

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

CARRERA DE LICENCIATURA

EN FARMACIA

**ESTUDIO DE ESTABILIDAD HOLD TIME DE
MEDICAMENTOS LÍQUIDOS Y SEMISÓLIDOS FABRICADOS
EN CALOX DE COSTA RICA EN EL PRIMER CUATRIMESTRE
DEL 2019**

TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA

Autor:

JIMY ÁLVAREZ MORA

Tutor:

Dr. ALEJANDRO LEITÓN VARGAS

SEDE SAN JOSÉ

MARZO, 2019

Agradecimientos

Primeramente, agradecer a Dios por bendecirme con la oportunidad de estudiar esta bella carrera que es Farmacia, por darme las fuerzas para no rendirme ante las adversidades. Gracias por estar en mi vida en todo momento.

A mis padres, por darme siempre su apoyo incondicional, por confiar y creer en mí. Gracias por haber fomentado en mí el deseo de superación y el anhelo de triunfo en la vida.

A mi hermano por ser mi compañía, por inspirarme a esforzarme en mis estudios.

Al amor de mi vida, porque siempre me ha impulsado y motivado cuando más lo he necesitado.

A la Dra. Maricela Ledezma, por darme la oportunidad de realizar este trabajo en las instalaciones de CALOX y brindarme su apoyo. También agradezco a mis compañeros de Investigación y Desarrollo y Control de Calidad, por su amistad y confiar en mi trabajo.

A todos mis profesores, por su conocimiento y enseñanzas, en especial al Dr. Alejandro Leitón, por su tiempo y guía durante este trabajo de investigación.

Dedicatoria

Este trabajo de investigación está dedicado A Dios, por permitirme tener la fuerza para terminar mi carrera.

A mi familia, por su esfuerzo en concederme la oportunidad de estudiar y por su constante apoyo a lo largo de mi vida.

Y finalmente al amor de mi vida, por ser mi compañía, por ofrecerme siempre su ayuda y cariño.

Todo este trabajo ha sido posible gracias a ellos.

Pensamiento

"Hay una fuerza motriz más poderosa que el vapor, la electricidad y la energía atómica: la voluntad."

Albert Einstein

RESUMEN

El presente trabajo tiene como título “Estudio de Estabilidad Hold Time de Medicamentos Líquidos y Semisólidos fabricados en CALOX de Costa Rica en el Primer Cuatrimestre del 2019”.

La estabilidad es un aspecto crítico en la calidad de los medicamentos; juega un papel crucial en el proceso de desarrollo de los productos farmacéuticos. Las pruebas de estabilidad de medicamentos tienen, como propósito, dar evidencia que permita demostrar cómo varía la calidad de un fármaco o medicamento con el tiempo, bajo la influencia de factores ambientales tales como temperatura, humedad y luz.

Los estudios de Estabilidad Hold Time permiten establecer los tiempos límite de retención de los materiales en las diferentes etapas de producción, asegurando que la calidad del producto no se deteriore durante el tiempo de retención. Para validar el tiempo de espera de los materiales, se debe trabajar bajo las condiciones de retención de los materiales especificadas por el fabricante; los resultados obtenidos deben estar dentro de los límites de los criterios de aceptación durante todo el tiempo de espera.

Debido a lo anterior, para la presente investigación se planteó como objetivo general: Evidenciar que el tiempo de almacenamiento máximo a granel de los productos líquidos y semisólidos elaborados en CALOX de Costa Rica, no afecta la calidad de los productos.

La investigación tiene un enfoque de tipo cuantitativo, cuyo principal instrumento es el Protocolo para Estudios de Estabilidad Hold Time de Líquidos y Semisólidos. Se ejecutó para el líquido LQ-A3 y el semisólido SM-C1. Los resultados obtenidos en estos productos no son extrapolables a los productos restantes de la matriz de selección, por ello se recomienda a la compañía implementar el protocolo a los productos que no fueron incluidos en este estudio.

Se concluye en esta investigación que utilizando un tiempo de almacenamiento máximo de 72 horas a una temperatura ≤ 25 °C y $\leq 70\%$ de Humedad relativa no se ve afectada la calidad fisicoquímica ni microbiológica de los productos LQ-A3 y SM-C1.

Como recomendación principal los tiempos de espera antes de la subdivisión del producto, deben ser inferiores a 72 horas para evitar la degradación de los productos terminados líquidos y

semisólidos. Ya que, si se utilizan tiempos superiores a 72 horas, se puede poner en riesgo al producto de una contaminación microbiana por un aumento en el tiempo de exposición ante los microorganismos.

CONTENIDO

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	17
Planteamiento del Problema	17
Hipótesis	17
Objetivos.....	18
Objetivo General	18
Objetivos Específicos.....	18
Justificación	18
Antecedentes.....	19
Internacionales	19
Nacionales.....	21
Proyecciones.....	23
Industria farmacéutica	24
Locación del estudio.....	24
Medicamento	27
Medicamento genérico.....	27
Ventajas de los medicamentos genéricos.....	28
Inconvenientes de los medicamentos genéricos	28
Formas farmacéuticas de los medicamentos.....	29
Formas farmacéuticas líquidas de administración oral.....	29
Ventajas de las formas farmacéuticas líquidas de administración por vía oral	30
Formas farmacéuticas semisólidas.....	33
Calidad.....	35
Control de Calidad.....	36
Buenas prácticas de manufactura.....	37
Validación.....	39
Tipos de Validación.....	39
Prospectiva.....	40
Concurrente.....	40
Revalidación	40
Retrospectiva.....	40

Estabilidad	40
Estudios de estabilidad	41
Tipos de estudios de estabilidad	42
Estudios de estabilidad en condiciones naturales de almacenamiento	43
Presentación de estudios de estabilidad en condiciones naturales ante el Ministerio de Salud de Costa Rica	46
Estabilidad acelerada.....	46
Protocolo de los estudios de estabilidad	49
Estudios de Estabilidad Hold Time	50
Estudios de Degradación forzada	51
Tipos de inestabilidad que afectan a los medicamentos	52
Degradación Física.....	52
Eflorescencia.....	53
Higroscopicidad	54
Fotolabilidad	54
Termolabilidad.....	55
Degradación Química	55
Hidrólisis	55
Oxidación.....	56
Polimerización	58
Descarboxilación.....	58
Fotólisis.....	58
Isomerización.....	59
Inestabilidad microbiológica	59
Fuentes de contaminación microbiológica	61
Crecimiento bacteriano	62
Estrategia para el control de la biocontaminación	62
Purificación del aire.....	63
Ambiente de flujo laminar.....	64
Sustancias Relacionadas	64
Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).....	66
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	71
Enfoque	71

Diseño	71
Muestra de la Investigación	72
VARIABLES	73
Instrumentos.....	74
Método de Análisis	77
Metodología de análisis utilizada en el producto líquido LQ-A3 para el estudio de Estabilidad Hold Time.	78
Valoración.....	78
Identificación.	80
Densidad.	80
Determinación de pH.	81
Metodología de análisis utilizada en el producto semisólido SM-C1 para el estudio de Estabilidad Hold Time.	82
Valoración.....	82
Identificación.	84
Determinación de pH.	84
Recuento microbiológico.	84
Preparación de los medios de cultivo.....	84
Acondicionamiento de las muestras.....	85
Recuento de Microorganismos Aerobios Totales (RT) y de Hongos/Levaduras (H/L). Recuento en placa.	85
Verificación de presencia o ausencia de patógenos.	86
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS	93
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	110
REFERENCIAS	112
APÉNDICES.....	117
Apéndice A. Protocolo para Estudios de Estabilidad Hold Time de Líquidos y Semisólidos .	117
Apéndice B. Cromatogramas del estudio de Estabilidad Hold Time del producto líquido LQ-A3	119
Apéndice C. Cromatogramas del estudio de Estabilidad Hold Time del producto semisólido SM-C1	127

TABLAS

Tabla 1. Defectos críticos, mayores o menores, utilizados por el Ministerio de Salud de Costa Rica para la verificación de la calidad del empaque primario y secundario de las suspensiones y emulsiones de uso oral y tópico	31
Tabla 2. Defectos críticos, mayores o menores, utilizados por el Ministerio de Salud de Costa Rica para la verificación de la calidad de las características organolépticas, fisicoquímicas y microbiológicas de las suspensiones y emulsiones de uso oral y tópico.....	32
Tabla 3. Defectos críticos, mayores o menores, utilizados por el Ministerio de salud de Costa Rica para la verificación de la calidad del empaque primario y secundario de las cremas, ungüentos, pastas y geles tópicos	34
Tabla 4. Defectos críticos, mayores o menores, utilizados por el Ministerio de Salud de Costa Rica para la verificación de la calidad de las características organolépticas, fisicoquímicas y microbiológicas de las cremas, ungüentos, pastas y geles tópicos.....	35
Tabla 5. Zonas Climáticas para los estudios de estabilidad	42
Tabla 6. Algunos tipos de enzimas bacterianas y los sustratos sobre los que actúan	60
Tabla 7. Parámetros del Sistema Cromatográfico que permiten variaciones y detalles del cambio permitido.	69
Tabla 8. Variables de la investigación.....	73
Tabla 9. Gradiente de Fase Móvil para LQ-A3.....	78
Tabla 10. Factores de corrección (g/mL), según la temperatura (°C) del lugar donde se realice la medición	80
Tabla 11. Características morfológicas de Staphylococcus aureus en agar selectivo	87
Tabla 12. Características morfológicas de Pseudomona aeruginosa en agar selectivo.....	87
Tabla 13. Características morfológicas de Escherichia coli en agar selectivo	90
Tabla 14. Características morfológicas de Salmonella sp en agar selectivo	91
Tabla 15. Criterios de la Matriz de Selección para productos líquidos y semisólidos	93
Tabla 16. Tiempos de espera promedio de los productos líquidos fabricados en CALOX de Costa Rica.....	94
Tabla 17. Tiempos de espera promedio de los productos semisólidos fabricados en CALOX de Costa Rica	95
Tabla 18. Matriz de Selección de Productos líquidos	96
Tabla 19. Matriz de Selección de Productos semisólidos	97
Tabla 20. Resultados de Valoración del producto líquido LQ-A3 obtenidos en el estudio de estabilidad Hold Time	104
Tabla 21. Valores de pH del producto líquido LQ-A3, obtenidos en el estudio de estabilidad Hold Time	105
Tabla 22. Resultados de densidad del producto líquido LQ-A3, obtenidos en el estudio de estabilidad Hold Time	105
Tabla 23. Resultados Microbiológicos del líquido LQ-A3, obtenidos en el estudio de estabilidad Hold Time	106

Tabla 24. Resultados de Valoración del producto semisólido SM-C1, obtenidos en el estudio de estabilidad Hold Time	107
Tabla 25. Aptitud del sistema cromatográfico en el análisis de valoración del semisólido SM-C1	108
Tabla 26. Valores de pH del producto semisólido SM-C1, obtenidos en el estudio de estabilidad Hold Time	108
Tabla 28. Resultados Microbiológicos del semisólido SM-C1, obtenidos en el estudio de estabilidad Hold Time	109

FIGURAS

Figura 1. Hidrólisis de la molécula de ácido acetil salicílico	56
Figura 2. Oxidación de la molécula de Fenilbutazona	57
Figura 3. Componentes de un equipo de HPLC	67
Figura 4. Cromatograma indicando sus principales parámetros	68
Figura 5. Equipo HPLC utilizado para la cuantificación de los productos en estudio	75
Figura 6. Termohigrómetro utilizado para las mediciones durante el almacenamiento de la muestras en estudio.	76
Figura 7. Hoja de cálculo para el producto LQ-A3	77
Figura 8. Reactivos utilizados en la preparación de la fase móvil del producto líquido LQ-A3 ...	79
Figura 9. Fórmula para el cálculo de la densidad.....	81
Figura 10. Determinación de la densidad del producto líquido LQ-A3	81
Figura 11. Reactivos utilizados para la preparación de la fase móvil y disolvente en el producto semisólido SM-C1	83
Figura 12. Colonias de Staphylococcus aureus en Agar Mannitol Salt	87
Figura 13. Colonias de Pseudomonas aeruginosa en Agar Cetrimida	88
Figura 14. Resultados para la prueba de Coagulasa	89
Figura 15. Resultados para la prueba de Oxidasa	90
Figura 16. Colonias de Escherichia coli en Agar MacConkey.....	91
Figura 17. Salmonella sp en Agar XLD	92
Figura 18. Gráfico de Pareto de los productos líquidos	98
Figura 19. Gráfico de Pareto de los productos semisólidos	99
Figura 20. Tendencia de la temperatura durante el período de almacenamiento del producto líquido LQ-A3	100
Figura 21. Tendencia de la humedad relativa durante el período de almacenamiento del producto líquido LQ-A3	101
Figura 22. Tendencia de la temperatura durante el período de almacenamiento del producto semisólido SM-C1	102
Figura 23. Tendencia de la humedad relativa durante el período de almacenamiento del producto semisólido SM-C1	103

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

Planteamiento del Problema

La estabilidad es un aspecto crítico en la calidad de los medicamentos; juega un papel crucial en el proceso de desarrollo de los productos farmacéuticos. Las pruebas de estabilidad de medicamentos tienen, como propósito, dar evidencia que permita demostrar cómo varía la calidad de un fármaco o medicamento con el tiempo, bajo la influencia de factores ambientales tales como temperatura, humedad y luz. Además, se utiliza para establecer un nuevo período de reanálisis para la sustancia farmacológica, la vida útil del medicamento y las condiciones de almacenamiento. (Huynh-Ba, 2009, p. 1).

Los estudios de estabilidad de Hold Time permiten identificar la degradación del producto en el proceso de manufactura. Aunque no existe una regulación específica o un documento de orientación sobre el tiempo de retención de productos a granel, las BPM dictan que estos tiempos de retención deben validarse para garantizar que los productos en proceso y granel puedan ser conservados en espera del siguiente paso del proceso, sin ningún efecto adverso en la calidad de estos productos.

Debido a que se desconoce cuál es el tiempo máximo de retención en el proceso de fabricación de los líquidos y semisólidos elaborados en CALOX de Costa Rica, que garantice que no se vea afectada la calidad de los productos en las etapas del proceso previas al empaque del medicamento, es que surge la pregunta de investigación ante la problemática planteada anteriormente: ¿Cuál es el tiempo máximo en que pueden estar retenidos los líquidos y semisólidos elaborados en la compañía CALOX durante los procesos de fabricación sin que se vea deteriorada la calidad del producto?

Hipótesis

El tiempo de retención de líquidos y semisólidos en su proceso de manufactura no afecta las propiedades fisicoquímicas y microbiológicas del producto final.

Objetivos

Objetivo General

Evidenciar que el tiempo de almacenamiento máximo a granel de los productos líquidos y semisólidos elaborados en CALOX de Costa Rica, no afecta la calidad de los productos.

Objetivos Específicos

Elaborar una matriz para la selección de los productos sometidos al estudio de estabilidad Hold Time.

Confeccionar un protocolo para estudios de estabilidad Hold Time de líquidos y semisólidos producidos en CALOX, Costa Rica.

Realizar los análisis fisicoquímicos y microbiológicos a los productos sometidos al estudio de estabilidad según los tiempos establecidos en el protocolo.

Determinar la estabilidad Hold Time mediante el análisis de los resultados obtenidos en las pruebas fisicoquímicas y microbiológicas.

Justificación

Los estudios de estabilidad de medicamentos no solo se realizan en el producto terminado ya listo en su empaque final, sino que, según lo establecido en el Reglamento Técnico Centroamericano 11.01.04.09: Productos farmacéuticos. Estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano, estas pruebas se efectúan para obtener información sobre el almacenamiento de las materias primas, productos semielaborados y producto terminado, por lo cual los estudios de estabilidad Hold Time están sustentados en la medida que, al analizar la estabilidad de los productos semielaborados, se puede obtener información sobre el periodo máximo de almacenamiento del producto en proceso, de manera que se asegure la calidad del producto terminado.

Este proyecto de investigación se considera conveniente ya que, al ser implementado, se asegura que los tiempos de permanencia de los productos semisólidos y líquidos en los procesos de fabricación no sobrepasan el tiempo en el cual el producto conserva su estabilidad química y

microbiológica, y de esta manera se garantiza el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura.

Además, la elaboración del protocolo permitirá estandarizar la forma en que se realicen los estudios para que no existan discrepancias entre los estudios realizados en un producto con respecto a otro. Este protocolo puede ser aplicable posteriormente a más medicamentos, aumentando la información sobre la estabilidad de los productos elaborados.

La relevancia para la población es que los medicamentos fabricados bajo estos estudios de estabilidad son más seguros, eficaces y efectivos para los pacientes que los utilizan en sus padecimientos, permitiendo alcanzar el éxito del tratamiento farmacológico.

Actualmente existen muy pocos estudios de estabilidad Hold Time a nivel internacional, y siendo un tema aún con poca información, es fundamental realizar la investigación para llenar ese vacío en la validación de procesos de la industria farmacéutica, y poder dar paso a futuros estudios de estabilidad de este tipo en el país.

Antecedentes

Para la elaboración de los antecedentes de esta investigación se realizó una búsqueda de artículos científicos en las bases de datos PubMed, EBSCO host, Cochrane, ScienceDirect y Scielo. Se restringió la búsqueda a artículos publicados en los últimos diez años sobre estudios de estabilidad de medicamentos. Además, se consultó la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS), y bibliotecas de universidades nacionales en las cuales se forman profesionales de Farmacia, tales como UCR, UCIMED, UNIBE, Universidad Latina y la UIA, en busca de trabajos finales de graduación que permitieran confeccionar los antecedentes nacionales.

Internacionales

Las pruebas de estabilidad surgieron como parte del proceso de control de la calidad de los medicamentos. Antes de la década de los noventa no existía ninguna normativa para realizar los estudios de estabilidad, de manera que las compañías multinacionales realizaban estas pruebas

de manera no homologada. Fue hasta 1990, con la fundación de la Conferencia Internacional sobre Armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano (ICH), que se estableció un conjunto en común de requerimientos de estabilidad para autorizar la comercialización de los medicamentos. Posteriormente, se estableció que se debe demostrar la estabilidad de un medicamento bajo condiciones ambientales de temperatura, humedad y luz, además de que debe ser reevaluada en varios periodos, para establecer su fecha de vencimiento.

Para el 2011, los autores Müller, Godoy y De Diego realizaron un estudio de La estabilidad química de prednisolona suspensión oral y la sustancia farmacológica, el cual fue publicado en Journal of the Chilean Chemical Society. Se detectó un producto de degradación de la suspensión oral de prednisona durante el estudio acelerado de estabilidad química. Se concluyó que el método propuesto fue adecuado para determinar la sustancia farmacológica de prednisona, la suspensión oral de prednisona y sus productos de degradación.

En el 2012, Pawar y Shamkuwar publicaron, en el Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, un artículo sobre un Estudio de Estabilidad Hold Time de Cetirizina Diclorhidrato en Gránulos Lubricados. Se llegó a la conclusión que el producto almacenado durante 45 días, a 22 °C, en un área de cuarentena, se encuentra dentro de los límites y cumple con la uniformidad de contenido.

Posteriormente, en el 2014, Pawar, Shamkuwar y Chavan publicaron, en World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, un Estudio de Estabilidad Hold Time de tabletas de Abacavir sulfato, y llegaron a la conclusión de que el producto podía ser almacenado hasta 90 días en un área de cuarentena a 22 °C.

El Estudio de estabilidad y compatibilidad fármaco-excipientes de estradiol y excipientes farmacéuticos, realizado los autores Gao, Jin, Yang, Sun y Lin fue publicado en el 2015, en la revista Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. Los resultados del análisis de calorimetría de barrido diferencial (DSC), difracción en polvo con rayos X (XRPD) y la cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) revelaron que el estradiol es estable con los excipientes utilizados en la formulación (celulosa microcristalina, lactosa, estearato de magnesio, almidón de maíz, goma xanthan y fosfato dibásico de calcio). Las muestras fueron sometidas bajo condiciones de estabilidad acelerada (40 °C y 75% de humedad relativa).

En el mismo año 2015, Benítez, Cordoví, Zamora, Cabrera, De la Paz y Fernández realizaron un estudio de la Estabilidad de gotas nasales de efedrina, el cual fue publicado en la Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas. A partir de los resultados obtenidos en el estudio de estabilidad, se concluyó que la formulación de gotas nasales de efedrina, en combinación con cloruro de benzalconio y edetato disódico como preservantes microbianos, es estable durante 24 meses y mantiene sus características físicas, químicas y microbiológicas.

Los autores Lillini, Pasquali, Pedemonte, Bregni y Lavaselli publicaron, en el 2016, en la Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas, un Estudio de la estabilidad de emulsiones con estructuras líquido-cristalinas, y su aplicación farmacéutica mediante el agregado de un principio activo liposoluble: Econazol. Los resultados obtenidos en el estudio demostraron que la emulsión fabricada presentaba un perfil reológico y condiciones de estabilidad adecuadas para ser utilizada como crema medicinal.

Nacionales

Se recopiló información sobre las investigaciones realizadas sobre la estabilidad de medicamentos en los últimos diez años en universidades públicas y privadas, que imparten la carrera de Farmacia en Costa Rica, entre las cuales encontramos la Universidad de Costa Rica, Universidad Internacional de las Américas, Universidad Iberoamericana, Universidad Latina y Universidad de las Ciencias Médicas. No se encontraron trabajos de graduación en la Universidad Latina durante este periodo, mostrando que la estabilidad de medicamentos no es un tema que se haya investigado por parte de los estudiantes de esta institución.

En el 2007, Solano realizó una tesis en la Universidad de Costa Rica sobre la determinación de la degradación del Valerato de Betametasona contenido en una crema base. Se analizaron los tres lotes fabricados de la crema por medio de análisis organoléptico y químico, por un periodo de tres meses, llegando a la conclusión de que el producto no se aprobaba debido a que el porcentaje de degradación era mayor que el parámetro que dicta el protocolo de estudios de estabilidad acelerada del Ministerio de Salud.

En un estudio realizado en la Universidad de Costa Rica, por Corea, en el 2011, se investigó la estabilidad de las preparaciones magistrales de espirolactona, furosemida e

hidralazina clorhidrato preparadas en el hospital México. Tras realizar análisis fisicoquímico y microbiológico a las muestras almacenadas en refrigeración controlada (2-8 °C) y protegidas de la luz, se llegó a la conclusión que tenían como fecha límite de uso 21 días mientras se mantuvieran en las condiciones señaladas.

