Validación del proceso de fabricación del producto X en una empresa farmacéutica boliviana

Daniela Nash Saucedo[1], Erland Aramayo Vargas[2], Zorel Gómez Vargas[3]
Estudiante Sociedad Estudiantil Científica de Ingenieros Industriales de la Católica (SECIIC) – UCB SCZ[1]
danielanashs@gmail.com[1]
Docente Asesor - Carrera de Ingeniería Industrial UCB-SCZ[2]
earamayo@ucbscz.edu.bo[2]
Docente Investigador - Carrera de Ingeniería Industrial UCB-SCZ[3]
zgomez@ucbscz.edu.bo[3]

Resumen

A lo largo de los años, la industria farmacéutica ha ido desarrollando recomendaciones e incorporando requerimientos los cuales han evolucionado hasta convertirse en una de las reglamentaciones más estrictas de la industria manufacturera. Para lograr el cumplimiento de estos requerimientos existe la validación de proceso, actividad conocida por ese nombre en el rubro farmacéutico cuyo objetivo es el de demostrar la capacidad de proporcionar productos homogéneos de acuerdo a especificaciones de calidad previamente definidas.

Este trabajo realizó primeramente un diagnóstico al proceso de elaboración del producto X sobre la base de los requerimientos establecidos por el DIGEMID[1]. A partir de este diagnóstico se obtuvo que el proceso de manufactura del producto X tiene un 3,9% de incumplimientos de nivel crítico y un 19% de incumplimientos de nivel mayor. Por otro lado también se identificó que existen variables dentro del proceso de producción que no se encuentran en control estadístico (por ejemplo: altura de sellado y volumen de llenado). También se diseñó planes de muestreo y monitoreo y la validación concurrente del proceso para analizar la variación del proceso, identificándose que se tiene un proceso con una variación aceptable y dentro de límites de especificación (dentro de cada lote). Sin embargo, al realizar un análisis entre los lotes, se identificó que existe una variación significativa de resultados entre los mismos (variables fisicoquímicas). Respecto a las variables microbiológicas, se obtuvo un nivel sigma no satisfactorio (2,6). Finalmente se realizó un análisis al proceso de acondicionado del producto, donde se concluye que pese a estar en control estadístico de proceso, existe un nivel alto de rechazos.

Palabras clave: *Validación de proceso, Buenas prácticas de manufactura, industria farmacéutica, Inyectable, Estéril.*

Abstract

Through history, the pharmaceutical industry has developed prescriptions and included requirements that have evolved into one of the strictest standards in the manufacturing industry. In order to fulfill these requirements and standards, process validation has been developed, an activity known in the pharmaceutical industry with the objective demonstrating the ability of delivering uniform products as per quality specifications.

The purpose of this research paper is to establish whether the manufacturing process meets these requirements, initially a diagnosis was made following the DIGEMID requirements.

From the diagnosis, it can be inferred that the manufacturing process has a 3,9 % critical non-conformances and 19 % major non-conformances in meeting the DIGEMID requirements. In addition, there are variables in the production process that are not in statistical control (e.g.; filling volume and sealing height).

Based on the information gathered for the diagnosis, sampling and monitoring plans were prepared, and the validation was developed. Additionally, the results obtained were subjected to statistical analysis to determine the stage of the process.

The analysis results show that the process variance is within the threshold and that there is significant variance among manufacturing batches; all this in relation to physical-chemical variables. Regarding the microbiological variables, a non-satisfactory sigma level is obtained (2,6). Likewise, a process analysis was conducted for the washing, packaging and inspection stages and it was concluded that there is a high level of rejection; nevertheless, these stages are in statistical control.

