

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

ESCUELA DE CIENCIAS QUÍMICAS

Control de Calidad en la Industria Farmacéutica

**Monografía previa a la obtención del título de Licenciado
en Ciencias Químicas, Especialidad en Química Analítica**

CAMILO EDUARDO DASTE RAMÍREZ

Quito, 2015

CERTIFICACIÓN

Certifico que la Monografía de Licenciatura de Ciencias Químicas, Especialidad en Química Analítica, del señor Camilo Eduardo Daste Ramírez ha sido concluida de conformidad con las normas establecidas, por lo tanto, puede ser presentada para la calificación correspondiente.

Mtr. Sofía Yumiseba T.

Directora de la monografía

Quito, 23 de marzo del 2015

LISTA DE ABREVIATURAS

API: Active Pharmaceutical Ingredient, traducido al español: Ingrediente activo farmacéutico

ARCSA: Agencia de regulación, control y vigilancia sanitaria

BPA: Buenas prácticas de almacenamiento

BPC: Buenas prácticas de comercialización

BPL: Buenas prácticas de laboratorio

BPM: Buenas prácticas de manufactura

BPT: Buenas prácticas de transporte

CC: Control de calidad

CG: Cromatografía de gases

CU: Contenido uniforme

EMA: European medicines agency, traducido al español: Agencia de medicinas Europeas

EP: European pharmacopoeia (Ph. Eur.), traducido al español: Farmacopea Europea

HPLC: High Performance Liquid Chromatography, traducido al español: Cromatografía líquida de alta eficiencia

ICH: International Conference on Harmonisation, traducido al español:
Conferencia Internacional de Armonización

ICH Q9: Guideline of “Quality risk management Q9”, traducido al español: Guía
sobre Gestión del Riesgo de Calidad

ICH Q10: Guideline of “Pharmaceutical quality system”, traducido al español: Guía
del Sistema de Calidad Farmacéutico

ICH Q11: Guideline of “Development and manufacture of drugs substance”,
traducido al español: Guía del Desarrollo y Fabricación de Sustancias
Medicamentosas

IR: Infrarrojo

JP: Japanese Pharmacopoeia, traducido al español: Farmacopea Japonesa

MIPRO: Ministerio de Industrias y Productividad

MSP: Ministerio de Salud Pública

NIR: Near infrared, traducido al español: Espectrofotometría en el infrarrojo
cercano

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAF: Prácticas Adecuadas Fabricación.

SENESCYT: Secretaría Nacional de Educación Superior, Ciencia y Tecnología

UD: Uniformidad de Dosis

USP: United States Pharmacopoeia, traducido al español: Farmacopea de los
Estados Unidos

VP: Variación de Peso

TABLA DE CONTENIDO

1.	RESUMEN	1
2.	ABSTRACT	2
3.	INTRODUCCIÓN	3
4.	DESARROLLO TEORICO.....	7
4.1	MEDICAMENTO	7
4.1.1	FÓRMULA MAGISTRAL	8
4.1.2	FÓRMULA MAESTRA	9
4.1.3	BREVE DESCRIPCIÓN DE LA FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO	10
4.1.4	FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS.....	11
4.1.5	FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS.....	12
4.2	CALIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA	14
4.2.1	DEFINICIÓN DE LA CALIDAD.....	15
4.2.2	LA IMPORTANCIA DE LA CALIDAD EN UN MEDICAMENTO	16
4.3	ASEGURAMIENTO DE CALIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA	18
4.3.1	GARANTÍA DE CALIDAD.....	19
4.3.2	INTERRELACION DEL SISTEMA DE CALIDAD CON EL CICLO DE CONTROL DEL MEDICAMENTO	22
4.4	NORMATIVA NACIONAL E INTERNACIONAL PARA MEDICAMENTOS	26
4.4.1	NORMATIVA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD....	27
4.4.2	NORMATIVA EUROPEA.....	31
4.4.3	NORMATIVA INTERNACIONAL ISO/IEC	32
4.4.4	FARMACOPEA INTERNACIONAL	33
4.5	CONTROL DE CALIDAD EN LA CADENA PRODUCTIVA DEL MEDICAMENTO	34
4.5.1	ANÁLISIS DE MATERIA PRIMA	38
4.5.2	ANÁLISIS DE MATERIAL DE EMPAQUE	40
4.5.3	CONTROL DE PROCESOS EN PUNTOS CRÍTICOS DE LA MANUFACTURA.....	46

4.5.4	CONTROL DE PROCESO DE UNA FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA	55
4.5.5	ANÁLISIS DEL PRODUCTO TERMINADO	56
4.6	ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO SEGÚN FORMA FARMACÉUTICA	59
4.7	METODOLOGÍA ANALÍTICA EMPLEADA EN CONTROL DE CALIDAD.....	66
4.7.1	HPLC.....	67
4.7.2	INFRARROJO (IR)	69
4.7.3	CROMATOGRAFÍA DE GASES	71
4.7.4	ESPECTROFOTOMETRÍA ULTRAVIOLETA-VISIBLE UV- VIS.....	72
4.7.5	GRAVIMÉTRICOS	73
4.7.6	VOLUMÉTRICOS.....	74
4.8	ESTABILIDADES	75
4.8.1	ESTABILIDAD ACELERADA.....	76
4.8.2	ESTABILIDAD A LARGO PLAZO	77
4.9	VALIDACION.....	77
5.	CONCLUSIONES.....	82
6.	BIBLIOGRAFÍA	85
7.	ANEXOS	88

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Actividades que realiza el área de Control de Calidad y su relación con las áreas involucradas durante el proceso de manufactura.
- Figura 2.** Flujograma del proceso de aprobación de materias primas
- Figura 3.** Flujograma del proceso de aprobación del producto semielaborado
- Figura 4.** Flujograma del proceso de aprobación del producto terminado
- Figura 5.** Diagrama de flujo sobre el proceso de prevención de riesgos
- Figura 6.** Esquema de un HPLC
- Figura 7.** Esquema de un Cromatógrafo de Gases
- Figura 8.** Esquema de un Espectrofotómetro de Infrarrojo
- Figura 9.** Esquema de un Espectrofotómetro UV-VIS

LISTA DE TABLAS

- Tabla 1.** Aplicación de Contenido Uniforme (CU) y Variación de Peso (VP) para pruebas de dosificación
- Tabla 2.** Pruebas de producto terminado para formas Farmacéuticas Líquidas
- Tabla 3.** Pruebas de producto terminado para formas Farmacéuticas Inyectables
- Tabla 4** Pruebas de producto terminado para formas Farmacéuticas Sólidas
- Tabla 5** Pruebas de producto terminado para formas Farmacéuticas Semisólidas
- Tabla 6** Pruebas de producto terminado para formas Farmacéuticas Aerosoles

LISTA DE ANEXOS

- Anexo 1** Organigrama de áreas de una empresa farmacéutica en el proceso de manufactura
- Anexo 2** Ejemplo de ensayos físicos y químicos para un principio activo: Clorhidrato de Tramadol.
- Anexo 3** Criterios de Aceptación para Validación de métodos analíticos

1. RESUMEN

El presente trabajo tiene como objetivo dar a conocer la importancia del Control de Calidad en la Industria Farmacéutica. Se explicarán los parámetros requeridos en cada etapa del proceso productivo, con la finalidad de establecer los lineamientos y las diferentes normativas que se pueden utilizar para poder tener productos con calidad, seguros y eficaces.

Control de Calidad es el ente encargado de realizar todos los análisis para poder establecer si el medicamento cumple con los requisitos legales declarados por cada empresa y con los parámetros que deben cumplir los productos farmacéuticos, según lo indicado en las especificaciones.

Un medicamento se encuentra fundamentado en su principio activo (conocido por sus siglas en inglés como API), sustancia que le da el efecto farmacológico al medicamento. Por esta razón, es importante que Control de Calidad identifique y valore la cantidad del mismo.

El medicamento y su presentación permiten asegurar la dosis que se debe suministrar al paciente; es por esta razón que las empresas farmacéuticas cuidan la dosificación de los productos y, debe garantizar que el proceso de manufactura sea controlado para ofrecer productos de alta calidad.

Palabras clave: calidad, control de calidad, eficacia, medicamento, seguridad.

2. ABSTRACT

This work aims to publicize the importance of quality control in the pharmaceutical industry, so the required parameters in each stage of the production process will be explained in order to establish the guidelines and the various rules that can be used to have products with quality, safe and effective.

Quality Control (QC) is the agency responsible for conducting all analyzes to determine whether the drug meets the legal requirements declared by each company and the parameters to be met by pharmaceutical products that are listed in the specifications.

A drug is based on its active ingredient, also known by its acronym, as API, which is the substance that is responsible for the pharmacological effect of the drug, therefore it is important that QC identify and assess the amount thereof .

The drug and its presentation helps to ensure the dose delivered to the patient, is for this reason that pharmaceutical companies look after the dosage of the products, for it must ensure that the manufacturing process is controlled to provide high quality products.

Keywords: quality, quality control, efficiency, medicine, safety.

3. INTRODUCCIÓN

La industria Farmacéutica está comprometida con la elaboración y producción de medicamentos que mejoren la salud humana, a través de la investigación y desarrollo de nuevos productos farmacéuticos que aseguren la calidad, de acuerdo a estándares internacionales (IFPMA, 2014).

El Control de Calidad en la Industria Farmacéutica es una de las etapas más importantes para tener productos con calidad, seguros y eficaces. La cadena productiva de un medicamento, comienza desde la recepción y aprobación de materia primas hasta la liberación del producto terminado.

Actualmente, en el Ecuador se encuentran empresas, tanto nacionales como multinacionales, que fabrican medicamentos, guiadas por normas internacionales, para cumplir con todos los requerimientos que se necesitan para que un medicamento sea comercializado tanto nacional como internacionalmente.

Entre estos requerimientos están los Informes Técnicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS); las normas y reglamentos que rigen los medicamentos en la Unión Europea, conocidas como Eudralex; la farmacopea internacional vigente como la farmacopea de los Estados Unidos de Norte América (conocida por sus siglas en inglés, USP); la farmacopea de la Comunidad Europea (conocida por sus siglas en inglés, EU); la farmacopea

Japonesa (conocida por sus siglas en inglés, JP); las guías acerca de la Conferencia Internacional de Armonización, International Conference of Harmonisation (conocida por sus siglas en inglés como ICH).

En el Ecuador la autoridad sanitaria que certifica que una empresa pueda comercializar medicamentos es la Agencia de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA), que se apoya en la normativa de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), basadas en el Informe No. 32 de la OMS.

Es importante aclarar la diferencia entre Control de Calidad y Aseguramiento de Calidad; el primero se refiere a las actividades para el análisis de materias primas, producto semielaborado, producto terminado y material de envase y empaque. Para verificar el cumplimiento de todos los criterios de calidad se basa en especificaciones establecidas por la empresa para cumplir con los requerimientos del cliente. Comprende, el control en proceso, de las etapas críticas durante la fabricación. Aseguramiento de Calidad es el área encargada de garantizar que todos los requerimientos legales de las Buenas Prácticas de Manufactura sean cumplidos durante los procesos. Ambas áreas están íntimamente relacionadas para garantizar la calidad, seguridad y eficacia del producto y consumo.

Esta monografía tiene por objetivo destacar la importancia del control de calidad en la empresa farmacéutica antes, durante y al finalizar el proceso de

fabricación del medicamento, aplicando la metodología analítica basada en las farmacopeas internacionales o procedimientos internos vigentes que permitan obtener resultados confiables en el medicamento para asegurar productos seguros, eficaces y de calidad.

La industria farmacéutica nacional produce las principales formas farmacéuticas como comprimidos, cápsulas, polvos farmacéuticos, jarabes, cremas, inyectables que corresponden en su mayoría a vitaminas, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos. Sin embargo, solo el 3% de estas formas farmacéuticas son producto nacional, el 97 % son importadas por los representantes de las transnacionales en el país (Ayala, 2014).

Las inversiones realizadas en los últimos años en las plantas farmacéuticas nacionales permiten ofrecer medicamentos seguros, de alta eficacia y eficiencia terapéutica, a precios justos para toda la población ecuatoriana. La nueva reglamentación ha sido dura para el empresario, pero la rentabilidad y el beneficio a la comunidad, siguen siendo óptimos y atractivos.

A partir del año 2013, mediante La Autoridad Sanitaria Nacional, el gobierno estableció un sistema de regulación de productos farmacéuticos para certificar su calidad, seguridad, eficacia, tolerancia, pureza y estabilidad, mediante el registro, autorización previa, vigilancia, control e inspección de los productos y establecimientos (Córdova, 2013).

En la actualidad, el Consejo Nacional de Fijación y Revisión de Precios de Medicamentos de uso y Consumo Humano, conformado por los ministerios de Salud Pública, Industrias y Productividad y los coordinadores de Desarrollo Social y Producción, controla la fijación de límites de precios en medicamentos como antibióticos y antirretrovirales. El Reglamento para la Fijación y Revisión de Precios de Medicamentos de uso y Consumo Humano (Decreto 400) en su capítulo 3, define, la fijación de precios y su aplicación para dar a la población un mayor acceso a los medicamentos y disminuir la brecha que existe entre aquellos producidos por fabricantes nacionales y los extranjeros (Carvajal y Paucar, 2015).

4. DESARROLLO TEORICO

4.1 MEDICAMENTO

Un medicamento es una forma farmacéutica que tiene como finalidad prevenir, curar o atenuar una enfermedad con el objetivo de mejorar la calidad de vida de las personas, para lo cual la Industria Farmacéutica tiene que garantizar la calidad, seguridad y eficacia de sus productos. Una forma farmacéutica es la disposición determinada de los fármacos (principios activos) y excipientes (materia farmacológicamente inactiva) para constituir un medicamento y facilitar su administración.

Todos los medicamentos están elaborados a partir de principios activos correspondientes a moléculas químicas que poseen acción farmacológica y actúan en el organismo. Además del componente activo, los medicamentos incluyen sustancias neutras que sirven de conductores del principio activo, denominadas excipientes.

El proceso de elaboración se inicia con la investigación para la obtención de la molécula o componente activo mediante la síntesis, luego se entra a la etapa de desarrollo para, después de la obtención y purificación del principio activo, pasar al estudio preclínico y clínico.

El objetivo del medicamento se basa en las propiedades terapéuticas de su principio activo que es la sustancia química encargada de la prevención, diagnóstico, tratamiento, mitigación y cura de una enfermedad, para evitar la aparición de un proceso fisiológico no deseado; para este fin es necesario que se encuentre en la dosis ideal.

4.1.1 FÓRMULA MAGISTRAL

El medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por el farmacéutico o bajo su dirección, para cumplir exactamente una prescripción facultativa detallada de las sustancias medicinales que incluye. Debe cumplir las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, y ser dispensado en una farmacia o servicio farmacéutico, y con la debida información al usuario.

En la actualidad, la formulación magistral se mantiene como una actividad farmacéutica de notable interés, a pesar de que el volumen de dispensación no es grande con respecto al número de medicamentos industriales autorizados para su comercialización y consumo. Si con la elaboración de un medicamento individualizado para un enfermo, se obtiene un acertado efecto terapéutico en varios pacientes con la misma enfermedad, el futuro de la formulación personalizada como sistema de preparación de medicamentos es prometedor.

4.1.2 FÓRMULA MAESTRA

La fórmula maestra es un documento o conjunto de documentos que especifican las materias primas y los materiales de acondicionamiento para producir una cantidad específica de un producto terminado. Para ello se necesita utilizar especificaciones que describan en detalle los requisitos que deben cumplir los productos o materiales utilizados para la preparación de medicamentos, a través de pruebas específicas durante la elaboración. Sirve de base para la evaluación de la calidad. Este sistema de preparación de medicamentos, debidamente documentado y probado a través pruebas específicas, se realiza de acuerdo al informe técnico No. 32 de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) de la OMS y a la guía ICH Q11 que corresponde al desarrollo y fabricación de sustancias farmacológicas en lotes piloto y lotes semiindustriales (donde se ha definido el tamaño de lote a fabricar). Una vez que este procedimiento de fabricación ha sido estandarizado y validado, pasa a constituirse la fórmula maestra (Hinostroza, 2012).

El documento que describe la fórmula maestra contiene información relacionada al área de fabricación, nombres y firmas del o los responsables de la preparación, revisión y aprobación, con las respectivas fechas e instrucciones de cada etapa del proceso, empezando con el tamaño del lote estándar, fórmula de composición tanto de materia prima como de materiales, códigos de identificación de cada insumo, precauciones en el manejo de las materias primas. Además, de las cantidades de insumos se detalla cada etapa de fabricación, los equipos requeridos, utensilios, ambiente adecuado para la elaboración. También se

definen los puntos críticos del proceso para control de calidad y las recomendaciones para las operaciones de envase – empaque. Finalmente el documento detalla la cantidad real y teórica del producto obtenido, horas de operación, personal responsable, instrucciones y requerimientos necesarios para la liberación del producto (Eguiguren, 2012).