Para el 2012, Alfaro desarrolló un trabajo de investigación en la Universidad Internacional de las Américas, acerca de la Validación prospectiva de un cubículo de estabilidad en condiciones naturales, temperatura y humedad constante, en el Laboratorio de Tecnologías Biointegrales S.A. Llegó a la conclusión de que el cubículo no cumple con los parámetros de desempeño necesarios para ser utilizado en estudios de estabilidad natural, ya que no mantiene una circulación de aire homogénea.

En el mismo 2012, Gamboa, estudiante de la Universidad Internacional de las Américas, realizó un estudio sobre la Validación de un protocolo de estabilidad acelerada en el Laboratorio de Tecnologías Biointegrales, llegando a concluir que los resultados obtenidos de los productos Equilibra, Artrifin y Promemora son confiables para la obtención de períodos de validez de dos años; ningún dato es erróneo ni desviado, al tener valores de desviación estándar menores al 5%.

En la Universidad Internacional de las Américas se realizó un estudio en el 2013, por Bogantes, D., acerca de la estabilidad de una suspensión reconstituida de Claritromicina 250 mg/5mL en el laboratorio de Control de Calidad de CALOX Costa Rica; se empleó el método de análisis del producto para evaluar la estabilidad del producto, llegando a la conclusión de que esta conserva su estabilidad durante el periodo de conservación recomendado y durante el tiempo de validez etiquetado.

También, en este mismo año 2013, Mora y Morice, de la Universidad Iberoamericana, realizaron su trabajo de graduación sobre la estabilidad del Diclofenaco Resinato en condiciones aceleradas de estabilidad, y concluyeron que las preparaciones con este principio activo requieren de refrigeración para garantizar su estabilidad, y que la utilización de aminas secundarias en su formulación evita la pérdida de actividad farmacológica.

Bogantes, M., estudiante de Farmacia de la Universidad de las Ciencias Médicas: su proyecto de graduación, en el 2013, fue acerca de la creación de un sistema para el manejo de

estabilidad a largo plazo de productos farmacéuticos sólidos, líquidos y semisólidos utilizando el programa computacional de Excel, logrando aumentar la eficiencia en el proceso de documentación de estudios de estabilidad.

En el 2015, Murillo, en su proyecto de graduación de la UIA, reformuló y realizó los estudios de estabilidad natural y acelerada del inyectable Dexadrol 2% p/v de uso veterinario en la empresa Farivet, S. A. Concluyó que el buffer de fosfatos es el más estable para todas las formulaciones realizadas del Dexadrol al 2%, debido a que permite que el producto se encuentre dentro de los parámetros de calidad establecidos (pH, potencia, densidad y apariencia).

Recientemente, en el 2016, Castro, de la Universidad internacional de las Américas, realizó para su trabajo de investigación la determinación del periodo de vigencia de soluciones de referencia para sustancias relacionadas en el laboratorio de Control de Calidad de CALOX, llegando a la conclusión de que las soluciones A-3 y L-7 son estables 15 días si se almacenan a una temperatura inferior a 25 °C. La solución L-1 es estable durante 56 días almacenándola en refrigeración de 2-8 °C; en estas mismas condiciones de almacenamiento la solución G-2 es utilizable durante 14 días.

Proyecciones

Con este trabajo se pretende que la empresa CALOX de Costa Rica cuente con protocolo para estudios de estabilidad Hold Time, para así determinar los tiempos máximos de retención de los medicamentos líquidos y semisólidos durante su proceso de fabricación. Posteriormente a este estudio, se espera que estos estudios se implementen por parte de la compañía para todos los productos con estas formas farmacéuticas.

Además, se desea que estos estudios sean implementados por otras instituciones y compañías nacionales, para así ampliar el conocimiento sobre los estudios de estabilidad Hold Time que facilitan el cumplimiento de las Buenas Prácticas de manufactura, al garantizar la calidad química y microbiológica de los productos durante su fabricación en la industria farmacéutica.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

En este capítulo aparecen los conceptos necesarios para la comprensión y sustentación del trabajo de investigación. La teoría seleccionada permite desarrollar el estudio y, a su vez, interpretar los resultados obtenidos durante el estudio.

Industria farmacéutica

Es un elemento valioso en los sistemas de asistencia sanitaria del mundo entero. Está constituida por organizaciones tanto públicas como privadas, dedicadas al descubrimiento, desarrollo, producción y comercialización de medicamentos para la salud de las personas y animales. Se fundamenta en la investigación y desarrollo de nuevos fármacos para prevenir o tratar diversas patologías o alteraciones.

Son diversos los factores dinámicos, científicos, sociales y económicos que le dan estructura a la industria farmacéutica. Algunas de las empresas farmacéuticas trabajan tanto en los mercados nacionales como en los internacionales. En todo caso, sus actividades están reguladas mediante leyes, reglamentos y políticas, aplicables al desarrollo y aprobación de fármacos, la fabricación y control de la calidad, mercadeo y ventas.

La investigación de nuevos medicamentos se ha distinguido por sus elevados estándares de calidad y por la neutralidad científica que ha conseguido, especialmente a través de los estudios clínicos controlados. La industria farmacéutica se ha esforzado por estar en la vanguardia en la investigación científica. La eficacia y seguridad de los medicamentos se ha garantizado por los estrictos controles puestos por organismos tales como la Food and Drug Administration (FDA) y la European Patent Office (EPO). (Páez, R., 2011, p 237).

Locación del estudio

Según el código de ética de CALOX de Costa Rica, la empresa se caracteriza por ser una compañía comprometida con la plena satisfacción de los clientes, apoyados en la competencia del recurso humano, la innovación, el desarrollo de nuevos productos, así como también la

tecnología avanzada y los estrictos controles de calidad, sin dejar de lado la orientación hacia la preservación del medio ambiente.

La compañía se fundamenta en cuatro valores para lograr su desempeño diario, los cuales se mencionan a continuación:

Trabajo en equipo: Implica la intención de trabajar cooperativamente con otros, un trabajo en equipo efectivo requiere sumar las fortalezas de cada miembro del equipo y compensar las debilidades, establecer y/o respaldar las decisiones de equipos o compromisos con el equipo.

Compromiso: Está relacionado con alcanzar de manera consistente las metas establecidas, las cuales deben ser retadoras por definición para que CALOX cumpla su visión.

Responsabilidad con los Clientes y la Comunidad: La responsabilidad con los clientes implica el sincero deseo de ayudarlo y servirle para satisfacer sus necesidades. Significa concentrar el esfuerzo en conocer sus necesidades y atenderlas oportunamente. Por otra parte, la responsabilidad con la comunidad implica mantener relaciones positivas con las instituciones y/o personas, cumplir regulaciones en diversas materias y apoyar iniciativas en torno al mejoramiento de las comunidades.

Ética: Hace referencia al comportamiento habitual. Está asociado a los principios y valores de CALOX, mostrados en los procesos de toma de decisiones, en la actuación con los trabajadores, proveedores, entes gubernamentales y comunidades.

Por todo lo mencionado, es por lo que la compañía CALOX tiene la visión de ser una empresa reconocida internacionalmente en pro de la Salud, logrando la satisfacción de los clientes y proveedores, en un mercado dinámico y exigente, con nuevos productos, a través de estrategias claras, desarrollo científico y tecnológico, plantas modernas, con personal capacitado, que trabaja en equipo, identificado y con altos niveles de motivación, disfrutando de una organización moderna, ágil y proactiva.

De acuerdo con el Manual del Trabajador, (2007) CALOX de Costa Rica se creó dado el inmenso problema que significaba a finales de la década de los 40 la adquisición de medicamentos fabricados en el exterior. Dicha empresa surgió luego de que un grupo de profesionales en ciencias médicas fundaran, en 1949, los Laboratorios Sukia, con el objetivo de

producir medicamentos para venderlos a precios más accesibles a los pacientes que los necesitaran y cuya situación económica no les permitiera adquirirlos.

Por otra parte, en América, desde 1936 se fundó, en Venezuela, la empresa Laboratorios Biogen, que pasó a ser Laboratorios CALOX en 1990, consolidándose como el precursor en el mercado de productos genéricos de ese país.

Es en 1995 que Laboratorios CALOX buscó la internacionalización, siendo Centroamérica el lugar escogido para ello, iniciando dicha expansión en Costa Rica hacia otros países del área. CALOX se basó en la filosofía de buscar un socio con grandes conocimientos farmacéuticos y crear, así, una alianza estratégica entre ambos laboratorios (CALOX con 60 años de experiencia y Sukia con 47 años de edad). Esta alianza se logró en julio de 1996, mediante la cual nació SUKIA FARMACÉUTICA S.A.

En 1998, la compañía adoptó el nombre de CALOX Internacional, C.A., debido al gran crecimiento que ha tenido en los últimos años, contemplando con ello las subsidiarias y centros de distribución que existen en otros países latinoamericanos.

De igual forma, en este año, Sukia Farmacéutica S.A. cambió su nombre a CALOX de Costa Rica, con el único objetivo de lograr una imagen internacional.

Actualmente, CALOX de Costa Rica, S.A. cuenta con un total de 360 colaboradores aproximadamente, dedicados a la producción y comercialización de medicamentos de calidad, al servicio de la medicina humana y veterinaria. Su organización está conformada por una Junta Directiva, la Gerencia General, Gerencia de Recursos Humanos, Gerencia de Ventas Área Humana y Veterinaria, Gerencia de Administración y Finanzas, Gerencia de Producción, Gerencia de Logística, Gerencia de Control y Aseguramiento de la Calidad y, por último, la Gerencia de Compras.

Los únicos países de producción son Costa Rica y Venezuela, siendo el último la casa matriz; por consiguiente, estos distribuyen el producto terminado a Panamá, Nicaragua, Honduras, Guatemala, El Salvador y República Dominicana.

Medicamento

El origen del medicamento es intrínseco del mismo hombre, ya que este surgió como una necesidad para mitigar la enfermedad o para su prevención. Inclusive en tiempos antiguos, cuando se creía que la enfermedad provenía de espíritus hostiles y el medicamento era un remedio para ahuyentarlos.

La definición de “medicamento” es proporcionada por el Ministerio de Salud de Costa Rica en el Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos; es la siguiente:

Toda sustancia de origen natural, sintético o semisintético y toda mezcla de esas sustancias o productos que se utilizan para el diagnóstico, prevención, tratamiento y alivio de las enfermedades o estados físicos anormales, o de los síntomas de los mismos y para el restablecimiento o modificación de funciones orgánicas en las personas o en los animales. Este concepto incluye cosméticos y alimentos dietéticos que hayan sido adicionados con sustancias medicinales. (Ministerio de Salud, 2000, p. 3).

Medicamento genérico

Según el autor Velázquez (2008), un medicamento genérico se caracteriza por contener los mismos principios activos, en las mismas cantidades, dosis y forma farmacéutica; además, cumple con la mismas condiciones farmacocinéticas, farmacodinámicas técnicas que tiene el medicamento utilizado como referencia legal técnica; sin embargo, este no puede ser comercializado hasta que se haya vencido la patente del medicamento original o utilizado como referencia, ya que es, en este momento, cuando el laboratorio fabricante del producto innovador pierde el derecho de exclusividad. Habitualmente, cualquier medicamento genérico debe respaldar su calidad y seguridad mediante una serie de ensayos clínicos que avalen la intercambiabilidad, garantizándoles así a los pacientes, que con el uso de un medicamento genérico van a obtener un control similar de la enfermedad.

La calidad, seguridad y eficacia de un medicamento genérico está demostrada, tanto por el laboratorio fabricante como por la evaluación de las autoridades sanitarias reguladoras , ya que

un medicamento genérico se puede comercializar única y, exclusivamente, si cumple con todas las normas de correcta fabricación y si se logra comprobar que actúa de manera idéntica al medicamento innovador; por lo tanto, los genéricos deben cumplir con los mismos requisitos de todos los demás medicamentos originales y presentan opciones con precios más accesibles para los pacientes.

Ventajas de los medicamentos genéricos

Los medicamentos genéricos proporcionan una gran gama de ventajas para los pacientes que los utilizan; no obstante; Velázquez (2008) hace énfasis en dos ventajas principales que se mencionan a continuación:

1. La diferencia de precios existente entre un medicamento genérico y uno original presume un significativo ahorro para el paciente; colabora en cuanto a la racionalización del gasto público en medicamentos y se obtiene un resultado de calidad y eficiencia similar al brindado por el medicamento de marca. Además, con la inclusión de medicamentos genéricos al mercado, se logra un impacto positivo al provocar una disminución del precio del producto de marca.
2. Facilitan la identificación del medicamento a los profesionales de la salud, ya que, el nombre del medicamento genérico, en general, coincide con el del principio activo y la denominación de dichos principios es con frecuencia igual en el ámbito internacional.

Inconvenientes de los medicamentos genéricos

Así como existen ventajas, también cabe destacar que los medicamentos genéricos presentan inconvenientes, como menciona Velázquez (2008); por ejemplo:

1. La mala adherencia al tratamiento, considerando uno de los mayores inconvenientes y ocurre, principalmente, en el caso de los adultos mayores, pacientes polimedicados y con tratamientos crónicos, ya que estos medicamentos, con frecuencia, tienen colores y tamaños distintos del original. Por este motivo, muchos autores coinciden con la idea de que se debe cumplir con bioapariencia para evitar la confusión de los

pacientes; aunque muchas veces al fabricante se le hace imposible cumplir con bioapariencia porque las formas y colores originales ya están patentados, por lo que los fabricantes insisten en que esta situación se puede evitar mediante otras opciones, como es el caso de realizar un seguimiento estrecho del tratamiento por parte del personal sanitario a cargo.

2. Se cree que los medicamentos genéricos producen una baja en la creación de nuevos principios activos, porque disminuyen los ingresos de los laboratorios que se dedican a la investigación; por otro lado, lo mencionado no se considera del todo cierto, ya que el laboratorio fabricante del producto original goza de 10 años de exclusividad en el mercado, en los cuales se considera que ya deberían haber recuperado la inversión efectuada en el desarrollo de ese principio activo.

Formas farmacéuticas de los medicamentos

Rodés et al. (2007), manifiestan lo siguiente: " La dosis necesita acondicionarse y adquirir cierta forma, ya sea en un comprimido, una cápsula, un supositorio, o una ampolla." (p. 631).

Lo mencionado anteriormente se refiere al concepto de forma farmacéutica como tal, aunque también se puede describir como una disposición individualizada a la que se adecúan las sustancias o principios activos, así como también los excipientes que componen un medicamento. Las formas farmacéuticas se diseñaron con el objetivo de encontrar la manera idónea de administrar un medicamento y, por otra parte, facilitar la liberación del principio activo en el organismo del paciente. Cabe resaltar que las formas farmacéuticas se clasifican según su estado físico en líquidas, sólidas y semisólidas; siempre debe tomarse en cuenta la vía de administración que se utilice.

Formas farmacéuticas líquidas de administración oral

Según Hernández et al. (2010, p. 111), describen las formas farmacéuticas líquidas de administración oral como soluciones, emulsiones, o suspensiones que contienen uno o más principios activos en un vehículo apropiado. Algunos principios activos líquidos se pueden

utilizar como tales y otros se diluyen en el vehículo o se adicionan como producto sólido (polvos o granulados) para la preparación extemporánea de soluciones o suspensiones.

Las formas de presentación de las preparaciones líquidas para vía oral son: soluciones, emulsiones y suspensiones, polvos y granulados para soluciones y suspensiones, gotas orales, polvos para gotas orales, jarabes, polvos y granulados para jarabes.

Según se describió anteriormente, las formas farmacéuticas líquidas de administración por vía oral están compuestas por uno o más principios activos en su formulación, los cuales se presentan en diferentes estados físicos; por ejemplo: pueden ser líquidos sirviendo de esta manera para ser ingeridos de inmediato; otros son líquidos, pero se necesita diluirlos en otro medio antes de ser administrados y, por último, también se presentan como sólidos en forma de polvos o granulados, que deben ser reconstituidos con un vehículo líquido para poder utilizarlos.

Por otra parte, es importante considerar que dichos principios activos se usan para elaborar diferentes preparaciones líquidas, como se mencionó; por ejemplo, suspensiones, soluciones, jarabes, entre otros.

Ventajas de las formas farmacéuticas líquidas de administración por vía oral

Las formas farmacéuticas líquidas son muy útiles, según los autores Hernández et al. (2010), ya que facilitan la administración de medicamentos en niños adultos mayores y personas que tienen dificultades para deglutir; además de que, habitualmente, estas formas tienen sabores agradables que se obtienen mediante el uso de saborizantes, aromatizantes y edulcorantes. Son consideradas como formas farmacéuticas versátiles, debido a tres características distintas:

- En el caso de las soluciones, actúan como sistemas de mayor biodisponibilidad, lo cual se explica porque el principio activo que se está administrando ya va disuelto.
- Si se trata de suspensiones y emulsiones, actúan como sistemas de velocidad de disolución controlada.
- Por último, permiten efectuar un ajuste posológico sencillo en función del peso del paciente, por lo que son importantísimas en el área de pediatría.

A continuación, en las tablas 1 y 2 se muestran los principales aspectos que el Ministerio de Salud considera son defectos críticos, mayores o menores, a la hora de evaluar un producto; en este caso soluciones orales.

Tabla 1. Defectos críticos, mayores o menores, utilizados por el Ministerio de Salud de Costa Rica para la verificación de la calidad del empaque primario y secundario de las suspensiones y emulsiones de uso oral y tópico

Soluciones y emulsiones (orales y tópicos)	
Características del empaque primario, secundario e instructivo	
Defectos críticos	Incumplimiento de las especificaciones del fabricante declaradas en el registro sanitario.
	Las fechas de vencimiento del empaque primario y secundario no coinciden entre sí.
	Mezclas de empaques.
	El número de lote del empaque primario y secundario no coinciden entre sí, salvo que documentalmente demuestre que no existe mezcla de empaques.
	Rotulación del empaque primario está ausente, es ilegible o se borra al contacto.
	Rotulación no coincide con lo declarado en el registro sanitario.
	Medida dosificadora ausente y/o fuera de las especificaciones.
	Información adicional que causa confusión al usuario.
	Defectos de empaque que puedan comprometer la integridad del medicamento: Tapas flojas, tapas deterioradas, sello de integridad defectuoso o ausente, entre otros.
Empaque primario deteriorado o sello de integridad defectuoso, siempre y cuando no haya contacto del medicamento con el medio externo.	
Defectos mayores	Empaque primario no es adecuado para la manipulación y extracción segura del medicamento.
	Etiquetas manchadas y/o parcialmente desprendidas.
	Etiquetas torcidas.
Defectos Menores	Rotulación borrosa pero legible.
	Empaque secundario o inserto deteriorado.

Nota: Ministerio de Salud de Costa Rica. Guía de verificación de la calidad de los medicamentos. Costa Rica (2009).

Tabla 2. Defectos críticos, mayores o menores, utilizados por el Ministerio de Salud de Costa Rica para la verificación de la calidad de las características organolépticas, fisicoquímicas y microbiológicas de las suspensiones y emulsiones de uso oral y tópico

Especificaciones de las características organolépticas	
Defectos críticos	Incumplimiento de las especificaciones del fabricante en cuanto a la descripción de la apariencia del medicamento: color, olor, sabor, entre otros.
	Partículas extrañas: vidrios, pelusas, entre otros.
	Producción excesiva de espuma, entre otros.
	Soluciones que presentan turbidez, sedimentación y/o cristalización.
	Emulsiones que no se redispersan con agitación normal.
Especificaciones de las pruebas físicas, químicas, biológicas y microbiológicas	
Defectos críticos	Incumplimiento de las especificaciones de una o más de las siguientes pruebas:
	1. Volumen de entrega (etiquetado expresado en unidades de volumen)
	2. pH
	3. Densidad relativa o peso específico. Disolución (suspensiones)
	4. Viscosidad (emulsiones)*
	5. Contenido de alcohol
	6. Identificación de (los) principio(s) activo(s)
	7. Uniformidad de Unidades de Dosificación (para medicamentos de dosis unitaria)
	8. Valoración, potencia, concentración o actividad del (o los) principio(s) activo(s)
	9. Impurezas: sustancias relacionadas o productos de degradación
10. Recuento microbiano	

Nota: Ministerio de Salud de Costa Rica. Guía de verificación de la calidad de los medicamentos. Costa Rica (2009). (*) Las pruebas descritas solo se realizarán cuando exista un cambio en las características físicas de la forma farmacéutica.

Formas farmacéuticas semisólidas

Las preparaciones farmacéuticas semisólidas incluyen ungüentos, pastas, cremas, emulsiones y geles. La propiedad que comparten es la habilidad de adherirse a la superficie de aplicación por una duración razonable antes de que sea lavada o se haya desvanecido. Esta adhesión es debida a su comportamiento como plástico reológico, que les permite, a los semisólidos, retener su forma y adherirse como una película hasta que ya no actúe por una fuerza exterior, en este caso deformación y flujo. (Lachman et al., 2013).

Los ungüentos en general son compuestos por hidrocarburos fluidos enredados en un matriz de hidrocarburos de mayor fusión. Mientras que la mayoría de los ungüentos son basados en aceite mineral o petrolato, existen tipos alternativos de polietileno que pueden ser incorporados al aceite mineral para producir una matriz plástica.

Las pastas son básicamente los ungüentos a los cuales se les ha agregado un elevado porcentaje de sólidos insolubles. Son valiosos como barreras protectoras de la piel y para el tratamiento de pañalitis, o proteger la cara y los labios del sol. Las pastas son usualmente preparadas incorporando un sólido directamente a sistema congelado mediante levigación con una porción de la base, para formar una masa similar a una pasta. (Lachman et al., 2013).

Las cremas son una emulsión de semisólidos con apariencia opaca. Su consistencia y carácter reológico dependen de si la emulsión es agua en aceite o aceite en agua y de la naturaleza de los sólidos en la fase interna.

Los geles son sistemas semisólidos en los que la fase líquida está atrapada con una matriz tridimensional polimérica (consistiendo en gomas naturales o sintéticas). Un gel es una disolución coloidal: un compuesto que surge a partir de la disolución de un coloide en un fluido. Este sistema presenta una fase dispersa (líquida) y otra continua (sólida). En la estructura de un gel hay moléculas que forman una red, la cual está inmersa en un líquido. Según cómo interactúan estos componentes, el gel tendrá diferentes propiedades.