Key words: *Injectable, sterile, reproducible, Good Manufacturing Practices, safe product*

---

[1] DIGEMID: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

1. Introducción

La empresa bajo estudio tiene una planta manufacturera de medicamentos no penicilínicos, la cual cuenta con dos líneas de producción: medicamentos estériles y no estériles. La línea de medicamentos estériles incluye viales, gotas oftálmicas y ampollas, dentro de esta última se encuentra el producto X, un producto inyectable en ampollas. En pasadas gestiones la empresa exportaba medicamentos a Perú, pero debido a la actualización de normas en dicho país la exportación cesó. Por esta razón la empresa, siguiendo un programa de actividades contenidas en su plan maestro de validación basadas en las exigencias de la DIGEMID del Perú, dará inicio a la validación de procesos para distintas formas farmacéuticas. Dichas formas se refieren a la disposición externa que se da a las sustancias medicamentosas para facilitar su administración, dándose prioridad a las formas farmacéuticas de tipo inyectable, por tratarse de formulaciones administradas directamente al torrente sanguíneo y porque cualquier defecto en el producto podría poner en riesgo la vida del paciente, y también debido a que por similitud de procesos de producción este estudio se extrapola a otros productos inyectables de la línea de estériles.

La validación de procesos está definida como la recolección y evaluación de datos, desde la etapa de diseño de procesos hasta la producción comercial, que establecen evidencia científica de que un proceso es capaz de producir un producto de calidad (U.S. Department of Health and Human Services, 2011). Existen tres tipos de validación: retrospectiva, concurrente y prospectiva. En este trabajo se desarrollará una validación concurrente que consiste en un muestreo extenso en cada lote de fabricación hasta obtener suficiente datos para demostrar la confiabilidad del proceso.

2. Problemática

Para garantizar la inocuidad de un producto farmacéutico se deben cumplir con rigurosas normativas, requerimientos y especificaciones, dictados por diferentes organizaciones internacionales como lo son: Food and Drugs Administration (FDA) y Organización Mundial de la Salud (OMS), entre otros.

La empresa, actualmente, cuenta con certificación en Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) emitida por La Dirección Nacional de Medicamentos a nivel Bolivia bajo los principios del "Comité de expertos de la OMS e especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas" (Organización Mundial de la Salud, 1990). Dentro de las BPM existen protocolos de manufactura que rigen los métodos de trabajo desde la recepción de materia prima hasta la aprobación de producto terminado. Sin embargo con el pasar del tiempo, muchos de éstos protocolos se han convertido en obsoletos, debido a que la empresa ha realizado cambios en el proceso, renovación de máquinas, uso de equipos no adecuados para la fabricación del producto, de igual manera existen metodologías no establecidas, según lo rige la norma, en las áreas de limpieza, mantenimiento de equipos y en los sistemas de apoyo (agua, ventilación y gases), (ver anexo).

Según el anexo 6 del informe 45 del TRS 961 de la OMS (específicamente productos inyectables), son necesarias ciertas exigencias en cuanto a protocolos de fabricación, procesos, limpieza, etc. Estos protocolos no han sido actualizados en la gestión pasada y se encuentran obsoletos. Es debido a esta razón que se encuentran variaciones significativas en el proceso de producción, al igual que en el resultado de las distintas pruebas que se realiza al producto terminado causado por la falta de sistematización de las operaciones existentes. Adicional a esto, dentro de las proyecciones a corto plazo que tiene la empresa, está el volver a exportar a Perú algunos de sus productos, entre estos el producto X. Sin embargo, para tal efecto deberá de cumplir con las normativas específicas de este país; es así que actualmente, existen algunas operaciones y especificaciones que si bien cumplen con los requerimientos nacionales, no cumplen con los requerimientos establecidos en las BPM de Perú. Estos requerimientos se basan en los siguientes pilares principales de las BPM, que son: 1) infraestructura, 2) métodos analíticos, 3) equipos, 4) sistemas de apoyo crítico, 5) procesos y 6) limpieza.

Bajo esta coyuntura, la problemática de la empresa se convierte en un impedimento técnico y regulatorio, debido a que la empresa debe re-certificar sus productos bajo los lineamientos impuestos por el DIGEMID, para así volver a exportar a Perú.