Las fórmulas maestras son documentos normalizados, razón por la cual, cualquier modificación requiere de una autorización escrita y firmada, y la justificación del cambio, desde el área de Investigación y Desarrollo, Aseguramiento de Calidad, hasta la gerencia general de la empresa, en algunos casos.

4.1.3 BREVE DESCRIPCIÓN DE LA FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO

La cadena productiva de medicamentos ofrece gran cantidad de productos finales dada la infinidad de enfermedades, malestares y deficiencias del ser humano que la medicina busca atender. Para elaborar tales productos se utilizan técnicas y procesos de producción de mayor complejidad tecnológica que la de muchos otros sectores manufactureros y de otras industrias químicas.

A lo largo del tiempo, la gran mayoría de materias primas empleadas en la elaboración de medicamentos fueron materiales orgánicos extraídos de plantas y animales. Hoy, la industria farmacéutica ha reemplazado buena parte de los productos naturales por sustancias sintéticas o semisintéticas que conservan las

propiedades del producto natural o le otorgan otras propiedades útiles para los pacientes.

4.1.4 FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS

Para la obtención de tabletas, grageas, etc. se realiza la mezcla de las materias primas según fórmula química del medicamento. En esta etapa se mezcla el ingrediente activo con sustancias inertes. Este proceso puede llevarse a cabo en estado húmedo o seco. En el primer caso, la mezcla tendrá que pasar, por el proceso de secado en hornos y equipos especializados, para posteriormente pasar a la etapa de granulación, donde se obtiene un tamaño de partícula homogéneo en la mezcla. Una vez que se realiza la granulación, el medicamento es conducido a máquinas tableteadoras, donde se efectúa el proceso de compresión y se hace un primer control de calidad para determinar características físicas como peso y dureza.

Aproximadamente el 60% de las formas farmacéuticas que existen en el mercado corresponden a las formas sólidas debido a ciertas ventajas que presentan como:

- ✓ Facilidad de administración y absorción del principio activo.
- ✓ Buena estabilidad física, química y microbiológica
- ✓ Uniformidad en la dosificación
- ✓ Facilidad de manejo durante el proceso de envase y empaque

Medicamentos sólidos o formas farmacéuticas sólidas se considera a:

- Comprimidos, en algunos casos recubiertos
- Cápsulas
- Tabletas y/o Grageas
- Polvos farmacéuticos

4.1.5 FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS

Las preparaciones líquidas para uso oral son normalmente disoluciones, emulsiones o suspensiones que contienen uno o más principios activos en un vehículo adecuado que, por lo general, es el agua.

Algunas preparaciones líquidas se obtienen por dilución de preparaciones líquidas concentradas a partir de polvos o gránulos destinados a la preparación de soluciones o suspensiones orales, o de gotas orales o jarabes, usando un vehículo apropiado. Vehículo podemos llamar al portador del principio activo que está compuesto por uno o más excipientes.

El vehículo utilizado en las preparaciones líquidas para uso oral, por ejemplo, se elige teniendo en cuenta dos aspectos: la naturaleza del principio activo y las características organolépticas que se requiere obtener de acuerdo al uso de la preparación líquida o producto final.

Las preparaciones líquidas para uso oral pueden contener conservantes antimicrobianos, antioxidantes y otros excipientes tales como dispersantes, agentes de suspensión, espesantes, emulsionantes, tampones, humectantes, solubilizantes, estabilizantes, aromatizantes, edulcorantes y colorantes autorizados por la autoridad competente. Las emulsiones pueden mostrar signos de separación de fases, que se redispersan fácilmente con agitación. Las suspensiones pueden presentar un sedimento, que se dispersa fácilmente por agitación, de modo que resulte una suspensión suficientemente homogénea para una adecuada administración de la dosis.

Medicamentos líquidos o formas farmacéuticas líquidas se considera a:

- Soluciones, emulsiones y suspensiones orales
- Jarabes
- Soluciones oftálmicas
- Soluciones inyectables

El Control de Calidad (CC) para los medicamentos líquidos debe pasar por diversas pruebas de calidad como: composición química, viscosidad, densidad, resuspensibilidad, pH, etc., que guarden correspondencia con la formulación desarrollada y aprobada.

4.2 CALIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Calidad, es producir de acuerdo con las especificaciones que se han determinado en el diseño o fase de desarrollo. Calidad es el mejor producto, con los mejores componentes, materias primas, controles, etc., esto es, alcanzar el producto final con el mayor valor posible. Calidad es hacer lo que quiere el cliente, satisfacer sus expectativas y sobrepasarlas.

Los requisitos de calidad de un medicamento implican que diferentes lotes de un mismo producto conserven, durante su fabricación, condiciones idénticas, que les permitan garantizar la efectividad del producto en el momento de su aplicación y su estabilidad en el tiempo. Por este motivo, todo proceso de producción de un medicamento deberá cumplir estrictamente con los parámetros de calidad, en relación al concepto de BPM.

La elaboración de un medicamento debe atender las siguientes etapas:

- Las materias primas utilizadas en la fabricación del medicamento, como sustancias químicas o biológicas, y los envases y accesorios de vidrio, deben ser transportados a las plantas de producción, bajo estrictas normas de higiene.
- Pesado y medición de las materias primas.
- Pruebas fisicoquímicas y microbiológicas de las materias primas para certificar su calidad y eficacia.
- Almacenamiento de materias primas bajo control de temperatura y luz.

- Selección y medición de los componentes requeridos para la elaboración de un lote de medicamentos.

La calidad de una forma farmacéutica está dada por la determinación del contenido del principio activo y su pureza. Sin embargo, hay otros factores que influyen en la calidad del producto, como la estabilidad de la forma farmacéutica, que se determina a través de un monitoreo del principio activo, cuando el medicamento es sometido a factores ambientales extremos de temperatura y humedad relativa en el tiempo, con el fin de establecer la vida útil del producto.

4.2.1 DEFINICIÓN DE LA CALIDAD

Etimológicamente, calidad viene de la palabra latina *Qualitas*, que significa cualidades o atributos de una cosa. De acuerdo con el diccionario de la Lengua Española, CALIDAD es la propiedad o conjunto de propiedades inherentes a una cosa, que permiten apreciarla como igual, mejor o peor que las restantes de su especie. Sin embargo, hay diferentes puntos de vista desde donde se puede definir CALIDAD.

Desde el punto de vista filosófico, en la palabra calidad se busca la esencia, como lo concebía Demócrito (460 a.C.): “lo que hace que la cosa sea lo que es”. Desde el punto de vista del producto, la calidad consiste en cumplir con todos sus atributos. Para el cliente, calidad es el cumplimiento cabal de los requerimientos, de acuerdo a las necesidades de un producto o servicio. En la

fabricación, calidad es la obtención de productos uniformes, confiables para el uso destinado y que cumplan con los atributos requeridos y a bajo costo (Hinojosa, 2012)

4.2.2 LA IMPORTANCIA DE LA CALIDAD EN UN MEDICAMENTO

La calidad de un medicamento se puede determinar por el cumplimiento de tres parámetros fundamentales: la eficacia del principio activo que está dada por la acción farmacológica adecuada a la forma farmacéutica, la vía de administración y la necesidad del paciente; la seguridad del medicamento que está determinada por una correcta dosificación y mínimos efectos secundarios; y la estabilidad de los medicamentos que es la cualidad de mantener sus características dentro de los límites, durante el período de vida útil (Manzano y Morales, 2003).

También es importante la rentabilidad; en este aspecto, la calidad es significativa porque al final se podrá obtener una mayor rentabilidad. Pero ¿Cómo se llega a la rentabilidad a través de la calidad? Con sensibles mejoras en la productividad y en la competitividad mediante:

1. Reducciones de costos. Al final resulta mucho más barato hacer las cosas bien desde el inicio que ir destinando recursos a corregir los defectos.

2. Cuidar la imagen del producto (evitar la liberación de productos defectuosos no detectados en la empresa sino por el cliente, lo cual generaría un retiro del mercado y afectaría la reputación e imagen de la marca y, consecuentemente, de la empresa. La reputación y la imagen tienen repercusión directa en: las ventas a consumidores finales, las negociaciones con clientes, con contratistas y con proveedores.

3. Sistemas de calidad que aseguren confiabilidad en los procesos productivos y de Control de Calidad durante la fabricación del medicamento.

La Industria Farmacéutica ecuatoriana, al igual que otras industrias, está sometida a las reglas del mercado y a las exigencias de una entidad regulatoria, que impone un requerimiento de calidad en el medicamento, sin el cual un determinado producto no podrá ser utilizado por los consumidores.

El consumidor es, especialmente, sensible a los productos farmacéuticos y los laboratorios fabricantes cuidan mucho la calidad de estos, ya que cualquier deficiencia puede incidir en la negación del permiso sanitario, lo que provocaría el inmediato retiro del producto y hasta un posible cierre del laboratorio fabricante.

4.3 ASEGURAMIENTO DE CALIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

La finalidad del área de Aseguramiento de Calidad es garantizar la disminución o eliminación de errores en el diseño, desarrollo, fabricación, control, liberación y distribución del producto cumpliendo las normas BPM, para garantizar la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos. Para el cumplimiento de estas acciones es necesaria la implementación de un sistema de calidad.

Cada empresa farmacéutica funciona con un sistema de calidad que le permite conseguir sus objetivos bajo condiciones de una fluida interrelación, con el criterio de procedimientos calificados por personal debidamente entrenado y consciente de que el autocontrol es el motor de la calidad (Marletta, 2008). El sistema de calidad asegura que la producción farmacéutica se mantenga controlada en todas sus operaciones, desde la adquisición de la materia prima y materiales, hasta la elaboración, confección y distribución del producto.

El sistema de calidad de la empresa gira en torno al cumplimiento de las normas de BPM: insumos, instalaciones y maquinaria, procedimientos operativos, registros, recursos humanos y compromiso gerencial; a su vez se complementa con normas de seguridad, normas ambientales y normas de control de laboratorio (ICH Q10, 2008)

Con el fin de comprender el contenido y alcance de las BPM, es necesario conocer su definición e importancia, lo cual involucra tanto la producción como el CC del producto para el logro de medicamentos eficaces y confiables. A las BPM se las define como un “conjunto de normas destinadas a asegurar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos” (Zaldivar, 2012).

4.3.1 GARANTÍA DE CALIDAD

Los medicamentos se fabrican dentro del concepto GARANTIA, es decir, productos farmacéuticos que posean la calidad requerida para el uso al que están destinados. El objetivo del sistema de Garantía de Calidad es conseguir que todo salga bien desde el principio, con la ayuda de todo el personal que participa en las distintas fases de elaboración de un producto farmacéutico.

El sistema de Garantía de Calidad adecuado para la fabricación de medicamentos debe asegurar que:

- a. Los productos estén diseñados y elaborados de manera que cumplan con los requisitos de las BPM, que incluye: diseño y elaboración de producto, Control de Calidad (CC), Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), Buenas Prácticas de Almacenamiento (BPA), Buenas Prácticas de Transporte (BPT) y Buenas Prácticas de Comercialización (BPC) (Eguiguren, 2012).

- b. Las operaciones de producción y control estén claramente especificadas y que se adapten a las BPM.
- c. Se mantengan procesos claramente definidos, validados y sistemáticamente revisados para que no haya dificultad en la comprensión por parte de quien lo aplique.
- d. Se efectúen los controles necesarios de las materias primas, productos semielaborados, productos a granel, calibraciones y controles durante el proceso, mediante la aplicación de procedimientos claros que permita encontrar y atacar las posibles causas, responsabilizando de la ejecución de las acciones correctivas y/o preventivas a personas o grupos de trabajo, y estableciendo fechas de reporte y seguimiento de las mismas para permitir un estado de mejora continua (Manzano y Morales, 2003).
- e. El producto terminado sea procesado y controlado correctamente y de acuerdo con los procedimientos definidos.
- f. El almacenaje y distribución del producto tenga procedimientos establecidos, considerando las normas acerca de la conservación de los productos dentro de condiciones de temperatura y humedad.
- g. Los productos farmacéuticos no sean vendidos ni suministrados antes de la aprobación y liberación de cada lote de fabricación.
- h. Se evidencie documentación escrita y traceable de todas las operaciones realizadas que permita reconstruir el proceso completamente.

Las BPM constituyen un marco de referencia necesario para la manufactura y el CC de un medicamento, cuyo cumplimiento es la esencia de la estructuración de un programa de producción sin fallas. Las BPM están en primera instancia para disminuir los riesgos, inherentes a toda producción farmacéutica, que no pueden ser prevenidos completamente mediante la evaluación de los productos terminados (ICH Q10, 2008).

Por lo general, esta normativa enfoca cinco elementos básicos, considerados de influencia directa sobre la calidad del medicamento y que pueden constituir las fuentes de error que afectan a la calidad como son la mano de obra, la materia prima, la maquinaria, los métodos y el medio ambiente.

Mano de obra:

- a. Falta de conocimiento
- b. Capacitación inadecuada
- c. Negligencia y apatía
- d. Condiciones de área de trabajo inapropiados
- e. Enfermedad

Materia Prima:

- a. Mala calidad enviada por proveedores diferentes
- b. Variación de la calidad entre lotes del mismo proveedor
- c. Materiales con especificaciones incompletas o confusas
- d. Variación de la Calidad en un mismo lote de un proveedor

Maquinaria:

- a. Limpieza deficiente
- b. Falta de mantenimiento
- c. Mal uso de equipos
- d. Diferencia de ajuste y validación de los equipos

Métodos:

- a. Procedimientos operativos no estandarizados
- b. Procedimientos no comprobados
- c. Procedimientos inadecuados

Medio Ambiente:

- a. Organización de la empresa y personal
- b. Instalaciones de los servicios y sistemas de apoyo crítico, las maquinarias y los equipos
- c. El control de calidad de los componentes, envases y cierres de los productos, los controles efectuados durante la producción como los procesos, empaque y etiquetado, igualmente incluye los controles de laboratorios
- d. Consideraciones sobre almacenamientos y distribución

4.3.2 INTERRELACION DEL SISTEMA DE CALIDAD CON EL CICLO DE CONTROL DEL MEDICAMENTO

Todas las dependencias de la empresa, tanto administrativas como operativas, se relacionan entre sí durante el ciclo de control del medicamento, velando siempre por el cumplimiento de las BPM.

A continuación, la figura 1 muestra el esquema de las actividades que realiza el área de Control de Calidad y su relación con las áreas involucradas durante el proceso de manufactura.

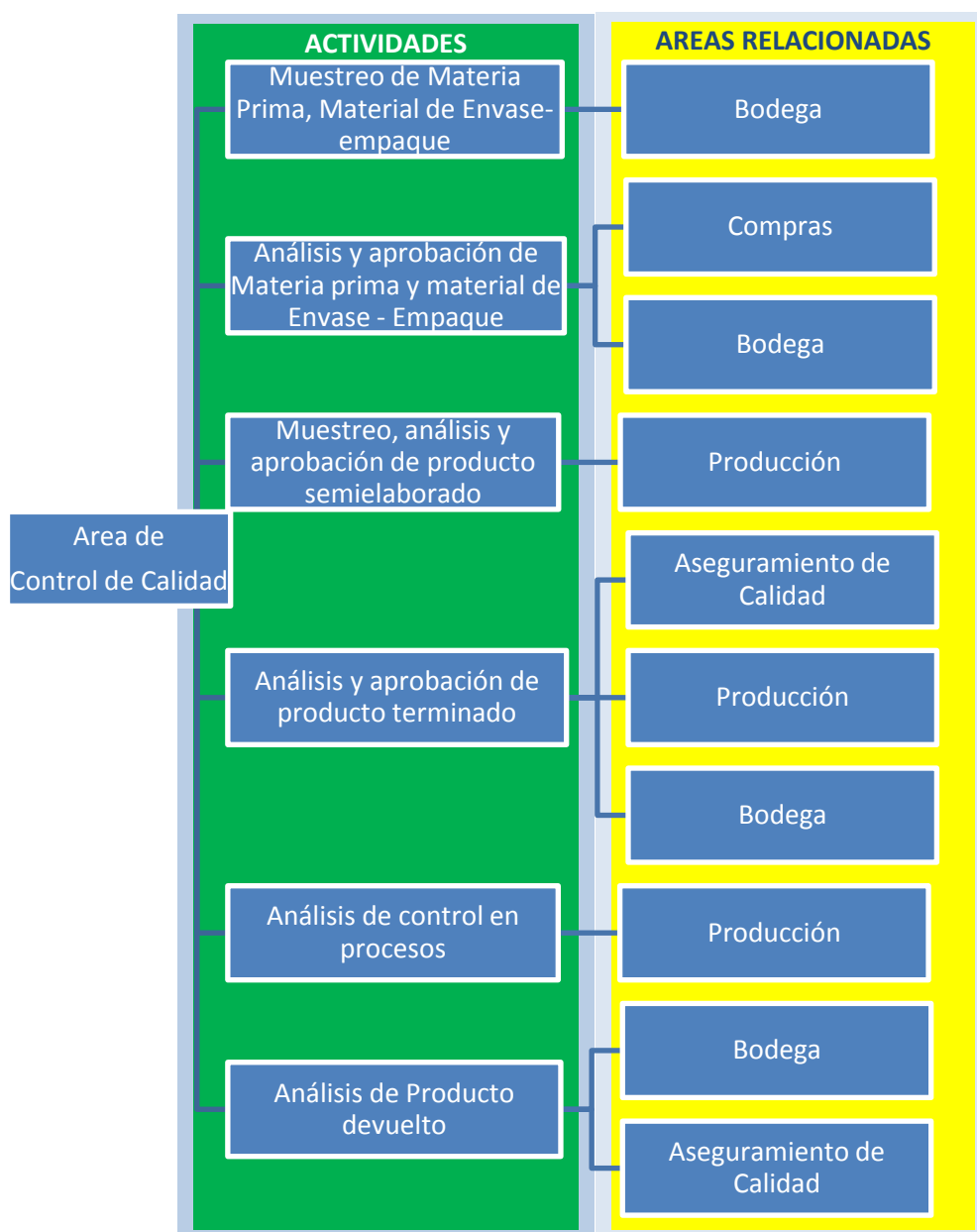


Figura 1. Actividades que realiza el área de Control de Calidad y su relación con las áreas involucradas durante el proceso de manufactura.

