



# **UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA**

**FACULTAD DE CIENCIAS Y HUMANIDADES**

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FARMACÉUTICA**



## **INSTRUCTIVO DE ESPECIFICACIONES NORMALIZADAS CONSIDERADAS PARA EL DESARROLLO DE UN PRODUCTO FARMACÉUTICO PARA CUMPLIR CON LOS REQUISITOS REGULATORIOS DE CENTROAMÉRICA Y REPÚBLICA DOMINICANA.**

Trabajo de investigación presentado por Laura Beatriz Herrera Letona para optar al grado académico de Licenciada en Química Farmacéutica

**Guatemala**

**2013**

**INSTRUCTIVO DE ESPECIFICACIONES NORMALIZADAS CONSIDERADAS  
PARA EL DESARROLLO DE UN PRODUCTO FARMACÉUTICO PARA  
CUMPLIR CON LOS REQUISITOS REGULATORIOS DE CENTROAMÉRICA Y  
REPÚBLICA DOMINICANA.**

# **UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA**

**FACULTAD DE CIENCIAS Y HUMANIDADES  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FARMACÉUTICA**

**INSTRUCTIVO DE ESPECIFICACIONES NORMALIZADAS CONSIDERADAS  
PARA EL DESARROLLO DE UN PRODUCTO FARMACÉUTICO PARA  
CUMPLIR CON LOS REQUISITOS REGULATORIOS DE CENTROAMÉRICA Y  
REPÚBLICA DOMINICANA.**

Trabajo de investigación presentado por Laura Beatriz Herrera Letona para optar al  
grado académico de Licenciada en Química Farmacéutica

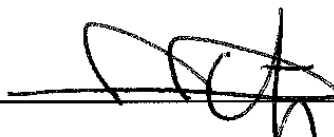
**Guatemala**

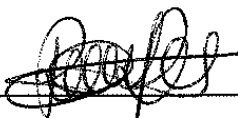
**2013**

Vo.Bo.:

(f)   
Licenciado Avser Iván Alarcón Estévez

Tribunal Examinador:

(f)   
Licenciado Avser Iván Alarcón Estévez

(f)   
Licenciada Roxana Maribel Dardón López

(f)   
Dr. Éfego Rolando López García

Fecha de aprobación: Guatemala, 11 de enero de 2013.

# AGRADECIMIENTOS

*A Dios*, por otorgarme la oportunidad de superarme y abrirme todas las puertas para poder llegar a culminar con éxito una etapa más en mi vida; por ser esa fuerza interna que siempre me sacó adelante y sobre todo por ser una luz guía en mi vida.

*A mis padres*, por creer en mí; por brindarme todo su apoyo y cariño incondicional a lo largo de toda mi vida y ser un ejemplo de vida digno de seguir.

*A mi abuelita Margarita Gómez de Letona*, por su apoyo, ejemplo y cariño incondicional.

*A la Universidad del Valle de Guatemala*, por haberme brindado todas las herramientas académicas necesarias para culminar esta etapa con éxito.

*Al Dr. Élfego Rolando López García*, por su ejemplo, apoyo y comprensión a lo largo de toda mi carrera universitaria.

*A mi asesor de tesis Lic. Avser Iván Alarcón*, por su apoyo, ayuda y guía que me brindó a lo largo de mi trabajo de investigación y por ser siempre una persona accesible y de confianza.

*A mi querida amiga Nydia Alejandra Morales Soto*, por haber sido una gran compañera de prácticas y de carrera; por haber compartido grandes momentos conmigo, muchas gracias por tu apoyo, paciencia y cariño. Siempre te llevo en mi corazón.

*A mis queridos amigos Alfredo, Carol, Jacky, Nancy, Quincha, Rudy, Sophia y Zara* por su sincera amistad, apoyo, cariño, buenos y alegres momentos que me brindaron a través de estos años; siempre los llevo en mi mente y corazón.

# CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS.....	vii
LISTA DE CUADROS.....	x
LISTA DE GRÁFICOS.....	xii
RESUMEN.....	xiv
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MARCO CONCEPTUAL	
A. Antecedentes del problema.....	3
B. Justificaciones .....	10
C. Planteamiento del problema.....	11
D. Alcances y límites del problema.....	11
III. MARCO TEÓRICO	
A. Especificaciones.....	13
B. Estabilidad, Estudios de Estabilidad y su relación con las especificaciones para el desarrollo de un producto farmacéutico.....	14
C. Ciclo de vida y vida útil de un producto farmacéutico.....	16
D. Descripción de los parámetros evaluados en las especificaciones de calidad para medicamentos.....	17

IV.	MARCO METODOLÓGICO	
	A. Objetivos.....	25
	B. Población y muestra.....	26
	C. Procedimiento.....	26
	D. Diseño de investigación .....	27
	E. Análisis estadístico.....	27
V.	MARCO OPERATIVO	
	A. Recopilación y tratamiento de datos.....	28
	B. Recursos.....	28
VI.	RESULTADOS.....	29
VII.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	37
VIII.	CONCLUSIONES.....	41
IX.	RECOMENDACIONES.....	43
X.	BIBLIOGRAFÍA.....	44
I.	ANEXOS	
	A. Instrumento de evaluación .....	46
	B. Instructivo de especificaciones normalizadas consideradas para el desarrollo de un producto farmacéutico para cumplir con los requisitos regulatorios de Centroamérica y República Dominicana.....	50

# LISTA DE CUADROS

<b>Cuadro No.</b>	<b>Página.</b>
1. Sólidos orales.....	32
2. Líquidos orales.....	33
3. Inyectables líquidos.....	34
4. Semisólidos.....	35
5. Empleo de métodos normalizados para realizar los análisis físicoquímicos en productos farmacéuticos.....	36
6. Métodos normalizados utilizados para realizar los análisis físicoquímicos en productos farmacéuticos.....	36
7. ¿Cree usted que sería de ayuda la creación de un instructivo de especificaciones normalizadas para el desarrollo de un producto farmacéutico para cumplir con los requisitos regulatorios de Centroamérica y República Dominicana?.....	36
 <b>ANEXO B.</b>	
<b>FORMAS FARMACEÚTICAS LÍQUIDAS ESTÉRILES Y NO ESTÉRILES</b>	
8. Ensayos físicoquímicos requeridos para soluciones.....	6
9. Ensayos físicoquímicos requeridos para suspensiones.....	7
10. Ensayos físicoquímicos requeridos para emulsiones.....	8
11. Ensayos biológicos y otras especificaciones para formas farmacéuticas líquidas estériles (soluciones, suspensiones y emulsiones).....	9
12. Ensayos biológicos y otras especificaciones para formas farmacéuticas líquidas no estériles (soluciones, suspensiones y emulsiones).....	10

## FORMAS FARMACEÚTICAS SÓLIDAS ESTÉRILES

13. Ensayos fisicoquímicos para polvos para reconstituir a solución ó suspensión.....11
14. Ensayos biológicos y otras especificaciones para polvos para reconstituir a solución o suspensión.....12

## FORMAS FARMACEÚTICAS SÓLIDAS NO ESTÉRILES

15. Ensayos fisicoquímicos para tabletas.....13
16. Ensayos fisicoquímicos para cápsulas duras y blandas.....14
17. Ensayos fisicoquímicos para polvos y granulados para reconstituir de uso oral tópico.....15
18. Ensayos biológicos y otras especificaciones para formas farmacéuticas sólidas no estériles (tabletas, cápsulas y polvos para reconstitución de uso oral y tópico).....16

## FORMAS FARMACEÚTICAS SEMISÓLIDAS NO ESTÉRILES

19. Ensayos fisicoquímicos para óvulos y supositorios.....17
20. Ensayos fisicoquímicos para geles, cremas y ungüentos (tópicos y oftalmológicos).....18
21. Ensayos biológicos y otras especificaciones para óvulos, supositorios, geles, cremas y ungüentos (tópicos y oftalmológicos).....19

## ESPECIFICACIONES DE CALIDAD PARA MEDICAMENTOS

22. Métodos normalizados sugeridos para cada especificación a evaluar en medicamentos.....20

# LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico No.</b>	<b>Página.</b>
1. Ubicación dentro de la empresa.....	29
2. Empresa farmacéutica.....	30
3. Países a los que se exportan productos farmacéuticos.....	30
4. Formas farmacéuticas más exportadas.....	31

# RESUMEN

El objetivo principal de este trabajo de investigación fue generar información actualizada referente a las especificaciones que utilizan como criterio de aceptación para productos farmacéuticos en los laboratorios autorizados de medicamentos en Guatemala a través de una encuesta y elaborar un instructivo organizado por forma farmacéutica y por país; que incluye todas las especificaciones normalizadas consideradas para el desarrollo de un producto farmacéutico para cumplir con los requisitos regulatorios de los países de Centroamérica y República Dominicana, para facilitar el proceso de registro y comercialización de productos farmacéuticos en dichos países.

Entre los resultados obtenidos, la encuesta reflejó que actualmente existe una no uniformidad de aplicación de todas las especificaciones de calidad a evaluar en productos farmacéuticos ya sea por razones de ausencia de conocimiento, falta de recursos necesarios o bien la combinación de ambos. Por ello es importante que exista una referencia en la cual se recopile este tipo de información, como lo hace el instructivo de especificaciones normalizadas para el desarrollo de un producto farmacéutico: y así lograr su comercialización en Centroamérica y República Dominicana (ver anexo B). Cabe mencionar que un 87% de profesionales farmacéuticos indicaron estar de acuerdo en la creación de este instructivo puesto que lo ven como una herramienta de beneficio y ayuda.

Se recomienda iniciar una propuesta de homogenización de todas las especificaciones normalizadas para la evaluación de la calidad en productos farmacéuticos a través del colegio de profesionales farmacéuticos para que organicen reuniones ante las entidades regulatorias, de esta forma se lograría incrementar y beneficiar el comercio extranjero; Por último, se recomienda ampliar este instructivo, incluyendo información de las formas farmacéuticas no incluidas, como también incluir algún otro país o países que sean de interés para el comercio extranjero guatemalteco.

# I. INTRODUCCIÓN

Actualmente la necesidad de efectuar investigación para desarrollar nuevos medicamentos o bien mejorar los ya existentes; con la finalidad de facilitar la calidad de vida en cuanto a salud se refiere a la humanidad, es uno de los temas más trascendentales e importantes, en la industria farmacéutica.

La introducción y comercialización de medicamentos engloba una serie de estudios a través de especificaciones que tienen como fin garantizar la estabilidad, eficacia y seguridad de los mismos a lo largo de la vida útil del medicamento.

Las especificaciones de calidad son una serie de ensayos de análisis físicos, químicos y microbiológicos que en conjunto determinan un criterio de aceptación que respalda la calidad de un producto farmacéutico.

Existen normas y reglamentos internacionales, mediante los que se trata de unificar todas las especificaciones necesarias, para evaluar y garantizar la eficacia y seguridad de medicamentos, entre las cuales cabe mencionar las guías para la calidad creadas a partir de la Conferencia Internacional de Armonización ICH y el Reglamento Técnico Centroamericano RTCA; las cuales hacen referencia a ensayos normalizados descritos en las farmacopeas internacionales para el desarrollo de ensayos para la evaluación de la calidad de medicamentos.

Este instructivo está destinado a la identificación, evaluación y clasificación de todas las especificaciones normalizadas sugeridas por las normas, reglamentos y farmacopeas internacionales; exigidas por las entidades regulatorias de salud en los países de Centroamérica y República Dominicana, para facilitar el proceso de desarrollo, registro y comercialización de un medicamento dependiendo del país en cual se quiera efectuar dicho proceso.

Adicionalmente se diseñó un cuestionario tipo encuesta el cual fue validado y dirigido a los laboratorios de productos farmacéuticos en Guatemala con el objetivo de generar información actualizada referente a las especificaciones que se utilizan como criterio de aceptación para productos farmacéuticos en los laboratorios autorizados de medicamentos en Guatemala; también tuvo como objetivo conocer el interés por parte de los mismos en el desarrollo de un instructivo que facilite el proceso de registro y comercialización de medicamentos en los países de Centroamérica y República Dominicana.