A continuación, en las tablas 3 y 4 se muestran los principales aspectos que el Ministerio de Salud considera son defectos críticos, mayores o menores, a la hora de evaluar un producto; en este caso productos semisólidos.

Tabla 3. Defectos críticos, mayores o menores, utilizados por el Ministerio de salud de Costa Rica para la verificación de la calidad del empaque primario y secundario de las cremas, ungüentos, pastas y geles tópicos

Cremas, Ungüentos, Pastas y Geles (tópicos)	
Características del empaque primario, secundario e instructivo	
Defectos críticos	Incumplimiento de las especificaciones del fabricante declaradas en el registro sanitario.
	La fecha de vencimiento del empaque primario y secundario no coinciden entre sí.
	Mezclas de empaques.
	El número de lote del empaque primario y secundario no coinciden entre sí, salvo que documentalmente demuestre que no existe mezcla de empaques.
	Rotulación del empaque primario está ausente, es ilegible o que se borra al contacto.
	Rotulación no coincide con lo declarado en el registro sanitario.
	Información adicional causa confusión al usuario.
	Medida dosificadora fuera de especificaciones en cuanto a calibración y dimensiones
	Defectos de empaque que puedan comprometer la integridad del medicamento: Tapas deterioradas, sello de integridad defectuoso o ausente, entre otros.
	Empaque primario deteriorado o sello de integridad defectuoso, siempre y cuando no haya contacto del medicamento con el medio externo.
Defectos mayores	Empaque primario no es adecuado para la manipulación y extracción segura del medicamento.
	Etiquetas manchadas y/o parcialmente desprendidas.
Defectos menores	Etiquetas torcidas.
	Rotulación borrosa pero legible.

Nota: Ministerio de Salud de Costa Rica. Guía de verificación de la calidad de los medicamentos. Costa Rica (2009).

Tabla 4. Defectos críticos, mayores o menores, utilizados por el Ministerio de Salud de Costa Rica para la verificación de la calidad de las características organolépticas, fisicoquímicas y microbiológicas de las cremas, ungüentos, pastas y geles tópicos

Especificaciones de las características organolépticas	
Defectos críticos	Incumplimiento de las especificaciones del fabricante en cuanto a la descripción de la apariencia del medicamento: color, olor, entre otros.
	Partículas extrañas.
Defecto menor	Falta de homogeneidad: Grumos, separación de fases, entre otros.
	Recipientes derramados.
Especificaciones de las pruebas físicas, químicas, biológicas y microbiológicas	
Defectos críticos	Incumplimiento de las especificaciones de una o más de las siguientes pruebas:
	1. Llenado mínimo
	2. pH
	3. Identificación de (los) principio(s) activo(s)
	4. Valoración, potencia o concentración del (o los) principio(s) activo(s)
	5. Impurezas: productos de degradación o sustancias relacionadas
	6. Recuento microbiano

Nota: Ministerio de Salud de Costa Rica. Guía de verificación de la calidad de los medicamentos. Costa Rica (2009).

Calidad

Un sistema de garantía de calidad incluye todos los aspectos que individual o colectivamente contribuyen en la calidad de un servicio o un producto. En el campo farmacéutico, la garantía de calidad es el conjunto de procedimientos que se siguen con la finalidad de asegurar la calidad del medicamento.

La calidad de un medicamento o dispositivo es uno de los criterios para su aprobación y posterior comercialización, y esta se examina como parte del proceso del registro del medicamento. Para garantizar la calidad se deben seguir una serie de actividades encaminadas a asegurar que los consumidores y pacientes reciban un medicamento que cumpla con las especificaciones y estándares de calidad, inocuidad y eficiencia. Abarca no solo a la calidad de

los productos, sino todas aquellas actividades y servicios que puedan afectar a la calidad de la producción. (Organización Mundial de la Salud, 2002, p. 58).

Control de Calidad

El departamento de Aseguramiento de la Calidad o Control de Calidad en una compañía tiene responsabilidad directa sobre la calidad, ayuda y respalda a las demás áreas para asumir sus responsabilidades de Control de Calidad. Aseguramiento de Calidad tiene la responsabilidad directa de hacer la evaluación, continuamente, del sistema de calidad para comprobar su eficacia. El objetivo general es mejorar la calidad en cooperación con los departamentos responsables. (Besterfield, 2009, p. 13).

El Control de Calidad es parte de las Buenas Prácticas de Farmacia, y es perteneciente al sistema de evaluación de resultados y a los procedimientos de organización y documentación, los cuales aseguran que se efectúen las pruebas necesarias para garantizar que la calidad de un producto es satisfactoria. (López, Moreno y Villagrasa, 2010, p. 7.) Por ello el control de calidad debe estar presente en todas las decisiones referentes a la calidad. Entre los requisitos básicos del control de calidad está el llevar el control de los registros, que sirvan para demostrar que se han llevado a cabo los sistemas de evaluación, y que cualquier desviación ha sido registrada e investigada.

La creación y mantenimiento de un laboratorio de control de calidad de los medicamentos resulta costoso, por lo que se recomienda que la empresa tenga acceso por lo menos a un laboratorio pequeño donde se puedan efectuar las pruebas básicas, y que gradualmente estas instalaciones se amplíen. Existe la posibilidad que las pruebas puedan hacerse por un laboratorio ya existente bajo las condiciones idóneas y de una manera más económica; por ejemplo, el departamento de Farmacia de una universidad o en un laboratorio independiente. (Organización Mundial de la Salud, 2002, p. 60).

Debido a que el control de calidad puede hacerse por personal interno o por agentes externos, deben utilizarse indicadores de calidad que permitan la valoración del correcto desarrollo de las actividades y la obtención de los resultados planteados. Para cada indicador se

deben establecer los criterios de aceptación de los resultados, la frecuencia de muestreo y un responsable de su aplicación y seguimiento. (Besterfield, 2009, p.13).

Buenas prácticas de manufactura

En la fabricación de los medicamentos debe haber una garantía total de la calidad; para ello debe existir una adecuada organización de las actividades de producción y control, de manera que se pueda asegurar la calidad.

El objetivo primordial de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) es establecer las normas, que permitan contemplar todos los aspectos relacionados con la fabricación de medicamentos, con el fin de que sean eficaces, seguros, efectivos y calidad para el consumidor. (Secretaría de Estado de Salud Pública y Asistencia Social, 2000, p. 1). Estas actividades, que buscan garantizar la calidad, son definidas por medio de directrices de las BPM. Son una parte de la garantía de calidad en una empresa dedicada a la elaboración de medicamentos; garantizan el control y la uniformidad durante su proceso de manufactura, de acuerdo con los estándares de calidad para el uso que se les pretende dar y conforme a las condiciones que se exigen para su comercialización. (Organización Mundial de la Salud, 2010, Anexo 1 de la Serie de Informes Técnicos de la OMS, No. 957, p. 4). Dentro de los aspectos que contempla las BPM se encuentran normas sobre la idoneidad, experiencia y capacidad del personal de la industria farmacéutica; de igual forma para el diseño, instalaciones y mantenimiento de los equipos, documentación, procesos de fabricación, envasado, rotulación, control de calidad y libración de los productos confeccionados.

El seguir las pautas de las BPM no solo garantiza la calidad de los medicamentos, sino que además puede permitir el ahorro de recursos para la organización, al disminuir el número de lotes fabricados que no cumplan con las normas que haya que reprocesar o descartar.

Buenas Prácticas de laboratorio

De acuerdo con el Consejo de Ministros de Integración Económica (2007), las Buenas Prácticas de Laboratorio son "el conjunto de normas, procedimientos operativos y prácticas, para garantizar que los datos generados por un laboratorio de Control de Calidad sean íntegros, confiables, reproducibles y de calidad". Su aplicación es un compromiso para cualquier laboratorio de ensayo o calibración y, principalmente, para aquellos que se dediquen a la fabricación de productos de consumo humano, como los laboratorios fabricantes de medicamentos.

La OMS creó, desde 1999, la Guía de Buenas Prácticas de la OMS para Laboratorios de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos, publicadas en su versión más reciente en el Anexo 1 de la Serie de Informes Técnicos de la OMS, No. 957, 2010. Esta guía se aplica a laboratorios de control de calidad de medicamentos que deseen obtener la precalificación de OMS para ser un laboratorio de referencia a nivel internacional para el análisis de medicamentos; sin embargo, esto no excluye a los laboratorios de Control de Calidad de industrias farmacéuticas privadas, de manera que se pueda dar el reconocimiento mutuo y cooperación entre los laboratorios dedicados a tal fin.

Esta guía se divide en cuatro partes:

- 1) Gestión e Infraestructura, que incluye consideraciones sobre la organización y gestión, el sistema de gestión de calidad, el control de documentos, los registros, los equipos procesadores de datos, el personal, las instalaciones, los equipos, instrumentos y otros dispositivos y sobre los contratos.
- 2) Materiales, Equipos, Instrumentos y Otros Dispositivos que incluye directrices sobre los reactivos, las sustancias de referencia y materiales de referencia, la calibración, la verificación del desempeño y calificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos y la trazabilidad.
- 3) Procedimientos de Trabajo acerca del ingreso de muestras, hoja de trabajo analítico, validación de procedimientos analíticos, ensayos, evaluación de los resultados de los ensayos, certificado de análisis y muestras retenidas.

4) Seguridad.

Validación

En la actualidad, con el crecimiento de los controles regulatorios en la industria farmacéutica, no se puede hablar de elaboración de medicamentos sin mencionar algún proceso de validación. Los estudios de validación constituyen una parte fundamental de las BPM y deben efectuarse siguiendo un plan maestro y su programa, quedando, de esta manera, registrados los resultados y conclusiones.

Entre muchas, la definición más conocida de la validación: “Es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos.” (Agencia Europea de Medicamentos, 2016, p. 11).

El concepto de “validación” es muy amplio; a veces se utiliza como un término genérico y, por otro lado, permite describir otras actividades del proceso de validación, tales como la validación de procesos y la validación de sistemas informáticos. Sin embargo, para referirse a los locales, equipamiento y al personal se utiliza únicamente el término “calificación”. Aunque no existe ningún apartado de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) de la Unión Europea, con el paso del tiempo se ha establecido que la palabra “calificación” se emplea en todo aquello que sea físico y, validación, para los desarrollos, métodos y procesos. No obstante, la forma de proceder en ambos casos es similar. (Katz, 2016, p. 5).

Tipos de Validación

Según el autor Soledad (2009, p. 48), para realizar la validación de un proceso es necesario disponer de un diseño experimental apropiado, de una metodología adecuada y de un adecuado tratamiento estadístico de los datos recopilados experimentalmente. Existen cuatro tipos de validación de procesos:

Prospectiva

Se lleva a cabo durante el proceso de desarrollo y resulta de un análisis previo de riesgos en el proceso de producción. Se fundamenta en una planificación, donde se detallan y estudian todos los procesos, desde la fabricación de los lotes piloto hasta la elaboración del primer lote de producción.

Concurrente

Establece un programa con documentación, que brinda un alto grado de seguridad de que el proceso dé forma consistente a una forma farmacéutica que cumpla las especificaciones predeterminadas y los atributos de calidad. La información es obtenida a partir de un proceso que se encuentra en marcha, o en el cual se realizó una modificación.

Revalidación

Puede ser debida a cambios significativos en la calidad del producto o por periodicidad cuando es programada en intervalos de tiempo.

Retrospectiva

Se realiza sobre los productos que se fabrican habitualmente, en cuyo proceso no ha sufrido cambios que exijan a su revalidación. Se efectúa a través del análisis de los datos históricos del producto y del proceso.

Estabilidad

La estabilidad se define como “la capacidad de un producto farmacéutico, para conservar sus propiedades químicas, físicas, microbiológicas y biofarmacéuticas dentro de los límites especificados, a lo largo de su tiempo de conservación.” (Organización Mundial de la Salud, 2000, p. 73). Generalmente, al noventa por ciento de la potencia, indicada en la etiqueta del producto, se le conoce como la concentración mínima en la cual el producto es aceptable.

La inestabilidad física produce una alteración en las características galénicas de las formas farmacéuticas; ejemplos de este fenómeno son: la separación de fases en una emulsión, cambio en el color del recubrimiento de las tabletas o alteración en el tiempo de desintegración de un comprimido. Por otra parte, la inestabilidad química produce cambios en la naturaleza de las sustancias químicas presentes en la formulación, ocasionado la degradación del principio activo a través de una reacción química, con la subsecuente pérdida de la eficacia terapéutica y la aparición de producto o productos potencialmente tóxicos provenientes del proceso de descomposición. Por su parte, la inestabilidad biológica se presenta cuando se desarrollan microorganismos en el medicamento; esta alteración puede producir un aumento en la toxicidad, así como inestabilidad tanto física como química. (Montero, 2014, p. 18).

Estudios de estabilidad

Los estudios de estabilidad corresponden a pruebas que se efectúan con el propósito de obtener información sobre las condiciones en las que se deben procesar y almacenar los productos elaborados, semielaborados e inclusive las materias primas. Las pruebas de estabilidad, además, permiten determinar el periodo de validez del medicamento en su envase primario y en condiciones de almacenamiento controladas. (Consejo de Ministros de Integración Económica, 2010, p. 3).

Los estudios de estabilidad son una herramienta fundamental en las fases de desarrollo, comercialización y farmacovigilancia de los medicamentos. Las condiciones en la que se realizan los estudios son dependientes del uso previsto, de la forma farmacéutica, y se deberán realizar considerando las diferentes zonas climáticas.

En un estudio de estabilidad se investiga el efecto que producen los cambios de temperatura, tiempo, humedad, intensidad de luz y la presión parcial de vapor sobre el medicamento. Es por ello que la temperatura cinética media refleja, de una mejor manera, la situación real en comparación con la media de la temperatura cuando es medida directamente. (Fonseca y Berrocal, 2004, p. 55).

Los estudios de estabilidad deben planificarse tomando en cuenta las propiedades y características de estabilidad del fármaco, además de las condiciones climáticas de la zona donde

se ubica el mercado destinatario. En función de los datos climáticos, el mundo ha sido dividido en cuatro zonas climáticas (véase la tabla 5), para realizar los estudios de estabilidad según las condiciones de temperatura y humedad predominantes, de manera que cada país está organizado dentro de las cuatro zonas climáticas definidas.

Tabla 5. Zonas Climáticas para los estudios de estabilidad

Zona Climática	Definición	Condición de almacenamiento
I	Clima templado	21 °C/ 45% HR
II	Clima subtropical y mediterráneo	25 °C/ 60% HR
III	Clima cálido seco	30 °C/ 35% HR
IV a	Clima cálido húmedo	30 °C/ 65% HR
IV b	Clima cálido muy húmedo	30°C/ 70% HR

Nota: WHO. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical product (2009).

Tipos de estudios de estabilidad

Existen dos tipos principales de estudios de estabilidad, los estudios acelerados y los estudios a largo plazo o tiempo real. El Consejo de Ministros de Integración Económica (2010) establece en el RTCA 11.01.04:10 Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano, los siguientes criterios para cada uno:

Los estudios acelerados de estabilidad son estudios diseñados con el fin de aumentar la tasa de degradación química o física de un medicamento, empleando condiciones extremas de almacenamiento. Estos estudios tienen como objeto determinar los parámetros cinéticos de los procesos de degradación o predecir período de validez del medicamento, en condiciones normales de almacenamiento. El diseño de estos estudios puede incluir temperaturas elevadas, altas humedades y exposición a la luz intensa. Los resultados de los estudios acelerados de estabilidad

deben ser complementados por los estudios efectuados en condiciones de almacenamiento normales o en condiciones definidas de almacenamiento.

Los estudios de estabilidad a largo plazo (tiempo real) son aquellos en que se evalúan las características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el periodo de vencimiento, bajo condiciones controladas de almacenamiento. (p. 4).

Actualmente los estudios de estabilidad en las industrias farmacéuticas no solamente se ejecutan por motivos regulatorios del país de comercialización, sino que ahora también se realizan en diferentes etapas de vida del producto, ya que constituyen un soporte fundamental para el desarrollo de un producto como para la vigilancia de su calidad en la etapa de postmercado. Desde este punto de vista, los estudios de estabilidad se pueden clasificar como: Estudios de estabilidad de Preformulación y Desarrollo de Producto, Estudios de estabilidad para Registro Sanitario y autorización de comercialización y Estudios de estabilidad en la etapa de Postmercado. (Ministerio de la Protección Social, 2011).

Estudios de estabilidad en condiciones naturales de almacenamiento

Debido a la zona climática en la cual se encuentra Costa Rica, de acuerdo con las condiciones armonizadas entre la International Conference of Harmonization (ICH) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), corresponde a la zona IVa (2); los estudios de estabilidad deberán realizarse con una temperatura mínima de 30 ± 2 °C y una humedad relativa mínima de $65 \pm 5\%$; en caso de que las características tanto físicas como químicas de estabilidad del medicamento evidencien que el estudio debe realizarse con temperaturas menores de 30 °C, la variación no debe ser mayor a 2 °C. (Ministerio de Salud, 2009).

Todos los productos deben indicar, en su empaque, una temperatura de almacenamiento que no supere a la empleada para realizar el estudio. Para realizar la renovación de registro, en caso que no se haya presentado antes, otorgar periodos de validez comprobados anteriormente; o bien, si el diseño del producto ha sufrido cambios que puedan repercutir en su estabilidad, es indispensable entregar estudios de estabilidad en tiempo real.

Estos estudios deben ser realizados durante el primer año cada 3 meses, en el segundo año cada 6 meses y en los años posteriores una vez cada año, hasta que se cumpla el periodo de validez, que indica el fabricante, donde 5 años es el periodo de validez máximo.

En caso que se pretendan realizar los estudios de estabilidad con menor frecuencia, se admite si hay resultados iniciales y finales; así mismo, el periodo de validez que se solicita. Este último no debe sobrepasar el indicado en el último tiempo de análisis (final); todos los resultados que se encuentran en el estudio deben cumplir con los parámetros de calidad evaluados, así como dentro de las especificaciones.

En caso de presentar estudios de estabilidad bajo condiciones naturales, la temperatura y la humedad utilizadas deben coincidir con las indicadas en el reglamento. Si por alguna razón no se cuenta con estas o no se tienen resultados de estudios en condiciones naturales, se tendrá la posibilidad de presentar estudios de estabilidad acelerados, que cumplan con la temperatura y humedad estipuladas en el reglamento y, en este caso, el periodo de validez no debe superar el año.

Los estudios de estabilidad se pueden llevar a cabo en tres lotes industriales, tres lotes pilotos o una combinación de ambos, siempre y cuando tengan la misma fórmula cualicuantitativa, si el material de empaque primario, el proceso y el lugar de manufactura son los mismos.

Dentro de los parámetros que se deben tomar en cuenta al realizar estos estudios se encuentran: las propiedades organolépticas, la potencia (en caso necesario) y, si aplica, pruebas de disolución, sustancias relacionadas, recuento microbiológico, pH y los que se indiquen según la forma farmacéutica.

Para determinar que un producto se encuentra dentro de las especificaciones se deberán de tomar en cuenta los siguientes criterios, establecidos en el Reglamento para los Estudios de Estabilidad de Medicamentos requeridos para su Registro Sanitario ante el Ministerio de Salud (2007):

- La especificación de la potencia se determinará según lo que indique las farmacopeas o en su defecto, deberá utilizarse un límite inferior de 90,0% de la cantidad etiquetada. Para efectos prácticos, el resultado del primer análisis de la potencia del principio debe tomarse como el 100%.
- Los resultados obtenidos en las pruebas de sustancias relacionadas, deberán estar dentro de los criterios de aceptación o en caso de que el fabricante sea quien los establezca, por ausencia de los anteriores, también deben ser cumplidos.
- Los resultados del pH del medicamento deben estar dentro de las especificaciones, bien sean estas establecidas por el fabricante o instituciones oficiales.
- Las pruebas de disolución deberán cumplir con el criterio de aceptación oficial hasta un máximo, en casos en que sea aplicable, de 12 unidades ensayadas.
- El límite microbiano no debe ser excedido.
- El producto debe mantener sus propiedades organolépticas para que coincidan con los parámetros que describen al producto.

Para los productos que se deben mantener en refrigeración, los estudios deberán cumplir con las condiciones de temperatura de $5^{\circ} \pm 3^{\circ} \text{C}$, y los estudios de estabilidad deberán ser superiores a los 12 meses.

En el caso de medicamentos que requieren condiciones de congelación, la temperatura del estudio deberá encontrarse en un rango de temperatura de $-20 \pm 5^{\circ} \text{C}$, y el mínimo de tiempo de estos estudios será de 12 meses.

En los casos que el producto requiera de temperaturas de congelación inferiores a -20°C , los casos se tratarán individualmente, y los estudios deberán ser superiores a los 12 meses.

La humedad relativa controlada podrá ser obviada tanto en los productos líquidos como semisólidos cuando se realicen estos estudios. En el caso de productos sólidos y los sólidos para reconstitución, la humedad relativa deberá ser controlada al realizar estudios de estabilidad.

Presentación de estudios de estabilidad en condiciones naturales ante el Ministerio de Salud de Costa Rica

De acuerdo con el artículo 4 del reglamento para los estudios de estabilidad de medicamentos requeridos para su registro ante el Ministerio de Salud de Costa Rica, los estudios de estabilidad en condiciones naturales de almacenamiento se deberán presentar solo una vez, la cual puede ser al realizar el proceso de registro del medicamento, o bien al realizar una renovación sanitaria; todo esto mientras no se hagan cambios en el diseño del producto, pues en este caso se deberán presentar nuevos estudios de estabilidad, ya sean a tiempo real o acelerados.

Cuando los primeros informes de estabilidad presentados en el Ministerio de Salud hayan sido acelerados, en la siguiente renovación, se deberán presentar los estudios en condiciones naturales, que conformen que el periodo de vida útil propuesto es el correcto. Si se realiza la renovación del producto sin presentar estos estudios, se permitirá la presentación de dos lotes de producción por el periodo de vida útil asignado, y el laboratorio deberá presentar una carta donde se comprometa a presentar el tercer lote para el periodo de validez aprobado. (Ministerio de Salud, 2009).