AREA DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

Es fundamental que la empresa cuente con un departamento que realice la investigación y el desarrollo de nuevos productos. Este departamento debe estar sujeto al cumplimiento de BPM y mantiene relación con todos los departamentos de la empresa. Está conformado por los laboratorios de investigación y cuenta con una planta piloto de producción para fabricaciones de pruebas.

AREA DE PLANIFICACIÓN Y COMPRAS

Esta área planifica la producción con base en los requerimientos del departamento comercial y provee los insumos necesarios para la producción, tanto de materias primas como de materiales, sean de producción local o importados. Se realiza una selección y calificación de proveedores para garantizar la calidad de los insumos, mediante programas de auditorías periódicas y seguimiento de acciones que orientan el trabajo en común hacia la mejora continua.

AREA DE PRODUCCIÓN

Esta área fabrica los medicamentos dentro de las BPM, en coordinación con Control de Calidad y los departamentos anteriormente mencionados.

AREA DE EMPAQUE

Forma parte del departamento de producción, sector que complementa la elaboración del medicamento, donde el producto a granel es sometido al proceso de acondicionamiento y empaque final. Mantiene relación con los diferentes sectores de producción, bodegas, Control de Calidad, Mantenimiento y Aseguramiento de la Calidad.

AREA DE BODEGAS

En coordinación con Planificación y Compras, esta área recibe y almacena los insumos y productos que han ingresado a la empresa y junto con el área de Control de Calidad, califica los insumos mediante muestreo y análisis; esto asegura la calidad y aprueba su uso en producción.

AREA DE MANTENIMIENTO

Como su nombre lo indica es el área que mantiene, controla y asegura la operatividad y funcionamiento de la maquinaria, instalaciones, etc., de toda planta farmacéutica.

AREA DE ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD

Departamento que administra el Sistema de Calidad de la empresa, por lo tanto, cubre a toda la compañía; realiza la Gerencia de Calidad y vigila el cumplimiento de normas en todas las dependencias de la empresa.

AREA DE DOCUMENTACIÓN

Es el departamento que genera la documentación matriz del sistema de producción, de los laboratorios y de la compañía, con base en los requerimientos que establecen las BPM; mantiene los documentos bajo control, por medio de un procedimiento de entrega- recepción que permita usar documentación vigente.

AREA DE INFORMÁTICA

Esta área controla el sistema informático de toda la compañía, por lo tanto, mantiene relación continua con las áreas que la conforman.

AREA DE MARKETING

Esta área asegura la promoción y venta de los medicamentos, razón por la cual, debe mantener un estrecha relación con Planificación y Compras, Producción, Control de Calidad y Bodega.

4.4 NORMATIVA NACIONAL E INTERNACIONAL PARA MEDICAMENTOS

Existen diferentes tipos de normas que se pueden aplicar, dependiendo de la regulación a la cual se quiera registrar un producto, para exportarlo o expedirlo a nivel nacional.

A nivel nacional, se debe tener la certificación otorgada por la ARCSA la misma que es responsable de “Garantizar la salud de la población mediante la regulación y el control de la calidad, seguridad, eficacia e inocuidad de los productos de uso y consumo humano, así como las condiciones higiénico-sanitarias de los establecimientos sujetos a vigilancia y control sanitario en su ámbito de acción” (González, 2014).

La ARCSA, establece la inspección a las empresas para la obtención del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura, necesario para la comercialización de productos farmacéuticos. Para ello, la entidad ecuatoriana verifica el cumplimiento del informe técnico No. 32 de la OMS, series de informes técnicos No. 823, anexo 1 “Buenas Prácticas de Manufactura para la fabricación de productos farmacéuticos”, que establece todos los lineamientos de las BPM para la elaboración de productos farmacéuticos.

4.4.1 NORMATIVA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

El gobierno ecuatoriano por medio del Ministerio de Salud Pública se acoge al reglamento de buenas prácticas de manufactura (BPM) para laboratorios farmacéuticos según acuerdo no. 00000760, capítulo I, ámbito de aplicación y adopción del anexo 1 del informe técnico No. 32 de la OMS y la guía de verificación de buenas prácticas de manufactura de la red PARF (Red Panamericana para la Armonización de la Regulación Farmacéutica), donde menciona “Art. 2.- Se adopta oficialmente las normas de Buenas Prácticas de

Manufactura de productos farmacéuticos, informe 32 de la Organización Mundial de la Salud OMS, Anexo 1, documento serie informes técnicos No. 823, que forma parte indisoluble del acuerdo No.00000760, el cual será de obligatorio cumplimiento por parte de los laboratorios farmacéuticos.” (Instituto Ecuatoriano de la Propiedad Intelectual, 2014).

Existen muchos países que han venido utilizando el informe técnico No. 32 de la OMS y, a través de entidades certificadoras, reconocidas por el país donde se desea comercializar, han confirmado la vigencia de las adecuadas prácticas de fabricación de la empresa productora con el fin de obtener certificados de calidad que permitan la comercialización. Por ejemplo, Colombia, con su ente certificador INVIMA, Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.

En el informe técnico No. 32 de la OMS están todos los lineamientos que una empresa debe cumplir para poder fabricar medicamentos. Entre estos requisitos se encuentra el Control de Calidad, como lo detallan el artículo 3.1 y el artículo 16.1 del informe: El control de la calidad es la parte de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) que se refiere al muestreo, especificaciones y ensayo, como también a los procedimientos de organización, documentación y autorización que aseguren que los ensayos necesarios y pertinentes realmente 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 aprobada como satisfactoria. El control de la calidad no se limita a las operaciones de

laboratorio, sino que debe estar presente en todas las decisiones concernientes a la calidad del producto (Organización Mundial de la Salud, 2014).

Asimismo, el Informe Técnico No. 32 establece un breve resumen sobre la Garantía de Calidad en su artículo 1.1: "Garantía de la calidad", un concepto muy amplio que, abarca todos los aspectos que, individual o colectivamente, influyen en la calidad del producto. Es el conjunto de medidas adoptadas con el fin de asegurar que los productos farmacéuticos sean de la calidad necesaria para el uso al que están destinados. Por tanto, la garantía de la calidad incorpora las Prácticas de la Adecuada Fabricación (PAF) y otros factores, incluyendo aquellos que van más allá del alcance de esta guía, tales como el diseño y la elaboración del producto" (Organización Mundial de la Salud, 1992).

El Informe Técnico No. 32 de la OMS establece los requerimientos que se deben cumplir para poder tener un buen Control de Calidad. Esto, no significa que detalle la forma en que se lo debe implementar; cada empresa determina las acciones y caminos a seguir para cumplir con los requisitos mientras se tenga el sustento técnico.

Adicionalmente, la OMS cuenta con la serie de informe técnico No. 957, correspondiente a las buenas prácticas de la OMS para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos, que guían a los laboratorios de control de

Calidad farmacéutica en lo relacionado a las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).

Estas directrices proporcionan asesoramiento sobre los sistemas de control durante los análisis de los ingredientes farmacéuticos activos (llamados también API por sus siglas en inglés Active Pharmaceutic Ingredient), excipientes y productos farmacéuticos, estableciendo pruebas necesarias para demostrar que los resultados obtenidos son fiables. El cumplimiento de las recomendaciones de estas directrices ayudará a promover la armonización internacional de las prácticas de laboratorio y facilitará la cooperación entre los laboratorios y el reconocimiento mutuo de los resultados.

Algunas farmacéuticas ecuatorianas aplican normativa europea, por la necesidad de alcanzar una certificación a nivel de la Unión Europea. A esta normativa se la conoce como EUDRALEX la misma que utilizan los países europeos para obtener una certificación EMA (por sus siglas en inglés European Medicines Agency). Esta certificación establece, al igual que la OMS, los lineamientos para la producción de productos farmacéuticos con buenas prácticas de manufactura, estableciendo un sistema de calidad farmacéutico con las herramientas que las empresas deben utilizar para el Aseguramiento de Calidad.

4.4.2 NORMATIVA EUROPEA

La normativa europea hace referencia a que el “Control de Calidad se ocupa del muestreo, las especificaciones y pruebas, así como la organización, procedimientos de documentación y de liberación que aseguren que las pruebas necesarias y pertinentes se realicen, y que los materiales no son liberados para su uso, ni los productos entregados a la venta o suministro, hasta su calidad ha sido juzgada satisfactoriamente. El control de calidad no se limita a las operaciones de laboratorio, sino que debe participar en todas las decisiones que pueden afectar a la calidad del producto. La independencia del Control de la Calidad de la producción se considera fundamental para el buen funcionamiento de la Calidad”. (European Commission, 2014).

Por la necesidad de armonizar los requerimientos en la fabricación de medicamentos a nivel mundial, países como EEUU y Japón, junto con la Unión Europea han logrado unificar conceptos en aspectos científicos y técnicos, consiguiendo elaborar guías que ayuden a los países en vías de desarrollo a producir fármacos con iguales estándares de calidad y requisitos sanitarios. Estas guías, las ICH son guías técnicas que proporcionan principios y herramientas que se pueden aplicar a todos los aspectos de la calidad farmacéutica. Su misión es lograr una mayor armonización para garantizar que medicamentos seguros, eficaces y de alta calidad sean desarrollados y registrados en la forma más eficiente (ICH Q10, 2008).

Las guías ICH contienen capítulos concernientes a varios procesos de desarrollo, control y producción farmacéutica, entre ellas tenemos la ICHQ9 que menciona todo lo relacionado a la Gestión del Riesgo, permitiendo así determinar las acciones correctivas y preventivas durante los procesos críticos.

La guía ICH Q10, correspondiente a Pharmaceutical quality system establece todo lo referente al Sistema de Calidad Farmacéutico y menciona todas las herramientas que necesita el departamento de Aseguramiento de Calidad para levantar información referente a resultados de especificación, desvíos, propuestas de cambio, acciones correctivas y preventivas, programas de seguimiento de acciones correctivas, entre otros.

4.4.3 NORMATIVA INTERNACIONAL ISO/IEC

ISO (Organización Internacional de Normalización) e IEC (Comisión Electrotécnica Internacional) forman el sistema especializado para la normalización mundial. Los organismos nacionales miembros de ISO e IEC participan en el desarrollo de las Normas Internacionales a través de comités técnicos establecidos por la organización respectiva, para tratar con campos particulares de la actividad técnica.

Existen muchas empresas farmacéuticas que han optado por utilizar la Norma ISO/IEC 17025 que son requisitos generales aplicables a todas las organizaciones que realizan ensayos analíticos para la determinación de la

calidad en los productos farmacéuticos, utilizando métodos normalizados o desarrollados por el propio laboratorio, y que forman parte de la inspección y la certificación de productos (ISO/IEC 17025, 2005).

La norma ISO/IEC 9001 especifica, en sus generalidades, los requisitos que debe tener el sistema de calidad, entre estos, demostrar la capacidad para proporcionar productos que satisfagan las necesidades del cliente. Además, establece que las empresas deben enfocar su producto para aumentar la satisfacción del cliente, mediante el mejoramiento continuo del sistema. Entre los principios de la norma está el enfoque basado en procesos, que tiene por objeto conocer la interrelación de los procesos y sus indicadores de medición para el mejoramiento continuo.

Las Normas ISO son una opción para las empresas que quieren certificarse en gestión de la calidad como son los estándares de calidad, tiempos de entrega y niveles de servicio, mientras que el Informe Técnico No. 32 de la OMS es un requerimiento regulatorio para la empresa farmacéutica del Ecuador.

4.4.4 FARMACOPEA INTERNACIONAL

Dentro de los lineamientos que se debe tomar en cuenta está la farmacopea vigente en los diferentes países. Está, la Farmacopea de los Estados Unidos de Norte América (USP), la Farmacopea Británica (BP), la Farmacopea Europea

(EU), la Farmacopea Japonesa (JP), etc. Dependerá de cada empresa tomar los parámetros de cada una de las farmacopeas detalladas, las cuales contienen métodos de análisis, muestreo, identificación, calidad, pureza entre otros parámetros establecidos para el análisis de materias primas y producto terminado. Se ha establecido a nivel regulatorio que si la técnica utilizada para el análisis de un producto o materia prima es tomada de cualquiera de las farmacopeas vigentes no es necesario realizar un proceso de validación (MSP, 2013).

4.5 CONTROL DE CALIDAD EN LA CADENA PRODUCTIVA DEL MEDICAMENTO

El personal que conforma el área de Control de Calidad en una empresa farmacéutica están debidamente entrenados para garantizar que todos los controles en el proceso de manufactura de medicamentos sean efectuados adecuadamente. El área de Control de Calidad dispone de procedimientos aprobados para el muestreo y análisis de materias, de producto semielaborado y de producto terminado.

El control de calidad no se limita a las operaciones del laboratorio, sino que debe estar involucrado en todas las decisiones vinculadas con la calidad del producto, hasta su liberación.

Las principales funciones del área de Control de Calidad son:

A) APROBAR

- Especificaciones y métodos de análisis de materias primas (excipientes y principios activos), de productos semielaborados y de materiales de envasado
- Procedimientos de muestreo
- Procedimientos de saneamiento y limpieza
- Métodos de reproceso de lotes rechazados o de los materiales recuperados
- Otras instrucciones referentes a la calidad de los productos

B) AUTORIZAR O RECHAZAR

- Materias primas
- Ingredientes farmacéuticos activos (API)
- Materiales de envasado
- Productos semielaborados

C) ASEGURAR

- Que la estabilidad de los principios activos sea controlada

D) INVESTIGAR

- Quejas referentes a la calidad de los principios activos
- Quejas referentes a lotes de fabricación rechazados

A continuación, se detallan los flujogramas de los procesos de aprobación de materia prima, producto semielaborado y producto terminado (ver Figuras de la 2 a la 4).