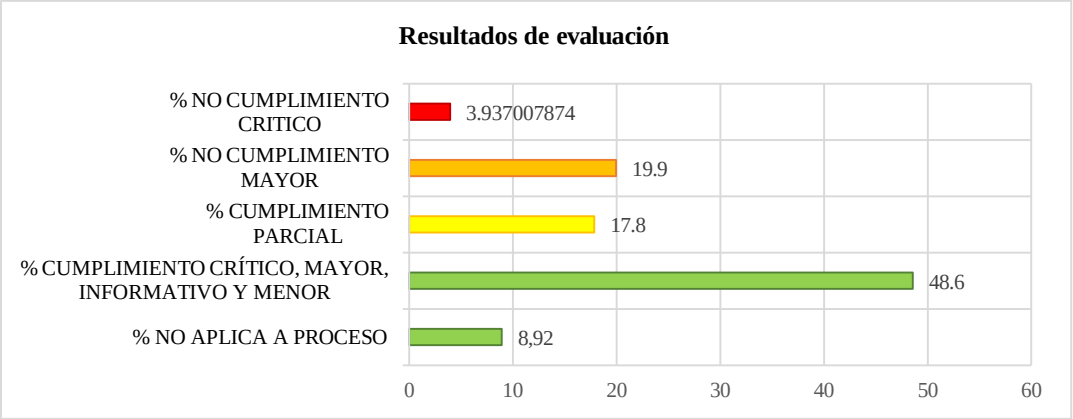
3. Metodología

Esta investigación del tipo descriptivo, comienza con un diagnóstico, mismo que es desarrollado a partir de una evaluación de las prácticas de manufactura del Producto X respecto de lo establecido en la Guía de inspección/auditoría de BPM de Productos Farmacéuticos del DIGEMID (lista de chequeo). Una vez identificadas aquellas prácticas más deficientes y/o ausentes, se realizó una matriz AMEF con el objetivo de identificar aquellos procesos más tendentes a fallas. Ya identificados éstos procesos, se realizaron Gráficas de Control a aquellas variables cuantitativas con el objetivo de identificar el grado de variación del proceso. De los resultados obtenidos se pudo identificar el grado de adecuación del proceso de elaboración del producto X respecto de los lineamentos establecidos por el DIGEMID.

4. Resultados

Utilizando la Guía de inspección/Auditoria de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos DIGEMID, se obtuvo un 3,9% de no cumplimientos críticos; 19,95% de no cumplimientos mayores; 17,8% de no cumplimientos parciales y un 57,5% de cumplimientos; de las prácticas de manufactura actuales correspondientes al producto X (ver figura 1).

Figura 1. Resultados de lista de verificación DIGEMID

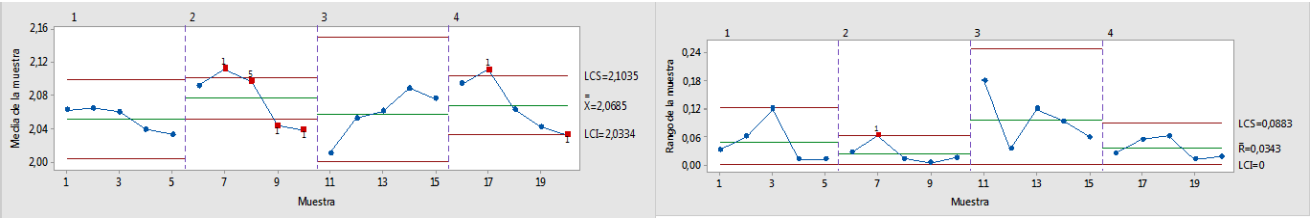


Fuente: Obtenido a partir de resultados de lista de verificación

Para complementar el diagnostico que brinda esta guía de inspección, se realizó una matriz AMEF, contemplando los procesos y etapas que no están incluidos en la guía de inspección. Luego de realizar la matriz y el cálculo del RPN (Número prioritario de Riesgo), se obtuvo que los siguientes procesos son los más tendentes a fallas o desviaciones: 1) Dispensación de materia prima, 2) Despirogenización de ampollas, 3) Envase (Esterilidad de nitrógeno, Cierre de ampollas (hermeticidad), Altura de sellado, Volumen de llenado).

