíclicas, de forma que una vez acabada la etapa final se debe volver a la primera y repetir el ciclo de nuevo, de forma que las actividades son reevaluadas periódicamente para incorporar nuevas mejoras.

De igual forma, en la figura 16, se pueden visualizar como los componentes del Sistema de Aseguramiento de la Calidad rodean e involucran los elementos de la formulación y desarrollo del proceso de liposomas, así como con otros procesos o áreas relacionadas con ello, como validación, almacén, producción y control de calidad.

Auditorías externas.

Las auditorías externas son todas aquellas inspecciones que realizan entes externos sobre el Sistema de Gestión de Calidad de la organización, ya sean específicas o generales, pueden ser realizadas en pro de demostrar el cumplimiento del marco normativo, así como para exponer eficiencia de la calidad de un producto en especial o de los procesos involucrados.

En términos generales se estipulan tres (3) fuentes de auditorías o entes que generan este tipo de inspección.

1.- Auditorías por parte del Ministerio del Poder popular para la Salud.

Son todas aquellas auditorías o inspecciones sobre Buenas Prácticas de Manufactura, realizadas por parte del MPP para la salud, están basadas en el marco normativo impuesto por las regulaciones pertinentes.

2.- Auditorías por parte de un ente certificador ISO 9001.

Son todas aquellas auditorías o inspecciones sobre el cumplimiento con los requerimientos establecidos en la norma ISO 9001:2008, realizadas por parte de un ente certificador acreditado.

3.-Auditorías por parte de Los Clientes u otras partes interesadas.

Son todas aquellas auditorías realizadas por solicitud de un Cliente u otras partes interesadas, las mismas pueden ser generales al SGC o específicas en relación a un producto o proceso.

Generalidades de los procesos de auditoría.

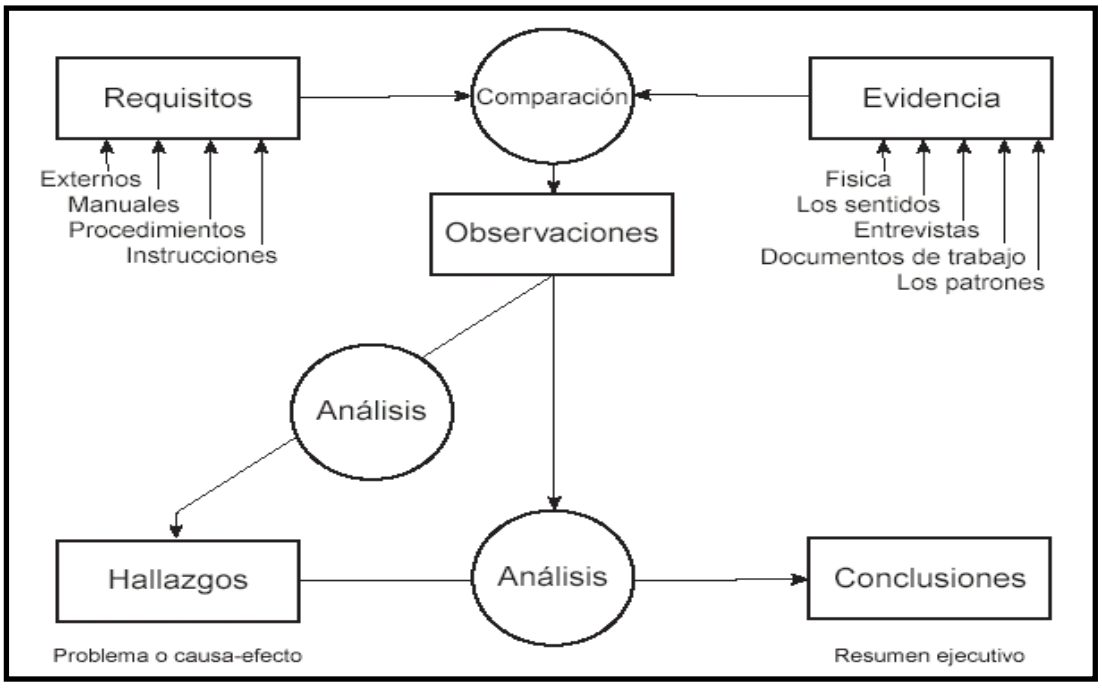
La auditoría es una comprobación de carácter muestral, por lo tanto es posible que al efectuarla no se detecten todas las no conformidades existentes y su actividad principal consiste en la recogida de las evidencias objetivas.

Para poder proporcionar a otros la información, las auditorías de calidad deben seguir estas cuatro reglas básicas:

- Las auditorías deben proporcionar información para tomar decisiones fundamentadas.
- Los auditores deben estar calificados para realizar su labor.
- Las mediciones deben realizarse de acuerdo con los requisitos definidos.
- Las conclusiones deben estar basadas en hechos.

En la figura 21 se presenta un modelo general de auditoría el cual permite visualizar el proceso y el cual debe estar descrito en un procedimiento documentado.

Figura 21 Descripción General del Proceso de Auditoria



Fuente: Tomado del Manual de Auditoria de la Organización. Industrias Biocontrolled. 2014.

Tabla 13.

Resumen del desarrollo del objetivo especifico N° 4

Objetivo Especifico 4	Elementos
Describir los elementos para el desarrollo de un Plan de la Calidad de acuerdo a la Norma ISO 10005:2005 "Sistemas de gestión de la calidad – Directrices para los planes de la calidad".	Elementos de la Norma ISO 10005:2005 "Sistemas de gestión de la calidad – Directrices para los planes de la calidad"

Fuente: Autor (2015)

Objetivo 4: Describir los Elementos para el Desarrollo de un Plan de la Calidad de acuerdo a la Norma ISO 10005:2005 "Sistemas de Gestión de la Calidad – Directrices para los Planes de la Calidad"

A continuación se describen los diferentes elementos que abarca la Norma ISO 10005:2005, la cual se utiliza como fundamento para formular un plan de la calidad para la implementación de un Sistema de Aseguramiento de la Calidad, en el Área de Investigación y Desarrollo de productos liposomados en la industria farmacéutica nacional.

Identificación de la necesidad de un plan de la calidad.

La organización debería identificar qué necesidades podría tener de planes de la calidad. Hay varias situaciones en que los planes de la calidad pueden ser útiles o necesarios, por ejemplo:

a) mostrar cómo el sistema de gestión de la calidad de la organización se aplica a un caso específico;
b) cumplir con los requisitos legales, reglamentarios o del cliente;

c) en el desarrollo y validación de nuevos productos o procesos;
d) demostrar, interna y/o externamente, cómo se cumplirá con los requisitos de calidad;
e) organizar y gestionar actividades para cumplir los requisitos de calidad y objetivos de la calidad;
f) optimizar el uso de recursos para el cumplimiento de los objetivos de la calidad;
g) minimizar el riesgo de no cumplir los requisitos de calidad;
h) utilizarlos como base para dar seguimiento y evaluar el cumplimiento de los requisitos para la calidad;
i) en ausencia de un sistema de la gestión de calidad documentado.

El Plan de la Calidad propuesto, presenta detalles relacionados con la investigación, desarrollo y manufactura de productos liposomados ultra deformables, lo cual involucra descripción de requerimientos legales, normativos, de investigación farmacéutica, análisis de resultados y planificación, no solo con el objetivo de llevar a cabo un desarrollo optimo basado en premisas de calidad, sino el cumplimiento del marco legal venezolano y los requisitos genéricos para el tipo de investigación que se realiza, al tratarse de tecnología de vanguardia, como lo es la nanotecnología.

Entradas para el plan de la calidad.

Una vez que la organización ha decidido desarrollar un plan de la calidad, la organización debería identificar las entradas para la preparación del plan de la calidad, por ejemplo:

a) los requisitos para el caso específico;
b) los requisitos para el plan de la calidad, incluyendo aquellos en especificaciones del cliente, legales, reglamentarias y de la industria;
c) los requisitos del sistema de gestión de la calidad de la organización;
d) la evaluación de riesgos para el caso específico;
e) los requisitos y disponibilidad de recursos;
f) información sobre las necesidades de aquellos que tienen el compromiso de llevar a cabo actividades cubiertas por el plan de la calidad;
g) información sobre las necesidades de otras partes interesadas que utilizarán el plan de la calidad;
h) otros planes de la calidad pertinentes;
i) otros planes relevantes, tales como otros planes de proyecto, planes ambientales, de salud y seguridad, de protección y de gestión de la información.

Alcance del plan de la calidad.

La organización debería determinar qué será cubierto por el plan de la calidad y qué está o será cubierto por otros documentos. Debería evitarse la duplicación innecesaria.

El alcance del plan de la calidad dependerá de varios factores, incluyendo los siguientes:

a) los procesos y características de calidad que son particulares al caso específico, y por lo tanto necesitarán ser incluidos;
b) los requisitos de los clientes u otras partes interesadas (internas o externas) para la inclusión de procesos no particulares al caso

específico, pero necesarios para que ellos tengan confianza en que sus requisitos serán cumplidos;

c) el grado en el cual el plan de la calidad está apoyado por un sistema de gestión de calidad documentado.

Donde no hayan sido establecidos procedimientos de gestión de la calidad, pudiera ser necesario que sean desarrollados para apoyar al plan de la calidad. Puede haber beneficios por la revisión del alcance del plan de la calidad con el cliente u otra parte interesada, por ejemplo para facilitar su uso del plan de la calidad para el seguimiento y medición.

Preparación del plan de la calidad.

Iniciación.

La persona responsable de la preparación del plan de la calidad deberá ser claramente identificada. El plan de la calidad debería ser preparado con la participación del personal involucrado en el caso específico, tanto de dentro de la organización como, conforme sea apropiado, de partes externas.

Cuando se prepare un plan de la calidad, las actividades de gestión de la calidad aplicables al caso específico deberían estar definidas y, donde sea necesario, documentadas.

Documentación del plan de la calidad.

El plan de la calidad debería indicar cómo van a llevarse a cabo las actividades requeridas, ya sea directamente o por referencia a los procedimientos documentados

apropiados u otros documentos (por ejemplo planes de proyecto, instrucciones de trabajo, listas de verificación, aplicaciones informáticas). Donde un requisito dé como resultado una desviación de los sistemas de gestión de la organización, esta desviación debería ser justificada y autorizada.

Gran parte de la documentación genérica necesaria puede ya estar contenida en la documentación del sistema de gestión de la calidad, incluyendo su manual de la calidad y los procedimientos documentados. Puede ser necesario que esta documentación sea seleccionada, adaptada y/o complementada. El plan de la calidad debería mostrar cómo se aplican los procedimientos documentados genéricos de la organización o, en su defecto, cómo se modifican o sustituyen por procedimientos del plan de la calidad.

Un plan de la calidad puede estar incluido como una parte de otro documento o documentos.

Responsabilidades.

Al preparar el plan de la calidad, la organización debería acordar y definir las funciones, responsabilidades y obligaciones respectivas tanto en el interior de la organización como con el cliente, las autoridades reglamentarias u otras partes interesadas. Quienes administran el plan de la calidad deberían asegurarse de que las personas a las que hace referencia son conscientes de los objetivos de la calidad y de cualesquiera asuntos de calidad o controles específicos requeridos.

Coherencia y compatibilidad.

El contenido y formato del plan de la calidad debería ser coherente con el alcance del plan de la calidad, los elementos de entrada del plan y las necesidades de los usuarios previstos. El nivel de detalle en el plan de la calidad debería ser coherente con cualquier requisito acordado con el cliente, el método de operación de la organización y la complejidad de las actividades a ser desempeñadas. La necesidad de compatibilidad con otros planes también debería ser considerada.

Presentación y estructura.