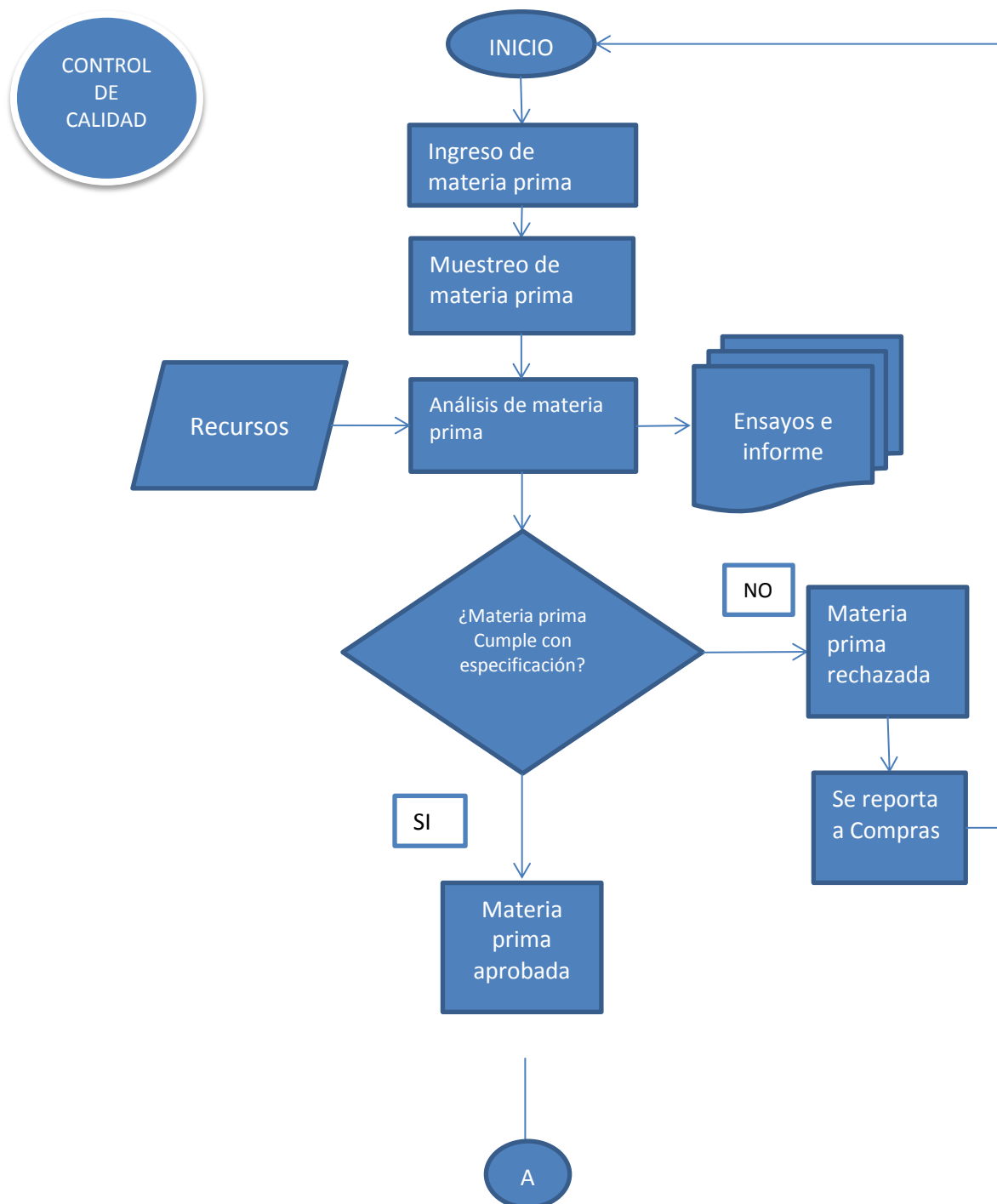


Figura 2. Flujograma del proceso de aprobación de materias primas

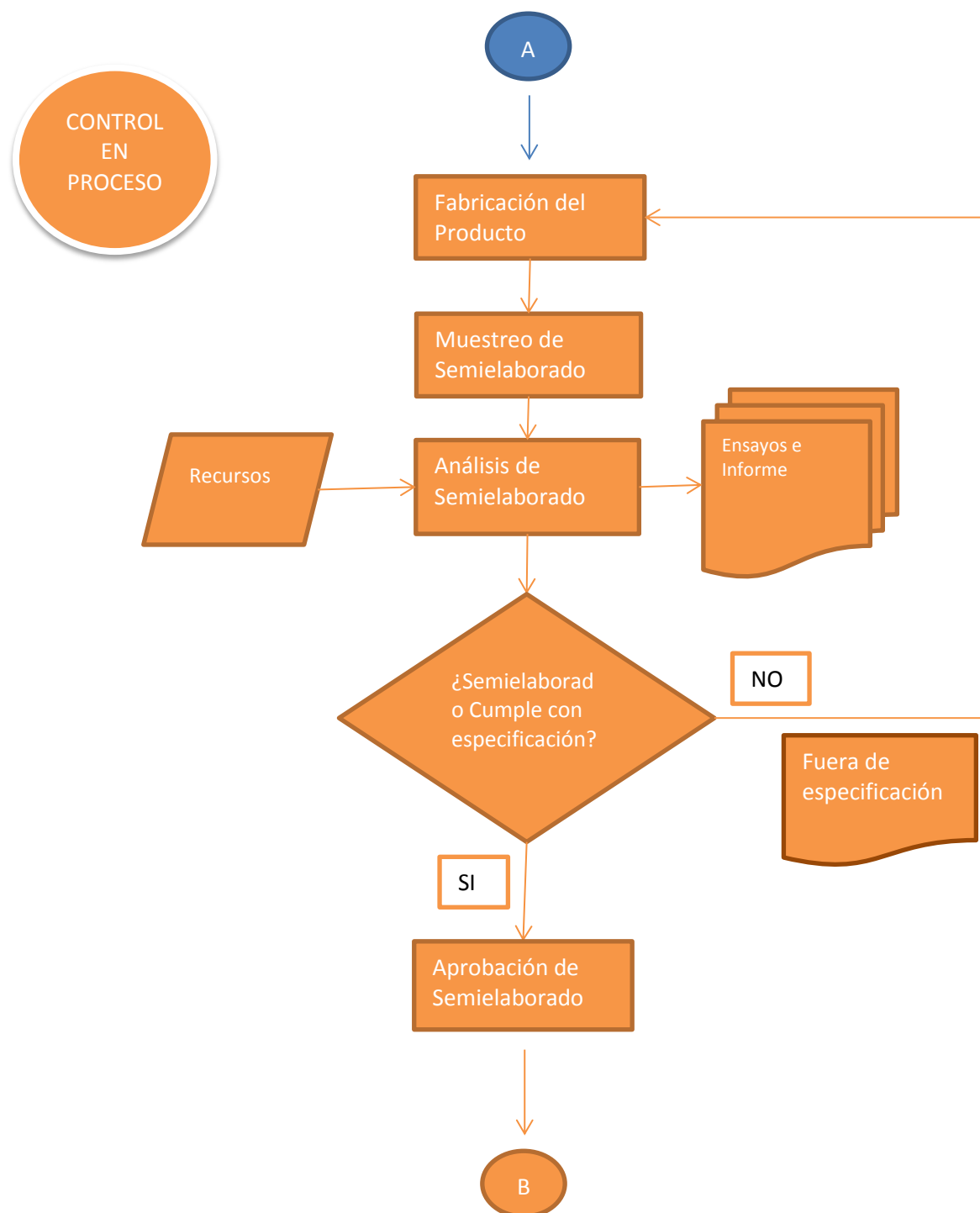


Figura 3. Flujograma del proceso de aprobación del producto semielaborado

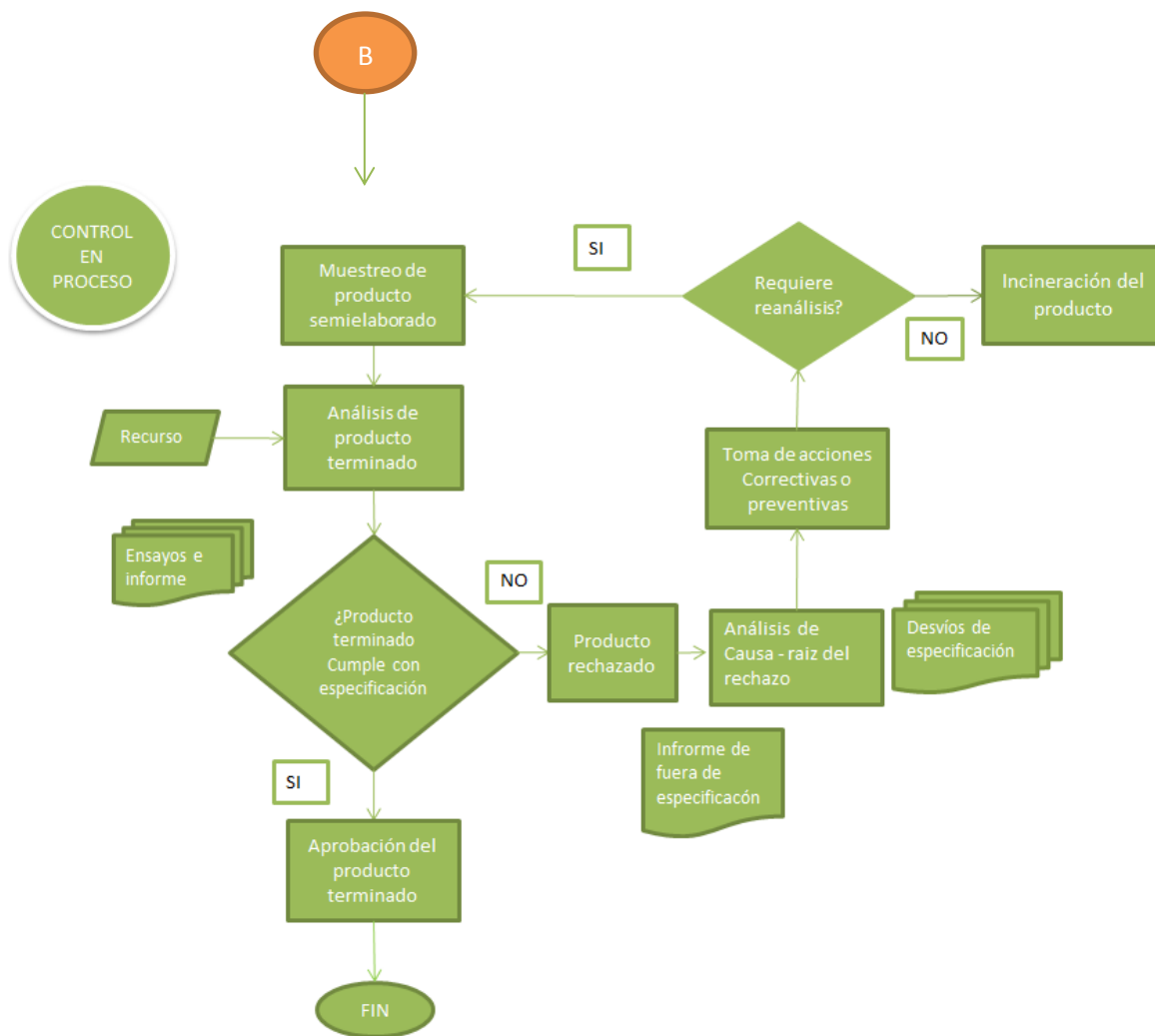


Figura 4. Flujograma del proceso de aprobación del producto terminado

4.5.1 ANÁLISIS DE MATERIA PRIMA

El ingreso de las materias primas es gestionado por el área de Compras quien se encarga de las adquisiciones de materiales y materias primas necesarias para fabricación del medicamento. A continuación, se detalla las actividades que realiza Control de Calidad una vez ingresada las materias primas.

PRIMERA ACTIVIDAD

Una vez que el personal de Control de Calidad ha concluido el proceso de muestreo, ha conseguido una/varias muestras significativas y debidamente etiquetadas, envía al laboratorio de Control de Calidad / Área Química para que sean analizadas y verificar el cumplimiento de especificaciones establecidas.

SEGUNDA ACTIVIDAD

Si la especificación de la materia prima lo indica, es necesario realizar: identidad, solubilidad, pH, humedad, pérdida por secado, índice de acidez, saponificación, hidroxilo, yodo, peróxidos, cenizas, viscosidad, densidad, índice de refracción, punto de fusión, metales pesados, rotación óptica, análisis microbiológico. (Ver Anexo N° 2); y en algunos casos se realizan pruebas organolépticas como color, olor y sabor, etc. (Manzano y Morales, 2003).

TERCERA ACTIVIDAD

Finalmente, se lleva a cabo el análisis de valoración o cuantificación del activo para determinar pureza frente a un estándar de referencia. Tales pruebas son necesarias para cuantificar el principio activo y degradaciones.

ACTIVIDAD FINAL

Una vez analizada y confirmado el cumplimiento de las especificaciones de la materia prima, ésta es aprobada para su uso en el área de Producción. Sin embargo, cuando existe incumplimiento se rechaza y el área de Aseguramiento de Calidad es la encargada de llevar a cabo el seguimiento (ver Figura 4).

4.5.2 ANÁLISIS DE MATERIAL DE EMPAQUE

El material de envase en la industria farmacéutica está íntimamente relacionado con los sistemas de producción y las características del producto. Históricamente han venido generando diferentes tipos de envases, según las necesidades en función de las condiciones de transporte y en función de las condiciones de almacenamiento en las localidades de distribución.

Incluso las condiciones climáticas como la luz, la humedad, el calor y hasta el oxígeno han tenido que ser investigadas para generar envases que garanticen la integridad de los medicamentos para los consumidores. Mientras que el área comercial ha venido considerando el envase en función de la estética de la presentación y la comodidad de su empleo en la manipulación.

En la industria farmacéutica el informe técnico No. 32, un material empleado en el envasado de un producto farmacéutico incluyendo el material impreso. Estos pueden clasificarse en tres tipos:

- ✓ **Envase primario**: es el envase que se encuentra en contacto directo con el producto a granel por ejemplo: frascos de vidrios para jarabes, el blíster para comprimidos, etc.

- ✓ **Envase secundario**: es el envase que no está en contacto directo con el producto, por ejemplo: la caja que contiene el frasco con jarabe, etc.

- ✓ **Envase terciario**: es el envase que sirve para distribuir y proteger el producto, por ejemplo: la caja de cartón que contiene varias cajas de jarabe, etc.

El material de envase primario debe ser compatible con los productos farmacéuticos con los que se encuentra en contacto, por lo que se requiere establecer especificaciones que aseguren que el envase sea inerte frente al producto y que no presente defectos que alteren su integridad.

Para poder determinar la compatibilidad del material de envase - empaque se realizan estudios de estabilidad antes de la comercialización. La estabilidad consiste en someter al producto a condiciones extremas de temperatura y humedad relativa con el objetivo de identificar problemas que se puedan generar en el producto o algún tipo de interacción con el mismo.

Los materiales de envasado secundario también son importantes, debido a que se debe considerar la concordancia de los medicamentos con sus respectivas etiquetas y tomar en cuenta el almacenamiento seguro y resguardado de dichos materiales según la normativa.

El material de envase primario y secundario debe ser evaluado por el área de Control de Calidad para determinar si cumple con las especificaciones determinadas para la calidad del producto. En caso de cualquier cambio, generado en el envase primario, se deberá someter nuevamente a estudios de estabilidad (ICH Q1A, 2003)

En todas las etapas de producción se realizan controles para evitar errores de envasado, para lo cual cada empresa establece procedimientos para proteger la calidad del producto en la etapa de envasado, etiquetado y estuchado correcto del producto.

4.5.2.1 TIPOS DE MATERIAL DE EMPAQUE

Existen diferentes tipos de materiales de envase-empaque:

- VIDRIO
- PLÁSTICO
- METAL

A continuación se describe brevemente los tipos de material de envase-empaque utilizados en la industria Farmacéutica.

Material de Envase-Empaque: VIDRIO

El vidrio es una mezcla de arena, cal, sosa y alúmina moldeada para conseguir envases de varias formas y tamaños para uso farmacéutico. Por ejemplo las ampollas son envases muy utilizados para contener productos inyectables, que aseguran su esterilidad y facilitan los procesos de control de calidad previo a la liberación del producto. También se utilizan frascos de vidrio color ámbar para envasar jarabes o suspensiones de diferentes volúmenes, generalmente se usan estos envases para facilitar el control visual del estado del producto en el envase. Algunas empresas optan por este material por ser resistente a perforaciones con agentes punzantes y por no ser sensible a deformaciones.

Material de Envase – Empaque: PLÁSTICO

Los plásticos grado farmacéutico son materiales que se diferencia de otros envases plásticos, que se caracterizan por garantizan la protección y seguridad en cuanto a la compatibilidad química del contenedor y el medicamento, eliminando riesgos como la exposición a la luz, a la humedad, al oxígeno ambiental, etc., que conllevan al deterioro de sus propiedades terapéuticas o sus características.

Los principales materiales plásticos empleados para la fabricación de envases farmacéuticos son poliolefinas, tipo polietileno (de alta o baja densidad, HDPE o LDPE) y polipropileno (PP); policloruro de vinilo (PVC); polietileno tereftalato (PET), etc. Para cada uno de ellos, la Farmacopea Europea especifica una serie de ensayos a realizar, tanto de identificación como de contenido en diversas sustancias como aditivos o metales pesados. En algunos casos, especifica asimismo el límite permitido en el contenido de estas sustancias.

Uno de los envases más utilizados son las películas alveolares, comúnmente conocidas como blíster. Este envase consta de un folio plástico transparente que se moldea con calor y presión de aire adquiriendo la forma de los comprimidos que se van a envasar, éste envase se sella frente a una lámina de aluminio utilizando presión y calor, todo el proceso se realiza de manera continua y automática.

Los materiales de envase –empaque de plástico son utilizados por su flexibilidad ya que resisten grandes esfuerzos y pueden recuperar la forma. Este material es resistente al frío y al calor ambiental, pero no a temperaturas extremas. Son resistentes a la corrosión además se tienen materiales plásticos tanto transparentes como opacos. Se utiliza mucho en soluciones orales.

Material de Envase – Empaque: METAL

Los materiales de envase empaque constituidos por metales son recipientes rígidos para envasar productos semisólidos y aerosoles que aseguran hermeticidad. En su mayoría el material más utilizado es el aluminio en forma de

lata o recipiente metálico y también se lo puede encontrar en forma de láminas delgadas, muy utilizadas en el envasado de formas farmacéuticas solidas como es el blíster o las ristras.