Como se determinó en la matriz AMEF, existen tres procesos críticos, y dentro del último (envase), existen 4 sub-procesos o etapas, de las cuales altura de sellado y volumen de llenado pueden medirse en el transcurso del proceso. Se pudo observar que para las características estudiadas, ninguna se encontraba en control estadístico, y la característica de volumen de llenado tenía una mayor cantidad de puntos fuera de control, como tendencias. También se pudo determinar que existe una variabilidad considerable entre lotes de fabricación, estas atribuyéndose al constante cambio de formato a la maquina dosificadora y selladora como también a que la calibración de esta máquina es manual y varía en cada lote de producción. En la Figura 2 se puede observar el resultado de estas gráficas para la variable de volumen de llenado.

Figura 2. Gráfica X-R para volumen de llenado



Fuente: Obtenido a partir de datos recolectados en proceso

4.1. Validación en proceso de producción

Para la validación del proceso de fabricación del producto X, se realizó una validación concurrente, esto quiere decir que se lleva a cabo durante la manufactura de rutina del producto. Esta validación se dividió en dos etapas, validación del proceso de producción, esto inicia en la dispensación de materia prima y termina en el envase y sellado de las ampollas, la segunda etapa es la de acondicionado que inicia con el lavado de las ampollas y termina en el acondicionado de las mismas. El primer paso para iniciar el proceso de validación es la determinación de planes de muestreos y monitoreo del proceso, como también el estado de los requerimientos necesarios para esta validación. Posterior a esto se da inicio a la validación concurrente del proceso, donde se controlan todas las variables involucradas en el proceso, y se hace el muestreo microbiológico y fisicoquímico en todas las etapas del proceso de producción.

4.2. Análisis inter-lotes e inter-etapas

Para determinar si el proceso es reproducible, se realizó un análisis inter-lotes, donde se calcula el coeficiente de variación (CV), para hacer referencia a la relación entre el tamaño de la media y la variabilidad de cada variable, también se calcula la igualdad de varianzas mediante la prueba de Fisher y la igualdad de medias mediante un análisis de varianza (ANOVA). El análisis inter-etapas se realiza de la misma manera, comparando las etapas de preparación de la solución, envase y sellado (ver Cuadro 1 y 2).

Cuadro 1. Resumen análisis Inter etapas

Prueba	Etapa	CV	Varianza	Igualdad de varianzas	Igualdad de medias
Valoración	Preparado	1,16%	1,65	No existe diferencia significativa	Todos los lotes son Significativamente diferentes
	Envase - Inicio	1,15%	1,61	No existe diferencia significativa	Todos los lotes son Significativamente diferentes
	Envase - Mitad	1,15%	1,62	No existe diferencia significativa	Todos los lotes son Significativamente diferentes
	Envase - Final	1,14%	1,58	No existe diferencia significativa	Todos los lotes son Significativamente diferentes
pH	Preparado	0,99%	0,006	No existe diferencia significativa	Lote 2 Significativamente diferente
	Envase	1,00%	0,006	No existe diferencia significativa	Lote 2 Significativamente diferente
Densidad	Preparado	0,58	0,00004	No existe diferencia significativa	Todos los lotes son Significativamente diferentes
	Envase	0,85	0,00004	No existe diferencia significativa	Todos los lotes son Significativamente diferentes

Fuente: Obtenido a partir de resultados de validación de proceso

Cuadro 2. Resumen análisis Inter lotes

Prueba	Lote	CV	Varianza	Igualdad de varianzas	Igualdad de medias
Valoración	Lote 1	0,10%	0,013	No existe diferencia significativa	Todas las medias son iguales
	Lote 2	0,10%	0,011	No existe diferencia significativa	Todas las medias son iguales
	Lote 3	0,11%	0,015	No existe diferencia significativa	Todas las medias son iguales
pH	Lote 1	0,19%	0,0002	No existe diferencia significativa	Todas las medias son iguales
	Lote 2	0,33%	0,0006	No existe diferencia significativa	Todas las medias son iguales
	Lote 3	0,20%	0,0002	No existe diferencia significativa	Todas las medias son iguales
Densidad	Lote 1	0,00%	0,0000	No existe diferencia significativa	Todas las medias son iguales
	Lote 2	0,01%	0,0000	No existe diferencia significativa	Todas las medias son iguales
	Lote 3	0,01%	0,0000	No existe diferencia significativa	Todas las medias son iguales