La presentación del plan de la calidad puede tener diversas formas, por ejemplo una simple descripción textual, una tabla, una matriz de documentos, un mapa de procesos, un diagrama de flujo de trabajo o un manual. Cualquiera de ellas puede presentarse en formatos electrónicos o en papel.

El plan de la calidad puede dividirse en varios documentos, cada uno de los cuales representa un plan para un aspecto distinto. El control de las interfaces entre los diferentes documentos necesita estar claramente definido. Los ejemplos de estos aspectos incluyen el diseño, las compras, la producción, el control del proceso, o las actividades particulares (tales como el ensayo/prueba de aceptación). Una organización puede desear preparar un plan de la calidad que sea conforme a los requisitos aplicables de la Norma ISO 9001.

Luego de haber desarrollado el Plan de la Calidad correspondiente, el mismo debe ser revisado, aceptado e implementado, de acuerdo con las directrices establecidas en esta norma, las cuales se describen a continuación.

Revisión, aceptación e implementación del plan de la calidad.

Revisión y aceptación del plan de la calidad.

El plan de la calidad debería ser revisado respecto a su adecuación y eficacia, y ser formalmente aprobado por una persona autorizada o por un grupo que incluya representantes de las funciones pertinentes dentro de la organización.

En situaciones contractuales, puede ser necesario que la organización presente el plan de la calidad al cliente para su revisión y aceptación, ya sea como parte de un proceso de consulta previo al contrato o después de que el contrato sea adjudicado. Una vez que se adjudica el contrato, el plan de la calidad debería ser revisado y, donde sea apropiado, revisado para reflejar cualquier cambio en los requisitos que pudiera haber ocurrido como resultado de la consulta previa al contrato.

Cuando un proyecto o contrato se lleve a cabo en etapas, puede esperarse que la organización presente al cliente un plan de la calidad para cada etapa, previamente al inicio de esa etapa.

Implementación del plan de la calidad.

En la implementación del plan de la calidad, la organización debería considerar los siguientes asuntos:

a) Distribución del plan de la calidad
b) El plan de la calidad debería distribuirse a todo el personal pertinente. Se debería tener cuidado para distinguir entre copias que se distribuyen bajo las provisiones del control de los documentos (a ser actualizadas

conforme sea apropiado), y aquellas que se proporcionan sólo para información.

c) Formación en el uso de los planes de la calidad
d) En algunas organizaciones, por ejemplo en aquellas comprometidas con la gestión de proyectos, los planes de la calidad pueden utilizarse como una parte rutinaria del sistema de gestión de la calidad. Sin embargo en otras, los planes de la calidad podrían utilizarse sólo ocasionalmente. En este caso, podría ser necesaria una formación especial para ayudar a los usuarios a aplicar el plan de la calidad correctamente.
e) Dar seguimiento a la conformidad con los planes de la calidad.

La organización es responsable de dar seguimiento a la conformidad con cada plan de la calidad que realice. Esto puede incluir: la supervisión operativa de los acuerdos planificados. La revisión de los hitos, y auditorias.

Cuando se utilizan muchos planes de la calidad a corto plazo, las auditorias generalmente se efectúan sobre una base de muestreo.

Cuando los planes de la calidad se presentan a los clientes u otras partes externas, estas partes podrían establecer disposiciones para dar seguimiento a la conformidad con los planes de la calidad.

Se lleve a cabo por partes internas o externas, dicho seguimiento puede ayudar en relación a lo siguiente:

a) evaluar el compromiso de la organización respecto a la implementación eficaz del plan de la calidad,
b) evaluar la implementación práctica del plan de la calidad,
c) determinar dónde pueden surgir riesgos en relación con los requisitos

del caso específico,

d) tomar acciones correctivas o preventivas conforme sea apropiado, y
e) identificar oportunidades para la mejora en el plan de la calidad y las actividades asociadas.

Revisión continua del plan de la calidad.

La organización debería revisar el plan de la calidad:

a) Para reflejar cualquier cambio a los elementos de entrada del plan de la calidad, incluyendo: El caso específico para el cual se ha establecido el plan de la calidad. Los procesos para la realización del producto. El sistema de gestión de la calidad de la organización, y los requisitos legales y reglamentarios,
b) Para incorporar al plan de la calidad las mejoras acordadas.

Una o varias personas autorizadas deberían revisar los cambios al plan de la calidad con respecto a su impacto, adecuación y eficacia. Las revisiones al plan de la calidad deberían ponerse en conocimiento de todos los involucrados en su uso. Conforme sea necesario, deberían revisarse cualesquiera documentos que estén afectados por los cambios en el plan de la calidad.

La organización debería considerar cómo y bajo qué circunstancias la organización autorizaría una desviación del plan de la calidad, incluyendo: Quién tendrá la autoridad para solicitar dichas desviaciones. Cómo se hará tal solicitud. Qué información se va a proporcionar y en qué forma, y a quién se identificará como que tiene la responsabilidad y autoridad para aceptar o rechazar tales desviaciones.

Un plan de la calidad debería tratarse como un elemento de la configuración, y debería estar sujeto a la gestión de la configuración.

Retroalimentación y mejora.

Donde sea apropiado, la experiencia obtenida de la aplicación de un plan de la calidad debería revisarse y la información se debería utilizar para mejorar planes futuros o el propio sistema de gestión de la calidad.

V.- LA PROPUESTA

Objetivo 5: Formular un Plan para la Implementación del Sistema de Aseguramiento de la Calidad en el Área de Investigación y Desarrollo de un Laboratorio de Productos Liposomados.

A continuación, en la tabla Nº 14 se presenta el Plan de la Calidad para la implementación del Sistema de Aseguramiento de la Calidad en el área de Investigación y Desarrollo de un laboratorio de productos liposomados; de acuerdo a la Norma ISO10005:2005 "Sistema de Gestión de la Calidad – Directrices para los Planes de la Calidad"

Tabla 14. Plan de la Calidad

Plan para la Implementación del Sistema de Aseguramiento de la Calidad en el Área de Investigación y Desarrollo de un Laboratorio de Productos Liposomados					
PC – 001-2015	**Proyecto:** Desarrollo de Liposomas Ultra deformables	**Originado por:** Edwin Castillo	**Aprobado por:**	**Rev.: 0**	**Fecha:** Junio 2015
Actividad	**Descripción**			**Documento/ Procedimiento**	**Área/ Dpto.**
Alcance	Se aplica a los diferentes procesos que conforman las actividades de Diseño y Desarrollo (I&D) de productos nanotecnológicos, especialmente de Liposomas Ultra deformables, las cuales son llevadas a cabo en el Área de Investigación y Desarrollo de productos farmacéuticos. Este plan está elaborado tomando en cuenta las actividades estipuladas por las Buenas Prácticas de Manufactura en lo			-----	--

Plan para la Implementación del Sistema de Aseguramiento de la Calidad en el Área de Investigación y Desarrollo de un Laboratorio de Productos Liposomados					
PC – 001-2015	**Proyecto:** Desarrollo de Liposomas Ultra deformables	**Originado por:** Edwin Castillo	**Aprobado por:**	**Rev.: 0**	**Fecha:** Junio 2015
	referente al desarrollo de fármacos.				
Actividad	**Descripción**			**Documento/ Procedimiento**	**Área/ Dpto.**
Objetivos de la Calidad	Desarrollo, registro y manufactura de nuevas tecnologías en relación a fármacos innovadores para el mercado nacional e internacional, concebidos como plataforma diferenciadora de la cartera de productos.			OBJ-1501	DA
Responsabilidad de la Dirección	Es responsabilidad de la Alta Dirección comunicar el presente Plan de la Calidad a todos los niveles de la organización, así mismo de generar los recursos necesarios para la puesta en marcha de las actividades que surjan como consecuencia de las actividades de planificación. La Alta Dirección, tiene como responsabilidad establecer una dirección eficaz, eficiente y transparente con visión de futuro, y por ende de la puesta en marcha de los planes estratégicos de la organización, a través de objetivos consensuados y del análisis de los procesos actuales y del establecimiento de las metas futuras. El Director de Operaciones como representante de la Dirección y miembro de la Dirección, tiene como función el establecimiento de la logística y planes necesarios para asegurar que los procesos y recursos necesarios estén establecidos para la consecución, mantenimiento y mejoramiento del sistema de Gestión de Calidad. Las descripciones de Cargo, los Protocolos y otros documentos del SGC establecen las autoridades y responsabilidades del personal involucrado en las actividades del Plan de la Calidad.			PDA 1201 y Descripciones de cargo	OP GTH I&D
Documentación	El SGC debe contar con un procedimiento documentado que exponga las directrices en relación a la documentación, tomando en cuenta que dicho documento debe definir los controles necesarios para: • Aprobar los documentos que conforman el sistema de gestión de la calidad en cuanto a su adecuación antes de su			PCD 201	AC

	edición. • Revisar y actualizar los documentos cuando sea necesario y aprobarlos nuevamente • La identificación de los cambios y el estado de revisión actual de los documentos • Asegurar que las versiones pertinentes de los documentos aplicables se encuentran disponibles en los puntos de uso. • Asegurar que los documentos del sistema de gestión permanecen legibles y son fácilmente identificables. • Asegurar que se identifican los documentos de origen externo que incidan en el sistema de gestión y que se controla su distribución • Evitar el uso no intencionado de documentos obsoletos		
Registros	La organización debe establecer un procedimiento documentado que exponga las directrices para: • Estandarizar la sistemática para la identificación, uso, modificación, almacenamiento, protección, recuperación, conservación y disponibilidad de los registros de la calidad. • Establecer las normas de Buenas Prácticas de Documentación para el registro de datos. Todo registro será considerado un documento del SGC y cumplirá, sus mismos requerimientos en términos de codificación, versión y vigencia.	PCD 202	**AC**
Recursos	La Alta Dirección es responsable de identificar las necesidades de recursos y proporcionar los mismos para mantener y mejorar los procesos del SGC, en pro de aumentar la satisfacción del cliente y demás partes interesadas a través del cumplimiento de sus requisitos. En los Planes de la Calidad se identifican los recursos materiales y de trabajo requeridos para su ejecución, de manera que los planes son aprobados por la Alta Dirección asegurando la asignación de los recursos necesarios. Así mismo las inversiones forman parte de la provisión de recursos para la mejora y mantención del SGC. La Ficha de Proceso *ROP 1007 Planificación y Gestión de Recursos* establece la descripción del proceso respectivo, donde se exponen los lineamientos de planificación y de los planes estratégicos establecidos así como los recursos	ROP 1007	DA

	necesarios y disponibles para ello. El apropiado Desarrollo, Fabricación y Control de los Productos Farmacéuticos dependen en gran parte del Recurso Humano de la Organización, por lo cual se debe contar con personal calificado para realizar las tareas necesarias para el cumplimiento y mantenimiento de las BPM y el SGC. La Organización debe contar con un Expediente Maestro de Planta (Site Master File), en el cual se describen los requerimientos de infraestructura para la manufactura, así como los Sistemas de Apoyo Crítico y otros requerimientos necesarios para llevar a cabo el desarrollo y manufactura de liposomas.		
Revisión de requisitos/ Especificaciones del cliente	Los procesos relacionados con el cliente forman parte esencial de los requerimientos de la norma ISO 9001:2008, la cual estipula que se deben determinar los requisitos tantos explícitos como los implícitos, los cuales serán establecidos en el contrato o pedido entre las partes. Entre ellos se tiene: • Los requisitos legales, normativos y reglamentarios relacionados al producto y su uso, deben estar determinados. • Los requisitos que no han sido indicados por el cliente, pero que son necesarios para el uso del producto, son sumamente importantes. En este punto la norma establece un principio de responsabilidad por parte de la organización con relación al producto comercializado, es decir, deben quedar claros todos aquellos requerimientos del producto que son desconocidos para el cliente, pero que son necesarios para que el producto cumpla con las expectativas del mismo. Cualquier otro tipo de requerimiento adicional que sea impuesto por la propia organización para el cumplimiento de la calidad del mismo, debe quedar estipulado en el contrato, es decir, todos aquellos requisitos propios deben quedar incluidos en la oferta y ser de conocimiento del cliente. Los requisitos del Servicio o Producto se determinan: • A través de comunicaciones directas con el cliente, como	PDA 1101	DA