Entre las características más importante de este tipo de envase son:

- a. Proporcionar una barrera protectora frente al medio ambiente
- b. Soportar procesos térmicos
- c. Resistir a la presión o vacío sin deformar el diseño

Existen otros tipos de envases que son películas compuestas por hojas de materiales laminados, soldados entre sí por adhesivos termo sellantes, a este envase se lo conoce como **ristra** utilizado para envasar comprimidos, cápsulas, etc.

EMPAQUE PRIMARIO

El envase primario es el que se encuentra en contacto directo con el medicamento, es el embalaje que protege al medicamento frente a cualquier contacto externo. Entre los empaques que se puede mencionar están: ampollas, frascos, viales, jeringas, frascos, sueros, blíster, tubos para pomadas y geles, capacetes, viales, goteros, etc.

El empaque primario debe cumplir con los siguientes requisitos:

1. Tener resistencia física
2. Asegurar la estabilidad, la potencia y la calidad del preparado

3. No interaccionar de ninguna forma con el medicamento ni cediendo componentes ni modificando las características del mismo
4. Ser impermeable a los componentes del producto que guarda

EMPAQUE SECUNDARIO

El envase secundario es el embalaje externo o estuche que contiene en su interior el envase primario. Los materiales más empleados en el envase secundario de medicamentos son el papel y el cartón.

Deben cumplir los siguientes requisitos:

- ✓ Proteger al medicamento de agentes externos que puedan deteriorarlo (humedad, luz, etc.)
- ✓ Constituye un elemento de identificación del medicamento y facilita su dispensación
- ✓ Ser de fácil manejo, transporte y almacenamiento

4.5.3 CONTROL DE PROCESOS EN PUNTOS CRÍTICOS DE LA MANUFACTURA

Una vez que los materiales y las materias primas han sido aprobados para su uso, se inicia el proceso de fabricación del medicamento, mediante la aplicación del documento oficial (fórmula maestra) de manufactura aprobado por el área de Control de Calidad de la empresa.

El proceso de manufactura tiene puntos críticos en los que el producto debe ser muestreado, analizado y aprobado para continuar con la fabricación; a esto se llama Control en Proceso. Los controles en proceso se deben realizar durante el proceso de manufactura, con el fin de inspeccionar y realizar las pruebas en lugares y momentos definidos. Los resultados deben ajustarse a los parámetros establecidos para el proceso, con un margen de tolerancia aceptable. Las instrucciones de trabajo deben esbozar el procedimiento que hay que seguir y la forma de utilizar los datos de las inspecciones y los ensayos para controlar el proceso.

Para poder establecer los puntos críticos y parámetros para el control en proceso, se levanta un flujograma del proceso; mediante un análisis de riesgo se evalúa la criticidad de ciertos puntos y parámetros que, finalmente, garantizarán la seguridad del producto durante su fabricación. La evaluación del riesgo de calidad debe estar basada en el conocimiento científico y relacionada con la protección al paciente.

Existen diferentes maneras de evaluar el riesgo, las mismas que se encuentran definidas en la guía ICH Q9 “Manejo del Riesgo”. El proceso de prevención de riesgos es un proceso sistemático para: valoración del riesgo, control del riesgo, comunicación del riesgo y revisión del riesgo para la calidad de los productos farmacéuticos durante todo su ciclo de vida, (ver Figura 5):

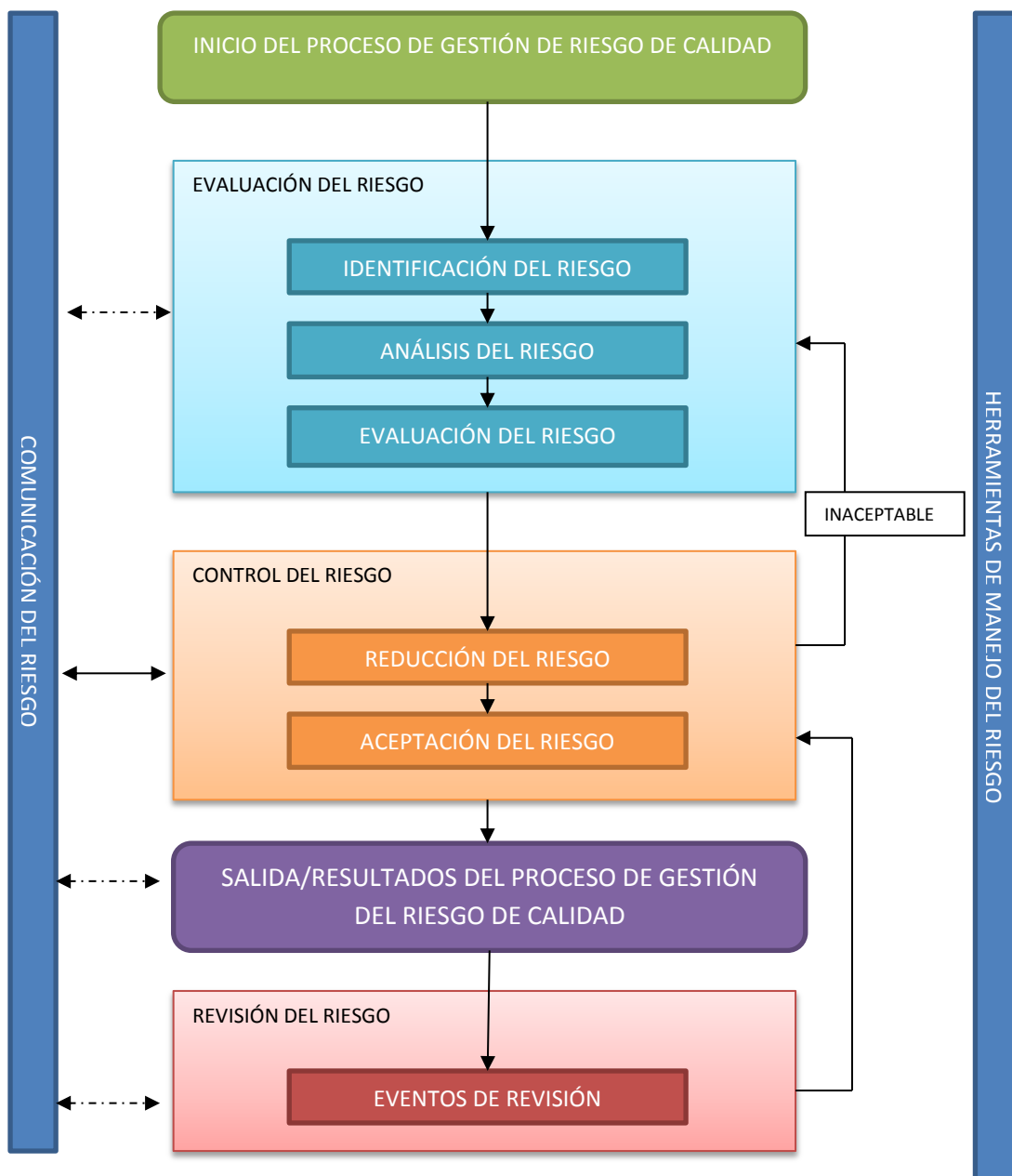


Figura 5. Diagrama de flujo sobre el proceso de prevención de riesgos (ICH Q9, 2005)

Cada producto tiene un protocolo de especificaciones tanto para el análisis químico, análisis físico, como para el análisis microbiológico, provisto por la farmacopea vigente o por requerimiento interno. A continuación, se detallan los

ensayos específicos a los que se someten las muestras provenientes de los puntos críticos del proceso de fabricación.

DUREZA/FRIABILIDAD:

La dureza es la mínima carga radical ejercida sobre los comprimidos para provocar su ruptura, el valor se lo puede expresar: Kf (kilogramo/fuerza) o Kp (kilopondios) o USC (unidades Strong-Cobb) o Newton. Se utilizan para controles de proceso de formas farmacéuticas sólidas.

La friabilidad es una prueba física que sirve para determinar la pérdida de peso de los comprimidos por rozamiento, fricción o caída, es decir, si el comprimido es capaz de resistir a la fricción durante los procesos mecánicos de la fabricación.

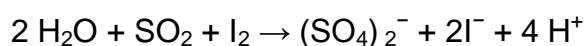
HUMEDAD O CONTENIDO DE AGUA:

La presencia de humedad es una de las causas que provoca alteraciones físicas y químicas en las formas farmacéuticas sólidas. La humedad ha sido considerada como un factor que favorece al crecimiento microbiano sobre todo cuando se combina con temperaturas elevadas como sucede en países tropicales. (Santamaría, J., 2003).

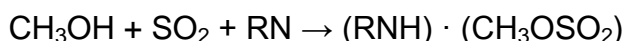
La humedad es un parámetro que se analiza cuando la farmacopea vigente lo requiere. Existen dos técnicas analíticas: una que es pérdida de peso por secado y una segunda que es determinación de agua por Karl Fisher.

La determinación de Humedad por el método de Karl se basa en reacciones de oxidación – reducción, reducir una cantidad de iodo equivalente a la cantidad de agua presente en la muestra, en presencia de SO₂. Los constituyentes del reactivo de Karl Fischer son: metanol anhidro, Iodo y dióxido de azufre (Glen, H., 2007). Las reacciones que tienen lugar en la determinación de agua son:

En la determinación del contenido de agua, el dióxido de azufre y el agua reaccionan con yodo:



Al añadir metanol, el dióxido de azufre forma en una reacción previa un éster ácido, que es neutralizado por una base (por ejemplo el imidazol):



En presencia de agua, el anión de sulfito alquílico es oxidado por el yodo transformándose en sulfato alquílico. El yodo amarillo oscuro es reducido transformándose así en ioduro incoloro:



La fórmula de la reacción total es la siguiente:



La reacción se desarrolla hasta que se ha consumido el agua en su totalidad, con lo cual se detecta yodo libre en la solución reactiva. Para la determinación del punto final se aplica la indicación bivoltamétrica, es decir, el potencial desciende en el electrodo con clavija doble de platino polarizado por debajo de un valor determinado.

CONTROL MICROBIOLÓGICO:

El análisis microbiológico consiste en la identificación y cuantificación de aerobios totales, hongos y levaduras, endotoxinas bacterianas (pirógenos), así como presencia o ausencia de patógenos (*Staphylococcus aureus*, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*), mediante pruebas microbiológicas a través de siembra del producto en medios de cultivo selectivo.

CONTROL DE PESO:

Esta prueba consiste en determinar la variación del peso de la forma sólida frente a la especificación según requerimiento interno. En el caso de Polvos para dosis múltiples, deben ir solo el criterio de aceptación o los márgenes de tolerancia. Para los polvos para reconstitución debe ir el ensayo de volumen disponible (Aladi, 2010).

pH:

Este valor se determina en formas farmacéuticas líquidas y se compara frente a la especificación que consiste en un rango de pH, establecido para el producto según monografía. El valor se determina a través del potenciómetro.

REDISPERSIÓN:

Es una prueba física que se aplica en suspensiones que producen sedimento durante su almacenamiento. Para esto, se debe declarar el tiempo necesario para su completa resuspensión.

MATERIAL PARTICULADO:

Este ensayo debe realizarse en todas las preparaciones inyectables de uso intravenoso y debe cumplir con los parámetros establecidos en la farmacopea vigente. Para esta prueba se utiliza microscopio.

DOSIFICACION DEL PRINCIPIO ACTIVO:

Es una técnica de la farmacopea que describe el contenido del principio activo por cada unidad/lote fabricado de una forma farmacéutica sólida, tomando en cuenta la forma de dosificación, ya sea unidosis (cantidad de un producto tal como un fármaco que se administra al consumidor en una única dosis contenida en un recipiente no reutilizable) o multidosis (medicamento que puede ser tomado varias veces por el consumidor de su recipiente original).

Existen dos formas de demostrar la uniformidad de dosis. Su aplicación se realiza, según explica la Tabla 1, dependiendo de la forma farmacéutica y la dosificación en la que se está administrando el medicamento. Una de las técnicas para medir la uniformidad de dosis, es el Contenido Uniforme (CU), según el cual, múltiples cápsulas o comprimidos se seleccionan al azar y, mediante el método analítico específico del principio activo del producto, se determina el contenido individual en cada cápsula o tableta. La preparación cumple, cuando no más de uno de los contenidos individuales de cada tableta o cápsula está fuera de los límites de 85 a 115% del contenido medio y ninguno está fuera de los límites de 75 a 125% del contenido medio. La preparación no cumple con la prueba, si más de tres contenidos individuales están fuera de los límites de 85 a 115% del contenido medio o si uno o más de los contenidos individuales están fuera de los límites del 75% a 125% del contenido medio.

El otro método es la Variación de Peso (VP), se utiliza para hallar la uniformidad de dosis del principio activo en la forma farmacéutica que se encuentra en la especificación del medicamento. Esta prueba requiere un peso mínimo de 10 tabletas, pesadas en balanza analítica. Una vez obtenido este resultado, se debe calcular el promedio, la desviación estándar, el coeficiente de variación, y se debe tener los límites de aprobación para el superior e inferior. La USP ha establecido tolerancias para los pesos promedios teniendo para cada producto un rango de aceptación. Ver, Tabla 1.

Tabla 1. Aplicación de Contenido Uniforme (CU) y Variación de Peso (VP) para pruebas de dosificación (USP, 2014).

Forma de dosificación	Tipo	Dosis de Sustancia Activa	
		≥ 25mg y ≥ 25%	< 25 mg y < 25%
Tabletas	Sin recubrimiento	VP	CU
	Con recubrimiento	VP	CU
Cápsulas	Duras	VP	CU
	Suaves	CU	CU
		VP	VP
Sólidos en una dosis	Un Componente	VP	VP
	Multi componente	VP	VP
		CU	CU

VP = Variación de Peso
CU = Contenido Uniforme

DISOLUCIÓN DEL MEDICAMENTO:

La disolución de un fármaco es un prerrequisito para la absorción y respuesta clínica de la mayoría de los fármacos administrados por vía oral. Para este ensayo, es necesario un equipo de liberación in vitro de un fármaco a partir de la forma farmacéutica que lo contiene y que depende de sus características fisicoquímicas, de los excipientes empleados y de la tecnología utilizada para su fabricación (Jung *et. al.*, 2012).

4.5.4 CONTROL DE PROCESO DE UNA FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA

Para el análisis del producto semielaborado en formas farmacéuticas sólidas podemos citar los siguientes controles que se llevan a cabo antes de pasar al proceso de producto terminado:

CONTROL EN PROCESOS DEL GRANULADO

- ✓ Determinación de Humedad del granulado: este control permite asegurar que el granulado cumple con las especificaciones establecidas antes del proceso de compresión.

- ✓ Uniformidad de Contenido: este ensayo se lo puede realizar como un método de validación del proceso de mezclado y para comprobar que la mezcla esté correctamente dosificada antes de la compresión.

CONTROL EN PROCESOS DURANTE LA COMPRESIÓN

- ✓ Variación de peso: durante el proceso de compresión, se debe efectuar el control de la variación de peso cada 30 minutos.

- ✓ Resistencia a la presión o dureza: para este ensayo se deben tomar muestras cada 30 minutos, durante el proceso de compresión. Este ensayo

permite conocer la resistencia del comprimido durante el proceso de sellado en láminas termo formables, barnizado, grajeado, transporte, etc.

- ✓ Desintegración: permite conocer la capacidad que tiene un comprimido, cuando es colocado en un fluido, de desintegrarse en partículas finas de tal manera que pueda producir la liberación del principio activo.

4.5.5 ANÁLISIS DEL PRODUCTO TERMINADO

El producto semielaborado pasa por un proceso de acondicionamiento, en el que todas las operaciones, incluidos el llenado y el etiquetado, son necesarias para convertir un producto semielaborado o a granel en producto terminado. Los productos terminados pueden ser comercializados solamente después de su aprobación, es una condición que se establece cuando los resultados de los análisis cumplen con las especificaciones establecidas, para que los componentes de la formulación y del empaque, productos en proceso, productos semielaborados y productos terminados puedan ser usados o distribuidos (Hinostroza, 2012).

MÉTODOS DE ENSAYO

Para definir qué ensayos realizar, a fin de conocer la calidad de un producto terminado, se debe consultar las farmacopeas internacionales. Éstas brindan patrones públicos, especificaciones y métodos de ensayo que los analistas independientes pueden utilizar en el control de calidad (Eguiguren,

2012) . Allí se definen las características que debe poseer un producto y se establecen los ensayos que permiten demostrar que el mismo satisface los requisitos mínimos de calidad exigidos por la autoridad sanitaria. Dichas normas se aplican en cualquier momento de la vida útil del producto, desde la elaboración hasta el vencimiento, y los resultados obtenidos se aplican exclusivamente al lote analizado (Manzano y Morales, 2003).

El esquema básico de un protocolo completo de control de calidad para un medicamento terminado incluiría los ensayos de identificación, valoración, uniformidad de dosis (UD) y el test de disolución. Estos son los ensayos fisicoquímicos fundamentales, aunque no los únicos que se pueden aplicar en las diferentes formas farmacéuticas.