## **II.MARCO CONCEPTUAL**

### **A. Antecedentes del problema.**

En el año de 1996 se llevo a cabo un estudio de investigación en la Universidad del Valle de Guatemala, en relación a la evaluación y armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos en los países de Centroamérica y República Dominicana, tanto para realizar el proceso de registro de un producto farmacéutico nuevo o bien para la reinscripción o renovación del mismo. (Ortiz 1996:23)

Actualmente han existido cambios en los formularios y en los requisitos técnicos exigidos por las entidades regulatorias en los países ya antes mencionados, para realizar el proceso de registro de un medicamento, sin embargo este estudio demostró la necesidad de armonizar los requisitos para realizar dicho procedimiento para así beneficiar a la industria farmacéutica. No obstante, este estudio se limitó únicamente a los requisitos técnicos y no incluyó las especificaciones normalizadas exigidas para cumplir con los requisitos regulatorios de calidad en los países de Centroamérica y República Dominicana. (Ortiz 1996:23)

### **Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) para la industria farmacéutica, productos farmacéuticos y medicamentos para uso humano.**

El Reglamento Técnico Centroamericano está constituido por representantes de los Ministerios de economía y comercio, sectores académicos, empresas privadas y representantes del gobierno de los países de: Guatemala, El Salvador, Honduras, Nicaragua y Costa Rica; que en conjunto constituyen los Comités Técnicos de Normalización y de Reglamentación Técnica. (RTCA 2010:1)

## **RTCA 11.01.04:10.**

El Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04:10, fue elaborado y aprobado para productos farmacéuticos en relación a los estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano fabricados o importados en territorio centroamericano. (RTCA 2010:1)

No aplica para suplementos dietéticos o nutricionales, magistrales, homeopáticos, radiofármacos y medicina natural. En este documento se especifican los parámetros a evaluar en distintos productos farmacéuticos para determinar si el producto mantiene las características y propiedades para el cual fue creado. (RTCA 2010:1)

El RTCA especifica la evaluación y cumplimiento de los siguientes parámetros de calidad para cada forma farmacéutica descrita a continuación:

**1. Tabletas, tabletas recubiertas y grageas:** concentración de principio activo, características organolépticas, desintegración, disolución y humedad cuando proceda de acuerdo a las características propias del producto. (RTCA 2010: 9)

**2. Cápsulas:** concentración de principio activo, características organolépticas del contenido, características organolépticas de la cápsula, disolución y humedad cápsulas cuando proceda de acuerdo a las características propias del producto. (RTCA 2010: 9)

**3. Emulsiones:** concentración de principio activo, características organolépticas, viscosidad y límites microbianos. (RTCA 2010: 9)

**4. Soluciones y suspensiones:** concentración de principio activo, características organolépticas, pH, límites microbianos y cuando proceda de acuerdo a las características propias del producto suspendibilidad (en

suspensiones), pérdida de peso (envase de plástico), esterilidad, materia particulada, prueba de eficacia de conservadores y valoración de los mismos. (RTCA 2010: 9)

**5. Polvos o gránulos para solución o suspensión de uso oral:** concentración de principio activo, características organolépticas, humedad y cuando proceda de acuerdo a las características propias del producto prueba de eficacia de conservadores y valoración de los mismos, límite microbiano, éste se debe llevar a cabo en análisis inicial y final. Al reconstituirlo, se deben seguir las instrucciones indicadas en la etiqueta y los parámetros a examinar durante el período de conservación recomendado son: concentración del principio activo, características organolépticas y pH. (RTCA 2010: 9)

**6. Soluciones inyectables, polvos para suspensión inyectable y polvos liofilizados:** concentración de principio activo, características organolépticas, humedad y cuando proceda de acuerdo a las características propias del producto prueba de eficacia de conservadores y valoración de los mismos, esterilidad, pirógenos, endotoxinas bacterianas cuando aplique, éstas se deben llevar a cabo en análisis inicial y final. (RTCA 2010: 9)

Si el producto es para reconstituir, se debe preparar de acuerdo a las instrucciones indicadas en la etiqueta y los parámetros a examinar durante el período de conservación recomendado son: concentración del fármaco, características organolépticas y pH. (RTCA 2010: 9)

**7. Cremas, geles, pastas y ungüentos (pomadas):** concentración de principio activo, características organolépticas, homogeneidad, viscosidad, pH, límites microbianos. Cuando proceda: prueba de eficacia de conservadores y valoración de los mismos, tamaño de partícula, pérdida de peso (envase plástico) y esterilidad. (RTCA 2010: 10)

**8. Supositorios y óvulos:** concentración de principio activo, temperatura de fusión, características organolépticas, disolución cuando aplique y tiempo de licuefacción. (RTCA 2010: 10)

Todos los estudios para la evaluación de cada parámetro físico y químico, deben llevarse a cabo en muestras que estén en contacto con el empaque primario para determinar si existe alguna interacción, que afecte la calidad, eficacia o seguridad del producto. (RTCA 2010: 12)

### **Ministerio de Salud de la República de Panamá. Decreto Ejecutivo No. 197.**

El Decreto Ejecutivo No. 197 fue promulgado de acuerdo con las modificaciones que se adoptaron en la Organización Mundial de la Salud (OMS) y en la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), respecto a las condiciones para efectuar los estudios de estabilidad para productos farmacéuticos en zonas climáticas tropicales clasificadas como zona IV, en caso de Panamá un país tropical muy húmedo, adoptó la zona climática IVb, siendo la más crítica en aspectos de humedad y temperatura. (Panamá 2009:1)

Los parámetros generales que se exigen en el departamento de regulación para registros de medicamentos se encuentran: parámetros referentes a estabilidad física y fisicoquímica: aspecto, color, olor, sabor, textura, uniformidad de dosificación, redispersabilidad, humedad, friabilidad, dureza, desintegración, pH, características de disolución, punto de fusión, volumen de entrega, sistema envase-cierre, solventes residuales, sustancias relacionadas y otras según sea la forma farmacéutica del medicamento. (Panamá 2009:2)

Parámetros referidos a la estabilidad microbiológica, biológica y parámetros referentes a estabilidad química: identidad, pureza, concentración o potencia dentro del rango de las especificaciones oficiales o aquellas establecidas por el fabricante. (Panamá 2009:2)

## **ICH Q6A: Especificaciones en procedimientos de ensayo y criterios de aceptación para las sustancias y de nuevos fármacos.**

La Conferencia Internacional referente a la Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH), que está conformada por las autoridades regulatorias de medicamentos y asociaciones farmacéuticas de Europa, Japón y Estados Unidos, tiene como misión lograr una mayor armonización en los lineamientos y requisitos para el registro de un medicamento para que éste cumpla con las exigencias de seguridad, eficacia, y calidad. (ICHQ6A 2010:1)

La ICHQ6 es una guía que específicamente fue elaborada para crear un conjunto de especificaciones globales para sustancias medicamentosas y productos nuevos; proporciona una guía de los criterios de aceptación y la selección de los procedimientos de prueba para nuevas sustancias de drogas de origen químico sintético y nuevos fármacos producidos a partir de ellos, que no se hayan registrado previamente en los Estados Unidos, la Unión Europea o Japón. (ICHQ6A 2010:1)

La ICHQ6 especifica la evaluación y cumplimiento de los siguientes parámetros para cada forma farmacéutica descrita a continuación:

**1. Tabletas (con/sin recubrimiento) y cápsulas duras:** disolución, desintegración, dureza, friabilidad, uniformidad de unidades de dosificación, contenido de agua y límites microbianos. Una o más de estas pruebas también pueden ser aplicables a cápsulas blandas y gránulos. (ICHQ6A 2010:12)

**2. Líquidos y polvos orales para reconstitución:** uniformidad de unidades de dosificación, pH, límites microbianos, prueba de eficacia antimicrobiana, sistema de envase/cierre, contenido de alcohol, viscosidad, densidad y contenido de agua. Únicamente para polvos orales destinados para reconstitución: redispersabilidad, reconstitución, disolución y distribución de tamaño de partículas. (ICHQ6A 2010:13)

**3. Productos parenterales:** uniformidad de unidades de dosificación, pH, esterilidad, endotoxinas o pirógenos, partículas, contenido de agua, prueba de eficacia antimicrobiana, sistema de envase/cierre, osmolaridad. Polvos parenterales: tamaño de partícula, redispersabilidad y reconstitución. (ICHQ6A 2010:12)

## **Reglamentos y Normas de Gestión de Calidad en Laboratorios.**

### **Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).**

Las Buenas Prácticas de Manufactura forman parte de la Garantía de Calidad y tienen como finalidad garantizar la calidad, seguridad y eficacia de un medicamento, a través de la implementación de leyes que regulan la fabricación de productos farmacéuticos de acuerdo con un procedimiento previamente establecido. (Ávila 2010: 2)

El establecimiento de estas normas aportadas por las BPM aseguran la corrección de procedimientos de fabricación, control y manejo de los medicamentos para obtener la calidad uniforme que se requiere, según las normas internacionales. (Ávila 2010:3)

La ICHQ7 es una guía que específicamente aborda los temas de BMP: manejo de la calidad, personal calificado, estructura, equipos, validaciones, almacenamiento, distribución, documentación, entre otros. (FDA 2010:15)

### **Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).**

Las Buenas Prácticas de Laboratorio, constituyen un conjunto o sistema de reglas, procedimientos operacionales y prácticas organizadas que aseguran la

calidad e integridad de resultados y datos obtenidos en estudios, procesos, métodos, etc, generados dentro de un laboratorio. (Vilumara 2011: 2)

Mediante estas normas se pretende orientar el trabajo a lo largo de todo el estudio, proceso, método, etc; desde su diseño hasta el archivo de documentación con el propósito de promover la calidad y validez de la información de los ensayos de laboratorio. (Vilumara 2011: 2)

Las BPL son establecidas principalmente por the Organization for Economic Cooperation and Development (OCDE) y por the Food and Drug Administration (FDA). (Vilumara 2011: 2)

Entre los aspectos que hace referencia las BPL, se encuentran:

1. Espacio apropiado para realizar un trabajo/procedimiento: para que un trabajo se realice en forma segura y apropiada el personal debe trabajar sin limitaciones de espacio. Por lo tanto el diseño de las áreas del laboratorio es de vital importancia. (Vilumara 2011: 2)

2. Personal calificado: de esta forma se asegura que el trabajo está siendo realizado por personal competente y, por lo tanto, los resultados serán más confiables. (Vilumara 2011: 2)

3. Equipos calibrados y calificados: es necesario el aseguramiento de la correcta funcionalidad de equipos e instrumentos empleados en el laboratorio, para ello es necesario la revisión y mantenimiento periódico como también la inspección de su correcta limpieza y uso; para así lograr la obtención de datos válidos y de calidad. (Vilumara 2011: 2)

4. Procedimientos estándares de operación (SOP's): son guías escritas de forma clara, concreta y en un lenguaje entendible de cómo realizar cualquier tipo de análisis, procedimiento u operación interno de la empresa. (Londoño 2007:74)

Tienen como fin la armonización de métodos y procedimientos, garantizando la reproducibilidad y reproductividad de resultados confiables. (Londoño 2007:74)

## **B. Justificación.**

Actualmente existe una gran demanda e interés por parte de la industria farmacéutica, en registrar y comercializar medicamentos en los países de Centroamérica y República Dominicana, por lo que el desarrollo de nuevos productos que cumplan con las especificaciones de calidad exigidas en cada uno de estos países es uno de los principales objetivos para el área de investigación y desarrollo en un laboratorio farmacéutico.

Las normas y reglamentos para el control de calidad de medicamentos propuestos por la Conferencia Internacional referente a la Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH), y el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA), son guías por las cuales se rigen las directivas y ministerios de regulación de salud pública en estos países, y éstas enlistan las especificaciones normalizadas que consideran adecuadas para la evaluación del cumplimiento de calidad, tomando en cuenta los criterios de aceptación que dictaminan las farmacopeas internacionales como lo son la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica (USP), la Farmacopea Británica (BP), la Farmacopea Europea, entre otras.

Con base en lo anterior, para el desarrollo de un producto farmacéutico es necesario tener en cuenta que éste debe cumplir con una serie de requisitos exigidos por las entidades regulatorias en cada país; dado que cada ente regulatorio se rige por distintas especificaciones de control de productos farmacéuticos para catalogarlo como apropiado para el consumo y uso humano, la evaluación e identificación de cuáles son las especificaciones normalizadas para cada forma farmacéutica en cada uno de estos países, será un instructivo de beneficio que agilizará el enfoque del desarrollo de un producto farmacéutico dependiendo del país para el cual se quiera lanzar el nuevo producto.

Adicionalmente se diseñó un cuestionario tipo encuesta el cual fue validado y dirigido a los laboratorios de productos farmacéuticos en Guatemala con el objetivo de generar información actualizada referente a las

especificaciones que se utilizan como criterio de aceptación para productos farmacéuticos en los laboratorios autorizados de medicamentos en Guatemala; también tuvo como objetivo conocer el interés por parte de los mismos en el desarrollo de un instructivo como instrumento de apoyo que facilite el proceso de registro y comercialización de medicamentos en los países de Centroamérica y República Dominicana.

### **C. Planteamiento del problema.**

¿Cuáles son los parámetros y especificaciones normalizadas que se deben evaluar para así garantizar la calidad de un medicamento para uso y consumo humano durante su ciclo de vida útil y que son exigidos por las entidades regulatorias de salud de los países de Centroamérica y República Dominicana, para el registro y comercialización de productos farmacéuticos?

### **D. Alcance y limitantes del problema.**

- Alcance:

Esta investigación, incluye las especificaciones normalizadas de evaluación de calidad exigidas en los países de Centroamérica y República Dominicana, para las formas farmacéuticas líquidas no estériles (soluciones, suspensiones y emulsiones), líquidas estériles (parenterales), sólidos (polvos para reconstitución de uso oral y tópico, tabletas, cápsulas de gelatina dura y cápsulas de gelatina blanda), semisólidos (óvulos, supositorios, gel, ungüentos y cremas).

- Límites:

Se incluyen en la investigación los países de Centroamérica: Guatemala, El Salvador, Honduras, Nicaragua, Costa Rica y Panamá; por parte del área del

Caribe: República Dominicana; no se incluyen las siguientes formas farmacéuticas: aerosoles, espumas, dispositivos transdérmicos, dispositivos osmóticos y parches; esto debido a que son productos muy especializados y menos comunes para manufacturar en la industria farmacéutica.