<table>
<tr><th colspan="6">Plan para la Implementación del Sistema de Aseguramiento de la Calidad en el Área de Investigación y Desarrollo de un Laboratorio de Productos Liposomados</th></tr>
<tr><td>PC – 001-2015</td><td>Proyecto: Desarrollo de Liposomas Ultra deformables</td><td>Originado por: Edwin Castillo</td><td>Aprobado por:</td><td>Rev.: 0</td><td>Fecha: Junio 2015</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">entrevistas, correo electrónico, fax o cualquier otro medio directo de comunicación pertinente.
• Mediante las fichas informativas establecidas en la página web de la organización.
• Los requisitos quedarán reflejados en las ofertas y contratos que elabora la organización para cada uno de sus clientes y las mismas estarán plasmados en las evidencias del proceso de comunicación entre el cliente y la organización.
La organización establece un procedimiento PDA 1101 Proceso relacionados con el Cliente que tiene como objetivo:
• Estandarizar una guía para asegurar que todas las ofertas, inquietudes, contratos y pedidos realizados por la organización, sean revisados, en pro de asegurar una adecuada definición, detalle y documentación de los requerimientos del cliente, así como asegurar la capacidad de cumplir con los requerimientos establecidos en todo contrato o pedido y los procesos internos para solucionar cualquier diferencia entre los requerimientos de los contratos o pedidos y las cotizaciones o propuestas originales.
• Establecer las bases y capacidades técnicas para proveer productos farmacéuticos, en pro de satisfacer requerimientos implícitos y explícitos de los clientes.</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Comunicación con el cliente</td><td colspan="3">Se llevarán reuniones quincenales de control y seguimiento para conocer sobre el avance de la implementación y definir las acciones de control para corregir las desviaciones a que hubiese lugar. Se levantarán minutas para documentar los puntos tratados en dicha reunión.
Se realizaran informes de avances bimensuales los cuales serán entregados a la Alta Dirección.</td><td>PDA 1101</td><td>GTH / OP</td></tr>
<tr><td>Diseño y desarrollo</td><td colspan="3">La organización establece una secuencia de acciones a seguir para realizar la Investigación y Desarrollo de un producto farmacéutico, de manera que cumpla con los requerimientos establecidos y pertinentes.</td><td>PNP 201
ROP 1010
PNP 201
PNP 1003</td><td>I&D</td></tr>
</table>

Plan para la Implementación del Sistema de Aseguramiento de la Calidad en el Área de Investigación y Desarrollo de un Laboratorio de Productos Liposomados					
PC – 001-2015	**Proyecto:** Desarrollo de Liposomas Ultra deformables	**Originado por:** Edwin Castillo	**Aprobado por:**	**Rev.: 0**	**Fecha:** Junio 2015
	La planificación del Diseño se lleva a cabo siguiendo el procedimiento *PNP 201 Desarrollo de Nuevos Productos*. A su vez el proceso está documentado en la ficha de proceso ROP *1010 Desarrollo de Nuevos Proyectos*, donde se define el objetivo, los indicadores, las entradas, salidas, proveedores y clientes del proceso, así como la documentación relacionada y de control. Se cuenta con 2 procedimientos que regulan las actividades de I&D: • PNP 201 Desarrollo de Nuevos Productos • PNP 1003 Control de Calidad de Investigación y Desarrollo				
Compras	El SGC debe demostrar que los insumos y productos adquiridos siempre provengan de un proveedor aprobado, que cumple con los parámetros de evaluación especificados en pro de realizar compras oportunas y acordes a los requerimientos de la empresa. En el *IDA 901 Compras de Materiales e Insumos* se establecen los datos que deben contener los documentos de compras de manera que describan de forma clara el producto o servicio solicitado. Los requisitos o criterios de aceptación acordados con el proveedor son presentados con la orden de compra respectiva. En el caso de insumos para la realización del producto, la información viene dada en Especificaciones Técnicas de los mismos, emitidas por el proveedor. Todos los documentos de compras son revisados y aprobados por la Gerencia de Operaciones, para comprobar que responden adecuadamente a los requisitos especificados. Se establece en el *PAC 901 Evaluación, Aprobación y Calificación de Proveedores de Insumos* la metodología para la selección, la evaluación y la re-evaluación de los proveedores,			IDA 901 PAC 901 PCC 301	OP I&D CC

	manteniendo los registros de los resultados de estas evaluaciones y cualquier acción necesaria que se derive de las mismas. Así mismo la Organización debe verificar los insumos en base a los requisitos de compras, establecidos en el apartado anterior. Estas actividades de verificación se realizan antes de su uso en la Organización, siguiendo el *PCC 301 Control de Calidad de Materias Primas y Productos.*		
Producción y prestación del servicio	Las actividades de Investigación, Desarrollo y manufactura de Liposomas son realizadas en sitio, sin embargo por requerimientos legales, pruebas in vitro, pruebas especiales u otras pueden ser llevadas a cabo a través de otras organizaciones, como subcontrataciones. El departamento de I&D debe contar con todos los procedimientos, instrucciones y personal calificado para el desarrollo de las Hojas de trabajo, protocolos y trabajos de investigación en pro del logro de los objetivos planteados. La Planificación de la producción se realiza a través del *IPR 918 Plan de Producción* .El mismo incluye la forma como se realiza el Control de la Producción, el cual se refiere esencialmente a la cantidad de manufactura y vigilar que se haga como se planeó, es decir, el control se refiere a la verificación para que se cumpla con lo planeado, reduciendo a un mínimo las diferencias del plan original, por los resultados y práctica obtenidos. La entrada para el plan de producción debe ser dada en las minutas e informes de avance del desarrollo de liposomas, en base a los procesos de escalado y transferencia expuestas en el capítulo 4.	IPR 918	I&D PR
Productos no conformes	Para evidenciar el proceso de control del producto no conforme, se utilizará el formulario de reporte de no conformidades establecido en el SGC; Sin embargo para pruebas de desarrollo galénico y Analitico estos reportes no son aplicables, debido a la naturaleza de los desarrollos	PAC 301	I&D AC PR

Plan para la Implementación del Sistema de Aseguramiento de la Calidad en el Área de Investigación y Desarrollo de un Laboratorio de Productos Liposomados					
PC – 001-2015	**Proyecto:** Desarrollo de Liposomas Ultra deformables	**Originado por:** Edwin Castillo	**Aprobado por:**	**Rev.: 0**	**Fecha:** Junio 2015
	farmacológicos, por ende los mismos serán utilizados en los procesos de transferencia tecnológica y deben ser analizados por los involucrados en el desarrollo y la manufactura, avalado por Aseguramiento de la Calidad.				
Seguimiento y medición	Para el control y seguimiento se realizarán reuniones quincenales, con los involucrados en las diferentes fases del proyecto (analítico, galénico, transferencia). El progreso se registrará sobre diagramas de tiempo y en el cronograma general del proyecto en base a lo planificado. Deberá contarse con un programa que dispare una advertencia en color amarillo cuando la desviación está entre el 5% y 10% y en color rojo (criticidad) cuando la desviación supera el 10%. Se deberá preparar un informe de avance y una minuta para ser presentado a la Alta Dirección en los informes bimensuales que deben ser entregados. Así mismo se debe contar con la información suministrada en las hojas de trabajo, su análisis provee información de suma importancia en relación a los avances de la investigación, así como los protocolos de análisis.			MC	AC PR I&D CC OP
Auditoría	Se establecen procesos de auditoría interna, a través de un cronograma y planes de auditoría, así mismo, por la naturaleza de la investigación de liposomas se prevén auditorias por terceros, tales como entres regulatorios o entes certificadores, clientes u otras partes interesadas.			MC	AC PR I&D CC OP

Fuente: Autor (2015) Basado en la norma ISO 10005:2005 (2005)

Fundamentación y Contenido del Plan de la Calidad para la Implementación del Sistema de Aseguramiento de la Calidad para el Área de Investigación y Desarrollo en un Laboratorio de Productos Liposomados.

A continuación se describen los diferentes temas que considera la Norma ISO 10005:2005, los cuales deben estar contenidos en un Plan de la Calidad. Estos temas, sin limitarse a ellos, se utilizaron como elementos constituyentes para diseñar el Plan para la implementación del Sistema de Aseguramiento de Calidad en el área de Investigación y Desarrollo de un laboratorio de productos liposomados, objeto de este estudio.

Generalidades.

Los ejemplos y las listas proporcionadas en este capítulo no deberían considerarse exhaustivos ni limitativos de ninguna manera.

En el caso de la elaboración del Plan, resultado principal de este estudio, no se tomaron en cuenta todos los aspectos sugeridos en la Norma, solo se utilizaron aquellos de mayor relevancia, que aportaban valor agregado e información pertinente para el plan.

Alcance.

El alcance deberá estar expresado claramente en el plan de la calidad. Éste incluirá:

a) una declaración simple del propósito y el resultado esperado del caso específico;

b) los aspectos del caso específico al cual se aplicará, incluyendo las limitaciones particulares a su aplicabilidad;
c) las condiciones de su validez (por ejemplo dimensiones, intervalo de temperatura, condiciones de mercado, disponibilidad de recursos o estado de certificación de los sistemas de gestión de la calidad).

El Alcance de este Plan, es aplicar a los diferentes procesos que conforman las actividades de Investigación, Diseño, Desarrollo y Manufactura de productos farmacológicos liposomados, un plan de la Calidad en pro de implementar un Sistema de Aseguramiento de la Calidad en el área de Investigación y Desarrollo (I&D) de la industria farmacéutica, en base a las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), la Norma ISO 9001:2008 y siguiendo las directrices de la Norma ISO 10005, con el objetivo de que las actividades antes mencionadas cumplan los objetivos planteados.

Elementos de entrada del plan de la calidad.

Puede ser necesario hacer una lista o describir los elementos de entrada del plan de la calidad (véase la Norma ISO 10005:2005, clausula 4.2), con objeto de facilitar, por ejemplo:

- Que los usuarios del plan de la calidad puedan hacer referencia a los documentos de entrada;
- La verificación de la coherencia con los documentos de entrada durante el mantenimiento del plan de la calidad y;
- La identificación de aquellos cambios en los documentos de entrada que pudieran necesitar una revisión del plan de la calidad.

Los elementos de entrada utilizados para desarrollar el Plan de implementación del Sistema de aseguramiento de la Calidad de un Laboratorio de Nanotecnología, en términos generales se describen a continuación:

- Requisitos específicos de las investigaciones sobre liposomas ultra deformables.
- Requisitos sobre las estabilidades, recomendaciones establecidas por la FDA y la ICH.
- Políticas internas del Sistema de Gestión de la Calidad de la Organización.
- Otros.

Objetivos de la calidad.

El plan de la calidad debería declarar los objetivos de la calidad para el caso específico y cómo se van a lograr. Los objetivos de la calidad pueden ser establecidos, por ejemplo, en relación con:

- Las características de calidad para el caso específico,
- Cuestiones importantes para la satisfacción del cliente o de las otras partes interesadas, y
- Oportunidades para la mejora de las prácticas de trabajo.

Estos objetivos de la calidad deberían ser expresados en términos medibles.

La organización establece el proyecto de nanotecnología como uno de sus principales objetivos a corto y mediano plazo.

Responsabilidades de la dirección.