Estabilidad acelerada

En estos estudios se busca someter a los productos a condiciones de temperatura y humedad relativamente por un tiempo corto, para así determinar si se producen cambios químicos o físicos en el medicamento; si dichos cambios se encuentran dentro de las especificaciones, se puede asumir que las características de calidad del producto se mantendrán mientras esté almacenado en las condiciones que indica su empaque o bajo las condiciones naturales de almacenamiento, durante sus dos años de vigencia (como mínimo) o el periodo de validez que ha indicado el fabricante, el cual puede ser inferior a dos años si el producto lo amerita (productos con poca estabilidad demostrada o reconocida). (Ministerio de Salud, 2009).

Los estudios, bajo estas condiciones, permiten respaldar el periodo de validez por un periodo máximo de 2 años, cuando se realiza por primera vez; estos estudios no son de tipo comprobatorio ni predictivo.

Al realizar estos estudios de análisis, la frecuencia establecida debe incluir el inicio, un punto intermedio y el final, como mínimo. Los estudios se pueden aplicar en los tres lotes industriales, para los tres primeros lotes pilotos, o bien una combinación de ambos tipos de lotes, siempre que se encuentren manufacturados con la misma fórmula cualicuantitativa, con igual empaque primario (tipo y material) y que el lugar de manufactura y el proceso sean los mismos. (Ministerio de Salud, 2009).

Para medicamentos que no requieren refrigeración ni congelación, las condiciones del estudio deben ser las siguientes: 40 ± 2 °C y $75 \pm 5\%$ de humedad relativa durante un tiempo no menor de 6 meses. (RTCA 11.01.04:10, 2011).

En caso que el medicamento requiera refrigeración, las condiciones de estudio deben ser las que se indican a continuación: 25 ± 2 °C y $60 \pm 5\%$ de humedad relativa, aplicadas por un periodo no menor de 6 meses. (RTCA 11.01.04:10, 2011).

Para aquellos medicamentos que requieren congelación, se determinará para cada caso de temperatura por utilizar, o bien se empleará una temperatura de 5 ± 3 °C durante un tiempo limitado, para simular la consecuencia de elevaciones momentáneas de temperaturas, que podrían darse durante las etapas de transporte o manipulación del producto. (RTCA 11.01.04:10, 2011).

A algunos medicamentos, al ser muy inestables, se les permitirá aplicar estudios acelerados bajo condiciones distintas; para ello el fabricante deberá demostrar que las condiciones indicadas en el reglamento son muy drásticas, por lo que, de ser aplicadas, el producto no será capaz de mantener dentro de los límites sus especificaciones de aceptación, o el caso contrario, que esas condiciones no son capaces de acelerar el proceso de degradación del medicamento; para los dos casos es indispensable justificar correctamente el cambio en las condiciones del estudio.

Las situaciones que demuestran que un medicamento sometido a este tipo de estudio se encuentre fuera de las especificaciones se indican a continuación (Ministerio de Salud, Reglamento para los Estudios de Estabilidad de Medicamentos Requeridos para su Registro Sanitario ante el Ministerio de Salud, 2007):

- Cuando el cambio de potencia es mayor o igual al 5,0% con respecto al valor inicial, no aplicándose en los casos en que justifique y admita para el producto una

sobredosificación; en estos casos no cumplirán con la especificación si la potencia posee un valor menor del 90% de la cantidad etiquetada; en todos los casos el resultado del primer análisis de la potencia del principio activo se tomará como el 100%.

- Si los resultados obtenidos en las pruebas de sustancias relacionadas sobrepasan el criterio oficial de aceptación o en caso que este no exista, el establecido por el fabricante.
- Los resultados de las pruebas de pH del producto deben cumplir las especificaciones oficiales, o bien las establecidas por el fabricante, si aplica.
- La disolución excede el límite de aceptación oficial hasta un máximo de 12 unidades ensayadas, cuando sea aplicable.
- En caso que se pase el límite microbiano (según cada caso).

De acuerdo con este reglamento, los estudios de estabilidad acelerados aplican como parámetros cuantificables y predictivo, la estabilidad química del principio activo, la cual es medida de acuerdo con la valoración o la cuantificación de los productos de degradación. No obstante, los parámetros físicos, entre los que se incluyen la homogeneidad, dureza, friabilidad, viscosidad, entre otros, podrían alternarse sin tener una relación directa con la estabilidad bajo condiciones naturales de almacenamiento del producto.

A pesar de ello, en los estudios de estabilidad acelerada, si alguno de esos parámetros no cumple con las especificaciones, y la potencia cumple con el intervalo de $\pm 5,0\%$ respecto al valor inicial, se aceptará un periodo máximo de validez de 24 meses. (Ministerio de Salud, Reglamento para los Estudios de Estabilidad de Medicamentos Requeridos para su Registro Sanitario ante el Ministerio de Salud, 2007). Si las características físicas, de apariencia o ambas, obtenidas en estos estudios de estabilidad, no cumplen con las especificaciones dadas por el fabricante, es posible que se tomen como indicadores de inestabilidad, y se evaluará con profundidad en los estudios de estabilidad en condiciones naturales de almacenamiento.

Los productos líquidos y semisólidos no tendrán que cumplir con estudios de estabilidad donde la humedad relativa sea controlada.

Todos los medicamentos semisólidos y los sólidos tendrán que contar con estudios de estabilidad que incluyan un control de la humedad relativa. Los estudios acelerados de estabilidad que se basan en aplicación de la Ley de Arrhenius, se considerarán válidos cuando estén debidamente documentados y presentados de acuerdo con el reglamento del Ministerio de Salud.

Protocolo de los estudios de estabilidad

Los estudios de estabilidad se deben efectuar siguiendo un protocolo general, que detalle la información que debe suministrarse, cómo debe ejecutarse y finalmente cómo se recolectan y analizan los datos generados durante el período de evaluación. Un protocolo de estabilidad debe contener al menos la siguiente información: el tipo y tamaño de envase, número de lotes, condiciones de almacenamiento, periodicidad de los análisis, cantidad de muestra, análisis a realizar, método analítico, documentación, presentación de resultados, interpretación, discusión y conclusiones. (Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria, 2004, p. 12).

Esta información es la solicitada para los estudios de estabilidad en medicamentos, donde el envase corresponderá a la presentación que se desea comercializar o, en su defecto, se realiza un estudio individual para cada envase que se desee probar; el número de lotes depende del tipo de producto a comercializar; si es de nueva comercialización o se le ha efectuado un cambio significativo en la formulación o en el proceso, se deben efectuar con mínimo 3 lotes consecutivos; si ya es comercializado se debe incluir un lote de cada 50 lotes fabricados del mismo producto o un lote al año y, si no se le ha efectuado algún cambio significativo, se debe efectuar con 2 lotes consecutivos. (Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria, 2004, pp.13-14).

La cantidad de muestra debe ser la necesaria para cumplir los análisis a realizar; estos últimos dependen de la forma farmacéutica en el caso de los medicamentos; en este aspecto el RTCA 11.01.04:10 Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano establece cuáles pruebas deben realizarse; para el caso del método analítico se recomienda recurrir al que proporcione algunas de las farmacopeas de referencia en su última edición como, por ejemplo, la Farmacopea de los Estados Unidos o la Farmacopea Británica, y debe estar validado antes de usarse. (Consejo de Ministros de Integración Económica, 2010).

Estudios de Estabilidad Hold Time

Muchas veces en la industria, el material se mantiene en el tiempo de espera máximo permitido, el cual debe establecerse para productos farmacéuticos a granel y en proceso. Aunque las agencias regulatorias esperan que los fabricantes documenten y traten los tiempos de espera, no describen un proceso que permita establecer las prácticas de Hold Time, para el muestreo y almacenamiento de los productos farmacéuticos durante el proceso de fabricación.

De acuerdo con Lachman (2009), el período de tiempo en el cual el producto está en espera puede ser justificado con datos adecuados para demostrar que el producto será estable durante toda la vida útil aprobada. En tal caso, el fabricante deberá producir datos suficientes, que demuestren que el producto es estable durante dicho período de tiempo antes de procesarlo para la siguiente etapa, y que este cumplirá con los criterios de aceptación para el producto terminado, así como las especificaciones de estabilidad.

El tiempo, durante el cual el producto se almacena en el contenedor a granel, antes del embalaje en el contenedor inmediato final, forma parte de la vida útil aprobada para el producto; es decir, la fecha de caducidad sigue siendo una función de la fecha de fabricación, no la fecha de embalaje. (Pawar et al., 2012). Los productos a granel, que se almacenan durante un período de tiempo previo al embalaje en los contenedores finales durante un 25% o más de la vida útil aprobada, deben probarse con métodos que indiquen la estabilidad antes del embalaje. (Pawar et al., 2012).

Estos estudios permiten establecer los tiempos límite de retención de los materiales en las diferentes etapas de producción, asegurando que la calidad del producto no se deteriore durante el tiempo de retención. Para validar el tiempo de espera de los materiales, se debe trabajar bajo las condiciones de retención de los materiales especificadas por el fabricante; los resultados obtenidos deben estar dentro de los límites de los criterios de aceptación durante todo el tiempo de espera. Los tiempos de espera deben determinarse antes de la comercialización de un producto y después de cualquier cambio significativo en los procesos, equipos, materiales de embalaje y otros.

Estudios de Degradación forzada

Las pruebas de degradación forzada, del principio activo, pueden ayudar a identificar posibles productos de degradación que, a su vez, pueden ayudar a establecer las vías de degradación y la estabilidad intrínseca de la molécula, y validen la estabilidad que indica el poder de los procedimientos analíticos utilizados.

Los estudios de degradación forzada están destinados a brindar información con respecto a la fotoestabilidad intrínseca de una molécula de fármaco, así como la compatibilidad de la sustancia farmacéutica con excipientes, formulaciones potenciales y formas de dosificación. Es así como este tipo de estudios puede considerarse como una prueba de tensión.

Los requisitos a los cuales se debe exponer el medicamento no son especificados, y generalmente se llevan a cabo durante el desarrollo de los métodos de análisis, el desarrollo de la formulación, la validación de la especificidad y la evaluación de fotodegradación. Las primeras versiones de la ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) sugirieron que los estudios de degradación forzada deben utilizar las exposiciones, que son entre 5 y 10 veces el nivel de exposición en los estudios de confirmación.

Las pruebas de estrés pueden ser llevadas a cabo en un solo lote del principio activo. Deben incluir el efecto de la temperatura en incrementos de 10 °C por encima del estudio de estabilidad acelerado (por ejemplo 50 °C, 60 °C y otras) y humedad (por ejemplo: 75% de Humedad Relativa o más) cuando sea apropiado, oxidación y fotólisis del principio activo. El estudio también debería evaluar la susceptibilidad del principio activo a la hidrólisis, en un amplio rango de valores de pH, cuando se trate de una solución o suspensión. La Prueba de fotoestabilidad debe ser una parte integral de los estudios de degradación forzada. (ICH, 2003).

Los resultados de estos estudios pueden formar una parte integral de la información suministrada a las autoridades regulatorias.

Tipos de inestabilidad que afectan a los medicamentos

Cuando ocurre una alteración en el medicamento, se pueden distinguir los siguientes tipos de inestabilidad:

1. **Inestabilidad Química:** de acuerdo con las autoras Fonseca y Berrocal (2004, p. 53), sucede cuando se produce la degradación de un principio activo a través de una reacción química, con la consiguiente disminución de su concentración en el medicamento y la consecuente pérdida de eficacia terapéutica y aparición de producto o productos de descomposición, que podrían ser potencialmente tóxicos. Las principales reacciones de inestabilidad química son: hidrólisis, oxidación, fotólisis, isomerización. Existen diversos factores que pueden provocar o favorecer dichas reacciones, tales como, presencia de catalizadores de la reacción, microorganismos, oxígeno, luz, humedad y temperatura.
2. **Inestabilidad Física:** sucede cuando se alteran las características galénicas de las formas farmacéuticas. Son ejemplos de este tipo de inestabilidad, el aumento en el tiempo de desintegración de comprimidos, la pérdida de efervescencia de comprimidos efervescentes, el aumento en la temperatura de fusión de supositorios, la separación de dos fases en una emulsión, la modificación de color de unas grageas, entre otros. Estas modificaciones transcurren a través de mecanismos propios como son: floculación, sedimentación, transformaciones polimórficas, eflorescencia, higroscopicidad y otros.
3. **Inestabilidad Biológica:** se presenta cuando se desarrollan gérmenes microbianos (bacterias, hongos, levaduras) en el seno de un medicamento. La alteración del medicamento por esta vía puede producir un aumento de la toxicidad e intolerancia local, así como inestabilidad física y química subsidiaria.

Degradación Física

La degradación física es un fenómeno importante en la formación de posibles eutécticos, salvo que se quiera que aparezcan; por regla general es un problema; se da frecuentemente en preparaciones sólidas, al detectarse porque ha cambiado el aspecto y la consistencia de la forma, pues aparece una masa pastosa que da la impresión de haber captado agua. Las sustancias

químicamente más sensibles a padecer este fenómeno son aquellas con puntos de fusión bajos y con fuerzas intermoleculares débiles.

Este fenómeno se debe a que haya liberado agua de hidratación de alguno de los productos que intervienen en la muestra, o por captación de la humedad ambiental, por ser el material de naturaleza higroscópica e, incluso, porque la mezcla sea en sí eutéctica. En las dispersiones sólidas puede aparecer este fenómeno, sobre todo si se emplea manitol. Las soluciones a este problema: formular el principio activo de otra forma, añadir algún absorbente, como el carbonato de magnesio, o sales de calcio, o recurrir al microencapsulado.

Seguidamente se mencionan los distintos tipos de inestabilidad física que afectan la calidad de los medicamentos.

Eflorescencia

Es la pérdida de agua de cristalización; se pone de manifiesto cuando disminuye la humedad relativa del ambiente. En la lista de sustancias susceptibles de este problema hay sustancias terapéuticas muy activas (citostáticos); en una misma dosis a igual peso, al perder agua hay mayor riqueza de principio activo, con lo cual aparecen una supradosificación y una dosificación errónea con efectos secundarios imprevisibles. Prevención: controlar la humedad de los laboratorios, controlar la humedad relativa, así como la humedad del envase.

Hay sustancias de gran actividad terapéutica que lo pueden sufrir, como la ciclofosfamida y la sacarina sódica, que es un edulcorante habitual en formas orales; si está cristalizada no es eflorescente, pero si está pulverizada puede perder hasta 2/3 partes de su agua. También están el sulfato de morfina, la cafeína, las sales de hierro, los sulfatos, los malatos, la atropina, los fumaratos, los acetatos, las sales de magnesio y las sales de Zinc . Desconocer este riesgo supone un riesgo para el paciente.

Higroscopicidad

Fenómeno inverso a la eflorescencia, capta agua como consecuencia de que haya una variación en la humedad de la atmósfera. La respuesta de las formas medicamentosas es proporcional a la variación de humedad. Se presenta en numerosas sustancias, y muchas veces sin notarse. Hay sustancias que se pueden disolver en el agua y captar sustancias delicuescentes.

La higroscopicidad puede desencadenar inestabilidad química, porque el agua captada podría ser responsable de hidrólisis. Se soluciona añadiendo a la formulación sustancias de carácter adsorbente o en el envase (fondo o tapón) que pueden incluso ser indicadores de agua; de esta forma la sílica gel anhidra es azul si capta agua pasa a rojo. Con estas sustancias hay posibilidad de infradosificación, aunque no es tan importante esta alteración de cara a la seguridad del paciente.

Fotolabilidad

Muchas sustancias químicas reaccionan al ser expuestas a la radiación electromagnética; los fármacos no son una excepción. La radiación electromagnética entre 200 y 400 nm tiene un interés particular, sin olvidar que la región del visible, con longitudes de onda entre 400 y 800 nm, también es potencialmente nociva para los intereses de estabilidad de fármacos fotosensibles.

Según el autor Delgado (2013, p. 1.), las pruebas de fotoestabilidad se llevan a cabo con el fin de determinar el grado en que las fotorreacciones afectan la composición de las formas farmacéuticas, además de determinar los posibles mecanismos de las fotorreacciones de los fármacos. Estas pruebas consisten en iluminar los productos de manera controlada para determinar si son fotoestables o cuantificar el grado de fotodegradación. Las fotorreacciones de fármacos pueden conducir a una disminución de su concentración y, por lo tanto, una pérdida de la eficacia, la formación de productos tóxicos estables, y la formación de intermediarios de vida corta tóxicos (por ejemplo, los radicales libres).

La presencia de ciertos de grupos funcionales puede impartir la posible fotolabilidad a moléculas de fármacos, entre los cuales se tienen: carbonilo, nitroaromáticos, -N-óxido, alquenos ($C = C$), cloruros de arilo, enlaces débiles C-H y O-H, sulfuros y polienos.

De todas las formas farmacéuticas, las soluciones permiten exponer en mayor proporción a las moléculas de fármaco a la energía electromagnética. La consecuencia de esto es que los fármacos tienden a ser más fotolábiles en soluciones que en otras formas de muestra, tales como comprimidos sólidos. Esto es particularmente cierto para las soluciones diluidas, donde la absorción y la dispersión de los componentes en la solución, aparte de moléculas del fármaco, se reducen al mínimo. Un fármaco que es estable en polvos o tabletas no puede ser estable en soluciones líquidas. A la inversa, un fármaco que es estable en solución líquida es probable que también sea estable en polvos y comprimidos.

Termolabilidad

En este parámetro están considerados los medicamentos que requieren condiciones especiales de temperatura para su conservación, con el objetivo de evitar posibles deterioros y que al final el producto pierda su eficacia o, en su defecto, presente otros productos que pueden ser tóxicos para el organismo. Los medicamentos que no consten en dichos listados se consideran en el nivel más bajo de riesgo para este criterio. (Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria, 2016).

Degradación Química

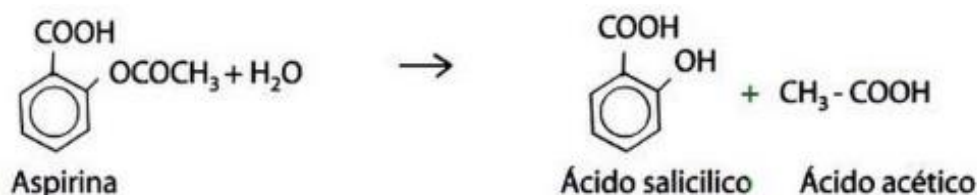
Esta resulta muy importante, sobre todo cuando los principios activos se formulan en forma líquida. Seguidamente se describen varios tipos de degradación química de medicamentos.

Hidrólisis

Proceso de degradación que se da con mayor frecuencia en líquidos y cuando tenemos el agua como excipiente. La naturaleza del principio activo, que tiene tendencia a este fenómeno, es

la de los ésteres, amidas, sales de ácidos débiles y bases fuertes; los medicamentos que tienen tendencia: aspirina, penicilina, procaína. La velocidad con la que se hidroliza cada medicamento dependerá de la concentración de los hidrogeniones y de los hidroxilos, así como de la temperatura. Cuando se produce la hidrólisis, la concentración del principio activo disminuye, mientras que la de los productos de descomposición aumenta. La hidrólisis se controla detectando las sustancias que se hidrolizan y determinando en qué medio pueden colocarse; si no se puede prescindir del agua es necesario añadir un buffer. (García y Lozano, 2000).

Figura 1. Hidrólisis de la molécula de ácido acetil salicílico



Nota: Mendoza. Farmacología Médica (2008).

Oxidación

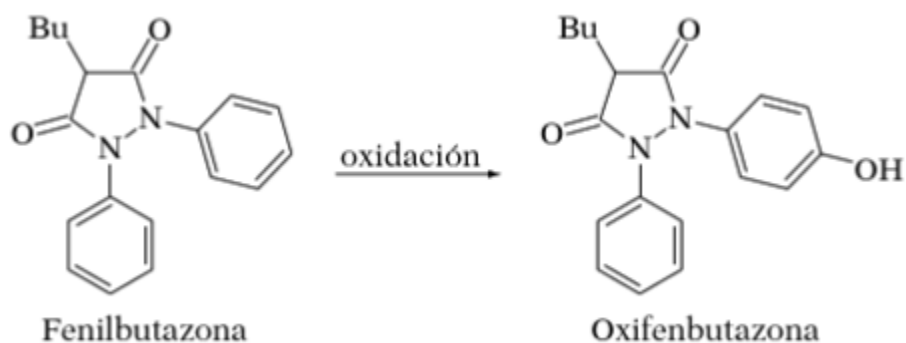
Tan importante o más que la hidrólisis, debido a que afecta a un mayor número de medicamentos. Las reacciones de oxidación son algunas de las vías importantes para producir inestabilidad en los fármacos. Generalmente el oxígeno atmosférico es el responsable de estas reacciones conocidas como autooxidación. Moléculas, tales como la vitamina A y demás vitaminas, adrenalina, isoproterenol, morfina, resorcinol y con la mayor parte de excipientes, sobre todo los de naturaleza grasa, son susceptibles a este tipo de degradación. (García y Lozano, 2000).

La oxidación o pérdida de electrones de un átomo frecuentemente implica radicales libres y las subsecuentes reacciones en cadena posteriores. Se necesita solo una cantidad muy pequeña de oxígeno para iniciar una reacción en cadena. En la práctica es fácil extraer casi la totalidad del oxígeno de un envase, pero es difícil extraerlo todo. Por lo tanto, en los envases farmacéuticos a

menudo se usan nitrógeno y dióxido de carbono para desplazar el aire del espacio superior y, así, ayudar a minimizar el deterioro por oxidación. (Gennaro, 2003).

Entre los factores que pueden influir están la presencia de oxígeno, pH, luz e impurezas presentes que pueden actuar como catalizadores. Estos procesos se pueden dar tanto en las soluciones, las emulsiones como en las suspensiones. (García y Lozano, 2000).

Figura 2. Oxidación de la molécula de Fenilbutazona



Nota: Claramunt. Fármacos y medicamentos (2015).

Dentro de las técnicas que se utilizan en la industria farmacéutica para evitar los procesos de oxidación de los medicamentos, el autor Gennaro (2003) menciona:

- Protección de la luz mediante la utilización de envases opacos.
- Eliminación del oxígeno. Inyectables. Desplazar el O₂ por N₂ sólidos. Hermeticidad.
- Evitar el contacto con metales pesados.
- Evitar temperaturas elevadas.
- Adición de antioxidantes. Reductores: tiourea, ácido ascórbico bloqueantes. Tocoferoles, esteres del ácido ascórbico sinérgicos: ácido ascórbico, ácido cítrico. Quelantes: sales de EDTA.