Numerosas técnicas analíticas son aplicables con este objetivo, siendo la cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), la espectrofotometría y la volumetría las más comúnmente utilizadas. Debido a que el resultado representa el contenido promedio en el lote, se realiza a continuación el ensayo de UD para verificar, por medio de un análisis, el contenido en cada una de las unidades que verdaderamente se le administrarán al paciente.

Por último, se realiza el ensayo de disolución, de manera que se pueda determinar el comportamiento de la disolución del principio activo contenido en la

forma farmacéutica, estableciendo un criterio de evaluación de las propiedades físicas y biofarmacéuticas del producto (Hinostroza, 2012).

Si bien la calidad de un producto puede desviarse de los estándares requeridos, cuando se realiza el control de la misma, es importante asegurarse de que la calidad del análisis, en sí mismo, cumple con los estándares correspondientes (Egüiguren, 2012). Los métodos y los reactivos descritos en la farmacopea deben ser siempre los de primera elección, y pueden aplicarse directamente como están descritos.

Sin embargo, también es posible utilizar otros métodos con el mismo objetivo y, en ese caso, la nueva técnica o sus modificaciones sencillas deben validarse (Manzano y Morales, 2003).

De los productos terminados se tomarán muestras al azar, estas deben ser representativas y aleatorias y se revisan minuciosamente para detectar posibles fallas, de acuerdo a un plan de inspección que las clasifique.

4.6 ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO SEGÚN FORMA FARMACÉUTICA

En este sub capítulo se muestran las especificaciones que solicitan la monografía o la farmacopea vigente de un laboratorio farmacéutico en las diferentes formas farmacéuticas producidas.

Según el reglamento del sistema nacional de control de productos farmacéuticos, se entiende por especificación un “documento técnico que define los atributos de una materia prima, principio activo, y que determina las variables que deben ser evaluadas, describiendo todas las pruebas, ensayos y análisis utilizados para su determinación y estableciendo los criterios de aceptación o rechazo”.

A continuación, se muestran tablas con las pruebas para cada forma Farmacéutica en producto terminado: líquida, líquida-inyectable, sólida, semisólida, aerosol, ver Tablas de la 2 a la 6.

Tabla 2. Pruebas de producto terminado para formas Farmacéuticas Líquidas

FORMA FARMACEUTICA	PRUEBAS
Emulsiones, suspensiones y jarabes	<ul style="list-style-type: none"> - Características organolépticas - Redispersión (emulsiones y suspensiones) - pH - Viscosidad (emulsiones, suspensiones) - Densidad o peso específico - Control de volumen - Identidad del (o los) principios activos. - Ensayo de disolución o de liberación (si procede) - Valoración del (o los) principios activos. - Ensayo productos de degradación (si procede) - Control microbiológico
Soluciones y suspensiones oftálmicas	<ul style="list-style-type: none"> - Características organolépticas - pH - Control de volumen - Identidad y valoración del principio activo - Ensayo de degradación (si procede) - Ensayo de esterilidad - Tipo y material de envase

Fuente: (Marchante *et. al.*, 2002).

Tabla 3. Pruebas de producto terminado para formas Farmacéuticas Inyectables.

FORMA FARMACEUTICA	PRUEBAS
Soluciones, emulsiones, suspensiones y polvos o liofilizados para solución o suspensión	<ul style="list-style-type: none"> - Características organolépticas - Descripción de la solución o suspensión reconstituida - pH - Control de volumen (formas líquidas) - Control de peso (formas sólidas) - Redispersión (emulsiones y suspensiones) o tiempo de reconstitución (sólidos) - Humedad (en sólidos, cuando corresponda) - Identidad y valoración del principio activo - Análisis de productos de degradación (si procede) - Uniformidad de dosis (sólidos y suspensión mono dosis) - Ensayo de esterilidad - Endotoxinas bacterianas o pirógenos

Fuente: (Marchante *et. al.*, 2002).

Tabla 4. Pruebas de producto terminado para formas Farmacéuticas sólidas

FORMA FARMACEUTICA	PRUEBAS
Comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas	<ul style="list-style-type: none"> - Descripción (Aspecto, color, forma, grabados, rasurados, etc.) - Dimensiones (cuando corresponda) - Dureza (cuando corresponda) - Friabilidad (cuando corresponda) - Pruebas de desintegración - Control de peso - Uniformidad de dosis - Identidad de principio activo - Valoración, potencia o actividad del principio activo - Desintegración (si procede) - Solvente Residuales (si procede) - Ensayo de disolución o de liberación - Ensayo de sustancias relacionadas, impureza o productos de degradación (do procede) - Control microbiológico - Tipo y material de envase

Fuente: (Marchante *et. al.*, 2002).

Tabla 4. Pruebas de producto terminado para formas Farmacéuticas sólidas
(continuación)

FORMA FARMACEUTICA	PRUEBAS
Granulados y polvos orales, tópicos y para reconstituir	<ul style="list-style-type: none"> - Características organolépticas - Descripción de la solución o suspensión reconstituida - pH - Tiempo de reconstitución (si procede) - Control de volumen (formas líquidas) - Control Peso (formas sólidas) - Identidad y valoración del principio activo - Análisis de productos de degradación (si procede) - Ensayo de disolución (si proceda) - Control Microbiológico - Uniformidad de dosis
Polvos para inhalación	<ul style="list-style-type: none"> - Características organolépticas - Uniformidad de dosis - Identidad y valoración del principio activo - Tamaño de partícula - Humedad - Ensayo de productos de degradación (si procede) - Control Microbiológico

Fuente: (Marchante *et. al.*, 2002).

Tabla 5. Pruebas de producto terminado para formas Farmacéuticas semisólidas

FORMA FARMACEUTICA	PRUEBAS
Supositorios, óvulos	<ul style="list-style-type: none"> - Descripción (forma, color, etc.) - Dimensiones - Punto de fusión - Prueba de disgregación - Control de peso - Identidad y valoración de principio activo - Uniformidad de dosis - Ensayo de productos de degradación (si procede) - Control Microbiológico
Ungüentos, cremas, geles y pastas	<ul style="list-style-type: none"> - Características organolépticas (aspecto, color, etc.) - pH - Viscosidad - Identidad y valoración del principio activo - Análisis de productos de degradación (si procede) - Control Microbiológico

Fuente: (Marchante *et. al.*, 2002).

Tabla 5. Pruebas de Producto Terminado para formas Farmacéuticas Semisólidas (continuación)

FORMA FARMACEUTICA	PRUEBAS
Ungüentos oftálmicos	<ul style="list-style-type: none"> - Características organolépticas (aspecto, color, etc.) - Identidad y valoración del principio activo. - Análisis de productos de degradación (si procede) - Ensayo de esterilidad

Fuente: (Marchante *et. al.*, 2002).

Tabla 6. Pruebas de Producto Terminado para formas Farmacéuticas Aerosoles.

FORMA FARMACEUTICA	PRUEBAS
Aerosoles dosis medida	<ul style="list-style-type: none"> - Descripción de nebulizado (aspecto, color etc.) - Uniformidad de dosis - Identidad y valoración del principio activo - Distribución del tamaño de partícula - Análisis de productos de degradación (si procede) - Control Microbiológico

Fuente: (Marchante *et. al.*, 2002).

Tabla 6. Pruebas de Producto Terminado para formas Farmacéuticas Aerosoles (continuación).

FORMA FARMACEUTICA	PRUEBAS
Aerosoles de válvula continua	<ul style="list-style-type: none"> - Descripción de nebulizado (aspecto, color etc.) - Identidad y valoración del principio activo - Llenado mínimo - Análisis de productos de degradación (si procede) - Velocidad de liberación y cantidad liberada. - Test de presión - Test de fuga - Control Microbiológico

Fuente: (Marchante *et. al.*, 2002).

4.7 METODOLOGÍA ANALÍTICA EMPLEADA EN CONTROL DE CALIDAD

Para definir un método de análisis es necesario realizar varios estudios acerca de la composición del medicamento: su estructura, sus propiedades físicas y sus propiedades químicas.

Por lo general, se analiza de forma cuantitativa los componentes o principios activos, el proceso del estudio previo que se ha realizado del producto y sus

componentes obliga a tener conocimiento de técnicas generales de análisis y disposición de materiales requeridos: reactivos, equipos de laboratorio e información bibliográfica. Se debe estar familiarizado con la química moderna mineral y orgánica, aplicada al análisis cuantitativo y cualitativo, al igual que con las reacciones de grupos funcionales, separación de cationes, aniones, polaridad de moléculas, reacciones químicas estequiométricas, reversibles, ionización, acción de masas, efecto del ion común, solubilidad de moléculas, formación de complejos coloreados, quelación, hidrólisis, etc.

Es fundamental el conocimiento de técnicas en Cromatografía en Capa Fina, Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (HPLC), Cromatografía de Gases (CG), Espectrofotometría UV-VIS, Infrarrojo (IR), Espectroscopia de infrarrojo cercano (NIR), etc.

4.7.1 HPLC

La cromatografía líquida de alta eficiencia o High Performance Liquid Chromatography (HPLC) es un tipo de cromatografía en columna, utilizada frecuentemente en bioquímica y química analítica. El HPLC es un equipo utilizado para separar componentes en una muestra (ver figura 6.), en la cual los componentes se distribuyen en dos fases, una de las cuales es estacionaria, mientras la otra fase es móvil, la fase estacionaria puede ser un sólido, un líquido retenido sobre un sólido o un gel. La fase móvil puede ser líquida o gaseosa. (Skoog , *et. al.*, 1998).

La muestra es previamente tratada para extraer el principio activo, una vez extraído el (API); y diluida la muestra a una concentración adecuada, un volumen definido es inyectado para luego pasar por la columna, donde los componentes de la solución emigran de acuerdo a las interacciones no-covalentes de los compuestos con la fase estacionaria. Estas interacciones químicas, determinan la separación de los contenidos en la muestra. El grado de retención de los componentes de la muestra depende de la naturaleza del compuesto, de la composición de la fase estacionaria y de la fase móvil.

El tiempo que tarda un compuesto en ser eluido de la columna, se denomina tiempo de retención y se considera una propiedad identificativa característica de un compuesto en una determinada fase móvil y estacionaria.

La utilización de presión en este tipo de cromatografías, incrementa la velocidad lineal de los compuestos dentro la columna y reduce así su difusión dentro de la columna, mejorando la resolución de la cromatografía. Los disolventes más utilizados son el agua, el metanol y el acetonitrilo. El agua puede contener tampones, sales o compuestos como el ácido trifluoroacético, que ayudan a la separación de los compuestos.

La utilización de los diferentes detectores depende de la naturaleza de los compuestos a determinar.

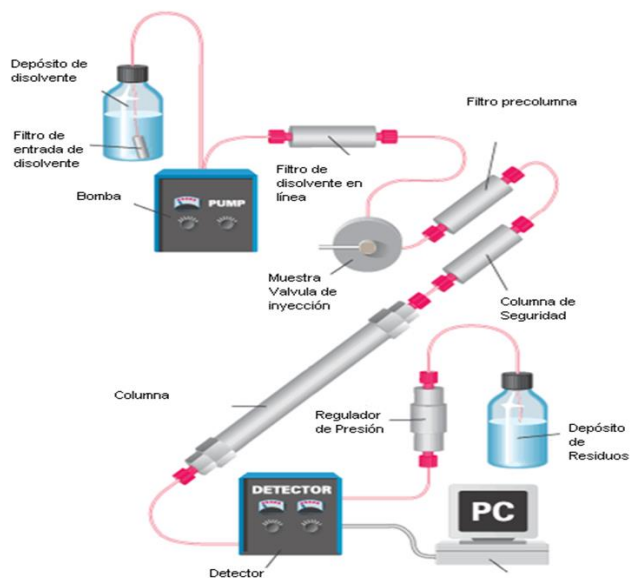


Figura 6. Esquema de un HPLC (Quattrocchi, 2002).

En la figura 6 se muestra el esquema de un HPLC desde que se inyecta la muestra hasta la lectura en el computador.

4.7.2 INFRARROJO (IR)

La espectrometría en el infrarrojo es una técnica utilizada para identificar un compuesto o investigar la composición de una muestra. Esta técnica se basa en el hecho de que los enlaces químicos de las sustancias tienen frecuencias de vibración específicas, que corresponden a los niveles de energía de la molécula. Estas frecuencias dependen de la forma de la superficie de energía potencial de la molécula, la geometría molecular, las masas atómicas y, posiblemente, el acoplamiento vibracional.

Si la molécula recibe luz con la misma energía de esa vibración, entonces la luz será absorbida si se dan ciertas condiciones. Para que una vibración aparezca en el espectro infrarrojo, la molécula debe someterse a un cambio en su momento dipolar durante la vibración. En particular, una aproximación de Born-Oppenheimer y aproximaciones armónicas; es decir, cuando el hamiltoniano molecular correspondiente al estado electrónico estándar puede ser aproximado por un oscilador armónico cuántico en las cercanías de la geometría molecular de equilibrio, las frecuencias vibracionales de resonancia son determinadas por los modos normales correspondientes a la superficie de energía potencial del estado electrónico estándar. No obstante, las frecuencias de resonancia pueden estar, en una primera aproximación, en relación con la longitud del enlace y las masas de los átomos en cada extremo del mismo. Los enlaces pueden vibrar de seis maneras: estiramiento simétrico, estiramiento asimétrico, tijeras, rotación, giro y wag.

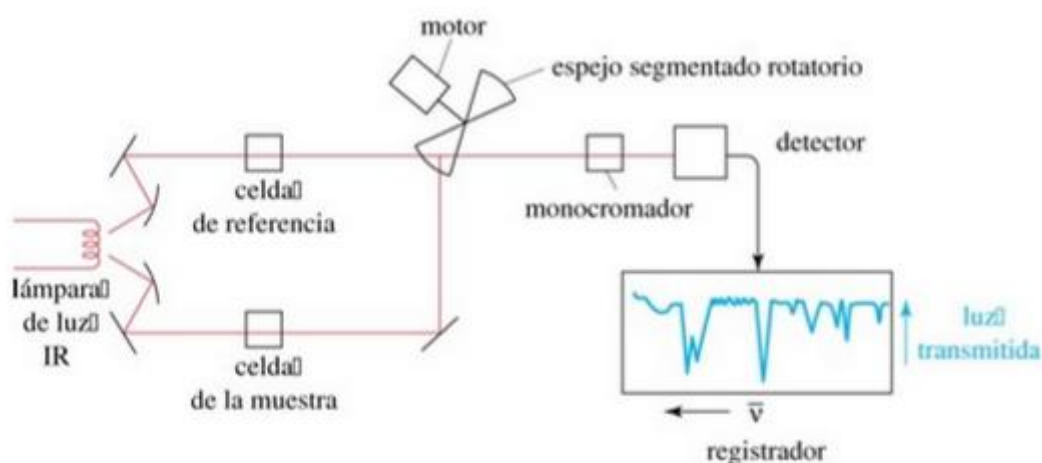


Figura 7. Esquema de un equipo para espectrofotometría de Infrarrojo (Skoog, *et. al.*, 2008).

Con el fin de hacer medidas en una muestra, se transmite un haz monocromático de luz infrarroja a través de la muestra, y se registra la cantidad de energía absorbida. Repitiendo esta operación en un rango de longitudes de onda de interés (por lo general, 4000-400 cm^{-1}) se puede construir un gráfico. Al examinar el gráfico de una sustancia, un usuario experimentado puede obtener información sobre la misma. Esta técnica funciona casi exclusivamente en enlaces covalentes, y se usa mucho en química, en especial en química orgánica. Se pueden generar gráficos bien resueltos con muestras de una sola sustancia de gran pureza. Sin embargo, la técnica se utiliza habitualmente para la identificación de mezclas complejas. (Skoog, *et. al.*, 2008).

4.7.3 CROMATOGRAFÍA DE GASES

La cromatografía de gases es una técnica cromatográfica en la que la muestra se volatiliza y se inyecta en la cabeza de una columna cromatográfica. La elución se produce por el flujo de una fase móvil de gas inerte. A diferencia de los otros tipos de cromatografía, la fase móvil no interactúa con la molécula del API; su única función es transportar la molécula a través de la columna.

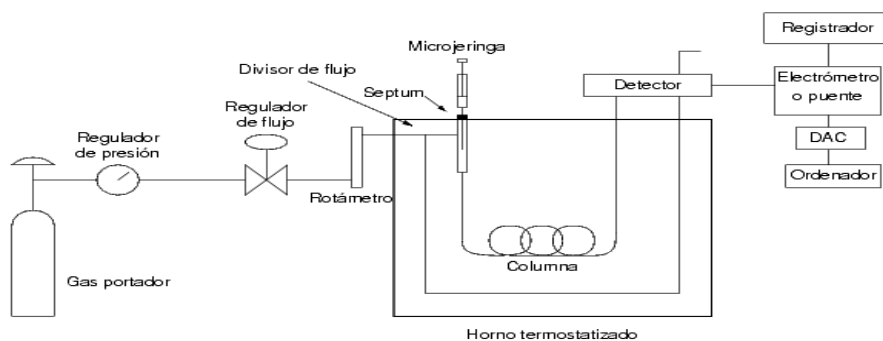


Figura 8. Esquema de un Cromatógrafo de Gases (Skoog, *et. al.*, 2008).