El plan de la calidad debería identificar a los individuos dentro de la organización que, para el caso específico, son responsables de lo siguiente:

a) Asegurarse de que las actividades requeridas para el sistema de gestión de la calidad o el contrato sean planificadas, implementadas y controladas, y se dé seguimiento a su progreso;
b) Determinar la secuencia y la interacción de los procesos pertinentes al caso específico;
c) Comunicar los requisitos a todos los departamentos y funciones, subcontratistas y clientes afectados, y de resolver problemas que surjan en las interfases entre dichos grupos;
d) Revisar los resultados de cualesquiera auditorias desarrolladas;
e) Autorizar peticiones para exenciones de los requisitos del sistema de gestión de la calidad de la organización;
f) Controlar las acciones correctivas y preventivas;
g) Revisar y autorizar cambios, o desviaciones, del plan de la calidad.

Los canales de comunicación de aquellos involucrados en la implementación del plan de la calidad pueden ser presentados en forma de diagrama de flujo.

Laboratorios Biocontrolled establece la responsabilidad y autoridad sobre el proyecto a su Director General, quien tiene como principal objetivo el desarrollo y manufactura de este tipo de farmacología para el mercado nacional e internacional.

Así mismo se han definido protocolos de investigación donde se definen el personal involucrado y sus responsabilidades, como por ejemplo: Investigación y formulación de liposomas, Control de Calidad, Documentación para registro

sanitario, y todas las demás partes involucradas. (Mantenimiento, compras, etc.).

Se debe establecer un cuadro de mando, donde se defina la interface departamental o de proceso y el líder de área, quien será el responsable por llevar a cabo las actividades programadas, según el cronograma estipulado, y quien debe realizar los informes de gestión pertinentes a la Alta Dirección.

Cada uno de los integrantes serán encargados de asegurarse de que las actividades requeridas para cada elemento que conforma el sistema de gestión de la calidad sean planificadas, implementadas y controladas, y se dé seguimiento a su progreso.

Este equipo será el encargado y responsable de la implementación de las diferentes actividades y acciones que comprende el plan de la calidad.

Control de documentos y datos y Control de registros.

Para el Control de documentos y datos aplicables al caso específico, el plan de la calidad debería indicar:

a) cómo serán identificados los documentos y datos;
b) por quién serán revisados y aprobados los documentos y datos;
c) a quién se le distribuirán los documentos, o se le notificará su disponibilidad;
d) cómo se puede obtener acceso a los documentos y datos.

Así mismo, para el Control de los registros el plan de la calidad debería declarar qué registros deberían establecerse y cómo se mantendrán. Dichos registros podrían

incluir registros de revisión del diseño, registros de inspección y ensayo/prueba, mediciones de proceso, órdenes de trabajo, dibujos, actas de reuniones. Los asuntos a ser considerados incluyen los siguientes:

a) cómo, dónde y por cuánto tiempo se guardarán los registros;
b) cuáles son los requisitos contractuales, legales y reglamentarios, y cómo se van a satisfacer;
c) en qué medio se guardarán los registros (tal como papel o medios electrónicos);
d) cómo se definirán y cumplirán los requisitos de legibilidad, almacenamiento, recuperación, disposición y confidencialidad;
e) qué métodos se utilizarán para asegurarse de que los registros están disponibles cuando sea requerido;
f) qué registros se proporcionarán al cliente, cuándo y por qué medios;
g) donde sea aplicable, en qué idioma se proporcionarán los registros de texto;
h) la eliminación de registros.

Las Buenas prácticas de Manufactura (informe 32), en su sección 14 estipula los requerimientos que debe cumplir la documentación de toda industria farmacéutica. Por ende la documentación y registros deben cumplir los requerimientos normativos de índole legal establecidos.

Todos los responsables del Sistema de la Calidad deben leer y seguir los procedimientos indicados de acuerdo con la tarea que estén realizando y el documento que requieran elaborar en cuanto a: identificación, distribución, acceso, revisión y aprobación.

En base a lo anterior, toda la documentación debe ser establecida para dar cumplimiento a las siguientes premisas de calidad:

- Definir las Especificaciones de todos los Materiales y Métodos de Fabricación e Inspección.
- Asegurar que todo el personal involucrado en la Fabricación y en los procesos relacionados con los diferentes productos, cuente con la información necesaria que le permita saber lo que tiene que hacer y cuándo hacerlo.
- Asegurar que las personas autorizadas posean toda la información necesaria, para la toma de decisiones relacionadas a la autorización de la venta de un lote de medicamento.
- Proporcionar los medios necesarios para la investigación de cualquier lote que presente alguna no conformidad, desviación o incumplimiento con una especificación de las BPM

El SGC debe mantener un control integral de la documentación, incluyendo sus registros a través de una sistemática que incluye la elaboración, revisión, aprobación, distribución, vigencia, obsoletización, codificación y destrucción de los mismos.

La organización ha establecido el siguiente cuadro de mando documental, donde se estipula el proceso relacionado a la documentación y los procedimientos o instrucciones que lo controlan, dentro del marco del SGC actual.

Tabla 15.

Cuadro de mando documental del SGC

Proceso	Documentación
Control de documentos	PCD 201 Control de la Documentación
Control de registros	PCD 202 Control de los Registros y Buenas Prácticas de Documentación
Servidor y Sistemas Informáticos	PAC 603 Auditorias a Terceros IAC 1002 Control de los Sistemas Informáticos
Elaboración de Documentos	PCD 501 Elaboración de Documentos
Codificación	ICD 201 Codificación de Documentos
Documentación Especifica	ICD 205 Elaboración y Control de Fórmulas Maestras ICD 207 Control y Elaboración de Técnicas de Manufactura ICD 208 Control de Cuadernos de Análisis y Carpetas de Control de Calidad ICD 209 Elaboración y Control de Descripciones de Cargo ICD 210 Elaboración y Control de Especificaciones, Técnicas y Hojas de Seguridad ICD 301 Elaboración y Control de Técnicas Analíticas y Métodos Generales ICD 701 Elaboración y Control de Documentación de Validación de Técnicas Analíticas ICD 801 Elaboración y Control de Documentación de Validación de Proceso y Limpieza ICD 901 Codificación, Elaboración y Control de Técnicas de Transferencia Planta- Planta ICD 203 Control de las Historias de Lote INP 1002 Elaboración y Control de Técnicas Analíticas, Especificaciones y Hojas de Seguridad ID INP 1003 Control de Cuadernos y Carpetas de Investigación y Desarrollo INP 1007 Elaboración y Control de Técnicas de Transferencia Tecnológica ID PNP 1001 Elaboración, Control y Respaldo de Documentos ID ICD 1003 Elaboración y Control de Fichas de Procesos
Base de Datos de la Documentación	ICD 402 Manejo de Base de Datos Control de la Documentación

Fuente: Autor (2015)

Recursos.

Provisión de recursos.

El plan de la calidad debería definir el tipo y cantidad de recursos necesarios para la ejecución exitosa del plan. Estos recursos pueden incluir materiales, recursos humanos, infraestructura y ambiente de trabajo.

Cuando un recurso particular tiene disponibilidad limitada, el plan de la calidad puede necesitar identificar cómo se va a satisfacer la demanda de varios productos, proyectos, procesos o contratos concurrentes.

La organización estipula un presupuesto general, donde se detalla el proyecto de nanotecnología y los recursos destinados.

Materiales.

Cuando hay características específicas para materiales requeridos (materias primas y/o componentes), deberán declararse o hacer referencia en el plan de la calidad a las especificaciones o normas con las cuales los materiales tienen que ser conformes.

Los protocolos de investigación hacen referencia a los materiales utilizados en las formulaciones, a su vez estos refieren a las especificaciones, hojas de seguridad de cada uno de ellos.

Recursos humanos.

El plan de la calidad debería especificar, donde sea necesario, las competencias particulares requeridas para las funciones y actividades definidas dentro del caso específico. El plan de la calidad debería definir cualquier formación específica u otras acciones requeridas en relación con el personal. Esto debería incluir:

a) la necesidad de nuevo personal y de su formación;
b) la formación del personal existente en métodos de operación nuevos o revisados.

También debería considerarse la necesidad o la capacidad de aplicación de estrategias de desarrollo en grupo y de motivación.

Los protocolos de investigación de los liposomas indican las personas responsables y las autorizadas para cada una de las interfaces del proyecto, de modo que están claramente identificadas.

Infraestructura y ambiente de trabajo.

El plan de la calidad debería indicar los requisitos particulares del caso específico con respecto a la instalación para la fabricación o el servicio, espacio de trabajo, herramientas y equipo, tecnología de información y comunicación, servicios de apoyo y equipo de transporte necesarios para su terminación con éxito.

Donde el ambiente de trabajo tiene un efecto directo sobre la calidad del producto o proceso, el plan de la calidad puede necesitar especificar las características ambientales particulares, por ejemplo:

a) el contenido de partículas suspendidas en el aire para una sala limpia;
b) la protección de los dispositivos sensibles electrostáticamente;
c) la protección contra daños biológicos;
d) el perfil de temperatura de un horno;
e) la luz ambiental y la ventilación;

En la industria farmacéutica, debe existir por regulaciones de las BPM un Expediente Maestro de Planta (SMF) (conocido por su nombre en inglés como Site Master File), el cual es un documento que describe los requisitos de instalación, funcionamiento, de equipos y calidad de los procesos farmacéuticos. Dicho documento debe ser utilizado como información de primera instancia en concordancia con el presente Plan de la Calidad.

En resumen un SMF debe incluir la siguiente información.

Tabla 16.

Información requerida en un Site Master File

1. Descripción de las Áreas
Producción
Almacenes
Aseguramiento y Control de Calidad
Áreas Administrativas
Naturaleza de la Construcción y Acabados
2. Personal
Sistema Global de Operaciones del SGC – Relaciones Interdepartamentales
Organigrama General de la Institución
Responsabilidades
Adiestramiento

3. Producción.
Descripción de los principales procesos…
Equipos principales del proceso de manufactura
Tamaños de Lote
Riesgos de contaminación y degradación
Envasado del producto
Higiene y salud del personal de producción
Materiales de limpieza de equipos y áreas
Política de validación para equipos y áreas
Vestuario requerido en las áreas
Calibración y mantenimientos de equipos
Sistema de agua
Sistema de aire
4. Sistema de Gestión de la Calidad
Aseguramiento de la Calidad de los Productos
Sistema General de Documentación
Registro de Lotes
Resultados Analíticos
Especificaciones de producto terminando
Quejas y Reclamos
Desviaciones del Sistema
Liberación de productos al mercado
Procedimiento de retiro de producto
Auditoría Interna
5. Control de Calidad
6. Distribución y Transporte
7. Contratos con terceros

Fuente: Autor (2015). Elaborado con datos tomados de la guía de BPM de la Comisión Europea, volumen 4: Notas explicativas para la preparación de un Site Master File. Bruselas. 2010. OMS.

Requisitos.

El plan de la calidad debería incluir o hacer referencia a los requisitos a ser cumplidos para el caso específico. Puede incluirse una perspectiva general sencilla de los requisitos para ayudar a los usuarios a entender el contexto de su trabajo, por ejemplo el bosquejo de un proyecto. En otros casos, puede ser necesaria una lista exhaustiva de requisitos, desarrollada a partir de los documentos de entrada.

El plan de la calidad debería indicar cuándo, cómo y por quién o por quiénes serán revisados los requisitos especificados para el caso específico. El plan de la calidad también debería indicar cómo se registrarán los resultados de esta revisión y cómo se resolverán los conflictos o ambigüedades en los requisitos.