### **III. MARCO TEÓRICO**

#### **A. ESPECIFICACIONES:**

Una especificación de calidad se define como una lista de pruebas, referentes a los procedimientos analíticos y criterios de aceptación, que son límites numéricos, rangos u otros criterios de las pruebas descritas. (Colombia 2012:6)

"La conformidad con las especificaciones" significa que un medicamento, se pone a prueba de acuerdo con un listado de análisis y procedimientos, los cuales éste debe reunir todos los criterios de aceptación establecidos. (Colombia 2012:6)

Las especificaciones forman parte de la estrategia del control total, diseñadas para garantizar la calidad y consistencia del producto. (Colombia 2012:6)

Otro aspecto importante es el cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura, que garantizan la seguridad y eficacia del fármaco y medicamento. (Colombia 2012:6)

La calidad de productos farmacéuticos, se determina por su diseño, desarrollo, los controles durante el proceso, los controles de prácticas correctas de fabricación y validación de procesos, como también en la aplicación de las especificaciones a lo largo del desarrollo y la fabricación, las cuales desempeñan un papel importante en asegurar la calidad de medicamentos durante su vida útil. (Vilumara 2011:2)

## B. ESTABILIDAD, ESTUDIOS DE ESTABILIDAD Y SU RELACIÓN CON LAS ESPECIFICACIONES PARA EL DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO.

Se entiende por **estabilidad** de un medicamento como la capacidad o aptitud de mantener por un tiempo determinado, sus propiedades y características originales con base a las especificaciones de calidad establecidas: físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas. (Colombia 2012:6)

Los **estudios de estabilidad** constituyen un conjunto de pruebas y ensayos de carácter físico, químico o biológico que se realizan con el fin de determinar las condiciones adecuadas de procesamiento y almacenamiento de un producto; también tienen como fin determinar el tiempo de validez o vida útil de un medicamento. (Colombia 2012: 6)

Existen dos tipos de estudios de estabilidad:

**1. Estudios acelerados de estabilidad:** están diseñados con el propósito de exponer a condiciones elevadas los parámetros empleados para la degradación química y física de un medicamento, estos parámetros son: temperatura, luz y humedad. Este tipo de estudio tiene como fin predecir de forma tentativa el tiempo de validez para un medicamento. (Perú 2009:2)

**2. Estudios de estabilidad a largo plazo (tiempo real):** están diseñados bajo condiciones controladas de almacenamiento, durante el tiempo de vida útil propuesto del medicamento, su fin principal es determinar con exactitud un tiempo definitivo de vida útil para el producto. (Perú 2009:2)

El desarrollo de un producto farmacéutico engloba una serie de diferentes estudios destinados a presentar resultados que respalden la calidad, seguridad y eficacia de un producto farmacéutico; todos los estudios están diseñados para lograr la estabilidad del producto en cualquiera de sus formas farmacéuticas. En

general para el desarrollo de un nuevo producto farmacéutico, es necesario llevar a cabo dos grandes etapas: la pre-formulación y la formulación. (García 2011:10)

La etapa de *pre-formulación* se define como una actividad exploratoria en la cual se diseña para pre-determinar la compatibilidad de los excipientes iniciales con la sustancia activa, en esta etapa se deben efectuar investigaciones tecnológicas de fabricación, biofarmacéuticas y análisis físico-químicos a cada materia prima que empleará, se entiende por materia prima: cualquier sustancia usada en la producción de un producto medicinal a la cual se le debe evaluar identidad, potencia y pureza necesaria para las formulaciones tentativas. (García 2011:10)

En la etapa de *formulación* se reúnen todos los datos obtenidos a partir de una serie de investigaciones y evaluaciones previamente efectuadas en la etapa anterior (pre-formulación) acerca de todos los componentes que incluirá la fórmula basados en la vía de administración elegida; en esencia considera todas las interacciones del principio activo con las propiedades físico-químicas de los demás excipientes que en conjunto producirán un producto seguro, estable y benéfico, a este producto final se conoce con el nombre de producto terminado, el cual se define como un producto medicinal que ha experimentado todas las etapas de la manufactura, incluyendo el empaque en su envase final, a diferencia del producto intermedio (material parcialmente procesado y que aún debe pasar por etapas adicionales de manufactura para que se convierta en producto a granel) y a granel (cualquier producto que haya terminado todas las etapas de proceso de manufactura excepto el empaque final). (García 2011:10)

Al finalizar la etapa de formulación y obtener físicamente el producto farmacéutico, éste debe cumplir con una serie de evaluaciones que permiten decidir si un producto satisface todos los requisitos esperados para clasificarlo como apto para uso humano y para cada forma farmacéutica existe una serie de parámetros establecidos que determinan si un medicamento cumple o no con las especificaciones establecidas por los entes regulatorios para productos farmacéuticos. (García 2011:10)

La ICHQ8, hace referencia al proceso del desarrollo de un producto farmacéutico en donde establece que el objetivo principal es el diseño de un producto de calidad con su respectivo proceso de fabricación, control y evaluación para entregar constantemente el rendimiento previsto para el cual fue diseñado el producto. (ICHQ8 2010: 14)

El control de estrategia mencionado en la ICHQ8 hace referencia a un conjunto planificado de controles que garantizan un buen rendimiento del proceso y calidad de un producto farmacéutico. Los controles pueden incluir parámetros, atributos relacionados con la sustancia de un fármaco, instalaciones, equipo de operación, especificaciones del producto, métodos asociados para el monitoreo de parámetros, los cuales al tener variabilidad tienen un impacto crítico en el atributo de calidad y por lo tanto deben ser controlados. (ICHQ8 2010: 20)

### **C. CICLO DE VIDA Y VIDA ÚTIL DE UN PRODUCTO FARMACÉUTICO.**

El ciclo de vida del producto proyecta el proceso de comercialización y el comportamiento en el mercado que tendrá un producto a lo largo del tiempo en el que éste se comercializará. (García 2011:10)

El ciclo de vida de un producto consta de las siguientes etapas:

*1. El desarrollo e introducción del producto:* se inicia con la ejecución y perfeccionamiento del diseño de un producto y el proceso de fabricación del mismo (etapas de pre-formulación y formulación). En esta etapa el fin primordial es garantizar un producto de calidad, por medio de la ejecución de estudios que evalúen los parámetros en los cuales se respalda un producto que cumple con los requisitos establecidos de calidad como de seguridad y eficacia. (García 2011:10)

En esta fase no hay ventas de productos, por lo tanto no hay ganancias lucrativas. Esta etapa es seguida por la introducción, la cual es la incorporación del producto al mercado, existe un lento crecimiento de ventas. En esta etapa no hay

utilidades debido a los elevados gastos de la introducción del producto. (García 2011:10)

2. *El crecimiento*: sucede cuando el producto logra incorporarse al mercado y genera un aumento de utilidades a la empresa. En esta etapa juega un papel importante la transferencia tecnológica, la cual tiene como objetivo la transferencia de conocimiento del producto y el proceso entre el desarrollo y fabricación; constituye la base para el proceso de fabricación, la estrategia de control, el enfoque de la validación del proceso y la mejora continua. (García 2011:10)

3. *La madurez o producción comercial*: ocurre cuando el producto ha sido aceptado por una gran parte de consumidores y la demanda de compra mantiene un equilibrio o empieza a disminuir. (García 2011:10)

4. *La declinación*: es la etapa donde la demanda del producto disminuye. Para la discontinuación del producto, es necesario aplicar un enfoque predefinido para gestionar las actividades tales como: la retención de la documentación, muestras y la evaluación constante de los productos (reclamaciones y estabilidad) y la notificación de conformidad con los requisitos reglamentarios. (García 2011:10)

Durante el ciclo de vida se espera que el producto mantenga su **vida útil**; la cual se define como el intervalo de tiempo durante el cual se espera que un producto almacenado correctamente, satisfaga las especificaciones y características de calidad establecidas para su diseño. La vida útil se determina a través de estudios de estabilidad y sirve para establecer la fecha de expiración. (García 2011:10)

#### **D. DESCRIPCIÓN DE LOS PARÁMETROS EVALUADOS EN LAS ESPECIFICACIONES DE CALIDAD PARA MEDICAMENTOS.**

A continuación se describe el propósito o función de cada parámetro para evaluación de la calidad en un medicamento, los criterios de aceptación para cada parámetro descrito a continuación están definidos por las farmacopeas

internacionales, siendo las más influyentes: la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica (USP), Farmacopea Británica (BP) y Farmacopea Europea.

**1. Análisis de impurezas/partículas extrañas:** el análisis de impurezas es una prueba que tiene como fin evaluar el perfil de impurezas de un producto y se utiliza cuando una monografía individual así lo indica. Las partículas extrañas son impurezas insolubles que se encuentran en forma no intencional dentro de los envases primarios, deben cumplir con los límites establecidos por las farmacopeas internacionales. Ver USP 2012 capítulos generales: <466>, <467>, <788>, <789>.

**2. Capacidad de neutralización del ácido:** se efectúa para aquellos medicamentos destinados a controlar los efectos de la acidez gástrica. Para este tipo de ensayo se emplea el método de titulación. Ver USP 2012 capítulo general: <341>.

**3. Contenido de agua/humedad:** la prueba de determinación de contenido de agua se efectúa cuando la monografía individual del producto lo requiera, se emplea generalmente el equipo de Karl Fischer. Es una prueba básica en formas farmacéuticas sólidas, semisólidas y líquidas. Ver USP 2012 capítulo general: <921>.

**4. Contenido de alcohol:** se efectúa para determinar el cumplimiento con los límites de alcohol permitidos en la monografía individual de formas farmacéuticas líquidas que contienen alcohol. Es una prueba clave para medicamentos destinados a la población infantil. Ver USP 2012 capítulo general: <611>.

**5. Cuantificación e identificación de principio(s) activo(s):** las pruebas de identificación tienen el propósito de discriminar entre compuestos con estructuras estrechamente relacionadas de manera óptima; las pruebas de cuantificación determinan la cantidad presente de principio(s) activo(s) en una muestra, un dato de suma importancia para conocer la concentración de principio activo presente en un medicamento y establecer si se encuentra o no dentro del rango establecido en

las monografías de farmacopeas internacionales para cada principio activo. Este parámetro se evalúa por medio de instrumentación adecuada: cromatografía líquida de alta definición (HPLC), cromatografía de masas y/o gases, espectrofotometría infrarroja (IR), espectrofotometría ultravioleta-visible, titulación, entre otros. (ICHQ6A 2010:8)

**6. Densidad de líquidos:** la densidad es la relación de masa - volumen de una sustancia líquida, determinada por medio del empleo de un picnómetro. Es un factor determinante junto con la viscosidad en preparaciones farmacéuticas líquidas, dado que la variación de la misma causa la inestabilidad de la fórmula. (ICHQ6A 2010:8)

**7. Desintegración:** se efectúa para determinar el cumplimiento con los requisitos de desintegración establecidos en la monografía individual de formas farmacéuticas sólidas. La desintegración no implica la disolución completa de la unidad ni de su ingrediente activo. Se define como desintegración completa, al estado en el cual los residuos de la unidad, excepto la cubierta insoluble de una cápsula o los fragmentos del recubrimiento insoluble, que permanezcan en el tamiz del aparato de prueba o se adhieran a la superficie inferior del disco, constituyen una masa blanda sin un núcleo firme y palpable. Esta prueba es más apropiada cuando se demuestra que la desintegración es más exigente que la disolución, en determinado producto.

Proporciona información para apoyar la solidez de la formulación y el proceso de fabricación. Esta se lleva a cabo por medio del equipo: desintegrador de canastas. Ver USP 2012 capítulo general: <701>.

**8. Disolución:** es una especificación para las formas sólidas de dosificación oral, es utilizada para medir la liberación de la sustancia farmacológica del medicamento y por ende la biodisponibilidad, las condiciones de prueba y los criterios de aceptación varían según sea la forma farmacéutica analizada: tabletas simples, recubiertas, de liberación prolongada, de liberación inmediata, etc.

Generalmente se lleva a cabo empleando un disolutor de paletas o de canastas. Ver USP 2012 capítulo general: <711>.

**9. Dureza:** se efectúa para determinar el cumplimiento con los requisitos de dureza de formas farmacéuticas sólidas establecidos en la monografía individual de un medicamento. Es una especificación estrechamente relacionada con dos características indispensables en un producto farmacéutico sólido: desintegración y absorción, dado que si la dureza no se encuentra dentro del rango correcto no se llevan a cabo estos dos procesos mencionados. Ésta especificación es efectuada mediante el empleo de un durómetro y es una especificación de alto impacto en la calidad de un producto. (ICHQ6A 2010:13)

**10. Efectividad del agente antimicrobiano y límite microbiano:** un agente antimicrobiano se define como la sustancia con capacidad de inhibir o evitar el crecimiento de microorganismos en un sistema definido; tiene como fin mantener la calidad microbiológica del medicamento en todas las etapas de su vida útil. Su eficacia se evalúa por medio del análisis microbiológico de recuento microbiano de las unidades formadoras de colonias (UFC) el cual debe cumplir con el límite microbiano permitido. Es un indicador que refleja la aplicación y el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura. Ver USP 2012 capítulos generales: <51>, <81>, <341>.

**11. Endotoxinas bacterias y prueba de pirógenos:** se efectúan para formas farmacéuticas de administración parenteral, las endotoxinas son los productos tóxicos provenientes de bacterias que activan el sistema inmunológico humano al igual que los pirógenos que son agentes causantes de fiebre y reacciones del sistema inmune. Ambas pruebas deben cumplir con las especificaciones descritas en las farmacopeas internacionales. Ver USP 2012 capítulos generales: <85>, <151>.