Fuente: Obtenido a partir de resultados de validación de proceso

Con los cálculos realizados, se puede concluir que el proceso de producción es preciso pero no exacto, lo que quiere decir que dentro de un lote de producción los resultados están agrupados, pero entre lotes estos resultados tienen variación significativa. Esta variación es inherente al proceso, ya que un coeficiente de variación menor a 2% en los resultados es aceptado (International Conference on Harmonization, 1995). Al realizar un análisis de capacidad a las características estudiadas se encontraron diferencias significativas entre los índices de largo y corto plazo lo que implica que el proceso es susceptible a mejoras.

4.3. Resultados análisis microbiológicos

Según el resultado de los análisis microbiológicos, se obtuvieron no conformidades en: guantes de los operarios, superficies, equipos, monitoreo ambiental. Para poder cuantificar estos resultados, se utilizó la métrica seis sigma

para atributos y se obtuvo un Z_C promedio de 2,612, lo cual equivale a 66807 PPM, un resultado no aceptable considerando que el proceso de fabricación es estéril.

4.4. Análisis de capacidad para cartas de control en proceso

Se realizó un análisis de capacidad comparando los lotes de fabricación previos a la validación y los tres lotes de validación y se obtuvo: una reducción de resultados fuera de especificación del 8 y 87% para las variables de volumen de llenado y altura de sellado respectivamente.

4.5. Validación al proceso de acondicionado

El proceso de acondicionado comprende las etapas de lavado de ampollas, revisión automática y manual, etiquetado y acondicionado (encajonado) de ampollas. A este proceso también se le realizo un seguimiento en cada etapa.

4.5.1. Knapp test

La prueba de Knapp-Kushner, es oficialmente utilizada a nivel mundial, en la industria farmacéutica y permite evaluar la eficiencia de un sistema automático de inspección. Este método, también reconocido por la Farmacopea Europea y por la PDA americana, está basado en una comparación entre la eficiencia de un sistema de inspección ya existente en la producción, y aquella obtenida por cualquier otro método de prueba o selección de productos farmacéuticos.

Esta prueba se realizó al producto X y se obtuvo una eficiencia en la máquina de 104,21%[2], lo que significa que la máquina rechazo ampollas una mayor cantidad de veces que los operadores y es apta para realizar la inspección automática de ampollas.

4.5.2. Gage R&R

Para poder obtener una medida de la precisión de revisión manual en los operarios, se realizó un estudio de repetitividad y reproducibilidad (Gage R&R) por atributos. Para este se aplicó el análisis de pruebas de hipótesis, en el cual cinco operadores (o evaluadores), revisaron un total de cinco veces 50 ampollas con defectos mayores y menores, y sin defecto. Según los resultados obtenidos por evaluador, los evaluadores 1 y 4 están dentro de los límites marginalmente aceptables y los evaluadores 2, 3 y 5 necesitan mejorar su rendimiento. Se obtuvo una efectividad promedio del 78,8%.

4.5.3. Cartas de control por atributos en el proceso de etiquetado y acondicionado

Se realizaron cartas de control por atributos en los procesos de etiquetado de ampollas y acondicionado de las mismas. En ambos procesos se obtuvieron gráficas dentro de límites y constantes de lote a lote, se puede concluir que son procesos estables con cantidad de defectos dentro de un rango aceptable.

4.6. Resumen de ampollas depuradas en proceso de acondicionado

En el siguiente cuadro 3 se puede observar el total de ampollas depuradas en cada etapa de acondicionado, con un total comprendido entre 8 y 11% con respecto a la totalidad del lote.