Las principales actividades que requiere la implementación del Sistema de Gestión de la Calidad de un laboratorio de liposomas se describen a continuación:

- Toma de conciencia de la dirección general, sobre la importancia del Sistema de la Calidad, esto implica: 1) La necesidad de los miembros de la dirección de asumir el compromiso de su implantación; 2) La formación, indispensable, que debe ser otorgada para facilitar el conocimiento de los aspectos esenciales del sistema de la calidad.
- Investigación y difusión de las características de la investigación sobre Liposomas. Esto implica una campaña de concientización sobre la importancia del proyecto, no solo a los involucrados directos, sino a los indirectos y de apoyo. Es importante el énfasis en la formación de los miembros de la dirección y del comité de la calidad, a fin de que dispongan de las herramientas conceptuales para comprender todos los aspectos relevantes de la calidad, y esto posibilite un compromiso real

con la implantación del sistema.

- Establecimiento de un Sistema de Objetivos para la Calidad: El sistema de calidad adquiere coherencia y relevancia si está integrado en la estrategia global de la empresa y en su propósito estratégico, y suele incluir como objetivos más importantes: a) La satisfacción del cliente; b) La mejora continua de todos los procesos y productos c) por último, una participación activa, el compromiso por sus tareas, y la cooperación entre todos los miembros de la organización, así como la participación de todas las organizaciones y personas que se relaciones estrechamente con el proyecto de investigación.
- Realización de un diagnóstico previo para examinar el inventario de los recursos disponibles y su estado: instalaciones físicas, personal calificado para los cargos requeridos.
- Diagnostico de la documentación requerida y la gestión necesaria para su planificación, en pro de que la misma cumpla los requerimientos normativos.
- Investigación y difusión de los requisitos normativos que rigen el proyecto a todos los implicados. (BPM, ICH, FDA, ISO 9001.)

Todos los requisitos especificados para este proyecto deben ser conocidos y aprobados por el Director General y los Jefes de Áreas de los departamentos involucrados de manera directa o indirecta.

Comunicación con el cliente.

El plan de la calidad debería indicar lo siguiente:

a) quién es responsable de la comunicación con el cliente en casos particulares;
b) los medios a utilizar para la comunicación con el cliente;
c) cuando corresponda, las vías de comunicación y los puntos de contacto para clientes o funciones específicos;
d) los registros a conservar de la comunicación con el cliente;
e) el proceso a seguir cuando se reciba una felicitación o queja de un cliente.

Los procesos relacionados con el cliente forman parte esencial de los requerimientos de la norma ISO 9001:2008, la cual estipula que se deben determinar los requisitos tantos explícitos como los implícitos, los cuales serán establecidos en el contrato o pedido entre las partes. Entre ellos tenemos:

- Los requisitos legales, normativos y reglamentarios relacionados al producto y su uso, deben estar determinados.
- Los requisitos que no han sido indicados por el cliente, pero que son necesarios para el uso del producto, son sumamente importantes. En este punto la norma establece un principio de responsabilidad por parte de la organización con relación al producto comercializado, es decir, deben quedar claros todos aquellos requerimientos del producto que son desconocidos para el cliente, pero que son necesarios para que el producto cumpla con las expectativas del mismo.
- Cualquier otro tipo de requerimiento adicional que sea impuesto por la

propia organización para el cumplimiento de la calidad del mismo, debe quedar estipulado en el contrato, es decir, todos aquellos requisitos propios deben quedar incluidos en la oferta y ser de conocimiento del cliente.

Los requisitos del Servicio o Producto se determinaran:

- A través de comunicaciones directas con el cliente, como entrevistas, correo electrónico, fax o cualquier otro medio directo de comunicación pertinente.
- Mediante las fichas informativas establecidas en la página web de la organización.

Los requisitos quedarán reflejados en las ofertas y contratos que elabora la Organización para cada uno de sus clientes y las mismas estarán plasmados en las evidencias del proceso de comunicación entre el cliente y la organización.

Para los procesos de comunicación entre los clientes internos, se llevarán reuniones bisemanales de control y seguimiento para conocer sobre el avance de la implementación y para definir las acciones de control para corregir las desviaciones a que hubiere lugar. Se levantarán minutas para documentar los puntos tratados en dichas reuniones. El responsable de estas actividades será el encargado de la Gestión de Calidad, quién utilizará el plan de comunicaciones del proyecto para dar a conocer esta información entre todos los interesados que tengan competencia en esta materia.

Además, se documentarán a través de minutas de reuniones, formatos de control de cambios y órdenes de trabajo, las cuales se elaborarán para documentar cambios de alcance, imprevistos, decisiones durante la ejecución. El responsable del

seguimiento y cumplimiento de estos compromisos será el encargado de la Gestión de Calidad, igualmente se utilizará el plan de comunicaciones del proyecto para dar a conocer estas informaciones.

Diseño y desarrollo.

El proyecto se basa en una investigación en su totalidad para el Diseño y Desarrollo de productos Liposomados, la misma se debe regir por los requisitos de las Buenas Prácticas de Manufactura, los requisitos de la Norma ISO 9001:2008 (Para este punto, un cumplimiento obligatorio de la Clausula 7.3 de la citada Norma) y las recomendaciones de la ICH y la FDA.

Compras.

El plan de la calidad debería definir lo siguiente:

a) las características críticas de los productos comprados que afecten a la calidad del producto de la organización;
b) cómo se van a comunicar esas características a los proveedores, para permitir el control adecuado a lo largo de todo el ciclo de vida del producto o servicio;
c) los métodos a utilizar para evaluar, seleccionar y controlar a los proveedores;
d) donde sea apropiado, los requisitos para los planes de la calidad del proveedor y otros planes, y su referencia;
e) los métodos a utilizar para satisfacer los requisitos pertinentes de aseguramiento de la calidad, incluyendo los requisitos legales y

reglamentarios que apliquen a los productos comprados;

f) cómo pretende verificar la organización la conformidad del producto comprado respecto a los requisitos especificados; y
g) las instalaciones y servicios requeridos que serán contratados externamente.

Para ver lo estipulado de manera más detallada para esta sección, favor verificar capitulo 4, objetivo 3: Proveedores, donde encontrara de manera mas detallaba las premisas para la evaluación de las compras, el proceso de compras, almacenamiento de insumos comprados y seguimiento de proveedores.

Producción y prestación del servicio.

La producción y prestación del servicio, conjuntamente con los procesos pertinentes de seguimiento y medición, comúnmente forman la parte principal del plan de la calidad. Los procesos involucrados variarán, dependiendo de la naturaleza del trabajo. Por ejemplo, un contrato puede involucrar la fabricación, instalación y otros procesos posteriores a la entrega. La interrelación entre los diversos procesos involucrados se puede expresar eficazmente a través de la preparación de mapas de proceso o diagramas de flujo.

Puede ser necesario verificar los procesos de producción y servicio, para asegurarse de que son capaces de producir los resultados requeridos; dicha verificación debería llevarse a cabo siempre si el resultado de un proceso no puede ser verificado por un seguimiento o medición subsiguiente.

El plan de la calidad debería identificar los elementos de entrada, las actividades de realización y los resultados requeridos para llevar a cabo la producción y/o la prestación del servicio. Conforme sea apropiado, el plan de la calidad debería

incluir o hacer referencia a lo siguiente:

a) las etapas del proceso;
b) los procedimientos documentados e instrucciones de trabajo pertinentes;
c) las herramientas, técnicas, equipo y métodos a utilizar para lograr los requisitos especificados, incluyendo los detalles de cualquier certificación necesaria de material, producto o proceso;
d) las condiciones controladas requeridas para cumplir con los acuerdos planificados;
e) los mecanismos para determinar el cumplimiento de tales condiciones, incluyendo cualquier control estadístico u otros controles del proceso especificados;
f) los detalles de cualquier calificación y/o certificación necesaria del personal;
g) los criterios de entrega del trabajo o servicio;
h) los requisitos legales y reglamentarios aplicables;
i) los códigos y prácticas industriales.

Cuando la instalación o la puesta en servicio sean un requisito, el plan de la calidad debería indicar cómo será instalado el producto y qué características tienen que ser verificadas y validadas en ese momento.

Cuando el caso específico incluya actividades posteriores a la entrega (por ejemplo servicios de mantenimiento, apoyo o formación), el plan de la calidad debería indicar cómo pretende la organización asegurar la conformidad con los requisitos aplicables, tales como:

a) los estatutos y reglamentos;
b) los códigos y prácticas industriales;

c) la competencia del personal, incluyendo personal en formación;
d) la disponibilidad de apoyo técnico inicial y continuo durante el período de tiempo acordado.

Todas las actividades objeto de la implementación del Sistema de la Calidad para un laboratorio de liposomas, deben regirse por lo especificado en el capítulo 4 del presente proyecto, donde se definen *los elementos y procesos fundamentales del Sistema de Aseguramiento de la Calidad de la Organización en el Área de Investigación y Desarrollo, relacionados con las exigencias propias de los productos liposomados*.

Identificación y trazabilidad.

Donde sea apropiada la identificación del producto, el plan de la calidad debería definir los métodos a utilizar. Cuando la trazabilidad sea un requisito, el plan de la calidad debería definir su alcance y extensión, incluyendo cómo serán identificados los productos afectados.

El plan de la calidad debería indicar:

a) cómo se van a identificar los requisitos de trazabilidad contractuales, legales y reglamentarios, y cómo se van a incorporar a los documentos de trabajo;
b) qué registros se van a generar respecto a dichos requisitos de trazabilidad, y cómo se van a controlar y distribuir; y
c) los requisitos y métodos específicos para la identificación del estado de inspección y de ensayo/prueba de los productos.

La identificación y trazabilidad de todos los elementos anteriores deben regirse por lo estipulado por las Buenas Prácticas de Manufactura en sus secciones 2, 12, 13 y 14.

Propiedad del cliente.

El plan de la calidad debería indicar:

a) cómo se van a identificar y controlar los productos proporcionados por el cliente (tales como material, herramientas, equipo de ensayo/prueba, software, datos, información, propiedad intelectual o servicios),
b) los métodos a utilizar para verificar que los productos proporcionados por el cliente cumplen los requisitos especificados,
c) cómo se controlarán los productos no conformes proporcionados por el cliente; y
d) cómo se controlará el producto dañado, perdido o inadecuado.

Para el presente proyecto la información para la investigación y desarrollo de liposomas ultra deformables corresponde a la Organización. En aquellos casos en que esta investigación sea tercerizada, se debe cumplir con lo estipulado en las BPM sección 8: *Producción y análisis por contrato*, y los requisitos expuestos en la Norma ISO 9001:2008 para *procesos contratados*.

Preservación del producto.

El plan de la calidad debería indicar:

a) los requisitos para la manipulación, almacenamiento, embalaje y entrega, y como se van a cumplir estos requisitos; y
b) (si la organización va a ser responsable de la entrega) cómo se entregará el producto en el sitio especificado, de forma tal que asegure que sus características requeridas no se degraden.

Para el proyecto de I&D de Liposomas se debe cumplir con lo expuesto en la sección 13 (materiales) de las BPM.

Control del producto no conforme.

El plan de la calidad debería definir cómo se va a identificar y controlar el producto no conforme para prevenir un uso inadecuado, hasta que se complete una eliminación apropiada o una aceptación por concesión. El plan de la calidad podría necesitar definir limitaciones específicas, tales como el grado o tipo de reproceso o reparación permitida, y cómo se autorizará el mencionado reproceso o reparación.

A través de la documentación de toda no conformidad, la organización asegura que el producto que incumpla con los requisitos del mismo, sea identificado y controlado, para prevenir su uso o entrega no intencionada. Todo lote de producto fabricado para la venta, está supeditado al alcance de los procedimientos internos de la organización en concordancia con las BPM y la ISO 9001:2008 para producto no conforme. Así mismo se debe estipular un registro de Reporte de No Conformidad para detallar las acciones correctoras y disposición del producto, ya sea aprobación o rechazo.