**12. Ensayos organolépticos (aspecto):** los ensayos organolépticos tienen como finalidad la evaluación física de las características propias de un

medicamento, como lo son: el sabor, olor, textura, color, estado físico y cualquier otro aspecto referente a la apariencia del medicamento. Es una evaluación importante puesto que el aspecto físico de un medicamento debe mantenerse a lo largo de toda su vida útil sin ningún tipo de cambio. (ICHQ6A 2010:8)

**13. Esterilidad:** es un método que tiene como finalidad eliminar por completo toda forma de vida microscópica presente en un producto farmacéutico. Esta prueba se realiza para formas farmacéuticas de administración parenteral y debe cumplir con requisitos establecidos en la monografía individual con respecto a la prueba de esterilidad. Ver USP 2012 capítulo general: <71>.

**14. Facilidad de redispersión:** prueba que aplica para suspensiones inyectables u orales, que tienden a producir sedimentos durante su almacenamiento. El procedimiento de agitación mecánica o manual indicando el tiempo de redispersión, puede ser adecuado siempre que esté claramente definido. (ICHQ6A 2010:16)

**15. Facilidad de reconstitución:** prueba que aplica para suspensiones y emulsiones inyectables u orales, que tienden a producir sedimentos o fases durante su almacenamiento, evalúa la disposición de obtener el sistema reconstituido y homogéneo para su empleo. (ICHQ6A 2010:16)

**16. Friabilidad:** prueba que aplica para tabletas comprimidas y sin cubierta junto con la prueba de fuerza de ruptura, se efectúa para evaluar la resistencia física de tabletas comprimidas, para tener la certeza que resistirán cierto movimiento y fuerza de golpe durante el manejo, almacenamiento, etc; manteniendo su estructura física dentro de los límites establecidos. Ver USP 2012 capítulo general: <1216>.

**17. Hermeticidad del cierre:** es un parámetro de evaluación de desempeño para envase de empaque primario que garantiza el aislamiento completo del sistema con respecto al ambiente cuando éste se cierra por completo; al cumplir

con este parámetro se garantiza la inalterabilidad del contenido del empaque primario ya que se asegura la calidad del aire interior libre de contaminación. (ICHQ6A 2010:14)

**18. Metales pesados:** se efectúa para demostrar que el contenido de impurezas metálicas, no excede el límite de metales pesados especificado en la monografía individual correspondiente al porcentaje en peso de plomo en la sustancia en análisis. Ver USP 2012 capítulo general: <231>.

**19. Osmolaridad y osmolalidad:** la presión osmótica tiene una importancia fundamental en cualquier proceso biológico donde exista difusión de solutos o transferencia de líquidos a través de membranas semipermeables. La ósmosis es el paso a través de dichas membranas de un disolvente desde regiones de menor a mayor concentración para llegar a un equilibrio. Es muy importante conocer las presiones osmóticas para poder determinar si una solución parenteral es hipoosmótica, isoosmótica o hiperosmótica. La medición cuantitativa de la presión osmótica facilita la dilución requerida para producir una solución isoosmótica con respecto a la sangre. Ver USP 2012 capítulo general: <785>.

**20. pH:** se define el pH como el valor dado por un instrumento potenciométrico (medidor de pH) apropiado, adecuadamente normalizado. Las especificaciones para esta prueba están definidas en la monografía individual para principio activo o forma farmacéutica. Ver USP 2012 capítulo general: <791>.

**21. Punto de fusión:** el intervalo o temperatura de fusión de un sólido se define como los puntos de temperatura entre los cuales el sólido se funde completamente. Es una especificación básica en formas farmacéuticas semisólidas, principalmente para óvulos y supositorios. Ver USP 2012 capítulo general: <741>.

**22. Productos de degradación:** son sustancias que provienen de la descomposición de cualquiera de los componentes del producto. Los métodos de

análisis e identificación para este tipo de sustancias incluyen el empleo de: cromatografía, valoración por titulación y espectrometría. (Colombia 2012:7)

**23. Solventes/disolventes residuales:** se definen como sustancias químicas orgánicas volátiles, que se emplean o producen durante la fabricación de fármacos, excipientes o en la preparación de medicamentos; existen límites fijados y especificados para cada clase de disolventes según el método utilizado para su análisis. Ver USP 2012 capítulos generales: <467>, <1086>.

**24. Sustancias relacionadas:** son sustancias que tienen estructura similar a la del principio activo del medicamento. Estas sustancias pueden ser productos de degradación o subproductos de síntesis. Los métodos de análisis e identificación para este tipo de sustancias incluyen el empleo de: cromatografía, valoración por titulación y espectrometría. (Colombia 2012:7)

**25. Uniformidad de dosis:** toda forma farmacéutica debe tener un contenido de fármaco dentro de un intervalo estrecho alrededor de la cantidad declarada. Las unidades de dosificación se definen como formas farmacéuticas que contienen una única dosis de un fármaco en cada unidad posológica. Esta prueba incluye los ensayos para determinar la uniformidad de contenido y/o variación de peso, las cuales tienen como finalidad determinar si el contenido individual de dosis se encuentra dentro de los límites fijados, en otras palabras que cada dosis administrada sea homogénea. Ver USP 2012 capítulo general: <905>.

**26. Uniformidad y tamaño de partícula:** es un ensayo que está relacionado con las propiedades de disolución o redispersión/reconstitución, las características o límites de uniformidad y tamaño de partícula están determinados según sea la forma farmacéutica. Ver USP 2012 capítulos generales: <786>, <811>.

**27. Viscosidad:** es una propiedad estrechamente relacionada con la resistencia al flujo. Se define en términos de la fuerza necesaria para mover de manera continua una superficie plana sobre otra en condiciones constantes especificadas,

cuando el espacio entre ellas está ocupado por el líquido en cuestión. Esta propiedad es de gran importancia para preparaciones líquidas o semisólidas, puesto que brinda las propiedades reológicas necesarias para su estabilidad. Para su medición se emplea el viscosímetro. Ver USP 2012 capítulo general: <911>.

**28. Volumen de entrega:** prueba que está diseñada para garantizar que las preparaciones líquidas entreguen el volumen declarado en la etiqueta. Ver USP 2012 capítulo general: <698>.

## **IV. MARCO METODOLÓGICO**

### **A. Objetivos.**

#### **1. Objetivos generales.**

- Generar información actualizada referente a las especificaciones que utilizan como criterio de aceptación para productos farmacéuticos en los laboratorios autorizados de medicamentos en Guatemala.
- Elaborar un instructivo organizado por forma farmacéutica y por país; que incluya todas las especificaciones normalizadas consideradas para el desarrollo de un producto farmacéutico para cumplir con los requisitos regulatorios de los países de Centroamérica y República Dominicana, para facilitar el proceso de registro y comercialización de productos farmacéuticos en dichos países.

#### **2. Objetivos específicos.**

- Identificar los productos farmacéuticos con mayor demanda de exportación a los países de Centroamérica y República Dominicana.
- Determinar si los laboratorios farmacéuticos autorizados en Guatemala, cumplen con la evaluación de las especificaciones normalizadas para cada uno de los productos farmacéuticos que desarrollan y manufacturan.
- Conocer el interés por parte de los laboratorios farmacéuticos guatemaltecos, en la elaboración de un instructivo que facilite el desarrollo, registro y comercialización de un medicamento en los países de Centroamérica y República Dominicana.

## **B. Población y muestra.**

### 1. Población.

Laboratorios fabricantes de productos farmacéuticos autorizados por el Ministerio de Salud de Guatemala y que mantienen o buscan comercio exterior con los países de Centroamérica y República Dominicana.

### 2. Muestra.

Se escogió una muestra al azar de 26 laboratorios farmacéuticos, autorizados por el Ministerio de Salud de Guatemala que mantienen o buscan comercio de medicamentos en los países de Centroamérica y República Dominicana.

## **C. Procedimiento.**

Se efectuó una revisión bibliográfica para la recopilación y análisis de información necesaria; posteriormente se elaboró un cuestionario tipo encuesta, el cual fue validado y dirigido a laboratorios farmacéuticos autorizados por el Ministerio de Salud de Guatemala. Ver Anexo I, inciso A.

El cuestionario de evaluación fue diseñado con siete preguntas, con respuestas directas, semi-abiertas para facilitar su comprensión y evitar confusiones o dificultad para responderlo.

Para asegurar que las preguntas formuladas en el cuestionario no fuesen ambiguas, se efectuó una prueba piloto con el objetivo de validar el instrumento de evaluación y así depurar el cuestionario de preguntas no concordantes con los objetivos planteados en la investigación.

La encuesta fue diseñada para garantizar la confidencialidad de los datos aportados, para así obtener respuestas más confiables.

**D. Diseño de investigación.**

Se trabajó con un estudio no experimental descriptivo transversal. Es catalogado de esta forma dado que no se manipularon variables, los datos se recolectaron en un tiempo determinado y no se continuará con el estudio a través de los años.

**E. Análisis estadístico.**

Los resultados se presentan mediante estadística descriptiva, por medio de porcentajes, los cuales son presentados en cuadros y gráficas para su análisis y discusión.

## **V. MARCO OPERATIVO**

### **A. Recopilación y tratamiento de datos.**

Los datos se obtuvieron a través de la evaluación tipo encuesta, el cual fue dirigido a los laboratorios nacionales que manufacturan productos farmacéuticos y mantienen o buscan comercio en el exterior, con los países de Centroamérica y República Dominicana.

#### **Tratamiento de datos.**

- Análisis de datos por medio de estadística descriptiva.
- Presentación de datos recolectados, a través de porcentajes.
- Elaboración de gráficas y cuadros.

### **B. Recursos (o medios).**

#### 1. Recursos Humanos.

Autora: Laura Beatriz Herrera Letona

Asesor: Lic. Avser Iván Alarcón Estévez

Asesor estadístico: Ing. Estuardo Antonio Sandoval

#### 2. Recursos Materiales.

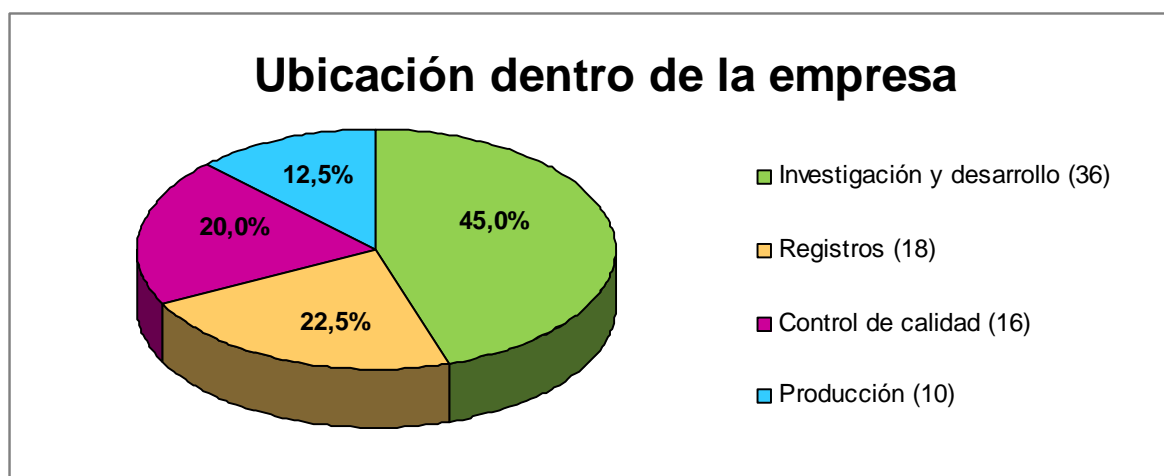
- a. Computadora
- b. Impresora
- c. Internet
- d. Fotocopiadora
- e. Materiales de oficina

## VI. RESULTADOS

El cuestionario de evaluación que se utilizó para la obtención de datos en esta investigación tuvo por objeto generar información actualizada referente a las especificaciones que se utilizan como criterio de aceptación para productos farmacéuticos en los laboratorios autorizados de medicamentos en Guatemala que mantienen o buscan comercio en el exterior con los países de Centroamérica y República Dominicana.; también tuvo como objetivo conocer el interés por parte de los mismos en el desarrollo de un instructivo que facilite el proceso de registro y comercialización de medicamentos en los países mencionados anteriormente.

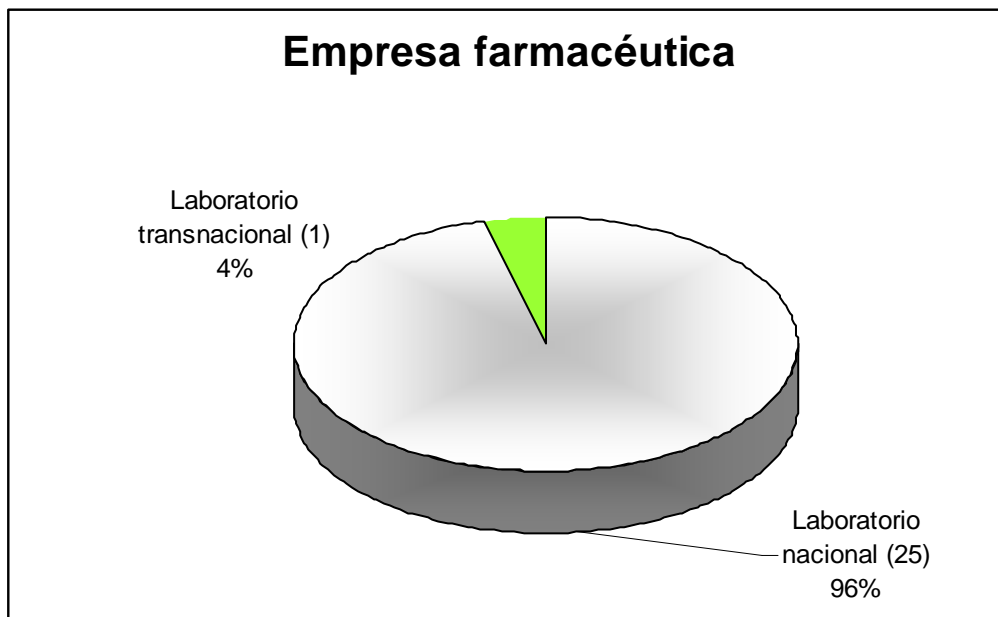
A continuación se presentan una serie de cuadros y gráficas que muestran los resultados obtenidos en cada una de las preguntas de la encuesta, la cual se llevo a cabo durante el mes de septiembre del año 2012 con una muestra de 26 laboratorios escogidos al azar. Un total de 80 profesionales de la industria farmacéutica respondieron el cuestionario.