Polimerización

Es un proceso químico por el que los reactivos, monómeros (compuestos de bajo peso molecular) se agrupan químicamente entre sí, dando lugar a una molécula de gran peso, llamada “polímero”, o bien una cadena lineal o una macromolécula tridimensional.

Existen muchos tipos de polimerización y varios sistemas para clasificarlos. Las principales categorías son:

- Polimerización por adición y condensación.
- Polimerización de crecimiento en cadena y etapas.



Descarboxilación

Esta reacción química consiste en la eliminación de un grupo carboxilo de un compuesto en forma de dióxido de carbono (CO₂). La degradación pirolítica del estado sólido mediante la descarboxilación, por lo general, no ocurre en Farmacia, debido a que se necesitan calores de activación relativamente altos (23 a 30 Kcal) para la reacción. Sin embargo, el ácido p-aminosalicílico sólido sufre degradación pirolítica a m-aminofenol y dióxido de carbono. La reacción, que sigue una cinética de primer orden, es muy dependiente del pH, y es catalizada por iones hidronio. La descarboxilación del ácido p-aminobenzoico solo se produce a valores de pH extremadamente bajos y a temperaturas elevadas. (Gennaro, 2003).

Fotólisis

La degradación fotolítica puede ser un factor limitante importante en la estabilidad de los productos farmacéuticos. Una droga puede ser afectada químicamente por la radiación de una longitud de onda particular solo si absorbe la radiación en esa longitud de onda, y si la energía excede un umbral. La radiación ultravioleta que tiene un nivel energético elevado es la causa de muchas reacciones de degradación. (Gennaro, 2003).

Si la molécula que absorbe radiación reacciona, se dice que la reacción es de naturaleza fotoquímica. Cuando las moléculas absorbentes no participan directamente en la reacción, pero pasan su energía a otras moléculas reactivas, se dice que la sustancia absorbente es un fotosensibilizador.

Principios activos susceptibles de sufrirla: hidrocortisona, prednisolona, ácido ascórbico, ácido fólico y otros.

Isomerización

El autor Loftsson (2014) explica que la isomerización es el proceso de degradación en el cual un fármaco se degrada de su forma a un producto con idéntica fórmula química (por ejemplo, isómeros). Los isómeros tienen la misma composición química, pero una diferente configuración o estructura, y poseen diferentes propiedades fisicoquímicas. La mayoría de los receptores de fármacos y muchas enzimas son estereoselectivos y estereoespecíficos; así los isómeros de fármacos podrían tener diferentes propiedades biológicas, incluyendo propiedades farmacéuticas y toxicológicas. Por ejemplo, el ácido L-ascórbico tiene actividad antiescorbútica, pero el ácido D-ascórbico sintético no. Sin embargo, ambos tienen propiedades antioxidantes. Existen dos categorías principales de isómeros: los estereoisómeros y los isómeros estructurales.

Inestabilidad microbiológica

Es aquella que ocurre cuando hay presencia de microorganismos dentro de un medicamento, lo cual lo hace inadecuado para su uso en humanos y animales. Por ende, debe haber ausencia total de *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Estafilococos*, *Salmonella*. Como es difícil que no haya en las preparaciones algún tipo de microorganismo, es necesaria la adición de preservantes que inhiben o frenan el desarrollo bacteriano, al utilizar para ello antisépticos y antifúngicos.

La contaminación microbiana ocurrida durante los procesos de fabricación debe ser evitada mediante prácticas correctas de fabricación, adecuadas a cada tipo de fabricado y operación realizada. Suele tratarse, no de contaminaciones masivas, con un alto número de

gérmenes viables, sino de pequeñas contaminaciones o inóculos, pero que por su origen (personal, equipos y otros) pueden contener, con más probabilidad, especies patógenas. (Montero, 2014, p. 25).

De acuerdo con Montero (2014, p. 47), con los efectos que el desarrollo y crecimiento microbiano tienen sobre la estabilidad y seguridad de las preparaciones farmacéuticas, son variados. Las consecuencias de toxicidad, en productos de uso interno, derivan tanto de la patogenicidad del propio agente como de las toxinas excretadas en el metabolismo bacteriano. Respecto al nivel de crecimiento alcanzado, como no puede hablarse de ausencia total, lo que se establece en las farmacopeas y el resto de normativas, son límites o niveles máximos de recuento de viables, por mililitro o gramo de producto.

El desarrollo microbiológico influye, en forma directa, en la composición del producto, al aportar enzimas, metabolitos y otras sustancias consecuencia de su metabolismo. El efecto más acusado, en este sentido, suele ser la modificación del pH del medio y la degradación de sustancias químicas como consecuencia de la actividad enzimática. En la tabla 6 se pueden observar dicha actividad enzimática, que puede afectar la estabilidad del medicamento.

Tabla 6. Algunos tipos de enzimas bacterianas y los sustratos sobre los que actúan

	<i>Oxido- Reductasas</i>	<i>Transferasas</i>	<i>Hidrolasas</i>	<i>Liasas</i>	<i>Isomerasas</i>	<i>Ligasas</i>
Sustratos	CH-OH	Grupos con un solo C	Esteres	C=C	Racemasas	C-O
	C=O	Aldehídos o Cetonas	Glucosídicos	C=O		C-S
	CH=CH	Acrílicos	Peptídicos	C=N		C-N
	CH-NH ₂	Glucosídicos	Enlaces C-N			C-C
	CH-NH	Fosfatos	Anhídridos de ácido			
		Grupos con S				

Nota: Montero. Estabilidad de las formulaciones farmacéuticas (2014).

Además, el factor que podría decirse principal, de crecimiento y supervivencia de los microorganismos durante la conservación de formas terminadas, es sin duda la temperatura, relacionada con los aspectos metabólicos, al igual que sucede con la producción de toxinas.

Los gérmenes tienen una temperatura óptima respecto a su tasa de crecimiento; por encima de la misma suele producirse un rápido descenso de ella. Sin embargo, puede existir no solo supervivencia, sino un superficial crecimiento a valores muy inferiores a la temperatura mínima de crecimiento.

Fuentes de contaminación microbiológica

El riesgo de contaminación microbiana surge de una variedad de fuentes. Estas incluyen las instalaciones, el equipo, las operaciones de proceso, las materias primas, las resinas de columna, las membranas de filtro, el agua, los gases de proceso y el personal. En estas áreas una ruptura en el control puede conducir a la presencia de microorganismos. Otras debilidades en las medidas de control pueden conducir a la entrada de microorganismos en el producto o excipientes formulados. En los controles de laboratorio con respecto al proceso, son muchas las variables donde se puede producir la contaminación. (Sandle, 2013).

Por ejemplo, el procesamiento abierto presenta un mayor riesgo de contaminación que el procesamiento cerrado. El procesamiento abierto puede ser un evento individual o puede ocurrir cuando un recipiente se abre varias veces para mezclar o agregar productos químicos. El ambiente de la sala y las prácticas asépticas del operador también pueden afectar el riesgo microbiano.

Los microorganismos necesitan sustancias para la generación de energía y biosíntesis celular. Estos las obtienen de diferentes fuentes de crecimiento (Sandle, 2015). Muchas bacterias utilizan carbono. Dichos organismos se dividen en heterótrofos, que utilizan moléculas orgánicas como azúcares, aminoácidos, ácidos grasos, ácidos orgánicos, compuestos aromáticos, bases nitrogenadas y otras moléculas orgánicas para su fuente de carbono, y autótrofos, que utilizan moléculas inorgánicas de dióxido de carbono como su fuente de carbono. Otras bacterias utilizan

nitrógeno, ya sea solo o adicionado al carbono. Otros requisitos nutricionales comunes que utilizan las bacterias para el crecimiento incluyen fósforo, azufre, potasio, magnesio, calcio, sodio y hierro. Los tipos nutricionales reales, las cantidades y las combinaciones dependerán de las especies bacterianas.

Crecimiento bacteriano

Las células bacterianas se dividen en un proceso descrito como “fisión binaria”, donde surgen dos células hijas de una sola célula. Las células hijas son idénticas, excepto por una mutación ocasional. El crecimiento exponencial es una función de la fisión binaria; esto se debe a que en cada división hay dos nuevas células. El tiempo entre divisiones se denomina “tiempo de generación”: el tiempo para que la población se duplique. Los tiempos de generación pueden variar desde minutos hasta varios días, dependiendo de la especie de bacteria. Una de las bacterias que se divide más rápidamente es la *Escherichia coli*, que puede duplicarse cada 15-20 minutos en condiciones ideales. (Sandle, 2015). El comienzo del crecimiento es una fase de retraso; este tiempo varía dependiendo del estado fisiológico del organismo y las condiciones de crecimiento.

El crecimiento bacteriano no se prolonga indefinidamente; hay factores que limitan el crecimiento de la población. Estos factores incluyen la competencia intraespecífica por los nutrientes, que se reducen a medida que el cultivo envejece y se da la acumulación de metabolitos tóxicos. Cuando ocurren estas condiciones, se alcanza una fase estacionaria cuando no se produce ningún crecimiento. Si el agotamiento de nutrientes o la acumulación de toxicidad continúa, se produce la muerte celular.

Estrategia para el control de la biocontaminación

La evaluación de los tiempos de espera debe formar parte de la estrategia de control de biocontaminación. Esta estrategia se centrará en controlar la fuente de microorganismos y garantizar que se minimicen las condiciones que promueven la supervivencia, el crecimiento y la persistencia de los microorganismos. Es clave reducir los tiempos de espera y asegurarse de que

los tiempos de espera establecidos estén calificados. La estrategia también debe evaluar si existen medidas para minimizar la posibilidad de supervivencia o crecimiento de microorganismos (Parenteral Drug Association, 2012). Esto se logra a través de la prueba y el control de los materiales entrantes, el almacenamiento, la preparación de soluciones, la evaluación de la calidad del agua, la limpieza de los equipos y los controles del personal, incluyendo batas y actividades. (Suvarna, Lolas, Hughes y Friedman, 2011).

Los aspectos a considerar, como parte de la estrategia de control de biocontaminación, incluyen (Parenteral Drug Association, 2001):

- Controles ambientales para las salas limpias en las que se realiza el procesamiento, incluido el grado del área.
- Mapeo de equipos y flujos de personal.
- Condiciones del proceso, especialmente aquellas para minimizar el crecimiento microbiano, como la temperatura.
- Frecuencia de monitoreo ambiental en salas limpias donde se procesa el producto.
- Métodos de monitoreo ambiental y ubicaciones para el monitoreo.
- Consideración de los tipos de muestras de proceso del producto intermedio y de las soluciones amortiguadoras y excipientes, los tiempos de proceso cuando se toman las muestras y los tipos de pruebas (carga biológica y/o endotoxina).

Purificación del aire

Dado que el aire es una de las mayores fuentes de contaminación en áreas limpias, debe presentarse especial atención al que llega hacia ellas a través de sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado. Esto se puede hacer por una serie de tratamientos que varían de alguna forma de una instalación a otra. (Gennaro, 2003).

En alguna de ellas el aire externo pasa primero a través de un prefiltro, por lo común de lana de vidrio, tela o plástico desmenuzado, para remover partículas grandes. Luego puede tratarse por pasaje a través de un precipitador electrostático. Esta unidad induce una carga eléctrica sobre las partículas en el aire y las elimina por atracción hacia placas con carga opuesta.

El aire luego pasa a través del más eficiente dispositivo de purificación, un filtro HEPA. (Gennaro, 2003).

Para la comodidad del personal, el sistema debe tener incorporado aire acondicionado y humedad controlada. El aire limpio y aséptico se introduce dentro de Clase 100 000 para formas farmacéuticas no estériles como se indica en el RTCA 11.03.42:07 y se mantiene bajo presión positiva, lo que previene la salida del aire por corriente dentro del área aséptica a través de las grietas, puertas abiertas en forma temporaria y otras aberturas.

Ambiente de flujo laminar

El control ambiental requerido por aéreas asépticas fue posible por el uso de aire de flujo laminar, originado a través de un filtro HEPA, que ocupa todo un lado del espacio confinado. Por lo tanto, este baña el espacio total con aire muy puro, al barrer hacia fuera los contaminantes. La orientación para la dirección del flujo del aire puede ser horizontal o vertical, y puede involucrar un área limitada, como un puesto de trabajo o una sala entera. (Gennaro, 2003).

Los ambientes con flujo laminar proveen aéreas de trabajo bien controladas solo si se observan las precauciones adecuadas. Cualquier corriente o movimiento de aire invertido que exceda la velocidad del flujo de aire filtrado HEPA puede introducir contaminación, al igual que la tos, los movimientos bruscos u otras manipulaciones de los operarios. Por lo tanto, las aéreas de trabajo de flujo laminar deben estar protegidas situándolas dentro de ambientes controlados.

Sustancias Relacionadas

Una sustancia relacionada está vinculada estructuralmente con el fármaco; puede ser: 1) una impureza identificada o no que surge del proceso de síntesis de la materia prima, subproducto y no aumenta en el almacenamiento, o 2) un producto de degradación identificado o no que resulta del proceso de manufactura del producto farmacéutico, o que surge durante el almacenamiento del material. (Farmacopea de los Estados Unidos 39-Formulario Nacional 34, 2016, p. 1276).

Al iniciar con la elaboración de una monografía, el fabricante debe proveer información sobre las impurezas presentes en el producto; debe indicar la naturaleza de las mismas, las cantidades que podrían encontrarse tras su elaboración con BPM, la forma en que pueden variar tras el almacenamiento, junto con una indicación de su toxicidad. Los límites de las impurezas se fijan por la autoridad de registro antes de otorgar la licencia, después de la evaluación de los estudios de toxicidad y ensayos clínicos realizados. (Farmacopea Británica, 2015, p. 637).

Se define “impureza” como “cualquier componente que no es la entidad química definida como el fármaco y, además, para el producto farmacéutico, cualquier componente que no sea un ingrediente de formulación”. Se clasifica en impurezas orgánicas, inorgánicas y disolventes residuales; las impurezas orgánicas pueden surgir durante el proceso de fabricación y/o almacenamiento del fármaco, mientras que las inorgánicas y los disolventes residuales están únicamente asociados a la fabricación. (USP 39-NF 34, 2016, p. 1274).

Asociado también a la definición de sustancias relacionadas es el concepto de “producto de degradación”, el cual se define como una:

Impureza que resulta de un cambio químico en el fármaco ocurrido durante la fabricación y/o almacenamiento del producto farmacéutico por el efecto de, por ejemplo, la luz, temperatura, pH, agua, o por reacción con un excipiente y/o sistema de envase-cierre primario. (USP 39-NF 34, 2016, p. 1276).

La prueba de sustancias relacionadas tiene como propósito principal el control de las impurezas de degradación o limitar las impurezas que surgen durante la síntesis del ingrediente farmacéutico activo o durante la formulación y manufactura del medicamento. El poder cumplir con el objetivo de la prueba depende de varios factores, que incluyen la naturaleza y disponibilidad de las impurezas, ya sea que se pueda adquirir como un estándar de referencia, como reactivo o que se deba fabricar in situ; también depende del número de ingredientes activos y de la complejidad de la formulación (World Health Organization, 2010, pp. 45-46).

Según World Health Organization (2010), deben tomarse en cuenta las siguientes consideraciones para cumplir con la prueba:

1. Si se cuenta con un estándar de referencia de la impureza que se desea evaluar o se consigue una mezcla estandarizada para el caso de que sean varias impurezas, y está establecido su uso en la monografía del principio activo, se adoptará el mismo enfoque que para la monografía de sustancias relacionadas del producto terminado, aunque se debe considerar que los límites pueden necesitar ser diferentes.
2. Si no se puede obtener el estándar de referencia o la mezcla estandarizada, el laboratorio responsable debe examinar si la monografía incluye instrucciones sobre la generación de ciertas impurezas in situ.
3. En caso de que ninguno de estos medios esté disponible para identificar las impurezas, se puede realizar una prueba general, con un diseño abierto donde se establecerían los límites nominales para los picos secundarios observados en un análisis cromatográfico utilizando una dilución de la solución de ensayo.
4. En los casos en que la principal impureza no puede ser identificada en el cromatograma por la presencia de picos de excipiente que no pueden ser identificados y excluidos, habrá un límite especificado para las principales impurezas de degradación/impurezas solamente. Cuando se encuentran dificultades, se debe considerar el uso de la Cromatografía en Capa Fina (TLC) (p. 46).

Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

Esta técnica también es conocida como Cromatografía de Líquidos de Alta Presión (CLAP). Este tipo de cromatografía líquida en columna utiliza una fase móvil líquida que pasa a través de una fase estacionaria sólida, que está retenida en un recinto cilíndrico.

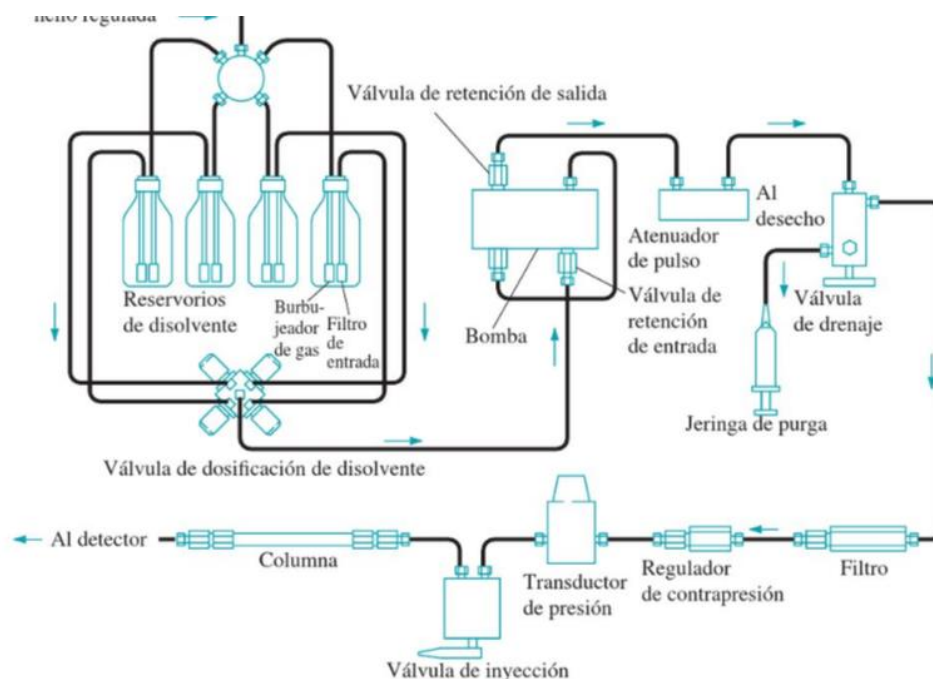
La migración diferencial en la CLAP es el resultado del equilibrio en la distribución de los componentes de una mezcla, entre la fase estacionaria y la fase móvil. Estos componentes son separados en la columna y, al salir de esta, son conducidos por la fase móvil en el orden en que emergieron, hacia un detector donde son registrados, por medio de una señal, de acuerdo con su cantidad, concentración y tiempos de retención en la columna. El cromatograma resultante muestra cada compuesto en forma de picos simétricos, con un tiempo de retención característico que permite la identificación del compuesto. Este tiempo de retención se mide desde que se

realiza la inyección de la muestra hasta que aparece su máximo en el pico del cromatograma. (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2016).

Según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (2016), el éxito de esta técnica de análisis para un compuesto determinado depende de la combinación correcta de las condiciones de operación; es decir: la preparación de la muestra, fase móvil, tipo de columna cromatográfica, así como la longitud y diámetro de la misma, la velocidad del flujo de la fase móvil, el tipo de detector, el algoritmo de la integración, entre otras.

Debido a que los equipos de HPLC deben soportar altas presiones de varios cientos de atmósferas, deben ser más elaborados y costosos que otros equipos utilizados en cromatografía. En la figura 3 se puede observar un diagrama con los distintos componentes que conforman un instrumento de HPLC.

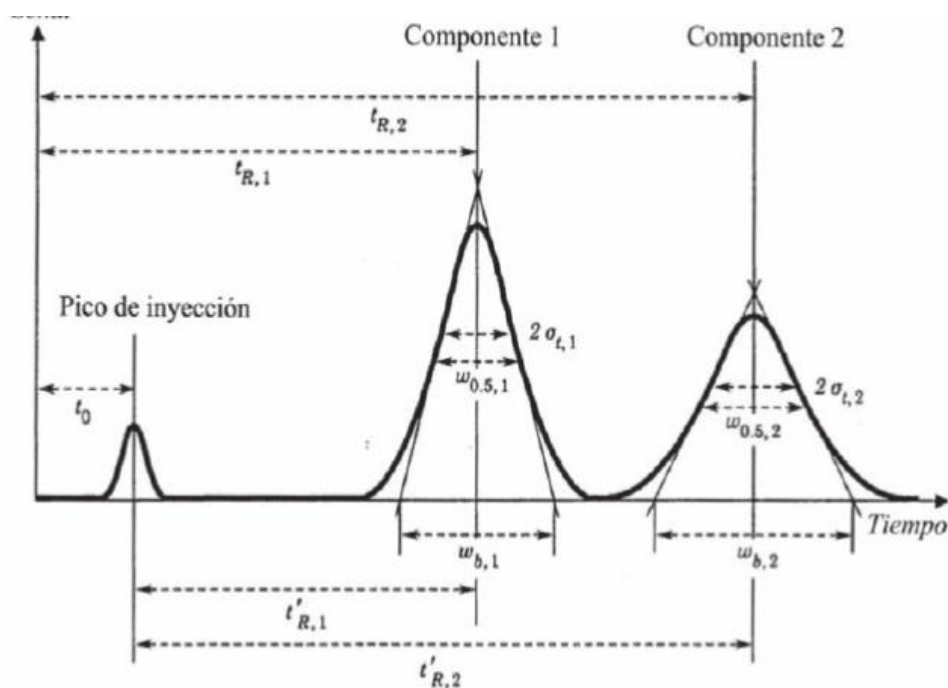
Figura 3. Componentes de un equipo de HPLC



Nota: Skoog, D., West, D., Holler, F. y Crouch, S. Fundamentos de Química Analítica (2015).