En los casos de Lotes de I&D, todos los cambios en relación a los ajustes serán documentados en la *Hoja de Trabajo*, cualquier incumplimiento de aquellas especificaciones que señalan la conformidad o no conformidad del producto, deben ser documentadas y analizadas por el equipo de control de calidad y desarrollo galénico, como actividades propias de toda investigación farmacéutica.

Seguimiento y medición.

Los procesos de seguimiento y medición proporcionan los medios por los cuales se obtendrá la evidencia objetiva de la conformidad. En algunos casos, los clientes solicitan la presentación de los planes de seguimiento y medición (generalmente denominados “planes de inspección y ensayo/prueba”) solos, sin otra información del plan de la calidad, como una base para dar seguimiento a la conformidad con los requisitos especificados.

El plan de la calidad debería definir lo siguiente:

a) el seguimiento y medición a ser aplicado a procesos y productos;
b) las etapas en las cuales deberían aplicarse;
c) las características de la calidad a las que se va a hacer seguimiento y medición en cada etapa;
d) los procedimientos y criterios de aceptación a ser usados;
e) cualquier procedimiento de control estadístico del proceso a ser aplicado;
f) cuándo se requiere que las inspecciones o los ensayos/pruebas sean presenciados o llevados a cabo por autoridades reglamentarias y/o clientes, por ejemplo:
    - un ensayo/prueba, o series de ensayos/pruebas (a veces

denominados ensayos/pruebas tipo"), encaminados a la aprobación de un diseño y llevados a cabo para determinar si el diseño es capaz de cumplir los requisitos de la especificación del producto,

- ensayo/prueba en el sitio incluyendo aceptación,
- verificación del producto, y
- validación del producto;

g) dónde, cuándo y cómo la organización pretende, o el cliente o las autoridades legales o reglamentarias se lo requieren, utilizan terceras partes para desarrollar inspecciones o ensayos/pruebas;

h) los criterios para la liberación del producto.

El plan de la calidad debería identificar los controles a utilizar para el equipo de seguimiento y medición que se pretende usar para el caso específico, incluyendo su estado de confirmación de la calibración.

Las reuniones de control y seguimiento de la implementación se realizarán bisemanalmente. El progreso se registrará sobre diagramas de tiempo y en el cronograma general del proyecto sobre una base mensual. Deberá contarse con un programa que dispare una advertencia en color amarillo cuando la desviación está entre el 5% y 10% y en color rojo (criticidad) cuando la desviación supera el 10%.

Se deberá preparar un informe de avance y una minuta para ser presentado a los involucrados y a la Alta Dirección.

Si es necesario los problemas deberán categorizarse de acuerdo con el origen de los mismos: Especificación de Requisitos (faltan o están incorrectos), Diseño (faltan o están incorrectos), Codificación (falta o está incorrecta, error de interfaz, error de manejo de datos), entre otros.

Auditoria.

Las auditorias pueden utilizarse para varios propósitos, tales como:

a) dar seguimiento a la implementación y eficacia de los planes de la calidad;
b) dar seguimiento y verificar la conformidad con los requisitos especificados;
c) la vigilancia de los proveedores de la organización;
d) proporcionar una evaluación objetiva independiente, cuando se requiera, para cumplir las necesidades de los clientes u otras partes interesadas.

El plan de la calidad debería identificar las auditorias a ser llevadas a cabo para el caso específico, la naturaleza y extensión de dichas auditorias y cómo deberían utilizarse los resultados de las auditorias.

La Alta Dirección es responsable de facilitar la implementación del programa de auditorías y proporcionar los recursos necesarios. Igualmente es responsable de proporcionar los recursos que sean necesarios para la implementación efectiva de todas aquellas acciones correctivas que surjan como consecuencia de una auditoría ya sea externa o interna. Tienen como responsabilidad determinar la viabilidad de la auditoria.

El Gerente de Aseguramiento de la Calidad es responsable de establecer, implementar, realizar el seguimiento, revisar y mejorar todo lo relacionado con el proceso de auditoría, incluyendo el seguimiento de las acciones producto de la misma.

El Comité de Calidad es responsable de la selección del equipo auditor y del

auditor líder, así como del correcto diseño y aplicación del programa anual de auditorías internas, incluyendo la identificación de los recursos necesarios, así mismo es responsable del cierre de todas las no conformidades que surja durante el proceso de auditoría externa.

El Auditor Líder es responsable de coordinar las actividades de auditoría y de asegurar el cumplimiento del plan de auditoría aprobado, y de la entrega de toda la documentación generada en la auditoría.

El Equipo Auditor es responsable de llevar a cabo la auditoria según el plan de auditoría aprobado.

El Auditado es responsable de la implementación de las acciones correctivas y preventivas derivadas del proceso de auditoría.

Los Guías y Observadores tienen la responsabilidad de ser testigos de la auditoría en nombre del auditado.

Los expertos Técnicos son aquellas personas que proporcionan un conocimiento o experiencia específica al equipo de auditoría.

Nota: La Norma ISO 19011:2011 ofrece orientación sobre las auditorias, igualmente las BPM cuentan con una Guía de Verificación en el apéndice de la citada norma.

Objetivo 6: Determinar los riesgos asociados en la implementación de un Plan de la Calidad de un Sistema de Gestión de la Calidad para un laboratorio de I&D de productos liposomados.

Para el desarrollo del objetivo seis (6) se procede a la Aplicación de la Metodología del Análisis de Modos y Efectos de Fallas (AMEF) al Plan de la Calidad para la implementación del Sistema de Aseguramiento de la Calidad de un laboratorio de Liposomas.

Objetivo.

Aplicar de la Metodología del Análisis de Modos y Efectos de Fallas (AMEF) al Plan de la Calidad para la implementación del Sistema de Aseguramiento de la Calidad de un laboratorio de Investigación y Desarrollo de productos Liposomados, a fin de mitigar las posibles consecuencias por impactos negativos en la gestión del Plan de la Calidad propuesto.

Alcance.

Aplica a las actividades que forman el Plan de la Calidad para la implementación del Sistema de Aseguramiento de la Calidad en el Área de Investigación y Desarrollo de Liposomas Ultra deformables.

AMEF.

EL AMEF es una metodología dirigida a lograr el Aseguramiento de la Calidad de Proyectos, Procesos y Productos, que mediante el análisis sistemático, contribuye a la identificación y tratamiento de los riesgos, así como a eliminar, mitigar,

transferir, compartir y aceptar los modos de fallo, evaluando su gravedad, ocurrencia y detección, mediante los cuales, se calculará el Número de Prioridad de Riesgo, para priorizar las causas sobre las cuales habrá que actuar para el tratamiento de los modos de fallo. Por lo tanto, el AMEF proporciona la orientación y los pasos que se deben seguir para identificar y evaluar las fallas potenciales de un equipo o sistema, junto con el efecto que provocan dichas fallas, de tal manera que se puedan establecer prioridades de atención y decidir las acciones para eliminar o reducir la posibilidad de que ocurran las fallas potenciales que más vulneran la confiabilidad del proceso productivo de la empresa.

Elementos del AMEF.

Modo de falla.

Se debe identificar los modos de fallas por cada componente, entendiéndose por modo de falla la manera en que un aparato/proceso podría fallar en el cumplimiento de sus funciones.

Efecto de falla.

Evidencia los efectos o consecuencias que produciría cada una de las fallas identificada en el “Modo de Falla”.

- Severidad del Efecto (G): La severidad representa la gravedad de la falla en relación a la operación/funcionamiento del equipo/proceso. Esta se aplica únicamente en base a los efectos o consecuencias que produciría cada una de las fallas

identificadas, y se evaluará en una escala, dependiendo de lo grave que pueda ser la falla.

Tabla 17.

Evaluación de la severidad

Severidad	Descripción/Criterio	Ponderación
Alta	No se ejecuta el plan de la calidad propuesto	8 – 10
Media	Se retrasa el inicio del plan de la calidad	5 – 7
Bajo	Se inicia con dificultad en la ejecución del plan	1 – 4

Fuente: Autor (2015)

Causas de falla.

Se deben listar todas las posibles causas para cada modo potencial de falla. Entendiendo como causa de falla a la manera como podría ocurrir la falla, es decir la raíz del porqué se dan los modos de fallas. Se pueden aplicar técnicas para obtener dichas causas como por ejemplo: diagrama de Ishikawa, diagrama de relación o diagrama de causa-efecto.

- Ocurrencia de Falla (F): Se define como la probabilidad de que una causa en particular ocurra y resulte en un modo de falla, durante la vida útil esperada de un componente. Es decir, este paso se refiere a estimar la frecuencia con la que se espera ocurra la falla debido a cada una de las causas potenciales que sean expuestas.

Tabla 18.

Evaluación de la ocurrencia

Ocurrencia	Descripción/Criterio	Ponderación
Alta	Inevitable y/o repetitiva	7 – 10
Media	Ocurre Ocasionalmente	3 – 6
Bajo	Casi Nunca	1 – 2

Fuente: Autor (2015)

Controles Actuales.

En este paso se deberá colocar los controles diseñados para prevenir las posibles causas de fallas, tanto los directos como los indirectos, o bien para detectar el modo de falla resultante.

- Detección (D): En la detección se evalúa la probabilidad de que los controles actuales del proceso detecten la falla del equipo, antes de que esta falla llegue a producir efectos desfavorables dentro de dicho equipo.

Tabla 19

Evaluación de la detección

Detección	Descripción/Criterio	Ponderación
Nula	Ningún control disponible para la detección de la falla	8 - 10
Baja	Los controles actuales tienen baja probabilidad de detectar la falla	4 - 7
Alta	Los controles actuales tienen alta probabilidad de detectar la falla	1 – 3

Fuente: Autor (2015)

Número de Prioridad de Riesgo (NPR).

El Número de Prioridad de Riesgo (NPR) es el producto de la severidad, ocurrencia y detección, y debe ser calculado para todas las causas de las fallas. El NPR es usado con el fin de priorizar la causa potencial para posibles acciones preventivas, correctivas o mejoras.

$$NPR= (S) * (O) * (D)$$

Tabla 20.

Evaluación de la Prioridad del Riesgo

Prioridad de NPR	Nivel de Riesgo
Alta	500 - 1000
Media	200 - 499
Bajo	1 – 199

Fuente: Autor (2015)

Tabla Nº 21. AMEF para el Plan de la Calidad para la implementación del Sistema de Aseguramiento de la Calidad en un Laboratorio de Liposomas

Actividad			Modo de Falla	Efecto de Falla		Causa de Falla		Controles Actuales		Indice		Acción recomendada	
Cód.	Proceso	Detalle	Detalle	Detalle	G	Detalle	F	Detalle	D	NPR	Calificacion de riesgo	Sistémica	Correctiva
1	Diseño de un plan de la Calidad para la implementación de un Sistema de Aseguramiento de la calidad en un laboratorio de Liposomas	Liderazgo	Establecimiento de un sistema de objetivos para la calidad, sin relevancia, debido a que no está integrado ni interiorizado en la estrategia global de la organización, con metas claras y bien definidas.	En caso de no estar los objetivos de la calidad alineados con las metas derivadas del desarrollo de liposomas, se pierde la necesidad de los miembros de la organización de asumir el compromiso como parte fundamental de las metas establecidas para este proyecto.	7	Falta de estrategia y de alineación de la Alta dirección de la organización para llevar a cabo los objetivos de la calidad y de las metas establecidas para la I&D de Liposomas.	4	Revisión y comunicación de los objetivos de la calidad, asi como su adecuación con el proyecto de liposomas.	2	56	Bajo	Realizar revisiones de los objetivos de la calidad en las revisiones por la dirección de tipo semestral y en las auditorias del proyecto.	Análisis periódico que permita reconciliar los objetivos de la calidad con los objetivos del SAC expuesto para los liposomas.