Cuadro 3. Resultado de rechazos por etapa en acondicionado

Etapa	Rechazos		
	Lote 1	**Lote 2**	**Lote 3**
Lavado	1,23%	1,24%	1,41%
Revisión automática	12,08%	11,68%	19,13%
Revisión manual	6,01%	5,72%	9,60%
Acondicionado de ampollas	7,03%	7,22%	10,33%
Total ampollas rechazadas/depuradas en proceso de acondicionado	**8,24%**	**8,52%**	**11,68%**

Fuente: Obtenido a partir de resultados de validación de proceso de acondicionado

[2] Este índice significa que la maquina tiene un nivel más alto de detección con respecto a un operador.

5. Conclusiones

- El proceso resultó bajo control y capaz de generar unidades que satisfacen las especificaciones previamente establecidas para el volumen extraíble dosificado y la altura de sellado durante la etapa de llenado de las ampollas.
- Todos los resultados físico-químicos obtenidos para cada una de las etapas resultaron conformes a las especificaciones establecidas en la USP 41.
- El análisis inter lotes e inter etapas muestra que el proceso (en relación con las variables fisicoquímicas medidas) es preciso pero no exacto, es decir, que dentro de cada lote de fabricación no existe una diferencia significativa, pero si la existe entre lotes.
- Los parámetros críticos en el proceso son la esterilidad y ausencia de pirógenos en las ampollas, la correcta dispensación de materia prima y las variables que se miden durante el envase y sellado: altura, volumen, hermeticidad y la esterilidad del nitrógeno que se le inyecta a estas.
- Se obtuvieron resultados no conformes en las pruebas microbiológicas, con un nivel sigma de 0,92 en promedio, lo cual significa una deficiente sanitización por parte de los operarios.
- Mediante cartas de control por atributos se demostró que el proceso de acondicionado está en control estadístico y el porcentaje de defectos está dentro de parámetro.

6. Agradecimientos

A mis padres, por el gran esfuerzo al brindare la mejor educación y los mejores valores.
A la empresa y su personal, con el cual tuve la oportunidad durante el desarrollo de este trabajo
A la Universidad Católica “San Pablo”, a la carrera de ingeniería industrial y a sus docentes
A todos mis seres queridos, compañeros y amistades

7. Referencias

Academia Europea de Pacientes. (18 de Mayo de 2018). *Academia Europea de Pacientes*. Obtenido de Academia Europea de Pacientes: https://www.eupati.eu/es/glossary/forma-farmaceutica/

Alvarez-Gonzales, M. (2016). *Validación del llenado aséptico en la Planta de Productos Parenterales.* La Habana: SciELO.

Automotive Industry Action Group. (2001). *Potential Failure Mode and Effects Analysis (FMEA) Reference Manual.* Michigan: A.I.A.G.

Automotive Industry Action Group. (2005). *Statistical Process Control Reference Manual* . Michigan : A.I.A.G.

Automotive Industry Action Group. (2010). *Measurement Systems Analysis.* Michigan: A.I.A.G.

Besterfield, D. H. (2009). *Control de Calidad.* Naucalpan de Juárez: Pearson Educación de México.

Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU. (21 de Mayo de 2018). *Medline Plus*. Obtenido de Medline Plus: https://medlineplus.gov/spanish/steroids.html

Cantabria TIC. (15 de Agosto de 2018). *Cantabria TIC*. Obtenido de Cantabria TIC: http://www.cantabriatic.com/que-es-una-matriz-raci/

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. (12 de Mayo de 2018). *Infomed*. Obtenido de Infomed: http://glosario.sld.cu/terminos-farmacologicos/2011/05/03/principio-activofarmacoingrediente-activo/

cGMPdoc (Asesoramiento en sistemas de calidad). (3 de Agosto de 2018). *cGMPdoc*. Obtenido de cGMPdoc: http://blog.cgmpdoc.com/tag/revision-anual-de-productos/

Colombiana de Salud. (18 de Mayo de 2018). *Colombiana de Salud*. Obtenido de Colombiana de Salud: http://www.colombianadesalud.org.co/CAPACITACIONES/MATRIZ%20AMEF.pdf