Existen dos tipos de cromatografía de gases (GC): la cromatografía gas-sólido (GSC) y la cromatografía gas-líquido (GLC), siendo esta última la que se utiliza más ampliamente, y que se puede llamar simplemente cromatografía de gases (GC). En la GSC la fase estacionaria es sólida y la retención de las moléculas en ella se produce mediante el proceso de adsorción. Precisamente este proceso, que no es lineal, es el que ha provocado que este tipo de cromatografía tenga aplicación limitada, ya que la retención del analito sobre la superficie es semipermanente y se obtienen picos de elución con colas. Su única aplicación es la separación de especies gaseosas de bajo peso molecular. La GLC utiliza como fase estacionaria moléculas de líquido inmovilizadas sobre la superficie de un sólido inerte.

La GC se lleva a cabo en un cromatógrafo de gases. Éste consta de diversos componentes como el gas portador, el sistema de inyección de muestra, la columna (generalmente dentro de un horno), y el detector (Skoog, *et. al.*, 2005).

4.7.4 ESPECTROFOTOMETRÍA ULTRAVIOLETA-VISIBLE UV- VIS

El espectro Ultravioleta y Visible de las moléculas está asociado a transiciones electrónicas entre los diferentes niveles energéticos en ciertos grupos o átomos de la molécula y no caracterizan a la molécula como entidad. Los grupos de átomos que dan origen a la absorción en el UV cercano o UV de cuarzo, se conocen como grupos cromóforos. La mayoría de los grupos insaturados y heteroatómicos que tienen pares de electrones no compartidos, son cromóforos potenciales y estos grupos son la base de la elucidación de grupos estructurales en las moléculas activas en el UV cercano. (Skoog, *et. al.*, 2008).

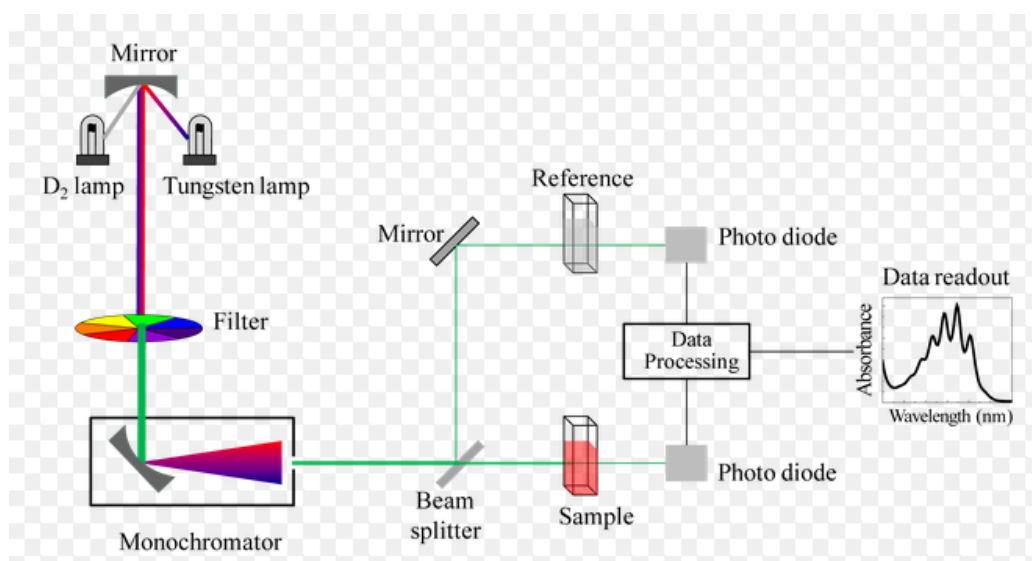


Figura 9. Esquema de un espectrofotómetro UV-VIS (Skoog , *et. al.*, 2008).

4.7.5 GRAVIMÉTRICOS

El análisis gravimétrico consiste en la aplicación de métodos analíticos que involucran, durante su desarrollo, mediciones de masa que permiten la cuantificación de las especies químicas. Los métodos que se aplican en este tipo de análisis cuantitativo son los denominados métodos gravimétricos.

Los métodos gravimétricos para el análisis de las especies químicas son considerados métodos clásicos de la Química Analítica y, en la actualidad, tienen una gran importancia y aplicación en el análisis químico farmacéutico. La farmacopea vigente, establece la determinación de parámetros físico-químicos de calidad de las materias primas de los medicamentos, mediante la aplicación de estos métodos, por ejemplo, la pérdida por secado, el residuo de ignición, la pérdida por ignición, etc. También algunos ensayos para determinar el contenido

de diferentes principios activos en sus materias primas, es decir, su pureza; así como ensayos de determinadas formas farmacéuticas y la determinación de sustancias relacionadas, se realizan aplicando el análisis gravimétrico.

El fundamento del análisis gravimétrico se expresa como la separación del resto de los constituyentes, de un elemento, un radical o un compuesto, que se desea determinar en una muestra dada, en forma de un compuesto poco soluble. Este último debe obedecer la ley de las proporciones definidas, es decir, que los elementos que lo constituyan deben guardar entre sí una relación invariable. Solamente sobre esta base es posible determinar, a partir del peso del compuesto separado o de otro en el que se transforma al secarlo, la cantidad del elemento, el radical o el compuesto, contenida en la muestra que se analiza (Marchante *et. al.*, 2002).

4.7.6 VOLUMÉTRICOS

El análisis volumétrico posee una enorme ventaja con respecto al análisis gravimétrico: la rapidez. Ésta se logra gracias a que, en el análisis volumétrico, en lugar de pesar el producto de la reacción analítica (lo que conlleva a la realización de una serie de pasos engorrosos que consumen un tiempo considerable, como corresponde al análisis gravimétrico), se mide el volumen exacto de una disolución de concentración exactamente conocida que interviene, directa o indirectamente, en la reacción con la sustancia que se quiere determinar.

En el análisis volumétrico, la determinación cuantitativa de sustancias químicas se efectúa por medio de la medición exacta de los volúmenes de las disoluciones que entran en reacción, siempre que también se conozca exactamente, la concentración de una de ellas. El procedimiento general y esencial empleado en los métodos volumétricos de análisis se denomina “valoración”, y puede definirse como “el procedimiento operativo consistente en hacer reaccionar dos disoluciones: una en la cual se encuentra la sustancia que se desea cuantificar, convenientemente disuelta en un disolvente adecuado, y otra de la cual se conoce exactamente su concentración” (Skoog, *et. al.*, 2005). A esta última disolución se le denomina disolución valorante y a la de concentración desconocida disolución valorada. La concentración de la disolución patrón se expresa, usualmente, en mol por litro de disolución (mol/L), y representa la concentración de cantidad de sustancia de equivalentes o normalidad de dicha disolución. Debe recordarse que la cantidad de sustancia de equivalentes para un compuesto dado depende del tipo de reacción en la que participe. En la industria farmacéutica, la concentración de las disoluciones valorantes también puede ser expresada como concentración de cantidad del analito.

4.8 ESTABILIDADES

La estabilidad es un estudio que se desarrolla en un medicamento para determinar la aptitud de su principio activo, y mediante pruebas específicas confirmar si mantiene sus propiedades originales dentro de las especificaciones establecidas: su identidad, su concentración, su pureza y su apariencia física. También se denomina estabilidad a la capacidad de un producto farmacéutico

para conservar sus propiedades químicas, físicas, microbiológicas y bio-farmacéuticas dentro de límites especificados, a lo largo de su tiempo de vida útil.

Los estudios de estabilidad permiten determinar:

- a. La vida útil del producto en el tiempo
- b. Las condiciones de almacenamiento y condiciones para después de la apertura del producto
- c. La justificación de cualquier porcentaje en exceso, necesario para garantizar la potencia y/o concentración del mismo, al final de la vida útil propuesta.

Existen dos tipos de estabilidades:

- Estabilidad acelerada
- Estabilidad a largo plazo

4.8.1 ESTABILIDAD ACELERADA

La estabilidad acelerada sirve para establecer la vida útil del producto en forma acelerada, aproximadamente en 6 meses. Consiste en incrementar la velocidad de la degradación química y los cambios físicos de un medicamento, sometiéndolo a condiciones extremas de almacenamiento, como son temperaturas $40^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$ y $75\% \pm 5\%$ (MSP, 2013). Esta prueba indica el comportamiento que tendrá el producto en estas condiciones.

4.8.2 ESTABILIDAD A LARGO PLAZO

La estabilidad a largo plazo sirve para confirmar que el principio activo mantiene sus especificaciones dentro del tiempo vida útil y dentro de las condiciones de almacenamiento establecidas.

Esta especificación se desarrolla en condiciones de almacenamiento, semejantes a las del medicamento en percha, tomando en cuenta la zona climática en la cual se va a expedir el medicamento. Se deben realizar pruebas relacionadas con la evaluación de las características físicas, químicas, biológicas, biofarmacéuticas y microbiológicas de un medicamento según tiempo de vida útil para confirmarlo antes de su fecha de caducidad y después de su caducidad.

4.9 VALIDACION

Para que un método analítico se considere validado y aprobado, debe cumplir con parámetros estadísticos debidamente comprobados y documentados. La documentación de validación consta de tres: protocolo de validación, reportes de análisis de validación e informe de validación. El método debe ser analizado según los parámetros descritos en el protocolo de validación. A su vez, estos parámetros deben cumplir con sus criterios de aceptación, que se describen en el Anexo 3 “Tablas de Criterios de Aceptación para los Parámetros de Validación”.

Validar un método analítico es demostrar que dicho método es idóneo para el uso propuesto. Las características de validación más comunes son: Especificidad, Linealidad, Exactitud, Precisión y Robustez (Zaldivar, 2012).

Es necesario considerar que los resultados de un análisis químico (y de cualquier medida cuantitativa) suelen disponerse como un conjunto de números, representando repetidas determinaciones realizadas bajo idénticas condiciones. Dichos datos brutos (números que pueden corresponder a porcentaje de pureza, normalidad, peso de compuesto, etc.) deben ser interpretados por el analista, de manera que se establezca la mejor estimación del valor “verdadero” de la cantidad que se está midiendo así como la confianza que merece dicho estimador (Zaldivar, 2012). Es por ello que todos los resultados deben ser analizados mediante las técnicas y los parámetros estadísticos adecuados para su correcta interpretación.

LINEALIDAD

La linealidad de un método analítico consiste en determinar resultados que son directamente proporcionales a la concentración del principio activo en la muestra, dentro de un rango establecido. La guía ICH Q2A recomienda estudiar la linealidad en todos los métodos de tipo cuantitativo:

- Valoración del contenido del API
- Uniformidad de contenido

- Rango de Disolución
- Cuantificación de impurezas

PRECISIÓN

El objetivo del estudio de la precisión es conocer la variabilidad que existe entre muestras debido a los análisis efectuados sobre muestras idénticas, en las mismas circunstancias, y que conducen a resultados que no son idénticos. Según las normas ICH Q2B el estudio de la precisión se debe realizar únicamente para la determinación cuantitativa de principios activos y cuantificación de impurezas.

ESPECIFICIDAD

Este parámetro se refiere a la propiedad del método de producir una señal medible debida solo a la presencia del analito, libre de interferencia de otros componentes, en la matriz de la muestra. Estos componentes pueden ser excipientes de un fármaco, productos de degradación, etc.

La presencia de interferencias puede tener distintos efectos en la determinación del analito como:

- Imposibilitar su inequívoca identificación
- Distorsionar la respuesta del analito. Este efecto puede delatar la presencia de interferencias desconocidas

EXACTITUD

La exactitud de un procedimiento analítico expresa la proximidad entre el valor que es aceptado como valor verdadero o un valor de referencia y el valor experimental encontrado. Una aplicación para exactitud es la valoración del principio activo, valoración del placebo cargado con el analito y la valoración de una muestra problema cargada con el analito.

ROBUSTEZ

La guía ICH Q2A define La robustez de un método analítico como la medida de su capacidad para permanecer inalterado ante pequeñas variaciones en ciertos parámetros, proporcionando idea de su fiabilidad o estabilidad durante su empleo. Este método nos ayuda a obtener resultados confiables en presencia de cambios de las condiciones descritas en el método.

En la técnica que se va a utilizar deberá estudiarse la eventual variación de resultados (precisión, resolución, eficiencia, asimetría, etc.) ante cambios de variables tales como columna (fuente, tipo de partículas, longitud, número de inyecciones), cambios de pH, de temperatura, de composición de la fase móvil, etc., así como el intervalo entre la preparación de la solución a inyectar.

LIMITE DE DETECCIÓN (LD)

Es la concentración más baja del analito que se puede detectar pero no necesariamente cuantificar. En general, es el punto en que la señal del analito es igual a tres veces el ruido de la medida. Para algunos equipos se puede

establecer que el LD es, aproximadamente tres veces la desviación estándar.

Para calcular LD, se determina a partir de la siguiente formula:

$$LD = \frac{3Sy/x}{b}$$

LIMITE DE CUATIFICACIÓN (LC)

Es la concentración más baja del analito que se puede cuantificar con una precisión y exactitud aceptables. Para calcular se deben definir, por tanto, los límites aceptables de precisión y exactitud. Se puede aproximar a la relación entre la precisión de la medida analítica y la sensibilidad del método. Es una medida de la capacidad de un procedimiento que permanece inalterado por pequeñas pero deliberadas variaciones en los parámetros del método y provee información de su comportamiento en la rutina. Para el cálculo se utilizará la siguiente formula:

$$LC = \frac{10 Sy/x}{b}$$

5. CONCLUSIONES

- El área de Control de calidad en la industria farmacéutica asegura la calidad de la materia prima a través de ensayos descritos en la normativa farmacéutica nacional o internacional que verifican identidad y pureza.
- El área de Control de calidad tiene como finalidad asegurar que los productos cumplan con las especificaciones internas o según normativa regulatoria de calidad.
- La confiabilidad de los resultados ensayados en materia prima, producto semielaborado y producto terminado dependen en gran medida de las técnicas analíticas que identifiquen y cuantifiquen el principio activo de forma confiable y asegure la dosis en el medicamento para cumplir con el fin propuesto.
- Es necesario que el área de Control de Calidad cuente con personal entrenado y calificado en ensayos físicos y químicos, en técnicas analíticas como cromatografía líquida HPLC, cromatografía de gases CG, espectrometría de infrarrojo IR, espectrofotometría UV-VIS, etc. que garanticen los resultados durante los controles en proceso de manufactura del medicamento.
- La tendencia del análisis farmacéutico, es utilizar métodos selectivos capaces de identificar interferencias del principio activo, como impurezas y

productos de degradación; para ello se recomienda utilizar la técnica basada en cromatografía líquida de alta eficiencia por su versatilidad y sensibilidad en detección y cuantificación de este tipo de compuestos.

- Actualmente la Industria Farmacéutica está en capacidad de elaborar diferentes formas farmacéuticas tales como comprimidos, cápsulas, inyectables, suspensiones, etc.; bajo los más altos estándares de calidad.
- La importancia de aplicar normativas de calidad es garantizar los estándares de calidad en la cadena productiva de los medicamentos y generar resultados confiables que cumplen la especificación.
- El cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura permite a la Industria Farmacéutica producir medicamentos seguros, eficaces y de calidad.
- La implementación y aplicación de las Guías ICH Q10 en la industria farmacéutica, permiten trabajar con un Sistema de Gestión de Calidad que mejora los procesos en todas las etapas del ciclo de vida del producto como se detalla a continuación:
 1. Incrementa su eficacia, productividad y competitividad a través de la interacción de los procesos y del direccionamiento acorde de todos los departamentos a un mismo objetivo.

2. Garantiza la efectividad de los procesos y la confiabilidad de la calidad de sus productos por medio de la sistematización y estandarización de los procesos consiguiendo, de esta manera, la satisfacción de sus clientes.

3. El análisis de gestión de riesgo aplicado al Sistema de Gestión de Calidad permite adquirir un criterio preventivo para todas las actividades realizadas en la compañía.