A la curva de elución que se obtiene luego de una separación cromatográfica se le denomina “cromatograma”, y se representa la señal del detector frente al tiempo de elución. Este consiste en una serie de picos que corresponden a cada uno de los componentes separados. A partir del cromatograma se consigue obtener tanto datos cuantitativos como cualitativos. En general tiene el siguiente aspecto (véase la figura 4):

Figura 4. Cromatograma indicando sus principales parámetros



Nota: Gallego, A., Garcíñuño, R. y Morcillo, J. Experimentación en Química Analítica (2013).

Donde:

- Tiempo de retención: t_R tiempo en que un analito permanece en una columna cromatográfica; se mide desde el momento de la inyección hasta la elución del máximo del pico.

- Tiempo muerto, t_M ó t_0 : tiempo requerido para eludir un soluto que no es retenido por la fase estacionaria de la columna. Tiempo transcurrido desde el momento de la inyección hasta que aparece el pico de la inyección. Representa el espacio vacío de la columna.
- Tiempo de retención corregido o neto, T_R : mide el tiempo que el componente permanece en la fase estacionaria. $T_R = t_R - t_0$.
- Desviación estándar, δ_t : altura media del pico en el punto de inflexión.
- Anchura de pico a la semialtura: $W_{0.5}$ ($W_{1/2}$)
- Anchura base del pico: W_b .

Cuando el sistema cromatográfico no cumple con las especificaciones de aptitud del sistema, se permiten realizar algunos ajustes, únicamente si se cuenta con los estándares de referencia especificados en la prueba de aptitud, y los ajustes realizados generan un cromatograma que cumple con todos los requisitos especificados inicialmente. (USP 39-NF 34, 2016). En la tabla 7 se detallan las variaciones permitidas por la USP 39-NF 34 (2016) y la Farmacopea Británica (2015) para el sistema cromatográfico.

Tabla 7. Parámetros del Sistema Cromatográfico que permiten variaciones y detalles del cambio permitido.

Parámetro	Variación permitida
pH de la fase móvil	± 0.2 unidades del valor o intervalo especificado. Sólo [sic] para eluciones isocráticas.
Concentración de sales de la solución amortiguadora	Dentro de $\pm 10\%$, siempre que se cumpla con la variación de pH permitida. Sólo [sic] para eluciones isocráticas.
Relación de los componentes de la fase móvil	En eluciones isocráticas el ajuste se aplica a componentes minoritarios de la fase móvil (50% o menos) en un $\pm 30\%$ relativo. El cambio en cualquier componente no puede exceder de $\pm 10\%$ absoluto. En eluciones en gradiente se permiten variaciones mínimas siempre que se cumplan con los parámetros de idoneidad del sistema, el pico principal eluye con $\pm 15\%$ del tiempo de retención indicado y la composición final no es más

	débil en poder de elución que la composición inicial.
Tamaño de partícula- Longitud de la columna	Para separaciones isocráticas, se puede modificar el tamaño de partícula (dp) y/o la longitud de columna (L) siempre que la relación entre L y dp permanezca constante o dentro de un intervalo entre -25% y +50% de la relación L/dp prescrita. En el caso de la BP se puede modificar el largo en $\pm 70\%$.
Diámetro interno de la columna	Se puede ajustar siempre que la velocidad lineal se mantenga constante. (Ver [sic] velocidad de flujo). En el caso de la BP se permite un ajuste de $\pm 25\%$.
Fase estacionaria	Tanto para separaciones isocráticas o en gradiente no se permite cambiar la identidad del sustituyente de la fase estacionaria permitida y en el caso de separaciones isocráticas el tamaño de partícula se puede reducir en un 50%, no se aceptan incrementos.
Velocidad de flujo	Si se modificaron el diámetro de la columna y el tamaño de partícula se debe emplear la ecuación 5. $F_2 = F_1 \times [(dc_2^2 \times dp_1) / (dc_1^2 \times dp_2)]$ Ecuación 5 Donde F_1 y F_2 son las velocidades de flujo para las condiciones originales y modificadas, dc_1 y dc_2 son los diámetros de columna respectivos y, dp_1 y dp_2 son los tamaños de partícula. En separación isocrática se puede ajustar en $\pm 50\%$.
Temperatura de la columna	En eluciones isocráticas se puede ajustar tanto como ± 10 °C, en eluciones en gradiente ± 5 °C.
Volumen de inyección	Se puede disminuir siempre que sea congruente con la precisión, la linealidad y los límites de detección aceptados. No se aceptan incrementos.

Nota: Farmacopea de los Estados Unidos 39-Formulario Nacional 34 (2016).

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

En este capítulo se describirá la metodología utilizada en esta investigación; para ello se tomaron en cuenta aspectos tales como: el tipo de enfoque, diseño de la investigación, instrumentos y metodología, además de un cronograma esencial para contemplar el avance de los objetivos establecidos en este estudio.

Enfoque

La investigación se hizo con enfoque cuantitativo. Según Hernández, Fernández y Baptista (2014), este tipo de investigación “utiliza la recolección de datos para probar hipótesis con base en la medición numérica y el análisis estadístico con el fin de establecer pautas de comportamiento y probar teorías.” (p. 4). Es de naturaleza secuencial y de tipo probatorio que parte de un problema de estudio delimitado, que después de la recolección de información y análisis de los datos puede llegar a conclusiones que generen nuevo conocimiento.

La investigación realizada en este trabajo de investigación es de carácter cuantitativo, ya que busca determinar la estabilidad Hold Time de los semisólidos y líquidos fabricados en CALOX, mediante el análisis estadístico de los resultados obtenidos en las pruebas fisicoquímicas y microbiológicas para, de esta forma, poder responder la pregunta de investigación.

Esta investigación cuantitativa tiene un alcance de tipo exploratorio, ya que parte de un tema o problema de investigación poco estudiado, como se evidencia en la revisión de la literatura, en la cual solo se aparecen ideas vagamente relacionadas con el tema de estudio. La finalidad de la investigación es familiarizarse con el fenómeno estudiado y obtener información que permita llevar a cabo futuras investigaciones, además de sugerir afirmaciones y postulados sobre el tema. (Hernández, 2014, p. 91).

Diseño

El diseño de la investigación “se refiere al plan o estrategia concebida para obtener la información que se desea con el fin de responder al planteamiento del problema” (Hernández, 2014, p.128). En esta investigación el tipo de investigación corresponde a la experimental, ya que en él se manipulan una o más variables de manera intencional, para de esta forma analizar las

consecuencias de la manipulación sobre una o más variables dependientes dentro de los parámetros que controla el investigador. (Hernández, 2014, p. 129).

Muestra de la Investigación

Esta investigación se realizó en el Laboratorio farmacéutico CALOX de Costa Rica, el cual se encuentra ubicado en la provincia de San José, cantón de Goicochea, específicamente en el distrito de Calle Blancos, cantón que presenta las coordenadas 09°57'31" latitud norte y 83°59'26" longitud oeste; la anchura máxima es de veinte kilómetros, en dirección noreste a suroeste, desde la naciente del río Durazno hasta el puente sobre el río Torres, Carretera Nacional No. 5, que va de la ciudad de San José a la de San Juan de Tibás. En esta región se encuentra ubicado ese laboratorio, con dirección 100 metros sur de La Tostadora El Dorado, ubicado en la Zona Franca del Este, lugar específico donde se efectuó el estudio.

CALOX es una empresa pionera en la fabricación y comercialización de medicamentos genéricos de alta calidad y, comprometida con la salud, calidad de vida y bienestar tanto humano como veterinario. Está comprometida con la plena satisfacción de sus clientes, apoyada en la competencia de sus recursos humanos, innovación, desarrollo de productos, tecnología actualizada, estrictos controles de la calidad, y orientada a la preservación del ambiente.

La población en estudio, para la matriz de selección, estaba conformada por 22 productos farmacéuticos líquidos y 9 productos semisólidos, fabricados durante el 2018, ya que a partir de este año se comenzó a trabajar en un archivo digital, en el cual se pueden observar las diferentes órdenes de producción para los productos líquidos y semisólidos, de manera que a partir de estos datos se pudieron obtener los tiempos de espera de los productos farmacéuticos.

La matriz de selección se escogió como la herramienta para definir la muestra, debido a que permitió seleccionar, entre un grupo de elementos, aquellos que debían incluirse en el estudio. Por sus características, estos reciben un alto puntaje según criterios de conveniencia definidos por la compañía en el Procedimiento Estándar Operativo de Análisis de Riesgo Cuantitativo del Laboratorio farmacéutico CALOX de Costa Rica, que se emplea cuando se cuenta con poco tiempo para realizar una actividad y se desea optimizar el uso de los recursos disponibles.

Variables

De los objetivos específicos planteados en esta investigación se derivan las siguientes variables de estudio.

Tabla 8. Variables de la investigación

Objetivos específicos	Variable	Metodología	Instrumento	Sujetos o fuentes de investigación
Elaborar una matriz para la selección de los productos sometidos al estudio de estabilidad Hold Time.	Productos semisólidos y líquidos más críticos para someter al estudio.	Confeccionar los criterios que se utilizarán en la matriz de selección de los medicamentos, y puntuar los medicamentos de acuerdo con los criterios establecidos.	Procedimiento estándar operativo de Análisis de Riesgo Cuantitativo y Cualitativo. Matriz de Selección.	Archivo digital de rendimientos para líquidos y semisólidos fabricados en el 2018.
Confeccionar un protocolo para estudios de estabilidad Hold Time de líquidos y semisólidos producidos en CALOX, Costa Rica.	Condiciones de almacenamiento, frecuencia de muestreo, criterios de aceptación, tipo de contenedor, volumen de la muestra.	Elaborar el protocolo que permita someter los productos líquidos y semisólidos a estudios de estabilidad Hold Time.	Protocolo para estudios de estabilidad Hold Time de líquidos y semisólidos.	Sistema de gestión de la Calidad de CALOX, Costa Rica. Guía de la OMS para Estudios de Estabilidad Hold Time.
Realizar los análisis fisicoquímicos y microbiológicos a los productos sometidos al estudio de estabilidad	Especificaciones del producto terminado.	Seguir el método de análisis del producto terminado según se trate de un producto líquido o semisólido.	Cristalería de laboratorio, estándares de referencia, Cromatógrafo líquido de alta	Seguir el procedimiento analítico y microbiológico para los productos en el estudio

según los tiempos establecidos en el protocolo.			resolución, columnas HPLC. Placas Petri, medios de cultivo, cámara de flujo laminar.	descrito en los métodos de Análisis para producto terminado de CALOX de Costa Rica, así como en el Método de Análisis microbiológico de materias primas y productos terminado no estériles de CALOX de Costa Rica.
Determinar la estabilidad Hold time mediante el análisis de los resultados obtenidos en las pruebas fisicoquímicas y microbiológicas.	Estabilidad Hold Time.	Realizar un informe con los resultados obtenidos de las pruebas fisicoquímicas y microbiológicas.	Especificaciones fisicoquímicas y microbiológicas para el producto terminado.	Los productos líquidos y semisólidos analizados en el estudio Hold Time bajo las condiciones seleccionadas en el protocolo.

Nota: Elaboración propia (2019).

Instrumentos

En la realización de la matriz de selección de los productos líquidos y semisólidos se utilizó como instrumento el Procedimiento estándar operativo de Análisis de Riesgo Cuantitativo y Cualitativo, ya que una vez que fueron seleccionadas las categorías para la matriz de selección, dicho procedimiento estándar operativo permitió puntuar las categorías con los lineamientos del

Sistema de Calidad de CALOX de Costa Rica para, posteriormente elaborada la matriz de selección conseguir enfocarse en los productos más críticos que requieren el estudio de estabilidad Hold Time.

Otro de los instrumentos empleados en esta investigación fue el protocolo para Estudios de Estabilidad Hold Time de líquidos y semisólidos, el cual describe cuáles deben ser las condiciones de almacenamiento para la muestra en estudio, así como la cantidad que se requiere para los análisis fisicoquímicos y microbiológicos, el recipiente para la muestra y la frecuencia en la cual se deben realizar los muestreos.

Para la realización de la valoración promedio de cada lote y la cuantificación de las sustancias relacionadas del producto se utilizó el instrumento de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) Shimadzu, modelo LC-210 A HT, para la correcta separación de los componentes de la muestra gracias a las bondades del equipo. Véase la siguiente figura.

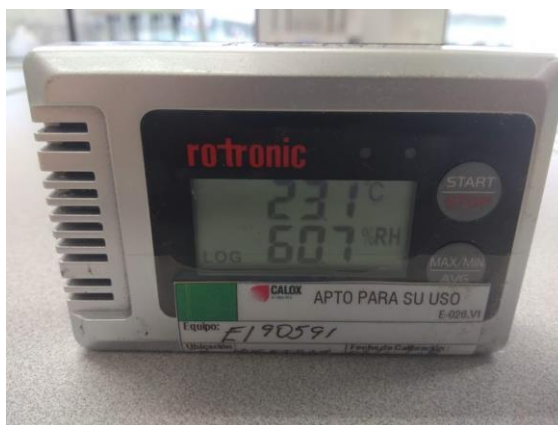
Figura 5. Equipo HPLC utilizado para la cuantificación de los productos en estudio



Nota: Elaboración propia (2019).

Además, para la medición de la temperatura y humedad a la cual están sometidas las muestras, se utilizó un termohigrómetro Rotronic modelo HL1D (Véase la figura 6), el cual puede brindar los datos de forma simultánea, adicionalmente puede hacer un registro de los mismos; dicho registro puede ser revisado y guardado.



Figura 6. Termohigrómetro utilizado para las mediciones durante el almacenamiento de las muestras en estudio.



Nota: Elaboración propia (2019).

Para la cuantificación y verificación de los parámetros de calidad se utilizaron hojas de Excel 2010, donde se introdujeron datos, como los pesos y señales marcadas en él, para obtener las concentraciones de principio activo en las muestras analizadas. (Véase la figura 7)

Figura 7. Hoja de cálculo para el producto LQ-A3

S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AJ																																																																										
 DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD INFORME DE CALIDAD								 DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD INFORME DE CALIDAD																																																																																			
Marca registrada: LQ-A3 Nombre genérico: Jarabe Forma farmacéutica: Jarabe								Marca registrada: LQ-A3 Nombre genérico: Jarabe Forma farmacéutica: Jarabe																																																																																			
Lote 04703719 Página 2 de 3								Lote 04703719 Página 3 de 3																																																																																			
I. Densidad: Fecha 04/03/19								FECHA 04/03/19																																																																																			
Primer determinación a) Peso Pícnómetro vacío (g) 25.3331 b) Peso Pícnómetro con muestra (g) 36.7644 c) Peso de la muestra (g) 11.4313 d) Temperatura de la muestra en °C 22 e) Factor 0.99681 Densidad= Peso muestra (g) x fact 1.13 Peso agua (g)								VALORACIÓN Muestras <table border="1"> <thead> <tr> <th>Muestras</th><th>Peso muestra (g)</th><th>Medición</th><th>mg/5mL</th><th>%</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>5.6770</td><td>220804</td><td>15.24</td><td>101.6</td></tr> <tr><td>2</td><td>5.6318</td><td>223990</td><td>15.42</td><td>102.8</td></tr> <tr><td>3</td><td>5.6606</td><td>221835</td><td>15.35</td><td>102.4</td></tr> <tr><td colspan="3">Promedio</td><td>15.34</td><td>102.2</td></tr> <tr><td colspan="3">D. Estándar</td><td>0.1</td><td>0.6</td></tr> <tr><td colspan="3">DSR</td><td>0.6</td><td>0.6</td></tr> </tbody> </table>								Muestras	Peso muestra (g)	Medición	mg/5mL	%	1	5.6770	220804	15.24	101.6	2	5.6318	223990	15.42	102.8	3	5.6606	221835	15.35	102.4	Promedio			15.34	102.2	D. Estándar			0.1	0.6	DSR			0.6	0.6																																									
Muestras	Peso muestra (g)	Medición	mg/5mL	%																																																																																							
1	5.6770	220804	15.24	101.6																																																																																							
2	5.6318	223990	15.42	102.8																																																																																							
3	5.6606	221835	15.35	102.4																																																																																							
Promedio			15.34	102.2																																																																																							
D. Estándar			0.1	0.6																																																																																							
DSR			0.6	0.6																																																																																							
<table border="1"> <thead> <tr> <th>T (°C)</th><th>Factor (g/ml)</th><th>T (°C)</th><th>Factor</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>17</td><td>0.99766</td><td>24</td><td>0.99638</td></tr> <tr><td>18</td><td>0.99751</td><td>25</td><td>0.99617</td></tr> <tr><td>19</td><td>0.99735</td><td>26</td><td>0.99594</td></tr> <tr><td>20</td><td>0.99718</td><td>27</td><td>0.99570</td></tr> <tr><td>21</td><td>0.99700</td><td>28</td><td>0.99545</td></tr> <tr><td>22</td><td>0.99681</td><td>29</td><td>0.99519</td></tr> <tr><td>23</td><td>0.99661</td><td>30</td><td>0.99492</td></tr> </tbody> </table>								T (°C)	Factor (g/ml)	T (°C)	Factor	17	0.99766	24	0.99638	18	0.99751	25	0.99617	19	0.99735	26	0.99594	20	0.99718	27	0.99570	21	0.99700	28	0.99545	22	0.99681	29	0.99519	23	0.99661	30	0.99492	Estándar <table border="1"> <thead> <tr> <th>Peso del estándar (g)</th><th>0.0606</th><th>Humedad</th><th>Concentración del estándar</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>Potenc. del estándar (mg/g)</td><td>1002.0</td><td>0.11</td><td>0.0030</td></tr> <tr><td># réplica</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>1</td><td>219464</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>2</td><td>219566</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>3</td><td>219277</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>4</td><td>219012</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>5</td><td>219369</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Promedio</td><td>219260</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>DS</td><td>297.1</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>DSR (%)</td><td>0.1</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>								Peso del estándar (g)	0.0606	Humedad	Concentración del estándar	Potenc. del estándar (mg/g)	1002.0	0.11	0.0030	# réplica				1	219464			2	219566			3	219277			4	219012			5	219369			Promedio	219260			DS	297.1			DSR (%)	0.1		
T (°C)	Factor (g/ml)	T (°C)	Factor																																																																																								
17	0.99766	24	0.99638																																																																																								
18	0.99751	25	0.99617																																																																																								
19	0.99735	26	0.99594																																																																																								
20	0.99718	27	0.99570																																																																																								
21	0.99700	28	0.99545																																																																																								
22	0.99681	29	0.99519																																																																																								
23	0.99661	30	0.99492																																																																																								
Peso del estándar (g)	0.0606	Humedad	Concentración del estándar																																																																																								
Potenc. del estándar (mg/g)	1002.0	0.11	0.0030																																																																																								
# réplica																																																																																											
1	219464																																																																																										
2	219566																																																																																										
3	219277																																																																																										
4	219012																																																																																										
5	219369																																																																																										
Promedio	219260																																																																																										
DS	297.1																																																																																										
DSR (%)	0.1																																																																																										
Observaciones:								Cálculos $mg/5mL = \frac{\text{Área Muestra} \times \text{Concentración del estándar} \times \text{Factor dilución de la muestra (mL)} \times \text{Densidad (g/mL)} \times 5}{\text{Área del estándar} \times \text{Peso de la muestra (g)}}$ Factor de dilución del estándar 20000 mL Factor de dilución de la muestra 5000 mL Etiquetado 15 mg/5mL mg/5mL: 15.3 % promedio 102.2 Factor gravimétrico 1																																																																																			
Realizado por:								Realizado por:																																																																																			
Revisado por:								Revisado por:																																																																																			

Nota: CALOX de Costa Rica (2019).

Método de Análisis

Los equipos utilizados en esta investigación se encuentran calificados y verificados, además los métodos de análisis para los productos en estudio se encuentran validados.

Para el análisis de cada uno de los productos, según se trate de una forma farmacéutica líquida o semisólida, se procede a realizar la cuantificación del principio activo, mediante su análisis en el equipo de HPLC; para ello primeramente las muestras y el estándar se extraen en el solvente apropiado, que está especificado para el método de análisis del producto, para posteriormente ser filtradas e inyectadas en el equipo. Se integran los picos del cromatograma utilizando el software del equipo HPLC, tanto el estándar como la muestras, para obtener sus áreas y, de esta forma, mediante el uso de hojas Excel, para poder cuantificar la cantidad de analito en las muestras seleccionadas.

En caso de que el producto cuente con método de análisis para sustancias relacionadas, se hace la debida preparación previa de la muestra antes de su inyección en el equipo de HPLC; se integran todos los picos, descartando los picos correspondientes al placebo, y se introducen las áreas obtenidas, para realizar la cuantificación de las sustancias relacionadas.

Metodología de análisis utilizada en el producto líquido LQ-A3 para el estudio de Estabilidad Hold Time.

Valoración.

Hidróxido de Sodio 2 N: en un recipiente con capacidad adecuada, disuelva 40 g de hidróxido de sodio en 500 mL de agua purificada y mezcle.

Preparación de Buffer de pH 4,0: en un recipiente con capacidad adecuada transfiera 900 mL de agua purificada, agregue 2,2 mL de ácido fosfórico y mezcle con agitador magnético. Agregue 4,2 mL de trietilamina, manteniendo la agitación, y mezcle bien. Ajuste a pH 4,0 con hidróxido de sodio 2 N y lleve a volumen de 1 L con agua purificada.

Fase Móvil A: en un recipiente, de capacidad adecuada, prepare una mezcla de 750 mL de Buffer de pH 4,0, 220 mL de acetonitrilo y 30 mL de metanol; filtre y desgasifique antes de su uso.

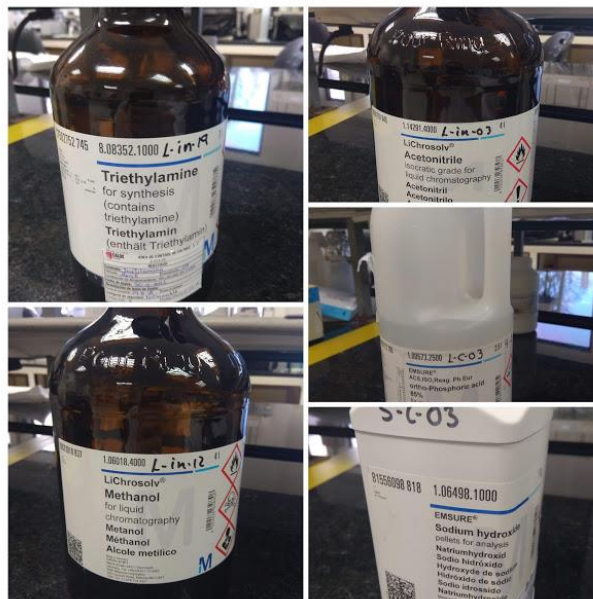
Fase Móvil B: Utilice acetonitrilo grado HPLC.