Conservation, H. E. (18 de Mayo de 2018). *Home Energy Conservation*. Obtenido de Home Energy Conservation: https://energy.ces.ncsu.edu/heating-ventilation-and-air-conditioning-system-hvac-defined/

DICCIONARIO ACADÉMICO DE LA MEDICINA. (21 de Mayo de 2018). *DICCIONARIO ACADÉMICO DE LA MEDICINA*. Obtenido de DICCIONARIO ACADÉMICO DE LA MEDICINA: http://dic.idiomamedico.net/betalact%C3%A1mico

DIGEMID. (1999). *Manual de Buenas Practicas de Manufactura de Productos Farmacéuticos.* Lima.

Gutierrez, H., & De La Vara, R. (2009). *Control Estadistico de Calidad y Seis Sigma.* México, D.F.: McGraw Hill.

Ingenieria e Instalaciones. (15 de Agosto de 2018). *INGELYT*. Obtenido de INGELYT: http://ingelyt.com/blog/tipos-acero-en-la-industria-farmaceutica-pulidos-y-acabados/

Instant GMP. (31 de Mayo de 2018). *Instant GMP*. Obtenido de Instant GMP: https://www.instantgmp.com/feat/bpr

Instituto de Salud Pública de Chile. (2010). *GUÍA DE INSPECCIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (GMP) PARA LA INDUSTRIA DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS* . Santiago: Instituto de Salud Pública de Chile.

International Conference on Harmonization. (1995). Validation of Analytical Procedures. *Technical Requirements For The Registration of Pharmaceuticals For Human Use.* Ginebra.

International Standart (ISO). (2015). *Cleanrooms and Associated Controlled Environments.* Ginebra: ISO.

Knapp, J. Z. (1999). *The Scientific Basis For Visible Particle Inspection.* Phoenix: PDA.

Lean Solutions. (31 de Mayo de 2018). *Lean Solutions.* Obtenido de Lean Solutions: http://www.leansolutions.co/conceptos/amef/

Manufacturing Terms. (15 de Mayo de 2018). *Manufacturing Terms*. Obtenido de Manufacturing Terms: https://www.manufacturingterms.com/Spanish/Normality-Tests.html

Maths Statistics Tutor. (14 de Mayo de 2018). *Maths Statistics Tutor*. Obtenido de Maths Statistics Tutor: http://www.maths-statistics-tutor.com/normality_test_pasw_spss.php

Measure Control. (15 de Mayo de 2018). *Measure Control*. Obtenido de Measure Control: http://www.measurecontrol.com/que-es-un-grafico-x-r-%C2%BFcomo-interpretarlo/

Ministerio de Salud y Protección Social. (2016). *Resolución Número 1160.* Bogotá.

Minitab. (12 de Mayo de 2018). *Soporte de Minitab*. Obtenido de Soporte de Minitab: https://support.minitab.com/es-mx/minitab/18/help-and-how-to/quality-and-process-improvement/capability-analysis/supporting-topics/capability-metrics/z-bench-as-an-estimate-of-sigma-capability/

Organización Mundial de la Salud. (1990). *Comite de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmaceuticas - Informe 32*. Ginebra.

Organización Mundial de la Salud. (2003). *Comite de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmaceuticas - Informe 37*. Ginebra.

Organización Mundial de la Salud. (2006). *Annex 4: Supplementary guidelines on good manufacturing practices: Validation.* Ginebra: Comite de Expertos de la OMS.

Salazar, R. (1999). *Validación Industrial. Su Aplicación a la Industria Farmaceutica y afines.* Barcelona: Romargraf S.A.

Statistics How-To. (27 de Julio de 2018). *Statistics How-To*. Obtenido de Statistics How-To: http://www.statisticshowto.com/cohens-kappa-statistic/

U.S. Department of Health and Human Services. (2011). *Process Validation: General Principles and Practices.* Rockville, MD.