**GRÁFICA # 1**



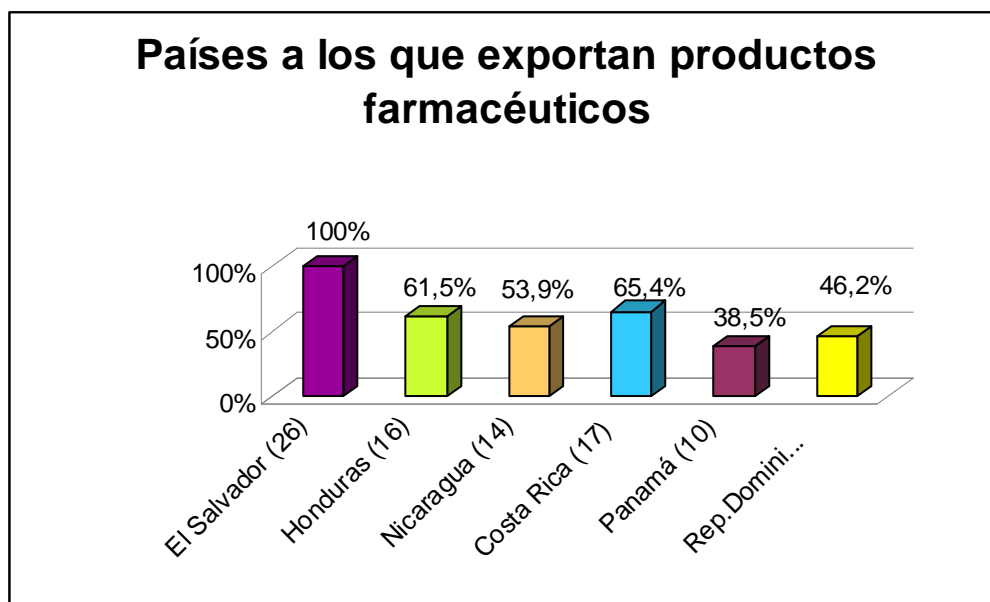
\* La cantidad total de profesionales que respondieron la encuesta fue de 80, el número indicando dentro del paréntesis corresponde a la cantidad de personas que respondieron a cada una de las opciones de respuesta.

GRÁFICA # 2



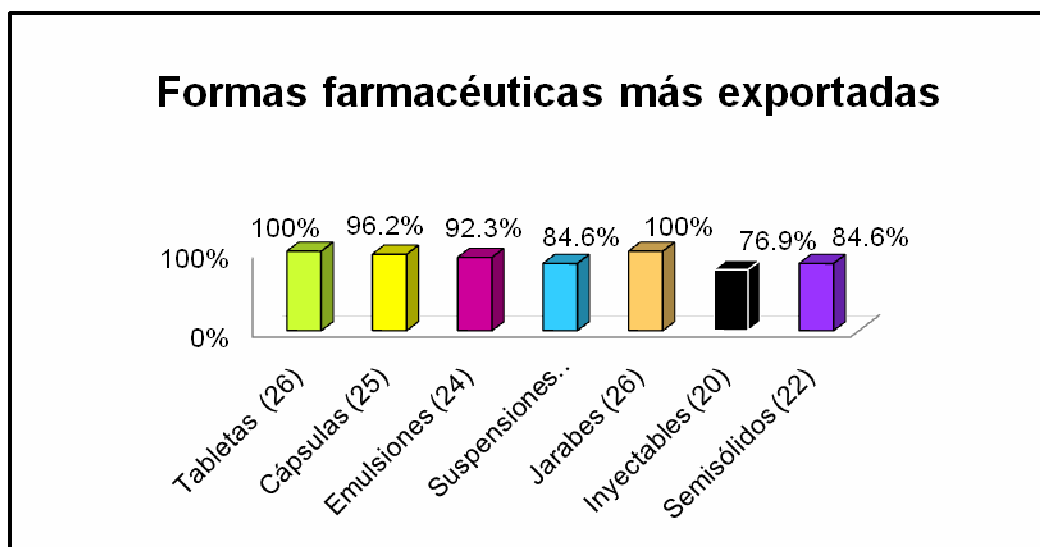
\* El número indicando dentro del paréntesis corresponde a la cantidad de laboratorios que marcaron dicha opción de respuesta. Una muestra al azar de 26 laboratorios participaron en esta investigación.

GRÁFICA # 3



\* El número indicando dentro del paréntesis corresponde a la cantidad de laboratorios que marcaron dicha opción de respuesta.

## GRÁFICA # 4



\* El número indicando dentro del paréntesis corresponde a la cantidad de laboratorios que marcaron dicha opción de respuesta.

Para conocer cuáles especificaciones de calidad normalizadas emplean como criterio de evaluación y aceptación para cada forma farmacéutica que manufactura los laboratorios, se generalizó en cuatro grandes categorías: sólidos orales, líquidos orales, líquidos inyectables y semisólidos, para cada categoría se generó una lista de las especificaciones exigidas por las entidades regulatorias en los países de Centroamérica y República Dominicana; también se incluyeron algunas especificaciones sugeridas por las farmacopeas vigentes internacionales y la guía ICH Q6.

Enunciado de la pregunta #5 del cuestionario: para las siguientes formas farmacéuticas; indicar cuáles de las siguientes especificaciones tienen como requisito en el laboratorio farmacéutico donde elabora, como un criterio de aceptación para los productos que manufactura.

**CUADRO # 1****Sólidos orales:**

<b>Especificaciones</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>Cuando aplique</b>
Características organolépticas	85,0%	15%	0%
Friabilidad	100%	0%	0%
Desintegración	100%	0%	0%
Disolución	100%	0%	0%
Humedad	96,3%	3,8%	0%
Hermeticidad al cierre (empaquete primario)	100%	0%	0%
Productos de degradación	76,3%	20%	4%
Promedio y variación de peso	100%	0%	0%
Uniformidad de dosificación	100%	0%	0%
Valoraciones cuantitativas	100%	0%	0%
Análisis cuantitativos	100%	0%	0%
Dimensiones	100%	0%	0%
Dureza	91,3%	8,8%	0%
Metales pesados	81,3%	18,8%	0%
Solventes residuales	62,5%	31,3%	6%
Impurezas	61,3%	35%	4%
Sustancias relacionadas	52,5%	37,5%	10%

**CUADRO # 2****Líquidos orales:**

<b>Especificaciones</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>Cuando aplique</b>
Características organolépticas	100%	0,0%	0%
Densidad	100%	0,0%	0%
Limpidez	100%	0,0%	0%
Partículas extrañas	100%	0,0%	0%
pH	100%	0,0%	0%
Viscosidad	87,5%	10,0%	2,5%
Productos de degradación	75,0%	11,3%	13,8%
Volumen de entrega	100%	0,0%	0%
Uniformidad de dosificación	85,0%	5,0%	10,0%
Valoraciones cuantitativas	100%	0,0%	0%
Contenido de alcohol	90,0%	3,8%	6,3%
Redispersión	81,3%	7,5%	11,3%
Velocidad de sedimentación	83,8%	11,3%	5,0%
Metales pesados	72,5%	22,5%	5,0%
Pruebas de eficacia antimicrobiana	87,5%	7,5%	5,0%
Impurezas	56,3%	26,3%	17,5%
Sustancias relacionadas	60,0%	2,5%	37,5%

**CUADRO # 3****Inyectables líquidos:**

<b>Especificaciones</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>Cuando aplique</b>
Redispersión	83,8%	3,8%	12,5%
Hermeticidad al cierre (empaquete primario)	100%	0%	0%
Partículas extrañas	100%	0%	0%
pH	100%	0%	0%
Osmoralidad	62,5%	27,5%	10,0%
Productos de degradación	56,3%	36,3%	7,5%
Uniformidad de dosificación	96,3%	2,5%	1,3%
Valoraciones cuantitativas	100%	0%	0%
Volumen de entrega	96,3%	0%	3,8%
Capacidad neutralizante del ácido	90,0%	7,5%	2,5%
Viscosidad	85,0%	12,5%	2,5%
Esterilidad	96,3%	3,8%	0%
Pirógenos	92,5%	7,5%	0%
Endotoxinas	100%	0%	0%
Sustancias relacionadas	87,5%	0%	12,5%
Pruebas de eficacia antimicrobianas	90,0%	6,3%	3,8%
Impurezas	85,0%	15,0%	0%

**CUADRO # 4****Semisólidos:**

<b>Especificaciones</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>Cuando aplique</b>
Características organolépticas	93,8%	6,3%	0%
Hermeticidad al cierre (empaquete primario)	96,3%	3,8%	0%
pH	86,3%	13,8%	0%
Productos de degradación	83,8%	16,3%	0%
Uniformidad de dosificación	80,0%	12,5%	7,5%
Valoraciones cuantitativas	100%	0%	0%
Peso y variación de peso	100%	0%	0%
Densidad	96,3%	0%	3,8%
Viscosidad	63,8%	23,8%	12,5%
Homogeneidad	100%	0%	0%
Extensibilidad	68,8%	27,5%	3,8%
Esterilidad	66,3%	18,8%	15,0%
Pruebas de eficacia antimicrobiana	82,5%	0%	17,5%
Sustancias relacionadas	85,0%	11,3%	3,8%
Metales pesados	66,3%	18,8%	15,0%

**CUADRO #5**

Empleo de métodos normalizados para realizar los análisis fisicoquímicos en productos farmacéuticos:

<b>Sí</b>	<b>No</b>
100%	0%

**CUADRO #6**

Métodos normalizados utilizados para realizar los análisis fisicoquímicos en productos farmacéuticos:

<b>USP</b>	<b>RTCA</b>	<b>USP-RTCA</b>	<b>BP</b>
38,46%	30,77%	23,08%	7,69%

**CUADRO # 7**

¿Cree usted que sería de ayuda la creación de un instructivo de especificaciones normalizadas para el desarrollo de un producto farmacéutico para cumplir con los requisitos regulatorios de Centroamérica y República Dominicana?

<b>Opinión</b>	<b>No. de personas encuestadas</b>	<b>Cantidad en %</b>
Totalmente de acuerdo	45	56%
De acuerdo	25	31%
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	10	13%
En desacuerdo	0	0%
Totalmente en desacuerdo	0	0%

## VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El cuestionario fue dirigido a las áreas de producción, control de calidad, registros e investigación y desarrollo; el porcentaje más alto de participación lo obtuvo el área de investigación y desarrollo; el 45% de los participantes del estudio indicaron pertenecer al área de investigación y desarrollo (ver Gráfica #1). Lo anterior permite comprender que el instructivo que se elaboró en la presente investigación será de beneficio para guiar al profesional farmacéutico en el desarrollo de un producto; lo cual es favorable dado que el instructivo será de beneficio principalmente en esta área para que desde el inicio del desarrollo de un producto farmacéutico se tome en cuenta las especificaciones normalizadas de evaluación que debe cumplir, según el país donde se quiera registrar y comercializar el producto.

La investigación incluyó un total de 26 laboratorios guatemaltecos escogidos al azar y autorizados por el Ministerio de Salud de Guatemala, 25 de los cuales indicaron ser laboratorios nacionales y solamente uno es laboratorio transnacional (ver Gráfica #2). Guatemala es un país que comparado con otros países de la región no otorga muchas facilidades para la implementación de empresas, además la mano de obra en este país es más costosa comparado con otros y esto no favorece el interés comercial para compañías grandes como lo son los laboratorios transnacionales, que buscan una rentabilidad y ganancia bastante grandes.

La Gráfica #3 permite visualizar los países centroamericanos con los cuales los laboratorios incluidos en el estudio establecen relaciones comerciales, se puede observar que Panamá fue de los países con menor relación de comercio. Lo anterior, puede deberse a que la obtención de un registro sanitario para un producto farmacéutico y para poder ser comercializado en dicho país conlleva mayor número de requisitos de calidad que debe cumplir un producto farmacéutico comparado con los demás países de Centroamérica y con República

Dominicana, lo cual repercute en costos y tiempo; así mismo la distancia geográfica incrementa costos en aduanas.