Tabla 9. Gradiente de Fase Móvil para LQ-A3

Tiempo (min)	Fase Móvil A (%)	Fase Móvil B (%)
0,00	100	0
13,00	100	0
13,01	40	60
19,00	40	60
19,01	100	0
25,00	100	0

Nota: CALOX de Costa Rica. Método de Análisis de producto terminado LQ-A3 (2019).

Figura 8. Reactivos utilizados en la preparación de la fase móvil del producto líquido LQ-A3



Nota: Elaboración propia (2019).

Preparación del estándar: pese exactamente alrededor de 60 mg estándar de referencia, en un balón aforado de 200 mL, agregue 100 mL de Fase móvil A, someta a ultrasonido durante 15 minutos, enfríe a temperatura ambiente, lleve a volumen con Fase móvil A y mezcle. Transfiera una alícuota de 1 mL de la solución anterior a un balón aforado de 100 mL, lleve a volumen con Fase móvil A y mezcle. Filtre por filtro de membrana de 0,45 μm . (Concentración: 0,003 mg/mL).

Preparación de la muestra: pese con exactitud 5,7 g de jarabe (equivalente a 15 mg) en un balón aforado de 100 mL, agregue 50 mL de agua purificada, someta a ultrasonido durante 15 minutos, enfríe a temperatura ambiente, lleve a volumen con agua purificada y mezcle. De la solución anterior transfiera 2 mL a un balón aforado de 100 mL, diluya a volumen con agua purificada y mezcle. Filtre por filtro de membrana de 0,45 μm . (Concentración: 0,003 mg/mL).

Sistema Cromatográfico: el cromatógrafo líquido debe estar equipado con un detector capaz de registrar absorbancias a una longitud de onda de 244 nm, Utilice una columna de 4,6

mm x 25 cm rellena con fase estacionaria C18 de 5 μm , mantenida a una temperatura de 40 °C. El flujo es de 1,0 mL/minuto.

Procedimiento: realice 5 inyecciones de 50 μL de la preparación del estándar y una de cada una de las muestras en el cromatógrafo, registre los cromatogramas y mida las respuestas de los picos principales. La desviación estándar relativa para inyecciones replicadas del estándar es no mayor a 2,0%.

Identificación.

Compare los cromatogramas de la muestra y del estándar obtenidos en la prueba de valoración. El tiempo de retención del pico principal, en el cromatograma de la muestra, corresponde con el del pico principal, en el cromatograma de la preparación del estándar.

Densidad.

Utilice un picnómetro de vidrio limpio y seco, péselo vacío en una balanza analítica; luego péselo con agua purificada. Séquelo de nuevo, llénelo con muestra y péselo otra vez. Determine la temperatura y anótela. Con base en la siguiente tabla, utilice el factor de corrección de acuerdo con la temperatura a la cual se realiza la medición.

Tabla 10. Factores de corrección (g/mL), según la temperatura (°C) del lugar donde se realice la medición

T (°C)	Factor (g/mL)	T (°C)	Factor (g/mL)
17	0,99766	24	0,99638
18	0,99751	25	0,99617
19	0,99735	26	0,99594
20	0,99718	27	0,9957
21	0,99700	28	0,99545
22	0,99681	29	0,99519
23	0,99661	30	0,99492

Nota: CALOX de Costa Rica. Método de análisis del líquido LQ-A3, CALOX de Costa Rica (2019).

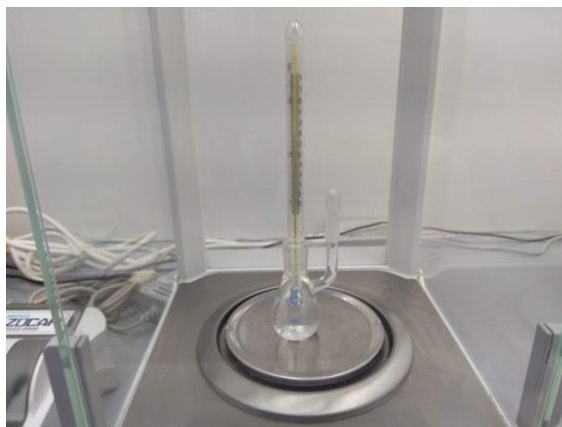
Una vez que se obtienen los valores necesarios se procede a calcular la densidad del producto mediante la siguiente fórmula:

Figura 9. Fórmula para el cálculo de la densidad

$$\text{Densidad} = \frac{\text{Peso muestra (g)} \times \text{Factor de corrección (g/mL)}}{\text{Peso agua (g)}}$$

Nota: CALOX de Costa Rica. Método de análisis del líquido LQ-A3, CALOX de Costa Rica (2019).

Figura 10. Determinación de la densidad del producto líquido LQ-A3



Nota: Elaboración propia (2019).

Determinación de pH.

El electrodo debe estar previamente calibrado. Retire el electrodo de la solución de almacenamiento, lave con agua purificada y seque con el papel toalla. Seguidamente, sumerja el electrodo en la muestra que se desea analizar y presione el botón de lectura en el pH-metro; espere unos segundos hasta que la lectura sea estable y el pH-metro indique la lectura final.

Concluida la lectura, lave nuevamente el electrodo del pH-metro con agua purificada, seque con papel toalla y vuélvalo a sumergir en la solución de almacenamiento.

Metodología de análisis utilizada en el producto semisólido SM-C1 para el estudio de Estabilidad Hold Time.

Valoración.

Solución amortiguadora: pese 4,35 g de Fosfato dibásico de potasio en un recipiente con capacidad adecuada, diluya con 1 L de agua purificada y mezcle.

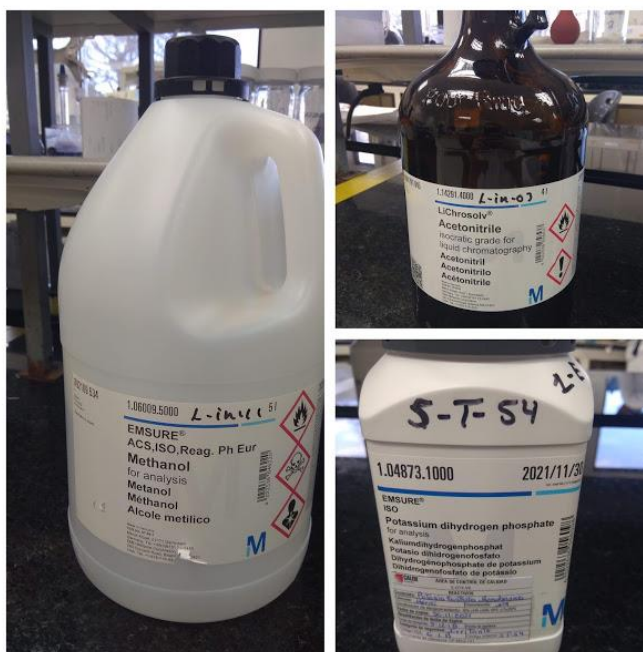
Fase móvil: en un recipiente con capacidad adecuada prepare una mezcla de acetonitrilo y solución amortiguadora (3:1) y mezcle. Nota: se puede cambiar la relación de volúmenes para obtener la resolución requerida.

Solución estándar: pese con exactitud alrededor de 25 mg de estándar de referencia en un balón aforado de 50 mL, adicione 20 mL de metanol, someta a ultrasonido durante 15 minutos, deje enfriar a temperatura ambiente, lleve a volumen con metanol y mezcle. Pase la solución a través de un filtro de 0,45 μm . (Concentración: 0,5 mg/mL).

Solución de aptitud del sistema: pese con exactitud alrededor de 20 mg de estándar de referencia y 20 mg de Compuesto Relacionado A del estándar de referencia; en un balón aforado de 200 mL, adicione 75 mL de metanol, someta a ultrasonido durante 15 minutos; deje enfriar a temperatura ambiente; lleve a volumen con metanol y mezcle. Pase la solución a través de un filtro de 0,45 μm . (Concentración: 0,1 mg/mL de estándar de referencia y 0,1 mg/mL de Compuesto Relacionado A).

Solución muestra: pese 2,5 g de crema (equivalente a 25 mg), en un balón aforado de 50 mL. Agregue 25 mL de metanol y caliente a 50 °C en un baño de agua durante 5 minutos, agitando ocasionalmente. Retire del baño y sonifique durante 20 minutos. Deje enfriar a temperatura ambiente, lleve a volumen con metanol y mezcle. (Concentración: 0,5 mg/mL).

Figura 11. Reactivos utilizados para la preparación de la fase móvil y disolvente en el producto semisólido SM-C1



Nota: Elaboración propia (2019).

Sistema Cromatográfico: el cromatógrafo líquido está equipado con un detector capaz de registrar absorbancias a una longitud de onda de 254 nm; utilice una columna C18 de 4,6 mm x 25 cm de 5 μ m, con una velocidad de flujo de 1,5 mL/min.

Procedimiento: inyecte por separado 5 inyecciones de 25 μ L de la solución estándar y 1 inyección de cada muestra, en el cromatógrafo; registre los cromatogramas y mida las respuestas de los picos principales.

Requisitos de aptitud:

Resolución: no menos de 2,0 entre el estándar de referencia y Compuesto Relacionado A, solución de aptitud del sistema.

Desviación estándar relativa para inyecciones repetidas: no más de 2,0%, solución estándar.

Identificación.

Compare los cromatogramas de la muestra y del estándar obtenidos en la prueba de valoración. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la muestra corresponde con el del pico principal en el cromatograma de la preparación del estándar.

Determinación de pH.

El electrodo debe estar previamente calibrado; retire el electrodo de la solución de almacenamiento, lave con agua purificada y seque con el papel toalla. Seguidamente sumerja el electrodo en la muestra que se desea analizar y presione el botón de lectura en el pH-metro; espere unos segundos hasta que la lectura sea estable y el pH-metro indique la lectura final.

Concluida la lectura, lave nuevamente el electrodo del pH-metro con agua purificada, seque con papel toalla y vuélvalo a sumergir en la solución de almacenamiento.

Recuento microbiológico.

Los análisis microbiológicos serán realizados en los tiempos establecidos en el protocolo de Estudios de Estabilidad Hold Time para productos líquidos y semisólido. (Véase el Apéndice A). Tanto para los productos líquidos como para los semisólidos, el recuento microbiológico se realiza en el tiempo cero (cuando se muestrea la muestra para el estudio de estabilidad Hold Time) y posteriormente se realiza a las 72 horas de iniciado el estudio de estabilidad Hold Time.

Preparación de los medios de cultivo.

En un recipiente de borosilicato adecuado limpio y seco, pese en la balanza semianalítica la cantidad de polvo o granulado para preparar el medio de cultivo, según indica el fabricante. Utilice una probeta, agréguele la cantidad necesaria de agua purificada y agite cuidadosamente permitiendo que todo el polvo se humecte y se disuelva completamente, caliente si es necesario, para terminar de disolver el polvo o granulado, como lo indica el fabricante. Seguidamente mida el pH del medio utilizando el pH-metro; compruebe que el pH-metro se encuentre calibrado antes de realizar la medición. Ajuste el pH del medio al valor óptimo, indicado por el fabricante en la

etiqueta del frasco, con ayuda de la solución de ácido clorhídrico 0,1 N, para disminuir el valor de pH o hidróxido de sodio 0,1 N, para aumentarlo según sea el caso.

Si el medio de cultivo es líquido, disperse en el recipiente final, según corresponda, utilizando de preferencia una jeringa estéril, tape el recipiente y coloque una porción de cinta testigo.

Si el medio de cultivo es agar o medio sólido, lleve a ebullición utilizando para ello el microondas (para nueve recipientes de 500 mL siga la siguiente secuencia de tiempo: 10 min, 8 min, 5 min, 5 min y 40 seg). Luego de llevar a ebullición coloque una capucha de papel crepado sobre la parte superior del recipiente; la capucha de papel crepado debe estar ajustada a la boca del recipiente y sujeta encima con otra capucha de papel aluminio. Coloque sobre cada recipiente una pequeña porción de cinta testigo.

Si el fabricante así lo indica, siga, esterilice los medios de cultivo utilizando el autoclave. Al finalizar el ciclo de esterilización, conserve el medio a una temperatura adecuada según sea su uso. Los medios ya estériles se pueden mantener en refrigeración (2 °C a 8 °C) y bien tapados hasta un máximo de 22 días. Los tubos preparados con medio líquido se pueden conservar a temperatura ambiente de igual forma por 22 días.

Acondicionamiento de las muestras.

Al caldo triptona soya (CTS) agréguele 1 g de polisorbato 80 por cada litro CTS, utilizando una jeringa estéril. Seguidamente, utilizando la balanza semianalítica, pese 90 mL de CTS estéril preparado en el punto anterior 10 g de la muestra a analizar (producto semisólido o líquido), para obtener una dilución 1:10. Agite para disolver. Rotule con un marcador el frasco de CTS con la información de la muestra sometida al análisis.

Recuento de Microorganismos Aerobios Totales (RT) y de Hongos/Levaduras (H/L).

Recuento en placa.

Trabaje en todo momento en la cámara de flujo laminar. Utilice un marcador y rotule 4 placas con los datos correspondientes a la muestra que va a analizar, rotule dos placas para RT y dos placas para H/L. De la muestra acondicionada previamente transfiera 1 mL por placa a las

dos placas Petri estériles, correspondientes a RT y 1 mL por placa a las dos placas Petri estériles correspondientes a H/L, utilice para esto una micropipeta y puntas estériles.

Inmediatamente, adicione de 15 a 20 mL de Agar Triptona Soya (TSA) a las dos placas para RT, y la misma cantidad, solo que de Agar Sabouraud (SB) para las dos placas de H/L; ambos agares previamente deben haber sido fundidos y enfriados; asegúrese de que ambos medios se encuentren a una temperatura aproximada de 45 °C al momento de verter el medio en las placas. Cubra las placas Petri con la tapa, mezcle la muestra con el Agar de forma que el movimiento describa un 8 y deje que el contenido solidifique.

Una vez solidificado el medio invierta las placas Petri para RT e incúbelas de 2 a 3 días de 30 a 35 °C, y las placas Petri de H/L incúbelas de 5 a 7 días de 20 a 25 °C.

Terminado el tiempo de incubación, examine las placas, cuente el número de unidades formadoras de colonias, y exprese el promedio de las dos placas en términos del número de unidades formadoras de colonias (UFC) por gramo o por mL de muestra, que representa la dilución inicial 1:10.

Verificación de presencia o ausencia de patógenos.

Tome la muestra acondicionada e incúbela a 30-35 °C por 2-3 días. Posteriormente a la incubación, si el CTS se nota turbio o tiene un mal olor, proceda a corroborar la presencia o ausencia de patógenos.

Staphylococcus aureus y *Pseudomona aeruginosa*: a partir del crecimiento de la placa de cultivo primario realice un rayado en la superficie de una placa que contenga agar selectivo para *Staphylococcus aureus* (Agar Mannitol Salt) y agar selectivo para *Pseudomona aeruginosa* (Agar Cetrimida). Invierta la placa e incube por un periodo de 18-72 horas de 30-35 °C. Realice la tinción de Gram a partir del cultivo primario para ambas cepas bacterianas. Observe al microscopio y compare de acuerdo con las características definidas en las tablas 11 y 12.

Tabla 11. Características morfológicas de *Staphylococcus aureus* en agar selectivo

Medio	Características	Tinción de Gram
Agar Mannitol Salt	Colonias amarillas con zonas amarillas alrededor	Cocos Gram +

Nota: CALOX de Costa Rica. Procedimiento Estándar Operativo. Reconstitución, mantenimiento, verificación del cepario del Laboratorio de Microbiología (2018).

Figura 12. Colonias de *Staphylococcus aureus* en Agar Mannitol Salt

Nota: Tomado de <https://microbeonline.com/mannitol-salt-agar-msa-composition-uses-and-colony-characteristics>, Marzo 2019

Tabla 12. Características morfológicas de *Pseudomonas aeruginosa* en agar selectivo

Medio	Características	Fluorescencia en luz UV	Tinción de Gram
Agar Cetrimida	Generalmente verdosas	Verdosa	Bacilos Gram -

Nota: CALOX de Costa Rica. Procedimiento Estándar Operativo. Reconstitución, mantenimiento, verificación del cepario del Laboratorio de Microbiología (2018).

Figura 13. Colonias de *Pseudomonas aeruginosa* en Agar Cetrimida

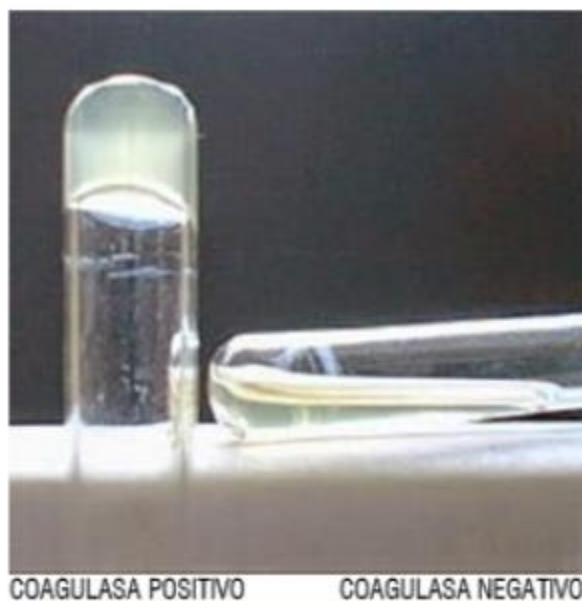


Nota: Tomado de <https://www.microbiologyinpictures.com/bacteria-photos/pseudomonas-aeruginosa-photos/p-aeruginosa-cetrimide.html>, Marzo 2019

Para confirmar los resultados del crecimiento de las colonias, utilice la prueba de coagulasa, como lo indica la USP para *Staphylococcus aureus*, o bien la prueba de oxidasa para *Pseudomonas aeruginosa*, como se detalla a continuación:

Prueba de Coagulasa: transfiera colonias representativas de *Staphylococcus aureus* a plasma en tubos de prueba de coagulasa utilizando un asa estéril y el mechero con alcohol al 95%. Incube de 30-35 °C. Examine para verificar su coagulación después de 3 horas de incubación y a intervalos adecuados hasta 24 horas. Compare, con controles negativos y positivos, la presencia de una reacción de coagulasa (+).

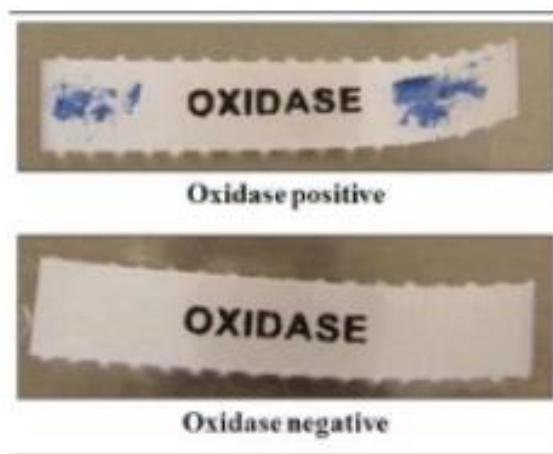
Figura 14. Resultados para la prueba de Coagulasa



Nota: CALOX de Costa Rica. Procedimiento Estándar Operativo. Reconstitución, mantenimiento, verificación del cepario del Laboratorio de Microbiología (2018).

Prueba de Oxidasa: utilice un palillo de madera estéril y transfiera una colonia sospechosa de *Pseudomona aeruginosa* y extiéndala en una tira para prueba de oxidasa, observe durante un máximo de 5 segundos. Un color azul profundo o violeta indica una reacción positiva. Después de su uso deseche la tira en un basurero de bolsas rojas para desechos peligrosos.

Figura 15. Resultados para la prueba de Oxidasa



Nota: CALOX de Costa Rica. Procedimiento Estándar Operativo. Reconstitución, mantenimiento, verificación del cepario del Laboratorio de Microbiología (2018).

Salmonella sp y *Escherichia coli*: Para la identificación de *E. coli* transfiera varias asadas de la placa de cultivo primario o del subcultivo a un tubo de Caldo de MacConkey. Incube de 30-35 °C por 18-24 horas. Una vez incubada con ayuda del asa, haga un aislamiento a una placa con MacConkey, incube de 30-35 °C por 18-24 horas. Compare de acuerdo con las características de la siguiente tabla.

Tabla 13. Características morfológicas de *Escherichia coli* en agar selectivo

Medio	Características	Tinción de Gram
Agar MacConkey	Colonias de color rojo ladrillo, puede estar rodeada por una zona de bilis precipitada	(-), bacilos

Nota: CALOX de Costa Rica. Procedimiento Estándar Operativo. Reconstitución, mantenimiento, verificación del cepario del Laboratorio de Microbiología (2018).

Figura 16. Colonias de *Escherichia coli* en Agar MacConkey



Nota: Tomado de <https://microbenotes.com/macconkey-agar>, Marzo 2019.

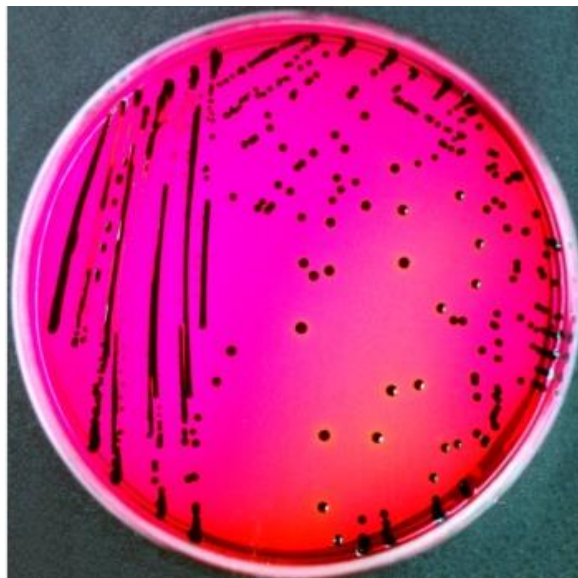
Para la identificación de *Salmonella sp* transfiera varias asadas de la placa de cultivo primario o del subcultivo a un tubo Caldo Rappaport Vassiliadis (CRV). Incube a 30-35 °C durante 18-24 horas. Si se observa turbidez y cambio de color, realice un rayado a partir del medio anterior (CRV) en la superficie de una Agar XLD. Tape e incube en posición invertida de 18-48 horas a 30-35 °C. Examine, en la superficie del Agar, si no aparecen colonias típicas, como lo describe la tabla a continuación; se dice que cumple los requisitos para ausencia de especies de *Salmonella*.