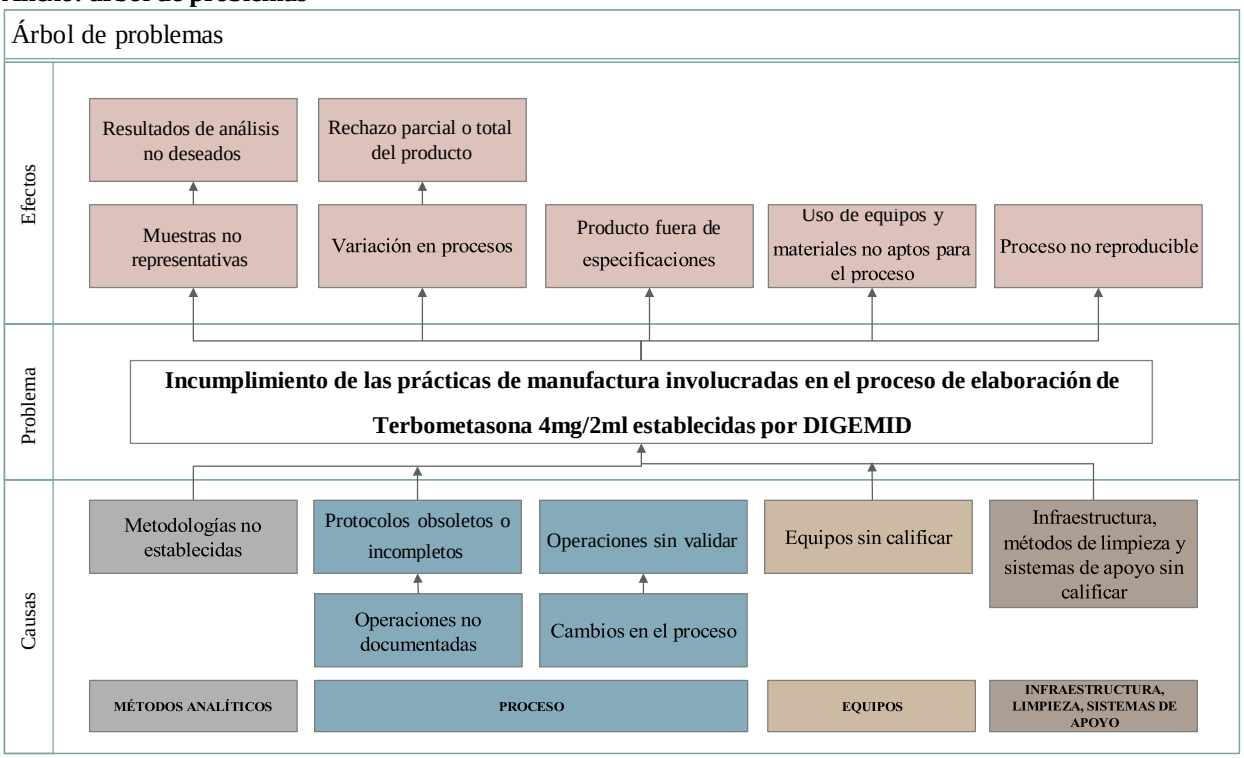
U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration. (2011). *Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practices.* Rockville, Maryland: U.S. Department of Health and Human Services.

U.S. Food and Drug Administration. (31 de Marzo de 2018). Obtenido de U.S. Food and Drug Administration Web Site: https://google2.fda.gov/search?q=validation%20definition&client=FDAgov&proxystylesheet=FDAgov&output=xml_no_dtd&site=FDAgov&requiredfields=-archive:Yes&sort=date:D:L:d1&filter=1

United States Pharmacopeia. (2016). *United States Pharmacopeia and National Formulary* . Rockville, Maryland.

United States Pharmacopeial Convention. (2017). *United States Pharmacopeia 40.* Rockville, Maryland: United States Pharmacopeial Convention.

United States Pharmacopeial Convention. (2018). *United States Pharmacopeia 41*. Rockville, Maryland: United States Pharmacopeial Convention.

World Health Organization. (2005). *SUPPLEMENTARY GUIDELINES ON GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR HVAC.* Ginebra: WHO.

Anexo: árbol de problemas