Fuente: Autor (2015)

Tabla Nº 21. AMEF para el Plan de la Calidad para la implementación del Sistema de Aseguramiento de la Calidad en un Laboratorio de Liposomas (continuación)

Actividad			Modo de Falla	Efecto de Falla		Causa de Falla		Controles Actuales		Indice		Acción recomendada	
Cód.	Proceso	Detalle	Detalle	Detalle	G	Detalle	F	Detalle	D	NPR	Calificacion de riesgo	Sistémica	Correctiva
2	Diseño de un plan de la Calidad para la implementación de un Sistema de Aseguramiento de la calidad en un laboratorio de Liposomas	Sistemas de Apoyo Críticos (SAC)	Fallas en los SAC que afecte la calidad de las investigaciones liposomales	Desviaciones de calidad y consistencia de las pruebas y/o ensayos de los liposomas ultra deformables, lo que incidiría en los tiempos establecidos y en los costos asociados.	8	Fallas en la generación, control y seguimiento de los planes de mantenimiento y calibración de los SAC.	6	Revisión semestral de los informes del departamento de Ingeniería sobre el estado de los SAC.	7	336	Medio	Establecer sistemas de revisión mensuales que permita disminuir los tiempos de respuesta y los tiempos de detección de fallas en los SAC. Realizar un plan de mantenimiento preventivo para los SAC esenciales, a través de un programa informático que permita visualizar el estatus actual de cada uno de ellos.	Análisis mensual de los informes de gestión del desempeño y estatus de los SAC por parte de la Alta Dirección.

Fuente: Autor (2015)

Tabla Nº 21. AMEF para el Plan de la Calidad para la implementación del Sistema de Aseguramiento de la Calidad en un Laboratorio de Liposomas (continuación)

Actividad			Modo de Falla	Efecto de Falla		Causa de Falla		Controles Actuales		Indice		Acción recomendada	
Cód.	Proceso	Detalle	Detalle	Detalle	G	Detalle	F	Detalle	D	NPR	Calificacion de riesgo	Sistémica	Correctiva
3	Diseño de un plan de la Calidad para la implementación de un Sistema de Aseguramiento de la calidad en un laboratorio de Liposomas	Materiales	La calidad de los materiales puede perjudicar los resultados y estabilidad de los liposomas ultra deformables, al no contar con insumos de calidad optima	Los insumos involucrados en la I&D de liposomas cuenta con proveedores en su mayoría únicos, debido a la tecnología necesaria para su manufactura, por lo que los mismos deben contar con un sistema de calidad confiable, no solo en la manufactura sino en su transporte.	8	Fallas en la manufactura, cadena de frio o manejo de las muestras de las materias primas durante el transporte.	3	Contratos con proveedores calificados en los procesos de manufactura y de transporte de estos insumos a los cuales se les practica auditorias periódicas.	2	48	Bajo	Establecer responsabilidades de alto nivel entre las partes con los proveedores de estos servicios, que avalen la importancia de la carga. Programa de simbiosis con los proveedores y un confiable sistema de auditorías que permita verificar el desempeño.	Análisis de calidad para cada insumo de alto desempeño. Análisis trimestral de los procesos tercerizados.

Fuente: Autor (2015)

Tabla Nº 21. AMEF para el Plan de la Calidad para la implementación del Sistema de Aseguramiento de la Calidad en un Laboratorio de Liposomas (continuación)

Actividad			Modo de Falla	Efecto de Falla		Causa de Falla		Controles Actuales		Indice		Acción recomendada	
Cód.	Proceso	Detalle	Detalle	Detalle	G	Detalle	F	Detalle	D	NPR	Calificacion de riesgo	Sistémica	Correctiva
4	Diseño de un plan de la Calidad para la implementación de un Sistema de Aseguramiento de la calidad en un laboratorio de Liposomas	Documentación	Desviaciones en la documentación del SGC, que evidencia la aplicabilidad de cada uno de los requerimientos de las BPM y la ISO 9001.	Personal no capacitado en el control y seguimiento de la documentación, lo cual involucra las Buenas prácticas de documentación, afectando el cumplimiento de los requisitos del SGC.	4	Falta de seguimiento por parte de la Alta Dirección de los procesos documentales o de procesos de auditoría interna deficientes.	4	Revisión semestral de los informes del departamento de Aseguramiento de la Calidad sobre el estado de la documentación del SGC	6	96	Bajo	Establecer seguimiento trimestral al estado de la documentación, a través de auditorías de procesos que permitan evidenciar el estado del sistema documental.	Programa de capacitación sobre la importancia de las BPD y de su impacto sobre el desarrollo, registro y formulación de los liposomas.

Fuente: Autor (2015)

Tabla Nº 21. AMEF para el Plan de la Calidad para la implementación del Sistema de Aseguramiento de la Calidad en un Laboratorio de Liposomas (continuación)

Actividad			Modo de Falla	Efecto de Falla		Causa de Falla		Controles Actuales		Indice		Acción recomendada	
Cód.	Proceso	Detalle	Detalle	Detalle	G	Detalle	F	Detalle	D	NPR	Calificacion de riesgo	Sistémica	Correctiva
5	Diseño de un plan de la Calidad para la implementación de un Sistema de Aseguramiento de la calidad en un laboratorio de Liposomas	Control y seguimiento	Falta de control y seguimiento de las actividades programadas para el I&D de Liposomas ultra deformables.	Descontrol, fallas de seguimiento y faltas en la realización de actividades planificadas dentro del SGC implementado, ya sea por no llevar a cabo las acciones correctivas necesarias, retrabajos, inversión u otras causas.	3	Fallas en las actividades de control y seguimiento establecidas en el Plan de la Calidad	3	Cronograma de actividades establecido y reuniones bimensuales para el seguimiento de las actividades planificadas.	3	27	Bajo	Establecimiento de minutas de reuniones con el seguimiento claro, las responsabilidades y los tiempos estipulados. La toma de decisiones sobre desviaciones deben ser plasmadas de inmediato y las acciones correctivas llevadas a cabo.	Establecer un cronograma de reuniones de seguimiento, establecer un líder del seguimiento y llevar sin falta los informes de gestión a la Dirección.

Fuente: Autor (2015)

Conclusiones de la aplicación del AMEF al Plan de la Calidad.

Según los resultados obtenidos del Análisis de Modos y Efectos de Fallas, se evidencia que para el Plan de la Calidad diseñado, las causas de fallas más típicas son:

- Desviaciones de calidad y inconsistencia de las pruebas y/o ensayos de los liposomas ultra deformables debido a fallas en los Sistemas de Apoyo Críticos (SAC), lo que incidiría en los tiempos establecidos y en los costos asociados. Es de suma importancia que los planes de mantenimiento sean seguidos y mantenidos para evitar que los SAC pueden afectar las investigaciones realizadas, así como la credibilidad de la calidad asociada.

- La documentación de todo el SGC es un requerimiento normativo, tanto por las BPM, como por la ISO 9001:2008. El estado de este proceso puede afectar la trazabilidad, mantención y registros de todo el SGC. Es de suma importancia un mayor seguimiento a las actividades relaciones a la documentación y capacitación constante del personal en dichos tópicos.

El desarrollo del AMEF es necesario, para detectar, de manera oportuna, las posibles causas de fallas. En el análisis de riesgo, el AMEF permite priorizar las acciones y focalizar los recursos para minimizar los riesgos y sus impactos. La aplicación del AMEF facilita tanto la identificación como el entendimiento de las funciones de los involucrados y sus influencias en el Plan de la Calidad propuesto.

Factibilidad de la Propuesta.

La propuesta del Plan de la Calidad para la implementación del Sistema de la Calidad en un laboratorio farmacéutico para la investigación y desarrollo de liposomas ultra deformables se considera factible bajos los siguientes elementos evaluados:

Técnico/Operativo: la Organización cuenta con los recursos internos necesarios: Investigadores capacitados en el área química y de farmacia, para el desarrollo galénico y analítico de los liposomas ultra deformables; personal de Ingeniería especialista en manejo, control y calificación de áreas y maquinarias de la industria farmacéutica, así como en sistemas de apoyo críticos (SAC). Facilitadores internos, personal del área de recursos humanos, personal en el área de Calidad asignado, también se cuenta infraestructura donde se dispone de laboratorios para el desarrollo galénico y operaciones de escalado, demostraciones y transferencias. De igual manera cuenta con oficinas equipadas con computadores y diferentes software necesario para desarrollar el trabajo de investigación y, con los cuales se podrá llevar a cabo las actividades propuestas en el Plan.

Psicosocial*:* Se cuenta con un personal con plena conciencia y disposición para realizar las estrategias de mejora de continua en los procesos de investigación de productos, lo cual apoya la racionalización de gastos para incrementar el valor de la empresa. Adicionalmente, al mejorar las competencias del personal, a través de los entrenamientos, las actividades de Investigación y Desarrollo responsabilidad se harán de forma eficaz y eficiente, reduciendo la tasa de fallas, mejorando la disponibilidad y la confiabilidad en el personal, aumentando la sostenibilidad, reduciendo el retrabajo, rebajando costos e introduciendo mejoras en el medio ambiente de trabajo; logrando así, un mejoramiento general en la ejecución de las tareas y los procesos, en la búsqueda de una excelencia operacional que satisfaga las

necesidades y expectativas de los clientes, a la vez de aumentar la creación de valor en la cadena productiva de la empresa.

Económico: Se refiere a los gastos necesarios para implementar el Plan de la Calidad. El proyecto de *Investigación y Desarrollo de Liposomas ultra deformables* forma parte de las inversiones primordiales de la Organización, establecido en su *Plan Estratégico de Operaciones* 2015-2020, lo cual ratifica y avala la disponibilidad de recursos económicos para su puesta en marcha. Por motivos de confidencialidad, los montos establecidos en el presupuesto de inversión no serán presentados en el presente informe.

Beneficios de la propuesta.

- Especificación de cuáles son los procesos, procedimientos y recursos asociados que aplicarán para el Sistema de la Calidad propuesto
- Especificación de quién y cuándo, es decir, de los responsables por entregable y las fechas para cumplir los requisitos del proyecto.
- Aumento del desempeño de los procesos en el área de Investigación y Desarrollo.
- Especificación de los elementos claves del proyecto de investigación de liposomas, lo cual permite una gestión del conocimiento amplia de los factores más importantes a la hora de llevar a cabo el desarrollo de la nano medicina basada en liposomas.
- Descripción de los procesos claves para el desarrollo de liposomas, así como los controles necesarios y las generalidades de dichos procesos, enmarcados en los requisitos normativos legales.
- Mejora continua de las relaciones y comunicaciones del personal soporte de Calidad y el personal encargado de los elementos claves del

Sistema de la Calidad e implica el control de los procesos de Calidad.

Administración de la propuesta.

La aprobación de la propuesta del Plan de la Calidad está bajo la responsabilidad de la Dirección General de la Organización. Esto es aplicable a cualquier organización de I&D que desee la “Implementación de un Sistema de Aseguramiento de la Calidad en el área de Investigación y Desarrollo para el desarrollo y manufactura de liposomas.

El Plan de la Calidad formará parte de la documentación del proyecto “Implementación del Sistema de Aseguramiento de la Calidad en el área de Investigación y Desarrollo” para el desarrollo de Liposomas Ultra deformables.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones.

Los liposomas ultra deformables son en la actualidad uno de los avances tecnológicos mas investigados de la nano medicina, gracias a su capacidad o modulo elástico en el cual se preserva y se transporta el principio activo, permitiendo de esta manera obtener mayores capacidades de transporte y efectividad farmacológica.