4. Permite medir la satisfacción del cliente a través del monitoreo de las quejas y reclamos, la cual nos permite verificar la efectividad y eficacia de las mejoras realizadas por la implementación.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Aladi, M. **Guía de Especificación de Producto Farmacéutico Terminado**. [en línea]. 2010. Disponible en: <[http://www.aladi.org/nsfaladi/normasTecnicas.nsf/09267198f1324b64032574960062343c/41685335a44f1c70032579e40069ed82/\\$FILE/Guia%20de%20especificaciones.pdf](http://www.aladi.org/nsfaladi/normasTecnicas.nsf/09267198f1324b64032574960062343c/41685335a44f1c70032579e40069ed82/$FILE/Guia%20de%20especificaciones.pdf)> [fecha de consulta: 19 de febrero de 2015].
- Ayala, M. **El Mercado Farmacéutico en el Ecuador**. [en línea]. **Guayaquil: Farmayala**, 2014. Disponible en: <<<http://www.espae.espol.edu.ec/images/documentos/publicaciones/articulos/ElMercadoFarmaceuticoenelEcuadorDiagnosticoyPerspectiva.pdf>> [fecha de consulta: 7 de febrero de 2015].
- Carvajal, A.y Paucar, E. **Nueva polémica por la fijación de límites de precios a las medicinas**. Periódico El Comercio. 40716: 15, 2015.
- Comité de Expertos de la OMS. **Prácticas adecuadas de fabricación de productos farmacéuticos. Series de Informes Técnicos de la OMS 823: Informe 32: Anexo 1**, 1992. [fecha de consulta: 25 de enero de 2015]. Disponible en: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs323/es>>. ISSN 0509.
- Córdova, M. **Propuesta para controlar fármacos**. Periódico El Comercio, 40702: 24, 2015.
- Egüiguren, F. Memorias del Curso **Buenas Prácticas de Manufactura en la Industria Farmacéutica**. Quito, Ecuador, Colegio de Bioquímicos Farmacéuticos de Pichincha, 2012, 89 p.
- Guidelines of EudraLex. **Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use Chapter 6: Quality Control** [en línea]. Brussels: European Commission, 2013. Disponible en: <http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_es.pdf> [fecha de consulta: 03 de febrero de 2015].
- Glen, H. y Eugene M. **Química Cuantitativa**, 6ta ed. España: Editorial Reverté S.A., 2007. p. 370-372.
- González, A. **Medicamentos disponibles en Ecuador** [en línea]. Quito, Grupo Editorial Norma 2014. Disponible en: <<http://www.publico.es/espana/390543/medicamentos-genericos-y-marcas-son-equivalentes-pero-no-iguales>> [fecha de consulta: 03 de febrero de 2015].
- Hinostroza, R. **Historia y Prácticas Farmacéuticas**. 1ra. ed. Quito: Ediciones Fausto Reinoso, 2012. 331 p.
- Industrial Federation of Pharmaceutical Manufactures Association. **Industry Analysis** [en línea] Bogotá, Editorial Pontificia Universidad Javeriana, 2014. Disponible en:

<http://catarina.udlap.mx/u_dl_a/tales/documentos/lad/garcia_a_h/capítulo4.pdf
> [fecha de consulta: 11 de febrero de 2015].

Norma Internacional ISO/IEC 17025 **Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y de calibración** [en línea]. 1ra. ed. Bogotá: ICONTEC, 2005. Disponible en: <<http://www.itp.gob.pe/normatividad/demos/doc/Normas%20Internacionales/Union%20Europea/ISO/ISO17025LaboratorioEnsayo.pdf>> [fecha de consulta: 25 de enero de 2015].

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for human use. **ICH Harmonised Tripartite Guideline Stability Testing of new drug substances and products Q1A (R2)**, [en línea]. 4ta. ed. ICH, 2003. Disponible en: <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf> [fecha de consulta: 15 de enero de 2015].

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for human use. **ICH Harmonised Tripartite Guideline Quality Risk Management Q9** [en línea]. 4ta. ed. ICH, 2005. Disponible en: <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf> [fecha de consulta: 15 de enero de 2015].

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for human use. **ICH Harmonised Tripartite Guideline Pharmaceutical Quality System Q10** [en línea]. 4ta. ed. ICH, 2008. Disponible en: <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf> [fecha de consulta: 15 de enero de 2015].

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for human use. **ICH Harmonised Tripartite Guideline Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical entities and Biotechnological/Biological entities) Q11** [en línea]. 4ta. ed. ICH, 2012. Disponible en: <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q11/Q11_Step_4.pdf> [fecha de consulta: 15 de enero de 2015].

Jung, H., De Anda, G., Rubio, K. y Mayet, L. **Comparación de Perfiles de disolución. Impacto de los criterios de diferentes agencias regulatorias en el cálculo de f2**, 1ra. ed. México, D.F.: Departamento de Farmacia, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, 2012. p 137-143.

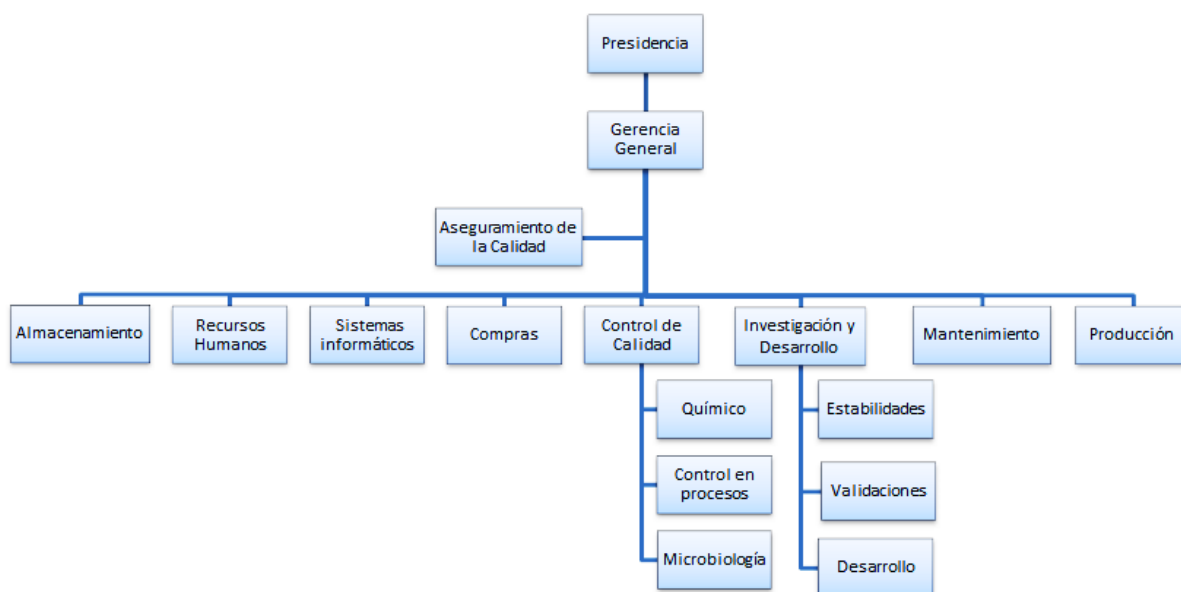
Manzano, O. y Morales, M. **Formas Farmacéuticas Sólidas**. 3ra. ed. Barcelona: Grupo Gylsa, S.A., 2003. 229 p.

Marchante, P., Zumbado, H., González, A., Álvarez, M., y Hernández, L. **Análisis Químico Farmacéutico**. La Habana, 2002. 95 p.

- MSP, **Reglamento Sustitutivo de Registro Sanitario para Medicamentos en General**. Acuerdo No. 00000586 Suplemento del Registro Oficial 335. Quito: Ediciones Legales, 2013. 12p.
- Pharmacopeia of The United States USP. **Uniformity of dosage Units**. Authorized by the Convention of the Pharmacopoeia of the United States. Prepared by the Council of Experts and Expert Committees. 37ma. ed. NF32., 2014. 1248 p.
- Quattrocchi, O. y Abelaira, S. **Introducción a la HPLC aplicación y práctica**. 5ta ed. Buenos Aires: Artes Gráficas Farro S.A. 2002. 405 p.
- Santamaría, J. **Reformulación y formulación de comprimidos de diclofenaco sódico de liberación controlada, basados en una matriz hidrofílica de éteres de celulosa**. Tesis (Doctorado en Química Farmacéutica). Quito, Ecuador, Universidad Central del Ecuador, 2003, 182 p.
- Skoog , D., Leary, J. y Holler, F. **Fundamentos de Química Analítica**. 8va. ed. España: McGraw-Hill. 2005, 884 p.
- Skoog , D., Leary, J. y Holler, F. **Principios de Análisis Instrumental**. 6ta. ed. México: McGraw-Hill. 2008, p. 409-435.
- Valcárcel, A. **La Calidad en los Laboratorios Analíticos**. 6ta ed. Barcelona: Editorial Reverté S.A., 2002. 358 p.
- Ycaza, A. **Licencias Obligatorias en Ecuador**. Instituto Ecuatoriano de la Propiedad Intelectual. 1ra. ed., Quito: Unimarket, 2014. 153 p.
- Zaldivar, I. Memorias del **Curso Internacional de Validación**. Colegio de Bioquímicos Farmacéuticos de Pichincha, Quito: Grupo TerraFarma. 2012. p 15-23.

7. ANEXOS

Anexo 1 Organigrama modelo correspondiente a la interrelación entre las áreas de una empresa farmacéutica en el proceso de manufactura.



Fuente: ICH Q10

Anexo 2. Ejemplo de ensayos físicos y químicos para un principio activo:
Clorhidrato de Tramadol.

Official Monographs / Tramadol 1

Tramadol Hydrochloride

$C_{17}H_{23}NO_2 \cdot HCl$ 299.84
 (±)-cis-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol hydrochloride;
 (±)-cis-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(m-methoxyphenyl)cyclohexanol hydrochloride [36282-47-0].

DEFINITION
 Tramadol Hydrochloride contains NLT 98.0% and NMT 102.0% of tramadol hydrochloride ($C_{17}H_{23}NO_2 \cdot HCl$), calculated on the anhydrous basis.

IDENTIFICATION

- A. INFRARED ABSORPTION (197K)
- B. IDENTIFICATION TESTS—GENERAL, Chloride (191): An aqueous solution (1 in 100) meets the requirements.
- C. The retention time of the major peak of the Sample solution corresponds to that of the Standard solution, as obtained in the Assay.

ASSAY

Change to read:

• **PROCEDURE**

Solution A: Dissolve 2 mL of trifluoroacetic acid in 1000 mL of water.
Mobile phase: Acetonitrile and Solution A (30:70)
 system suitability solution: 0.05 mg/mL each of USP Tramadol Hydrochloride RS and USP Tramadol Related Compound A RS* (229-1-244-2212) in Mobile phase

Standard solution: 1.5 mg/mL of USP Tramadol Hydrochloride RS in Mobile phase
Sample solution: 1.5 mg/mL of Tramadol Hydrochloride in Mobile phase

Chromatographic system
 (See Chromatography (621), System Suitability.)
Mode: LC
Detector: UV 270 nm
Column: 4.6-mm × 25-cm; 5-μm packing L1
Flow rate: 1 mL/min
Injection volume: 20 μL

System suitability
Sample: System suitability solution
 [NOTE—The relative retention times for tramadol related compound A and tramadol are about 0.9 and 1.0, respectively.]

Suitability requirements
Resolution: NLT 2.0 between tramadol related compound A and tramadol
Relative standard deviation: NMT 2.0%

Analysis
Samples: Standard solution and Sample solution
 Calculate the percentage of tramadol hydrochloride ($C_{17}H_{23}NO_2 \cdot HCl$) in the portion of Tramadol Hydrochloride taken:

$$\text{Result} = (r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times 100$$

r_u = peak response of tramadol from the Sample solution
 r_s = peak response of tramadol from the Standard solution
 C_s = concentration of USP Tramadol Hydrochloride RS in the Standard solution (mg/mL)
 C_u = concentration of Tramadol Hydrochloride in the Sample solution (mg/mL)

Acceptance criteria: 98.0%–102.0% on the anhydrous basis

IMPURITIES

- RESIDUE ON IGNITION (281): NMT 0.1%
- HEAVY METALS, Method I (231): 20 ppm
- CONTENT OF CHLORIDE
Sample solution: 150 mg of Tramadol Hydrochloride in 40 mL of water
Analysis: To the Sample solution add, with stirring, 7.5 mL of 4 N nitric acid and 15.0 mL of 0.1 N silver nitrate, and titrate with 0.1 N ammonium thiocyanate VS, determining the endpoint potentiometrically, and using a silver-glass electrode system. Each mL of 0.1 N ammonium thiocyanate is equivalent to 3.545 mg of chloride.
Acceptance criteria: 11.6%–12.1% of chloride is found.

Fuente: USP 37, 2014

Anexo 2. Ejemplo de ensayos físicos y químicos para un principio activo:
Clorhidrato de Tramadol (continuación)

<ul style="list-style-type: none"> LIMIT OF TRAMADOL RELATED COMPOUND B (2-[(Dimethylamino)methyl]cyclohexanone hydrochloride) Standard solution: 0.1 mg/mL of USP Tramadol Related Compound B RS in methanol Sample solution: 50 mg/mL of Tramadol Hydrochloride in methanol Adsorbent: 0.25-mm layer of chromatographic silica gel mixture Developing solvent system: Toluene, isopropyl alcohol, and 25% ammonia water (80:19:1) Sodium nitrite solution: 50 mg/mL of sodium nitrite in water Analysis: Place the plate in a chromatographic chamber saturated with ammonia vapor from stronger ammonia water, and allow to stand for NLT 20 min. Separately apply about 10 µL each of the Sample solution and the Standard solution to the plate, and develop the plate until the solvent front is NLT 10 cm above the line of application. Remove the plate, spray with Dragendorff's TS, and air-dry for 5 min. Spray the dried plate with Sodium nitrite solution until the spot from tramadol related compound B in the Standard solution is visible. Any secondary spot from the Sample solution corresponding to tramadol related compound B is not more intense than a corresponding spot from the Standard solution. Acceptance criteria: NMT 0.2% ORGANIC IMPURITIES <p>Official from December 1, 2014 Copyright (c) 2015 The United States Pharmacopeial Convention. All rights reserved.</p>	<p>Mobile phase, System suitability solution, Sample solution, Chromatographic system, and System suitability: Proceed as directed in the Assay.</p> <p>Analysis Sample: Sample solution Calculate the percentage of each impurity in the portion of Tramadol Hydrochloride taken:</p> $\text{Result} = (r_u/r_t) \times 100$ <p>r_u = peak response of each impurity from the Sample solution r_t = sum of all the peak responses from the Sample solution</p> <p>Acceptance criteria Tramadol related compound A: NMT 0.2% Individual impurities: NMT 0.1% Total impurities: NMT 0.4%</p> <p>SPECIFIC TESTS</p> <ul style="list-style-type: none"> WATER DETERMINATION, Method Ia (921): NMT 0.5% ACIDITY Sample solution: 500 mg of Tramadol Hydrochloride in 10 mL of water Analysis: To the Sample solution add 0.2 mL of methyl red TS and 0.2 mL of 0.01 N hydrochloric acid VS, and titrate with 0.01 N sodium hydroxide VS.
--	--

Fuente: USP 37, 2014

Anexo 3. Criterios de Aceptación para Validación de métodos analíticos

Parámetro	Criterio de Aceptación
Especificidad	No tener interferencias con los diversos componentes presentes tanto en la matriz de la muestra como en el proceso de análisis.
Linealidad	<ul style="list-style-type: none"> • Coeficiente de correlación $\geq 0,999$ • Intersección con el eje: máx. $\pm 3,0$ % de la señal medida en concentración al 100 % del API • RSD de los valores factor de respuesta relativos máximo del 2,0 % • Intervalo de confianza (P=95%) del intercepto incluye el punto de origen • Verificación visual de que los residuos en la curva de calibración no presentan tendencia. <p>Para la aceptación existen 2 enfoques distintos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Relación señal / ruido <ol style="list-style-type: none"> a. Para LOD una relación señal/ruido de 3:1 y un RSD de 6 inyecciones ≤ 30 %. b. Para LOQ una relación señal/ruido de 10:1 y un RSD de 6 inyecciones ≤ 10 %. 2. Cálculo por regresión lineal utilizando fórmulas para cada uno de los límites (no hay criterio de aceptación).
Límites de Detección y Cuantificación	

Fuente: (Zaldivar, 2012)

Anexo 3. Criterios de Aceptación para Validación de métodos analíticos (continuación)

Parámetro	Criterio de Aceptación
Recuperación Exactitud	<ul style="list-style-type: none"> • Valor de media aritmética entre 98 % y 102 % / valores individuales entre 97 % y 103 %. • RSD máximo del 2,0 % • Intervalo de confianza del valor medio (P=95%) incluye al 100 %
Precisión Repetibilidad	<ul style="list-style-type: none"> • RSD máximo del 2,0 %
Precisión Precisión Intermedia	<ul style="list-style-type: none"> • RSD máximo del 2,0 % • $F_{calc} < F_{tab}$
Robustez Estabilidad	<ul style="list-style-type: none"> • Diferencia absoluta con respecto a la muestra en condiciones normales de análisis $\leq 2,0$ %
Robustez	<p>Estos resultados obtenidos se deben analizar de manera adecuada para establecer el system suitability test del método analítico en cuestión.</p>

Fuente: (Zaldivar, 2012)