En relación a las formas farmacéuticas con mayor demanda de fabricación (ver Gráfica #4), las formas farmacéuticas sólidas y líquidas no estériles obtuvieron un porcentaje alto de manufactura, seguidos por las formas farmacéuticas semisólidas; los productos inyectables fueron los de menor porcentaje de fabricación, probablemente porque se requiere de instalaciones, procedimientos y controles de calidad más estrictos para poder garantizar la esterilidad de sus productos. Lo anterior puede interpretarse como una oportunidad de mercado para laboratorios farmacéuticos que deseen maquilar productos inyectables, puesto que la competencia es poca en comparación a otros productos.

En relación a cuáles especificaciones de calidad normalizadas emplean como criterio de evaluación y aceptación para cada forma farmacéutica que manufactura los laboratorios (ver Cuadros 1- 4), en las categorías de sólidos orales, líquidos orales y semisólidos no todas las especificaciones de calidad enlistadas fueron seleccionadas, sin embargo es importante indicar que según los requisitos de calidad de las entidades regulatorias de los países de Centroamérica y República Dominicana todas las especificaciones enlistadas en la encuesta son exigidas para estos tipos de productos farmacéuticos.

Para la categoría de líquidos inyectables, en la cual entran: soluciones, suspensiones y polvos para reconstitución de administración parenteral, también no fueron seleccionadas todas las especificaciones de calidad; un dato importante es que la utilización de las especificaciones de esterilidad, pirógenos, productos de degradación e impurezas, cuatro ensayos críticos con los que deben cumplir al 100% los productos farmacéuticos inyectables indicado claramente por las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), guías y reglamentos de reconocimiento internacional (ICH y RTCA) como también por farmacopeas internacionales (USP por ejemplo) son considerados como una opción para su empleo.

Con base en las respuestas obtenidas en la encuesta, es importante hacer énfasis en que es necesario fortalecer ciertas debilidades en cuanto al

conocimiento, desarrollo, implementación y aplicación de todas las especificaciones de calidad a evaluar en cada forma farmacéutica correspondiente, prueba de ello es el porcentaje alto de respuestas obtenidas en el empleo de la especificación de la capacidad neutralizante del ácido para productos inyectables, especificación que no aplica en esta categoría (ver Cuadro #3).

Una posibilidad por la cual existe debilidad en este aspecto, es la ausencia de una homogenización de especificaciones de calidad en Guatemala referente a productos farmacéuticos, esta homogenización puede llevarse a cabo por sectores iniciando por ejemplo por el CA4 y posteriormente incluir todos los países que tienen TLC con Guatemala. Esto puede lograrse a través de convocatorias a reuniones con representantes de la cámara de comercio de Guatemala, por parte del sector industrial farmacéutico.

En general, una razón por la cual los laboratorios farmacéuticos no efectúan a totalidad las evaluaciones de especificaciones para calidad enlistadas en cada categoría de forma farmacéutica presentada, es debido a la falta de recursos suficientes para llevarlos a cabo; porque requieren el uso de equipos sofisticados o bien el empleo de reactivos y estándares costosos, entre ellos entran las especificaciones de análisis para impurezas, solventes residuales, sustancias relacionadas, productos de degradación, contenido de alcohol, entre otras; las cuales precisamente fueron las especificaciones de calidad con un porcentaje menor de empleo. Una posible solución a este problema sería la implantación de laboratorios acreditados y destinados únicamente a efectuar los análisis fisicoquímicos y biológicos con métodos normalizados especificados para la estabilidad de productos farmacéuticos y que cuenten con todos los requisitos y recursos necesarios para llevar a cabo correctamente estos métodos; esto incluye instalaciones apropiadas, equipos sofisticados para análisis (cromatógrafos, espectrofotómetros, etc), reactivos grado USP, etc.

Referente a la utilización de métodos normalizados para análisis de productos farmacéuticos que manufacturan los laboratorios encuestados (ver Cuadro #5), todos los laboratorios afirmaron emplearlos; la mayor parte indicaron que The United States Pharmacopeia (USP) es la referencia más empleada

conjuntamente con el RTCA para efectuar métodos normalizados de análisis en los laboratorios guatemaltecos ( ver Cuadro #6).

Es importante mencionar que el RTCA no cuenta con métodos normalizados elaborados, solo hace referencia al uso de los mismos y sugiere el uso de las farmacopeas internacionales vigentes, por lo tanto no debe considerarse como un compendio de métodos normalizados.

Por último, referente a la opinión que tienen los profesionales que participaron en la encuesta en cuanto a la creación de un instructivo de especificaciones normalizadas para el desarrollo de un producto farmacéutico para cumplir con los requisitos regulatorios de Centroamérica y República Dominicana (ver Cuadro #7), existe interés por parte de los profesionales que trabajan en la industria farmacéutica en la creación de este tipo de instructivo puesto que lo consideran como una herramienta de beneficio y ayuda.

## VIII.CONCLUSIONES

- Los productos farmacéuticos con mayor índice de manufactura para la exportación a los países de Centroamérica y República Dominicana son las formas farmacéuticas orales seguido por los semisólidos; esto debido a que son productos que no requieren recursos muy sofisticados o costosos comparado con los recursos para la manufactura y análisis de productos estériles inyectables.
- El Salvador es el país con el cual los laboratorios guatemaltecos encuestados, indicaron mantener una mayor relación de comercio; Panamá fue el país con el cual se mantiene menor relación, esto debido posiblemente al nivel de exigencia superior por parte de las entidades regulatorias de Panamá en cuanto al cumplimiento de especificaciones de calidad para la aprobación, registro y comercialización de productos farmacéuticos, comparado con los demás países de Centroamérica y con República Dominicana.
- Todos los laboratorios encuestados indicaron emplear especificaciones normalizadas para realizar los métodos de análisis fisicoquímicos y microbiológicos para cada uno de los productos farmacéuticos que desarrollan y manufacturan; siendo la farmacopea estadounidense la más utilizada como referencia por los laboratorios farmacéuticos guatemaltecos, sin embargo existe confusión en considerar el RTCA como un compendio de métodos normalizados equivalente a las farmacopeas.
- Las especificaciones de calidad con menor índice de evaluación para productos farmacéuticos, son las que requieren el empleo de equipo y recursos costosos que no todos los laboratorios farmacéuticos pueden cubrir; tales como el análisis para impurezas, sustancias relacionadas, productos de degradación, metales pesados, solventes residuales y contenido de alcohol.

- Los resultados obtenidos en la encuesta reflejaron que actualmente existe una no uniformidad de aplicación de todas las especificaciones de calidad a evaluar en productos farmacéuticos ya sea por razones de ausencia de conocimiento, falta de recursos necesarios o bien la combinación de ambas.

Por ello es importante que exista una referencia en la cual se recopile este tipo de información, como lo hace el instructivo de especificaciones normalizadas para así lograr el desarrollo y comercialización de un producto farmacéutico en Centroamérica y República Dominicana (ver anexo B). Cabe mencionar que un 87% de profesionales farmacéuticos indicaron estar de acuerdo en la creación de este instructivo puesto que lo ven como una herramienta de beneficio y ayuda.

## IX. RECOMENDACIONES

- Sería de beneficio para la industria farmacéutica nacional que el Ministerio de Salud Pública de Guatemala, elabore un compendio de referencia actualizado de todos los métodos normalizados requeridos para el análisis de calidad en medicamentos.
- Se recomienda que los laboratorios externos acreditados para realizar análisis de calidad en productos farmacéuticos, implementen métodos normalizados basados en las farmacopeas internacionales, por ejemplo la USP, para efectuar análisis que requieran equipos o recursos costosos tales como cromatógrafos de gases/masas, espectrofotometría atómica, HPLC, entre otros; y que son necesarios para la evaluación de las especificaciones de calidad requeridas por el RTCA y sugeridas por las ICH como también por las farmacopeas internacionales.
- Se recomienda organizar e implementar en Guatemala el curso taller de especificaciones normalizadas para la evaluación de la calidad en productos farmacéuticos, basado en las guías ICH, en el RTCA y demás normas técnicas exigidas para la autorización de registros sanitarios para medicamentos en los países de Centroamérica, República Dominicana e incluso algún otro país o países de interés comercial.
- Se recomienda iniciar una propuesta de homogenización de todas las especificaciones normalizadas para la evaluación de la calidad en productos farmacéuticos, a través del colegio de profesionales farmacéuticos para que organicen reuniones ante las entidades regulatorias, de esta forma se lograría incrementar y beneficiar el comercio extranjero; podría realizarse por sectores iniciando por ejemplo a través de la CA4, posteriormente incluyendo los países con los cuales Guatemala tiene el TLC.
- Por último, se recomienda ampliar este instructivo, incluyendo información de las formas farmacéuticas no incluidas, tales como: espumas, inhaladores, parches, entre otros; como también incluir algún otro país o países que sean de interés para el comercio extranjero guatemalteco.

## X. BIBLIOGRAFÍA

1. Ávila, Maria Luisa; Arias, Oscar. 2010. *Reglamento Técnico sobre Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica; Productos Farmacéuticos y Medicamentos de uso Humano*. Costa Rica. 6 págs.
2. Colombia.2002.Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. *Manual de normas técnicas de calidad. Guía técnica de análisis*. República de Colombia, Ministerio de Salud. 37 págs.
3. Estados Unidos. 2001. Food and Drug Administration (FDA). Q7A Good Manufacturing Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients. Guidance for Industry. 58 págs.
4. García, Giovanna. 2011. *Gestión del desarrollo farmacéutico*. Grupo Corporativo Terra Farma S.A de Centroamérica. 68 págs.
5. ICH Q10. 2009. *Sistema de Calidad Farmacéutico*. 21 págs.
6. ICH Q6A. 2009. *Especificaciones en procedimientos de ensayo y criterios de aceptación para las sustancias y de nuevos fármacos*. 32 págs.
7. ICH Q8. 2009. *Desarrollo Farmacéutica*. 28 págs.
8. Londoño, Olga; Rozo, Daissy. 2007. *Documentación de los procedimientos operativos estándar e instructivos de laboratorio de virología*. Tesis de la Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia. 100 págs.

9. Ortiz, M. 1996. *Evaluación de los requisitos para el registro de productos farmacéuticos en Centro America, Panamá y República Dominicana*. Tesis Universidad del Valle de Guatemala. Guatemala. 70 págs.
10. Panamá, 2009. *Decreto ejecutivo No.197*. Ministerio de Salud de Panamá. 8 págs.
11. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04:10. 2010. *Productos farmacéuticos. Estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano*. Anexo de la resolución No. 256-2010 COMIECO-LIX. 15 págs.
12. República Dominicana. 2000. Secretaría de Estado de Salud Pública y Asistencia Social.
13. The British Pharmacopoeia (BP) 2012. British Pharmacopoeia Commission.
14. Toledo, B. 2008. *Formas farmacéuticas y vías de administración*. Madrid, España. Editorial Torre Fuerte. 25 págs.
15. United States Pharmacopeia. 2012. NF 34. (USP34) Estados Unidos.
16. Vilumara, A. 2011. *Armonización y estandarización. Buenas prácticas de laboratorio (BPL)*, Capítulo 25. Barcelona, España. Unidad de Garantía de Calidad, Laboratorios Dr. Esteve, S.A. 14 págs.

# I. ANEXOS

## A. INSTRUMENTO DE EVALUACIÓN

### ENCUESTA PARA LABORATORIOS FARMACEÚTICOS



Se solicita su colaboración para responder la encuesta que se le presenta a continuación; el cuál le llevará unos pocos minutos, sus respuestas serán confidenciales y anónimas.  
Muchas gracias por su colaboración.

**Instrucciones:** lea cuidadosamente las preguntas y responda en el espacio indicado.

1. Ubicación/puesto dentro de la empresa:

\_\_\_\_\_

2. Empresa farmacéutica:

Nacional: \_\_\_\_\_ Transnacional: \_\_\_\_\_

3. Indique con una "X" en la casilla correspondiente, los países a los cuales exporta productos farmacéuticos:

El Salvador: \_\_\_\_\_ Honduras: \_\_\_\_\_ Nicaragua: \_\_\_\_\_

Costa Rica: \_\_\_\_\_ Nicaragua: \_\_\_\_\_ Panamá: \_\_\_\_\_

República Dominicana: \_\_\_\_\_

4. Indique con una "X" las formas farmacéuticas, que exporta la empresa:

Tabletas: \_\_\_\_\_ Emulsiones: \_\_\_\_\_ Jarabes: \_\_\_\_\_ Suspensiones: \_\_\_\_\_

Cápsulas: \_\_\_\_\_ Semisólidos: \_\_\_\_\_ Inyectables: \_\_\_\_\_ Otro: \_\_\_\_\_

5. Para las siguientes formas farmacéuticas; indique con una "X" cuáles de las siguientes especificaciones tienen como requisito en el laboratorio farmacéutico donde elabora, como un criterio de aceptación para los productos que manufactura.