La presente investigación representó un importante avance en términos de planificación de la calidad, para la investigación y desarrollo de liposomas ultra deformables, debido a que la planificación de todo proyecto involucra una serie de análisis y actividades que tienen como objetivo determinar todos los elementos necesarios para llevar a cabo el desarrollo del objetivo planteado, de esa manera la planificación para la implementación de un sistema de gestión de la calidad para la investigación y desarrollo de liposomas incluyó los recursos, procesos y elementos claves que cimientan la base en pro de llevar a cabo un proceso de I&D acorde con lo requerido.

Como resultado de la investigación, se han determinado dos procesos de suma importancia en la realización de las actividades de investigación y desarrollo de liposomas, el primero denominado Servicios de Apoyo Críticos (SAC), el cual es no solo fundamental, sino pilar de sumo cuidado, ya que determina a través de su mantenimiento, control y vigilancia, las características fisico químicas de recursos como el agua, el aire y los equipos en la fabricación y análisis de estas vesículas.

La investigación nos trae como resultado que la calidad del agua es considerada la materia prima de mayor uso en todo proceso de formulación, así como en la

fabricación o procesamiento de medicinas, por ende los controles y sistemas de seguimiento para dicho elemento, son básicamente esenciales. De igual forma, las condiciones ambientales, bajo las cuales se procese las vesículas, incidirá de manera directa en su calidad, por lo que el aire y el funcionamiento de las Unidades de Manipulación Atmosférica (UMA) son de igual importancia, ya que determina las condiciones ambientales necesarias para cumplir con los requerimientos de calidad de los insumos involucrados en la formación de liposomas ultra deformables.

El hecho de enfatizar la importancia de los SAC, no resta valor a los demás procesos resultantes en la grafica 14 (Requisitos obligatorios de calidad que debe cumplir un proceso de I&D de Liposomas) de esta investigación, ya que en su conjunto determinan la calidad de los insumos, de las pruebas y resultados y por ende de toda la investigación.

El segundo proceso está determinado por los resultados de la Estabilidad. Este requerimiento normativo de carácter obligatorio, no solo permitirá identificar la robustez de la medicina, en relación a su envase, durabilidad y capacidad de respuesta ante factores ambientales y de tiempo, sino que determina una prueba válida de los resultados obtenidos en la investigación farmacológica, por lo que su correcta puesta en marcha y seguimiento son fundamentales dentro del proceso de I&D de Liposomas.

La capacidad de lograr los objetivos planteados radica en establecer una visión sistémica de los procesos que involucran los recursos humanos, materiales y de gestión necesarios para el logro del objetivo, en términos reales todos ellos han sido tomados en cuenta como base en la presente investigación, dando como resultado un Plan de la Calidad que determina cada elemento necesario para que sea implementado un Sistema de Aseguramiento de la Calidad en el desarrollo de liposomas y que el mismo sea llevado a cabo de manera exitosa.

En relación a los resultados del AMEF, es sumamente importante tomar en cuenta las disposiciones de control recomendadas para los elementos mencionados, haciendo énfasis en aquellos cuyo resultado final alertan sobre las posibles características que pueden ocasionar fallos o desviaciones en el cumplimiento de lo estipulado en el presente Plan de la Calidad.

La teoría, resultados y demás elementos que forman parte de la presente investigación pueden ser utilizados por cualquier organización farmacéutica que desee llevar a cabo objetivos similares al planteado durante el desarrollo del presente trabajo, siendo utilizado como herramienta de recomendaciones o guía para establecer o determinar elementos y procesos de gran importancia en todo sistema de gestión de calidad en la investigación y manufactura de liposomas ultra deformables.

Recomendaciones.

Se recomienda el uso de los resultados estipulados en el capitulo cinco del presente trabajo como información de entrada para la planificación de procesos relacionados con la puesta en marcha del proyecto.

Se recomienda que se determinen y planifiquen de manera periódica revisiones y/o actualizaciones sobre los tópicos relacionados con la investigación de liposomas ultra deformables, debido a los avances en los estudios actuales, así como de las reglamentaciones y recomendaciones de la ICH y la FDA para este tipo de fármacos.

Fomentar la realización de programas educativos o capacitaciones en la realización de Planes de la Calidad como elementos de entrada, que permitan establecer un factor de éxito en la consecución de los objetivos de cualquier proyecto.

BIBLIOGRAFÍA

Aguirre, E. (1996) *Manual de Seguridad e Higiene* 2003. 3ª edición, México: Trillas.

Altube M.J., Pérez A.P., Carnovale S., Morilla M.J., Romero E.L. (2013). *Formulación tópica de Anfotericina B en liposomas ultradeformables*. Centro de Micología, Facultad de Medicina IMPAM, UBA. Argentina.

Alvarez, Jose, Alvarez Gallego y Bullón Caro (2006). Introducción a la Calidad. Ideas propias editorial. España.

Annunziato, Maria. (2014). *Sistema de liberación de nano-fármacos*. Laboratorios Leti. Caracas. Venezuela.

Arias, F. (2006). *El proyecto de Investigación: Introducción a la Metodología Científica.* (5ta Edición). Caracas: Episteme.

Barrera Hurtado, J. (2006). *El Proyecto de Investigación* (4ª ed.). Bogotá: Ediciones Quirón Sypal.

Balestrini, M. (2006). *Cómo se elabora el proyecto de investigación* (7ª ed.). Caracas: Consultores Asociados OBL.

Bravo, Vilcy. (2014). *Diseño de un plan para el aseguramiento de la calidad de los proyectos de electrificación para la tracción del proyecto metro Los Teques línea 2*. Universidad Andres Bello. Caracas. Venezuela.

Chacón, Carlos. (2012). *Preparación, caracterización y evaluación ex vivo de una formulación nanoliposomal tópica antimicótica*. Laboratorios Leti. Caracas. Venezuela.

Cuatrecasas, L. (2005). *Gestión Integral de la Calidad* (3ª ed.). Barcelona: Gestión 2000.

CIPAM. (1994). *Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticos Informe 32 de la OMS*. Ciudad de México: Autor.

Coll, T. (2007). *Innovación Farmacéutica: Medicamentos de Liberación Modificada.* Revista Ceifav, volumen anual del 2007. Pp. 97-98.

Corrales, R. (2002). *Gestión de Calidad y Calidad Total*. [Libro en línea]. Disponible: http:// www.edumet.com. [Consulta: 2015, Enero 15]

Escudero, Maria. (2014). *El AMEF*. Dubraska y Asociados. Caracas. Venezuela.

Feigenbaum, A. (1989). *Control de Calidad*. Cecsa. México.

Figueras, C. (2006): *Una Renovación Necesaria - Regulación de Buenas Prácticas para Laboratorios de Control de Medicamentos*. México. Mc Graw Hill.

Fondonorma. (2005). *Sistemas de Gestión de la Calidad. Fundamentos y vocabulario. COVENIN-ISO 9000:2005* (3ª rev.). Caracas. Fondonorma.

Fondonorma. (2005). *Sistemas de Gestión de la Calidad. Directrices para los Planes de la Calidad. COVENIN-ISO 10005:2005*. Caracas. Fondonorma.

Fondonorma. (2008). *Norma Covenin ISO 9001:2008*. Normas de Calidad Total. Caracas: Covenin.

Gonzalez, Hugo (2013). *Principios de Gestión de la Calidad en ISO 9001:2015 Tópico: Liposomas*. Boletín Calidad y Gestión. Argentina.

Gonzalez, Hugo (2015). *Principios de Gestión de la Calidad en ISO 9001:2015 Tópico: Nueva Norma ISO 9001:2015 y sus principios de gestión*. Boletín Calidad y Gestión. Argentina.

Hernández, R., Fernández, C., Baptista, P. (2007). *Metodología de la Investigación*. México: McGraw Hill Interamericana.

Keith, T. (2005). *Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo: Industria Farmacéutica*. [Documento en línea]. Disponible: http://www.insht.es. [Consulta: 2015, Enero 30]

Lasic, Weiner (1998). *Los Liposomas*. Editorial Marcel Dekker. New York. USA.

Luengo, Juan. (2012). *La Investigación y Desarrollo en la Industria Farmacéutica: Pasado, Presente y Futuro*. Revista Eidon. Madrid. España.

Martinetti, Jorge (2009). *Aplicación Tópica de Liposomas UltraDeformables para Terapia Fotodinámica contra Leishmaniasis Cutánea*. Universidad de Quilmes. Argentina.

M.E. Lanio, M.C. Luzardoa, R. Labordea, O. Sáncheza, Y. Cruz-Leala, F. Pazosa, M. Tejucaa, A. Vallea, M.E. Alonsoa, L.E. Fernándezb, C. Alvareza. (2009). *Las*

vesículas liposomales: obtención, propiedades y aplicaciones potenciales en la biomedicina. Revista Cubana de Física. Cuba.

Méndez, C. (2007). *Metodología, Diseño y desarrollo del proceso de Investigación*. Colombia: McGraw Hill Interamericana S. A.

Méndez, H. (2004). *Introducción a las Buenas Prácticas de Manufactura*. [Libro en línea]. Disponible: http://www.edurchile.com.cl. [Consulta: 2015, enero 15].

Mendietta, J. (2004). *Calidad de Productos y Servicios.* [Libro en línea]. Disponible en: http://www.cienciaytecnologia.com. [Consulta: 2015, enero 15].

Morales, V. (2007). *Planteamiento y análisis de investigaciones*. Caracas: El Dorado.

Redondo, Germán (2010). *Liposomas, una revisión bibliográfica*. Universidad de Costa Rica. Facultad de farmacia. Costa Rica.

Republica Bolivariana de Venezuela, (2000). *Ley de Medicamentos de la Republica Bolivariana de Venezuela*. Gaceta Oficial de la Republica Bolivariana de Venezuela, 37.006, Agosto, 3, 2006.

Republica Bolivariana de Venezuela, (2004). *Resolución por la cual se adopta el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para la fabricación de productos farmacéuticos de la Organización Mundial de la Salud* (OMS). (2004, Agosto 17). Gaceta de la Republica Bolivariana de Venezuela, 38.009, Agosto 26, 2004.

Rodriguez, Cesar (2007). *Análisis de Modo y Efecto de fallas para el mantenimiento de la flota de servicio pesado en empresas mineras*. Universidad del Zulia. Venezuela.

Oropeza, L. (2001). *Análisis y Auditoría de Calidad*. México: Mc Graw Hill.

Project Management Institute (PMBOK, 2013). *Guía de los fundamentos para la dirección de proyectos.* Pennsylvania: Autor.

Sabino, C. (2007). *El proceso de Investigación*. Caracas: Editorial Panapo.

Sánchez, G. (2010). *La Industria Farmacéutica Hoy*. Periodismo Humano [Revista en línea]. Disponible http://www.periodismohumano.com. [Consulta: 2015, Febrero 8].

Tamayo y Tamayo, M. (2007). *El proceso de Investigación Científica.* México. Editorial Limusa.

Taniguchi, N. (1974). *Conceptos básicos de Nanotecnología*. Sociedad de Ingeniería del Japón. Japón.

Villasmil, Sheila. (2011). *Pasaje transdemico*. Universidad de los Andes. Mérida. Venezuela.

Universidad Nacional Abierta (2001). *Manual de Líneas de Investigación*. Caracas. Venezuela.

Universidad Pedagógica Experimental Libertador (2010). *Manual de Trabajos de Grado de Especialización y Maestría y Tesis Doctorales*. Caracas: FEDUPEL.

Vance D y Vance J. (1996). *Propiedades físicas y funcionales de los lípidos en las membranas*. Facultad de medicina. Universidad de Columbia Británica. Canadá.

Yáber, G. y Valarino, E. (2010). *Tipología, fases y modelo de gestión para la investigación de postgrado en gerencia*. Caracas. Venezuela.