**A. Sólidos orales:**

<b>Especificaciones</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>
Características organolépticas		
Friabilidad		
Desintegración		
Disolución		
Humedad		
Hermeticidad al cierre (empaquete primario)		
Productos de degradación		
Promedio y variación de peso		
Uniformidad de dosificación		
Valoraciones cuantitativas		
Análisis cuantitativos		
Dimensiones		
Dureza		
Metales pesados		
Solventes residuales		
Impurezas		
Sustancias relacionadas		

**B. Líquidos orales:**

<b>Especificaciones</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>
Características organolépticas		
Densidad		
Limpidez		
Partículas extrañas		
pH		
Viscosidad		
Productos de degradación		
Volumen de entrega		
Uniformidad de dosificación		
Valoraciones cuantitativas		
Contenido de alcohol		
Redispersión		
Velocidad de sedimentación		
Metales pesados		
Pruebas de eficacia antimicrobiana		
Impurezas		
Sustancias relacionadas		

**C. Inyectables líquidos:**

<b>Especificaciones</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>
Redispersión		
Hermeticidad al cierre (empaques primario)		
Partículas extrañas		
pH		
Osmolaridad		
Productos de degradación		
Uniformidad de dosificación		
Valoraciones cuantitativas		
Volumen de entrega		
Capacidad neutralizante del ácido		
Viscosidad		
Esterilidad		
Pirógenos		
Endotoxinas		
Sustancias relacionadas		
Pruebas de eficacia antimicrobianas		
Impurezas		

**D. Semisólidos:**

<b>Especificaciones</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>
Características organolépticas		
Hermeticidad al cierre (empaques primario)		
pH		
Productos de degradación		
Uniformidad de dosificación		
Valoraciones cuantitativas		
Peso y variación de peso		
Densidad		
Viscosidad		
Homogeneidad		
Extensibilidad		
Esterilidad		
Pruebas de eficacia antimicrobiana		
Sustancias relacionadas		
Metales pesados		

6. ¿Actualmente emplean métodos normalizados para realizar los análisis fisicoquímicos en los productos que elaboran?

Sí \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Si la respuesta anterior es afirmativa, especifique:

---

---

Si la respuesta anterior es negativa, explique brevemente:

---

---

7. ¿Cree usted que sería de ayuda la creación de un instructivo de especificaciones normalizadas para el desarrollo de un producto farmacéutico para cumplir con los requisitos regulatorios de Centroamérica y República Dominicana?

Totalmente de acuerdo:	
De acuerdo:	
Ni de acuerdo ni en desacuerdo:	
En desacuerdo:	
Totalmente en desacuerdo:	

**B. INSTRUCTIVO DE ESPECIFICACIONES NORMALIZADAS  
CONSIDERADAS PARA EL DESARROLLO DE UN PRODUCTO  
FARMACÉUTICO PARA CUMPLIR CON LOS REQUISITOS  
REGULATORIOS DE CENTROAMÉRICA Y REPÚBLICA  
DOMINICANA**

# ÍNDICE

Página.

<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>3</b>
<b>II. GLOSARIO.....</b>	<b>4</b>
<b>III. FORMAS FARMACEÚTICAS LÍQUIDAS ESTÉRILES Y NO ESTÉRILES</b>	
1. Ensayos fisicoquímicos requeridos para soluciones.....	6
2. Ensayos fisicoquímicos requeridos para suspensiones.....	7
3. Ensayos fisicoquímicos requeridos para emulsiones.....	8
4. Ensayos biológicos y otras especificaciones para formas farmacéuticas líquidas estériles (soluciones, suspensiones y emulsiones).....	9
5. Ensayos biológicos y otras especificaciones para formas farmacéuticas líquidas no estériles (soluciones, suspensiones y emulsiones).....	10
<b>IV. FORMAS FARMACEÚTICAS SÓLIDAS ESTÉRILES FORMAS FARMACEÚTICAS SÓLIDAS NO ESTÉRILES</b>	
6. Ensayos fisicoquímicos para polvos para reconstituir a solución ó suspensión.....	11
7. Ensayos biológicos y otras especificaciones para polvos para reconstituir a solución o suspensión.....	12

## **V. FORMAS FARMACEÚTICAS SÓLIDAS NO ESTÉRILES**

8. Ensayos fisicoquímicos para tabletas.....	13
9. Ensayos fisicoquímicos para cápsulas duras y blandas.....	14
10. Ensayos fisicoquímicos para polvos y granulados para reconstituir de uso oral tópico.....	15
11. Ensayos biológicos y otras especificaciones para formas farmacéuticas sólidas no estériles (tabletas, cápsulas y polvos para reconstitución de uso oral y tópico).....	16

## **VI. FORMAS FARMACEÚTICAS SEMISÓLIDAS NO ESTÉRILES**

11. Ensayos fisicoquímicos para óvulos y supositorios.....	17
12. Ensayos fisicoquímicos para geles, cremas y ungüentos (tópicos y oftalmológicos).....	18
13. Ensayos biológicos y otras especificaciones para óvulos, supositorios, geles, cremas y ungüentos (tópicos y oftalmológicos).....	19

## **VI. ESPECIFICACIONES DE CALIDAD PARA MEDICAMENTOS**

14. Métodos normalizados sugeridos para cada especificación a evaluar en medicamentos.....	20
---	----

# I. INTRODUCCIÓN

El presente instructivo tiene como objetivo principal facilitar el proceso de desarrollo, registro y comercialización de un medicamento, identificando desde el inicio del desarrollo de un producto farmacéutico todas las especificaciones de calidad con las que debe cumplir dependiendo del país al cual se quiera lanzar el producto.

El instructivo incluye las especificaciones normalizadas de evaluación de calidad exigidas en los países de Centroamérica y por parte del área del Caribe: República Dominicana, también toma en cuenta las especificaciones de calidad a evaluar según las guías ICH, RTCA y la farmacopea estadounidense para las formas farmacéuticas líquidas no estériles (soluciones, suspensiones y emulsiones), líquidas estériles (parenterales), sólidos (polvos para reconstitución de uso oral y tópico, tabletas, cápsulas de gelatina dura y cápsulas de gelatina blanda), semisólidos (óvulos, supositorios, geles, ungüentos y cremas). No incluye productos que requieren tecnología de manufactura más sofisticada, tales como: aerosoles, espumas, dispositivos transdérmicos, dispositivos osmóticos y parches; esto debido a que son productos muy especializados y menos comunes para manufacturar en la industria farmacéutica.

A continuación se presenta una serie de cuadros clasificados según forma farmacéutica y país, en los cuales se muestra las especificaciones de calidad normalizadas que emplean como requisito las entidades regulatorias en cada uno de los países de Centroamérica y República Dominicana para la aprobación, registro y comercialización de productos farmacéuticos. También hace sugerencia al uso de los métodos normalizados descritos en la farmacopea estadounidense (USP) para efectuar los análisis de calidad a evaluar.

## II. GLOSARIO

- **Cápsula:** forma farmacéutica sólida destinada a la administración oral, tiene una cubierta que puede ser dura o blanda, con forma y capacidad variable. Generalmente contiene una única dosis de un principio activo, las cubiertas de las cápsulas son de gelatina u otras sustancias. El contenido de las cápsulas puede ser de consistencia sólida, líquida o pastosa. (Toledo 2008: 3)
- **Crema:** forma farmacéutica multifásica constituida por una fase lipófila y una fase acuosa. (Toledo 2008: 3)
- **Emulsión:** sistema de dos fases que consta de dos líquidos parcialmente miscibles, uno de los cuales es dispersado en el otro en forma de glóbulos. (Toledo 2008: 5)
- **Endotoxinas:** toxinas termoestables contenidas en el interior del cuerpo bacteriano. (Colombia 2012:3)
- **Estéril:** estado en el cual existe una ausencia total de microorganismos. (Toledo 2008: 5)
- **Gel:** forma farmacéutica formada por líquidos gelificados con la ayuda de agentes gelificantes apropiados. (Toledo 2008: 6)
- **Jarabe:** preparación acuosa caracterizada por un sabor dulce y una consistencia viscosa. (Toledo 2008: 6)
- **Liofilizado:** la liofilización es un proceso que consiste en desecar un producto previamente congelado, lográndose la sublimación del hielo bajo vacío sin que en ningún momento aparezca el agua en su estado líquido. (Colombia 2012:4)
- **Normalizado:** establecimiento de normas que garantizan el acoplamiento y unificación de factores que tienen como fin la obtención de un mismo resultado con calidad y seguridad respaldable. (Colombia 2012:4)

- **Óvulo:** forma farmacéutica semisólida con un volumen y consistencia adaptada a la administración por vía vaginal. Contiene uno o más principios activos dispersados o disueltos en una base apropiada que puede ser soluble o dispersable en agua o bien, fundirse a la temperatura del cuerpo. (Toledo 2008: 10)
- **Pirógenos:** agentes causantes de fiebre. (Colombia 2012:3)
- **Producto de degradación:** sustancia que proviene de la descomposición de cualquiera de los componentes de un producto. (Colombia 2012:3)
- **Solución:** preparado farmacéutico disuelto en agua, para uso interno o externo. (Toledo 2008: 8)
- **Supositorio:** forma farmacéutica semisólida con forma, volumen y consistencia adaptada a la administración por vía rectal. Contiene uno o varios principios activos, dispersos o disueltos en una base adecuada, que pueden ser solubles o dispersables en agua o que pueden fundirse a la temperatura corporal. (Toledo 2008: 8)
- **Suspensión:** es un preparado líquido, de aspecto turbio o lechoso, constituido por la dispersión de un sólido en un vehículo acuoso. (Toledo 2008: 8)
- **Tableta:** forma farmacéutica sólida para administración oral, obtenida por compresión de polvos. (Toledo 2008: 7)
- **Ungüento:** forma farmacéutica para aplicación externa, cuya base es principalmente oleosa la cual contiene el agente farmacoterapéutico y los aditivos. (Toledo 2008: 12)
- **Validaciones:** proceso por el cual se establece evidencia documentada de un método de análisis que cumple con los parámetros analíticos para el cual ha sido desarrollado. (Colombia 2012:4)

## 1. FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS ESTÉRILES Y NO ESTÉRILES

### CUADRO #8

#### Ensayos fisicoquímicos requeridos para soluciones

Ensayos físicos y fisicoquímicos	Costa Rica	Panamá	Demás países de Centroamérica	República Dominicana	Sugerido por las farmacopeas vigentes y/o por la guía ICH Q6
Características organolépticas	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Densidad	-	Sí	-	Sí	✓
Contenido de alcohol	-	Sí (2)	-	-	✓
Hermeticidad al cierre (empaquete primario)	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Partículas extrañas	Sí	Sí	Sí (1)	Sí	✓
pH	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Viscosidad	-	Sí (4)	-	Sí	✓
Productos de degradación/ Sustancias relacionadas	Sí	Sí	Sí	-	✓
Pérdida de peso	Sí (3)	Sí (3)	Sí (3)	-	✓
Volumen de entrega	-	Sí	-	-	✓
Uniformidad de dosificación	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Valoraciones cuantitativas	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Análisis cuantitativos	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Osmoralidad (1)	-	-	-	-	✓

\*Nota:

1. Aplica únicamente para soluciones de administración parenteral.
2. Cuando aplique
3. Aplica cuando el envase es de plástico.
4. Únicamente para productos no estériles.

**CUADRO #9**  
**Ensayos fisicoquímicos requeridos para suspensiones**

<b>Ensayos físicos y fisicoquímicos</b>	<b>Costa Rica</b>	<b>Panamá</b>	<b>Demás países de Centroamérica</b>	<b>República Dominicana</b>	<b>Sugerido por las farmacopeas vigentes y/o por la guía ICH Q6</b>
Características organolépticas	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Densidad	-	Sí	-	Sí	✓
Uniformidad y tamaño de partículas	Sí	Sí	-	Sí	✓
Hermeticidad al cierre (empaquete primario)	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Partículas extrañas	Sí	Sí	Sí (1)	Sí	✓
pH	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Redispersión	Sí	Sí	Sí	-	✓
Velocidad de sedimentación	-	Sí	-	-	✓
Productos de degradación/ Sustancias relacionadas	Sí	Sí	Sí (2)	Sí	✓
Pérdida de peso	Sí (2)	Sí (2)	Sí (2)	-	✓
Volumen de entrega	-	Sí	-	Sí	✓
Uniformidad de dosificación	Sí	Sí	-	Sí	✓
Valoraciones cuantitativas	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Análisis cuantitativos	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Viscosidad	-	-	-	-	✓
Osmoralidad (1)	-	-	-	-	✓

\*Nota:

1. Aplica únicamente para soluciones de administración parenteral.
2. Aplica cuando el envase es de plástico.

### CUADRO #10

#### Ensayos fisicoquímicos requeridos para emulsiones

Ensayos físicos y fisicoquímicos	Costa Rica	Panamá	Demás países de Centroamérica	República Dominicana	Sugerido por las farmacopeas vigentes y/o por la guía ICH Q6
Características organolépticas	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Densidad	-	Sí	-	Sí	✓
Uniformidad y tamaño de partículas	-	Sí	-	Sí	✓
Hermeticidad al cierre (empaquete primario)	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Partículas extrañas	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
pH	-	Sí (1)	-	-	✓
Distribución del tamaño de glóbulos	-	Sí	-	-	✓
Velocidad de sedimentación	-	-	-	-	✓
Productos de degradación/ Sustancias relacionadas	-	Sí	Sí	Sí	✓
Pérdida de peso	Sí (2)	Sí (2)	Sí (2)	-	✓
Volumen de entrega	-	Sí	-	Sí	✓
Uniformidad de dosificación	Sí	Sí	-	Sí	✓
Valoraciones cuantitativas	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Análisis cuantitativos	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Viscosidad	-	-	-	Sí	✓

\*Nota:

1. Aplica únicamente para soluciones de administración parenteral.
2. Aplica cuando el envase es de plástico.

## CUADRO #11

**Ensayos biológicos y otras especificaciones para formas farmacéuticas líquidas estériles**

**(Soluciones, suspensiones y emulsiones)**

<b>Ensayos Biológicos</b>	<b>Costa Rica</b>	<b>Panamá</b>	<b>Demás países de Centroamérica</b>	<b>República Dominicana</b>	<b>Sugerido por las farmacopeas vigentes y/o por la guía ICH Q6</b>
Valoraciones microbiológicas	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Esterilidad	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Prueba de pirógenos	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Pruebas de eficacia antimicrobiana	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
<b>Otros ensayos</b>	<b>Costa Rica</b>	<b>Panamá</b>	<b>Demás países de Centroamérica</b>	<b>República Dominicana</b>	<b>Sugerido por las farmacopeas vigentes y/o por la guía ICH Q6</b>
Impurezas	-	Sí	-	-	✓
Metales pesados	-	Sí	-	-	✓
Disolventes residuales	-	Sí	-	-	✓

## CUADRO #12

**Ensayos biológicos y otras especificaciones para formas farmacéuticas líquidas  
no estériles**

**(Soluciones, suspensiones y emulsiones)**

<b>Ensayos Biológicos</b>	<b>Costa Rica</b>	<b>Panamá</b>	<b>Demás países de Centroamérica</b>	<b>República Dominicana</b>	<b>Sugerido por las farmacopeas vigentes y/o por la guía ICH Q6</b>
Valoraciones microbiológicas	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Pruebas de eficacia antimicrobiana	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
<b>Otros ensayos</b>	<b>Costa Rica</b>	<b>Panamá</b>	<b>Demás países de Centroamérica</b>	<b>República Dominicana</b>	<b>Sugerido por las farmacopeas vigentes y/o por la guía ICH Q6</b>
Impurezas	-	Sí	-	-	✓
Metales pesados	-	Sí	-	-	✓
Disolventes residuales	-	Sí	-	-	✓

## 2. FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS ESTÉRILES

### CUADRO #13

#### Ensayos fisicoquímicos para polvos para reconstituir a solución o suspensión

Ensayos físicos y fisicoquímicos	Costa Rica	Panamá	Demás países de Centroamérica	República Dominicana	Sugerido por las farmacopeas vigentes y/o por la guía ICH Q6
Características organolépticas antes y después de reconstituir	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Redispersión	-	Sí	Sí	-	✓
Uniformidad y tamaño de partículas	-	Sí	-	-	✓
Hermeticidad al cierre	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Partículas extrañas	-	Sí	Sí	Sí	✓
pH del producto reconstituido	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Desintegración	-	-	-	-	✓
Disolución	-	Sí	-	-	✓
Osmoralidad	-	-	-	-	✓
Productos de degradación	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Variación de peso	Sí	Sí	-	Sí	✓
Humedad	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Uniformidad de dosificación	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Valoraciones cuantitativas	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Análisis cuantitativos	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Volumen de reconstitución	-	Sí	-	Sí	✓
Viscosidad	-	-	-	Si	✓
Contenido de agua	-	Si	-	-	✓

CUADRO #14

**Ensayos biológicos y otras especificaciones para polvos para reconstituir a solución o suspensión.**

<b>Ensayos Biológicos</b>	<b>Costa Rica</b>	<b>Panamá</b>	<b>Demás países de Centroamérica</b>	<b>República Dominicana</b>	<b>Sugerido por las farmacopeas vigentes y/o por la guía ICH Q6</b>
Valoraciones microbiológicas	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Esterilidad	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Prueba de pirógenos	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Pruebas de eficacia antimicrobiana	Sí	Sí	-	Sí	✓
<b>Otros ensayos</b>	<b>Costa Rica</b>	<b>Panamá</b>	<b>Demás países de Centroamérica</b>	<b>República Dominicana</b>	<b>Sugerido por las farmacopeas vigentes y/o por la guía ICH Q6</b>
Impurezas*	-	Sí	-	Sí	✓
Metales pesados	-	Sí	-	-	✓
Disolventes residuales	-	Sí	-	-	✓

### 3. FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS NO ESTÉRILES

#### CUADRO #15

#### Ensayos fisicoquímicos para tabletas

Ensayos físicos y fisicoquímicos	Costa Rica	Panamá	Demás países de Centroamérica	República Dominicana	Sugerido por las farmacopeas vigentes y/o por la guía ICH Q6
Características organolépticas	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Dureza	-	Sí	-	-	✓
Friabilidad	-	Sí	-	-	✓
Desintegración	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Disolución	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
pH	-	Sí (1)	-	-	✓
Humedad	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Hermeticidad al cierre (empaquete primario)	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Productos de degradación / Sustancias relacionadas	Sí	Sí	Sí	-	✓
Peso promedio y variación de peso	-	Sí	-	-	✓
Uniformidad de contenido	-	Sí	Sí	Sí	✓
Uniformidad de dosificación	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Valoraciones cuantitativas	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Análisis cuantitativos	Sí	Sí	Sí	Sí	✓

\*Nota:

1. Únicamente para tabletas vaginales en dispersión acuosa

## CUADRO #16

## Ensayos fisicoquímicos para cápsulas duras y blandas

Ensayos físicos y fisicoquímicos	Costa Rica	Panamá	Demás países de Centroamérica	República Dominicana	Sugerido por las farmacopeas vigentes y/o por la guía ICH Q6
Características organolépticas	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Desintegración	-	Sí (3)	Sí (3)	-	✓
Disolución	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
pH	-	Sí (4)	Sí (4)	-	✓
Humedad	Sí	Sí (1)	Sí	Sí	✓
Hermeticidad al cierre (empaquete primario)	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Productos de degradación/ Sustancias relacionadas	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Peso promedio y variación de peso	-	Sí	-	Sí	✓
Uniformidad de dosificación	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Valoraciones cuantitativas	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Análisis cuantitativos	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Hermeticidad en cápsulas	-	Sí (2)	-	-	✓

\*Nota:

1. Únicamente para cápsulas duras
2. Únicamente para cápsulas blandas
3. Cuando la disolución no es requerida.
4. Cuando la cápsula sea de gelatina blanda y su contenido líquido acuoso.

## CUADRO #17

**Ensayos fisicoquímicos para polvos y granulados para reconstituir  
de uso oral tóxico**

<b>Ensayos físicos y fisicoquímicos</b>	<b>Costa Rica</b>	<b>Panamá</b>	<b>Demás países de Centroamérica</b>	<b>República Dominicana</b>	<b>Sugerido por las farmacopeas vigentes y/o por la guía ICH Q6</b>
Características organolépticas antes y después de reconstituir	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Redispersión	Sí (1)	Sí (1)	Sí (1)	Sí (1)	✓
Uniformidad y tamaño de partículas	-	Sí	-	Sí	✓
Hermeticidad al cierre (empaquete primario)	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
pH del producto final	Sí	Sí	Sí (1)	Sí	✓
Desintegración	-	-	-	-	✓
Disolución	-	Sí (2)	Sí	Sí	✓
Productos de degradación/ Sustancias relacionadas	Sí	Sí	Sí (1)	Sí	✓
Volumen del producto reconstituido	-	Sí (1)	Sí (1)	Sí (1)	✓
Humedad	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Uniformidad de dosificación	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Valoraciones cuantitativas	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Análisis cuantitativos	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Viscosidad	-	-	-	Sí	✓

\*Nota:

1. Únicamente para reconstitución de uso oral

2. Únicamente para reconstitución de uso tóxico

**CUADRO #18****Ensayos biológicos y otras especificaciones para formas farmacéuticas sólidas  
no estériles****(Tabletas, cápsulas y polvos para reconstitución de uso oral y tópico)**

<b>Ensayos Biológicos</b>	<b>Costa Rica</b>	<b>Panamá</b>	<b>Demás países de Centroamérica</b>	<b>República Dominicana</b>	<b>Sugerido por las farmacopeas vigentes y/o por la guía ICH Q6</b>
Valoraciones microbiológicas	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Pruebas de eficacia antimicrobiana	Sí	Sí	-	Sí	✓
<b>Otros ensayos</b>	<b>Costa Rica</b>	<b>Panamá</b>	<b>Demás países de Centroamérica</b>	<b>República Dominicana</b>	<b>Sugerido por las farmacopeas vigentes y/o por la guía ICH Q6</b>
Impurezas	-	Sí	-	-	✓
Metales pesados	-	Sí (1)	-	-	✓
Disolventes residuales	-	Sí (1)	-	-	✓

\*Nota:

1. Únicamente para reconstitución de uso oral.

#### 4. FORMAS FARMACÉUTICAS SEMISÓLIDAS NO ESTÉRILES

##### CUADRO #19

##### Ensayos fisicoquímicos para óvulos y supositorios

Ensayos físicos y fisicoquímicos	Costa Rica	Panamá	Demás países de Centroamérica	República Dominicana	Sugerido por las farmacopeas vigentes y/o por la guía ICH Q6
Características organolépticas	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Peso y variación de peso	Sí	Sí	Sí (3)	Sí	✓
Hermeticidad al cierre (empaquete primario)	Sí	Sí	-	Sí	✓
pH	Sí	-	Sí	-	✓
Viscosidad	Sí	Sí	Sí	-	✓
Homogeneidad	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Liberación de contenido*	-	-	-	-	✓
Osmolaridad (1)	-	-	-	-	✓
Productos de degradación/ Sustancias relacionadas	Sí	Sí	-	Sí	✓
Uniformidad y tamaño de partícula	-	Sí (1)	-	-	✓
Contenido de agua	-	Sí	Sí	-	✓
Uniformidad de contenido	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Extensibilidad	-	Sí (2)	Sí (2)	Sí (2)	✓
Valoraciones cuantitativas	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Análisis cuantitativos	Sí	Sí	Sí	Sí	✓

\*Nota:

1. Únicamente para productos oftalmológicos.
2. Únicamente para productos de aplicación tópica.
3. Aplica cuando el envase es de plástico.

## CUADRO #20

## Ensayos fisicoquímicos para geles, cremas y ungüentos

## (Tópicos y oftalmológicos)

Ensayos físicos y fisicoquímicos	Costa Rica	Panamá	Demás países de Centroamérica	República Dominicana	Sugerido por las farmacopeas vigentes y/o por la guía ICH Q6
Características organolépticas	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Peso y variación de peso	Sí	Sí	Sí (3)	Sí	✓
Hermeticidad al cierre (empaquete primario)	Sí	Sí	-	Sí	✓
pH	Sí	-	Sí	-	✓
Viscosidad	Sí	Sí	Sí	-	✓
Homogeneidad	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Liberación de contenido	-	-	-	-	✓
Osmolaridad (1)	-	-	-	-	✓
Productos de degradación/ Sustancias relacionadas	Sí	Sí	-	Sí	✓
Uniformidad y tamaño de partícula	-	Sí (1)	-	-	✓
Contenido de agua	-	Sí	Sí	-	✓
Uniformidad de contenido	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Extensibilidad	-	Sí (2)	Sí (2)	Sí (2)	✓
Valoraciones cuantitativas	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Análisis cuantitativos	Sí	Sí	Sí	Sí	✓

\*Nota:

1. Únicamente para productos oftalmológicos.
2. Únicamente para productos de aplicación tópica.
3. Aplica cuando el envase es de plástico.

## CUADRO #21

**Ensayos biológicos y otras especificaciones para óvulos, supositorios, geles,  
cremas y ungüentos (Tópicos y oftalmológicos)**

<b>Ensayos Biológicos</b>	<b>Costa Rica</b>	<b>Panamá</b>	<b>Demás países de Centroamérica</b>	<b>República Dominicana</b>	<b>Sugerido por las farmacopeas vigentes y/o por la guía ICH Q6</b>
Valoraciones microbiológicas	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
Esterilidad	Sí (1)	Sí (1)	Sí (1)	Sí (1)	✓
Pruebas de eficacia antimicrobiana	Sí	Sí	Sí	Sí	✓
<b>Otros ensayos</b>	<b>Costa Rica</b>	<b>Panamá</b>	<b>Demás países de Centroamérica</b>	<b>República Dominicana</b>	<b>Sugerido por las farmacopeas vigentes y/o por la guía ICH Q6</b>
Impurezas	-	-	-	-	✓
Metales pesados	-	Sí (1)	-	-	✓

\*Nota:

1. Únicamente para productos oftalmológicos.

## 5. ESPECIFICACIONES DE CALIDAD PARA MEDICAMENTOS

### CUADRO #22

#### Métodos normalizados sugeridos para cada especificación a evaluar en medicamentos

ESPECIFICACIÓN	MÉTODO NORMALIZADO SUGERIDO: CAPÍTULOS GENERALES DE LA USP 34
Análisis de impurezas/partículas extrañas	466, 467, 788,789.
Capacidad de neutralización del ácido	341
Contenido de agua/humedad	921
Contenido de alcohol	611
Cuantificación e identificación de principio(s) activo(s)	USP: Según monografía individual.
Densidad de líquidos*	
Desintegración	701
Disolución	711
Dureza*	
Efectividad del agente antimicrobiano	41, 81, 341
Endotoxinas bacterianas y prueba de pirógenos	85, 151.
Ensayos organolépticos (aspecto) *	
Esterilidad	71
Facilidad de redispersión/ reconstitución*	
Friabilidad	1216
Hermeticidad al cierre*	
Metales pesados	231
Osmolaridad y osmolalidad	785
pH	791
Punto de fusión	741
Productos de degradación*	
Solventes/disolventes residuales	467,1086
Sustancias relacionadas*	
Uniformidad de dosis	905
Uniformidad y tamaño de partículas	786,811
Viscosidad	911
Volumen de entrega	698

\*Nota:

Sugerido por RTCA y/o ICHQ6. No existe un método normalizado definido o referido.