Tabla 14. Características morfológicas de *Salmonella sp* en agar selectivo

Medio	Características	Tinción de Gram
Agar XLD	Colonias rojas con o sin centro de color negro	(-), bacilos

Nota: CALOX de Costa Rica. Procedimiento Estándar Operativo. Reconstitución, mantenimiento, verificación del cepario del Laboratorio de Microbiología (2018).

Figura 17. Salmonella sp en Agar XLD



Nota: Tomado de http://atlas.sund.ku.dk/microatlas/veterinary/plating_media/XLD, Marzo 2019.

CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Para la selección de los productos que serían posteriormente sometidos al estudio de estabilidad Hold Time, se partió inicialmente de una población constituida por 22 productos líquidos y 9 productos semisólidos. A estos productos (líquidos y semisólidos) se les aplicó la matriz de selección, la cual consta de cuatro categorías principales. Cada una de las categorías se dividió en subcategorías; el puntaje asignado a cada una de las subcategorías se hizo según los criterios de relevancia de CALOX de Costa Rica, descritos en el procedimiento estándar operativo de Análisis de riesgo Cuantitativo y Cualitativo de CALOX de Costa Rica. En la tabla 15 se muestran las categorías y subcategorías utilizadas como criterios de selección.

Tabla 15. Criterios de la Matriz de Selección para productos líquidos y semisólidos

Categoría 1		Categoría 2		Categoría 3		Categoría 4	
Tiempo de Espera	Puntos	Lotes fabricados al año	Puntos	Principios Activos	Puntos	Sustancias Relacionadas	Puntos
Más de 72 h	40	Más de 20	30	Más de un Principio Activo	15	Requiere Análisis	15
De 72 a 48 h	30	De 10 - 20	20	Único Principio Activo	5	No Requiere Análisis	0
De 48-24 h	20	Menos de 10	10	-	-	-	-
Menos de 24 h	10	-	-	-	-	-	-

Nota: Elaboración propia. Puntaje basado en el Procedimiento estándar operativo de Análisis de Riesgo Cuantitativo y Cualitativo de CALOX de Costa Rica (2019).

Como aspecto importante utilizado en la matriz de selección, se encuentra el tiempo de espera de los productos farmacéuticos líquidos y semisólidos; este tiempo es aquel que transcurre desde que el producto ha sido completamente fabricado y está a la espera de su subdivisión en el envase final. En las tablas 16 y 17 se pueden observar los tiempos de espera promedio para los productos líquidos y semisólidos respectivamente. Cabe señalar que el tiempo de espera máximo es de 72 horas, por lo que se decide comprobar que las propiedades fisicoquímicas y

microbiológicas de los productos líquidos y semisólidos no se ven afectadas en este tiempo de espera.

Cabe mencionar que en la compañía existe la práctica ocasional de fabricar productos líquidos y semisólidos los viernes, y realizar su subdivisión los lunes, por lo que aproximadamente el producto se retiene 72 horas en espera de su subdivisión. Es importante recalcar que en este tiempo de retención del producto los sistemas HVAC (sistema de ventilación, calefacción y aire acondicionado) se mantienen en operación garantizando los valores requeridos de temperatura, humedad del aire y calidad del aire.

Tabla 16. Tiempos de espera promedio de los productos líquidos fabricados en CALOX de Costa Rica

Producto	Número de lotes fabricados en el 2018	Tiempo de espera promedio antes de la subdivisión del lote (horas)
LQ-A1	14	20
LQ-A2	7	20
LQ-A3	20	18
LQ-A4	32	20
LQ-B1	6	24
LQ-C1	6	28
LQ-C2	3	34
LQ-D1	4	43
LQ-H1	6	46
LQ-H2	3	22
LQ-L1	2	41
LQ-L2	2	60
LQ-L3	2	32
LQ-L4	2	21
LQ-L5	2	41
LQ-L6	7	32
LQ-O1	1	17
LQ-O2	3	24
LQ-P1	5	54
LQ-P2	2	72
LQ-P3	19	32
LQ-S1	6	46

Nota: Elaboración propia (2019).

Tabla 17. Tiempos de espera promedio de los productos semisólidos fabricados en CALOX de Costa Rica

Producto	Número de lotes fabricados en el año 2018	Tiempo de espera promedio antes de la subdivisión del lote (horas)
SM-A1	7	54
SM-B1	3	35
SM-C1	5	29
SM-C2	2	17
SM-D1	4	24
SM-G1	13	30
SM-H1	2	32
SM-I1	1	43

Nota: Elaboración propia (2019).

Los criterios de la tabla 15 se evaluaron tanto en los productos líquidos como en los productos semisólidos, asignándoles en cada categoría el puntaje que les correspondía. Para la categoría 1 se utilizó el archivo digital de rendimientos de líquidos y semisólidos 2018, donde aparecen las órdenes de producción con las horas de fabricación y subdivisión; de ahí es donde se toman los tiempos de espera del producto. Además, con ese mismo archivo se pueden obtener los datos para la categoría 2, con los lotes fabricados de enero a diciembre del 2018, para hacer la clasificación según los criterios establecidos, mientras que para la tercera y cuarta categoría se consultaron los métodos de análisis de producto terminado para líquidos y semisólidos. Tras asignar los puntajes por categoría, se sumaron los puntajes, obteniéndose así la tabla 18 para productos líquidos y la tabla 19, correspondiente a los productos semisólidos.

Tabla 18. Matriz de Selección de Productos líquidos

Producto	Categoría 1	Ptos.	Categoría 2	Ptos.	Categoría 3	Ptos.	Categoría 4	Ptos	Ptos Totales
LQ-H1	De 48-24 h	20	Menos de 10	10	Más de un PA	15	Requiere Análisis	15	60
LQ-A4	Menos de 24 h	10	Más de 20	30	Más de un PA	15	No requiere	0	55
LQ-P2	Más de 72 h	40	Menos de 10	10	Único PA	5	No requiere	0	55
LQ-C1	De 48-24 h	20	Menos de 10	10	Único PA	5	Requiere Análisis	15	50
LQ-H2	Menos de 24 h	10	Menos de 10	10	Más de un PA	15	Requiere Análisis	15	50
LQ-L6	De 48-24 h	20	Menos de 10	10	Único PA	5	Requiere Análisis	15	50
LQ-L5	De 48-24 h	20	Menos de 10	10	Más de un PA	15	No requiere	0	45
LQ-L2	De 72 a 48 h	30	Menos de 10	10	Único PA	5	No requiere	0	45
LQ-O2	De 48-24 h	20	Menos de 10	10	Más de un PA	15	No requiere	0	45
LQ-P1	De 72 a 48 h	30	Menos de 10	10	Único PA	5	No requiere	0	45
LQ-A1	Menos de 24 h	10	De 10-20	20	Único PA	5	No requiere	0	35
LQ-A3	Menos de 24 h	10	De 10-20	20	Único PA	5	No requiere	0	35
LQ-C2	Menos de 24 h	10	De 10-20	20	Único PA	5	No requiere	0	35
LQ-D1	De 48-24 h	20	Menos de 10	10	Único PA	5	No requiere	0	35
LQ-L4	Menos de 24 h	10	Menos de 10	10	Más de un PA	15	No requiere	0	35
LQ-L1	De 48-24 h	20	Menos de 10	10	Único PA	5	No requiere	0	35
LQ-L3	De 48-24 h	20	Menos de 10	10	Único PA	5	No requiere	0	35
LQ-O1	Menos de 24 h	10	Menos de 10	10	Más de un PA	15	No requiere	0	35
LQ-P3	De 48-24 h	20	Menos de 10	10	Único PA	5	No requiere	0	35
LQ-S1	De 48-24 h	20	Menos de 10	10	Único PA	5	No requiere	0	35
LQ-A2	Menos de 24 h	10	Menos de 10	10	Único PA	5	No requiere	0	25
LQ-B1	Menos de 24 h	10	Menos de 10	10	Único PA	5	No requiere	0	25

Nota: Elaboración propia (2019).

Tabla 19. Matriz de Selección de Productos semisólidos

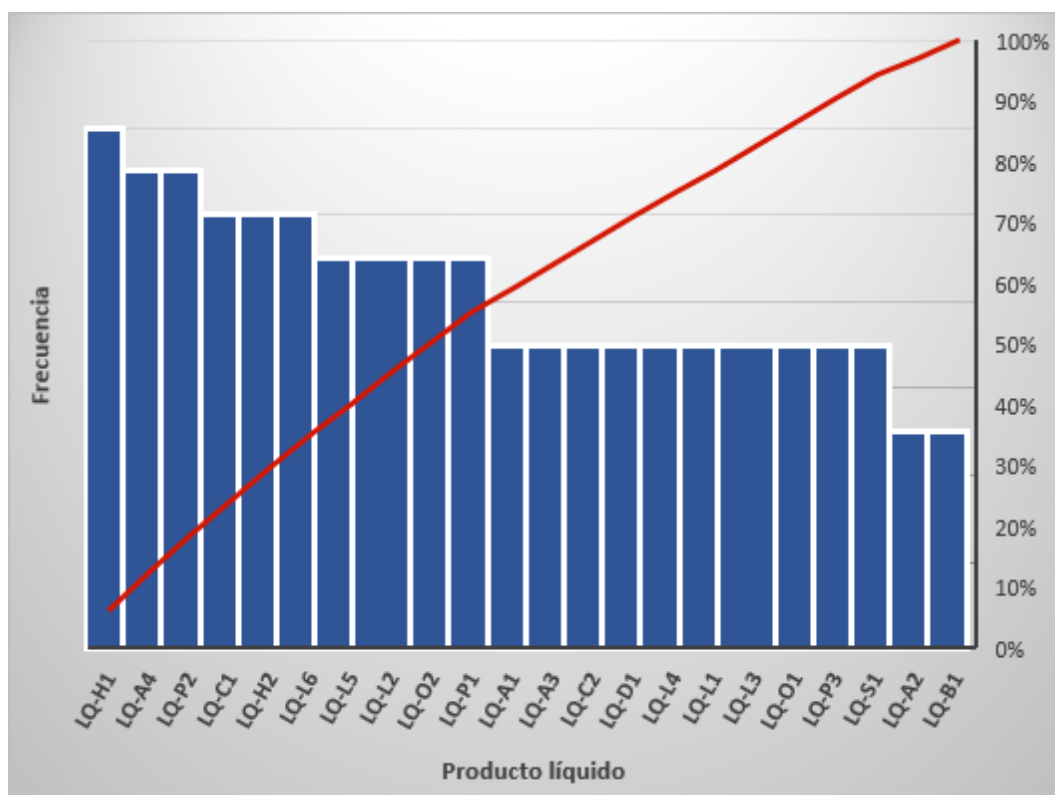
Producto	Categoría 1	Ptos	Categoría 2	Ptos	Categoría 3	Ptos	Categoría 4	Ptos	Ptos Totales
SM-A1	De 72 a 48 h	30	Menos de 10	10	Único PA	5	No requiere	0	45
SM-C3	De 48-24 h	20	Menos de 10	10	Más de un PA	15	No requiere	0	45
SM-G1	De 48-24 h	20	De 10 - 20	20	Único PA	5	No requiere	0	45
SM-B1	De 48-24 h	20	Menos de 10	10	Único PA	5	No requiere	0	35
SM-C1	De 48-24 h	20	Menos de 10	10	Único PA	5	No requiere	0	35
SM-H1	De 48-24 h	20	Menos de 10	10	Único PA	5	No requiere	0	35
SM-I1	De 48-24 h	20	Menos de 10	10	Único PA	5	No requiere	0	35
SM-D1	Menos de 24 h	10	Menos de 10	10	Único PA	5	No requiere	0	25
SM-C2	Menos de 24 h	10	Menos de 10	10	Único PA	5	No requiere	0	25

Nota: Elaboración propia (2019).

Una vez obtenidos los puntajes en la matriz de selección, se elaboraron los Diagramas de Pareto para los productos líquidos y semisólidos (véanse las figuras 18 y 19), con la finalidad de seleccionar la muestra aplicando la regla del 80-20, lo que permite identificar el 20% de los productos que representan el 80% de la ponderación, optimizándose el uso de los recursos para la investigación en aquellos productos que son más críticos.

Como se puede observar en la figura 18 del Diagrama de Pareto, se deben priorizar los productos líquidos LQ-H1, LQ-A4 y LQ-P2, para ser sometidos a la investigación, ya que estos tres productos están por encima del 80%.

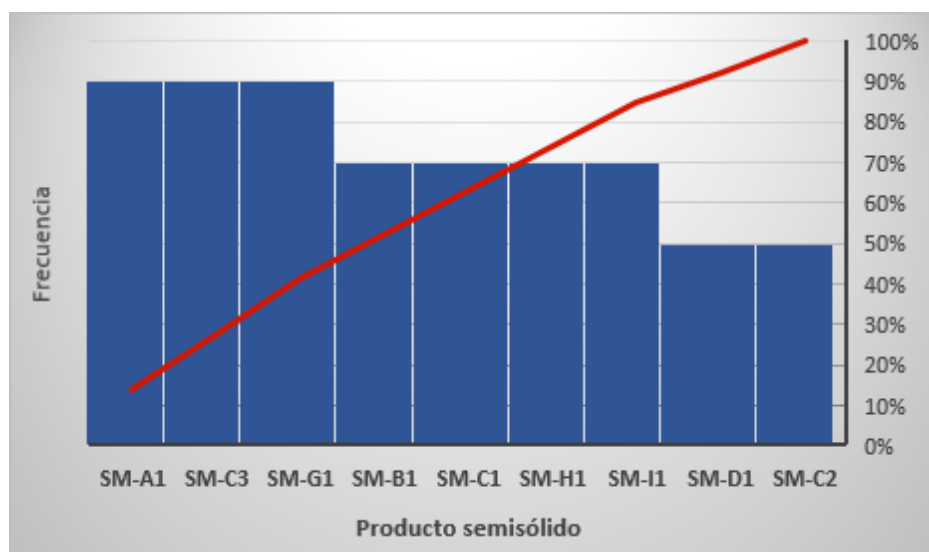
Figura 18. Gráfico de Pareto de los productos líquidos



Nota: Elaboración propia (2019).

En el caso de los productos semisólidos, al graficarlos en el diagrama de Pareto, como se puede observar en la figura 19, se deben incluir en el estudio los productos semisólidos SM-A1, SM-C3 y SM-G1.

Figura 19. Gráfico de Pareto de los productos semisólidos



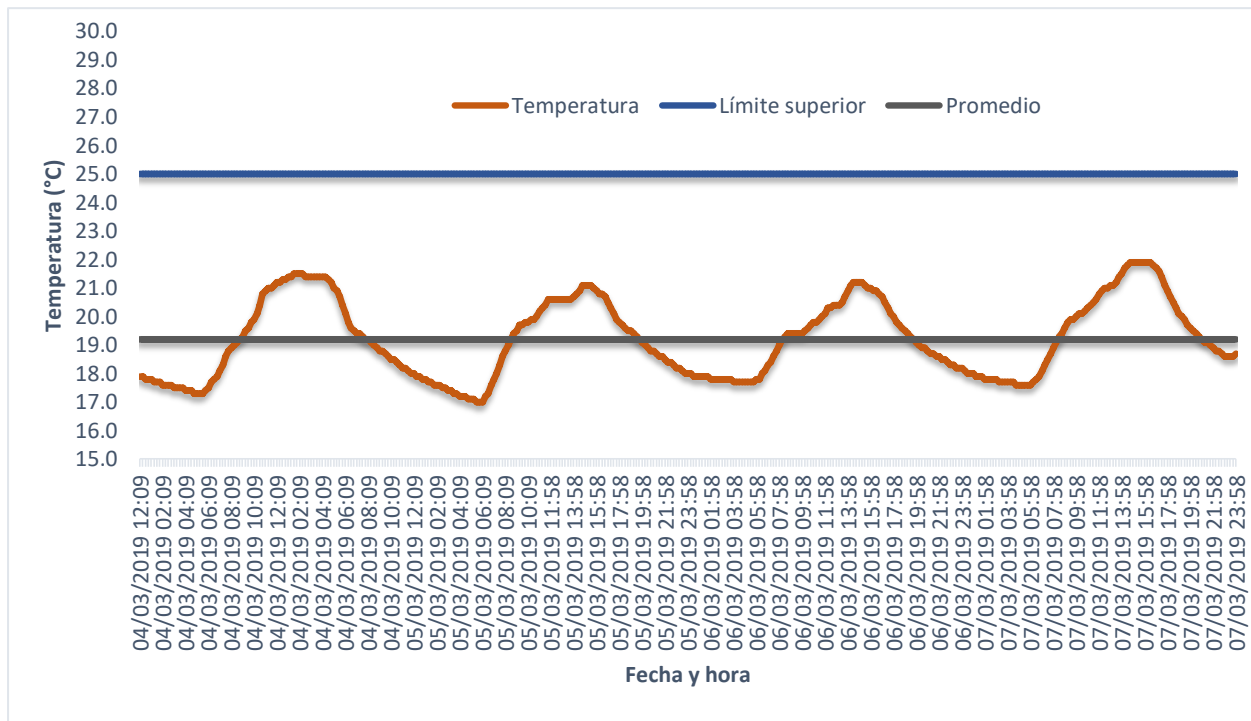
Nota: Elaboración propia (2019).

Sin embargo, a manera de ejemplificar la aplicación del protocolo de estudios de estabilidad Hold Time para productos líquidos y semisólidos (véase el apéndice A), se decide trabajar solamente con un producto líquido y un semisólido. Específicamente, se realiza el estudio con el producto líquido LQ-A3 y el producto semisólido SM-C1, ya que ambos productos, según la programación de producción, iban a ser fabricados durante el periodo en el que se realizó esta investigación.

Según se especifica en el protocolo de Estudios de Estabilidad Hold Time para productos líquidos y semisólidos (véase el apéndice A), las muestras fueron almacenadas a una temperatura ≤ 25 °C, como se puede observar en las figuras 20 y 22; además, con una humedad relativa $\leq 70\%$ (véanse las figuras 21 y 23).

El estudio de Estabilidad Hold Time del líquido LQ-A3 se realizó entre el 4 de marzo y el 7 de marzo del 2019, como se puede observar en la figura 10; el promedio de la temperatura fue de 19.2 °C y ningún valor de temperatura se encuentra fuera el límite establecido.

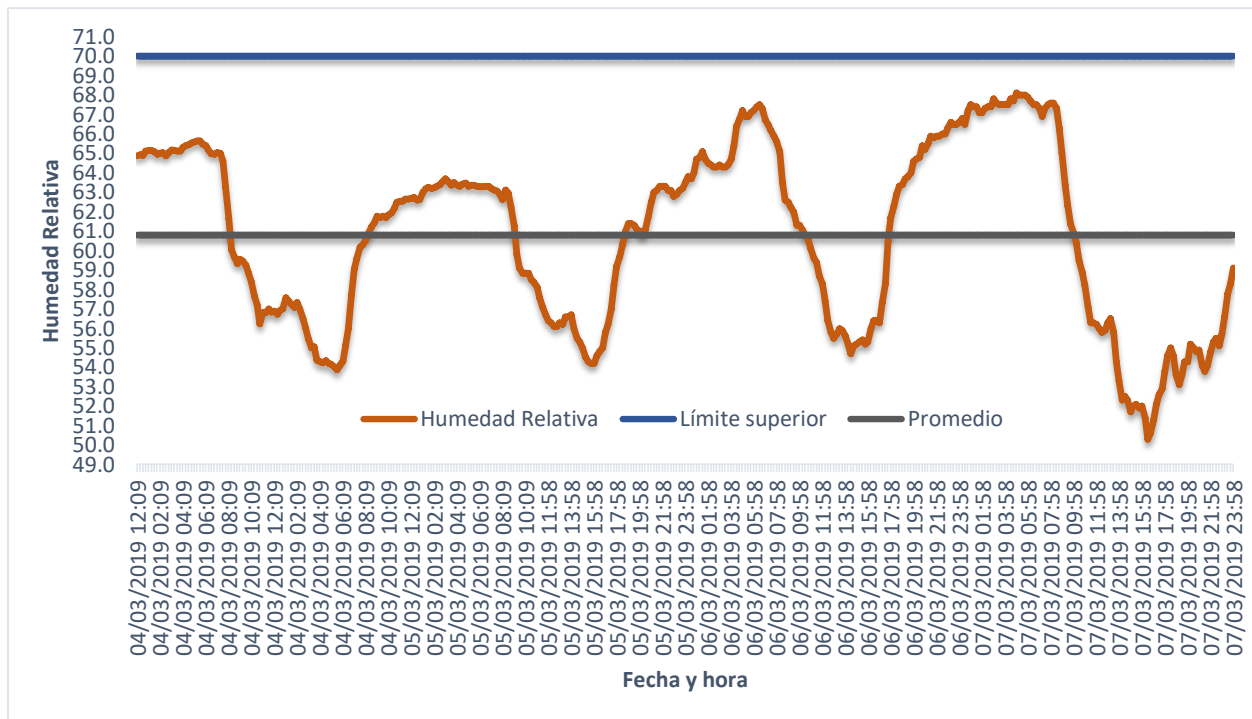
Figura 20. Tendencia de la temperatura durante el período de almacenamiento del producto líquido LQ-A3



Nota: Elaboración propia (2019).

Con respecto a la condición de humedad relativa para el almacenamiento del producto líquido LQ-A3, no se observa en la figura 21 que ninguna lectura de humedad supere el 70% de humedad relativa. Durante el período de almacenamiento, del 4 al 7 de marzo del 2019, la humedad relativa promedio fue del 60.8%.

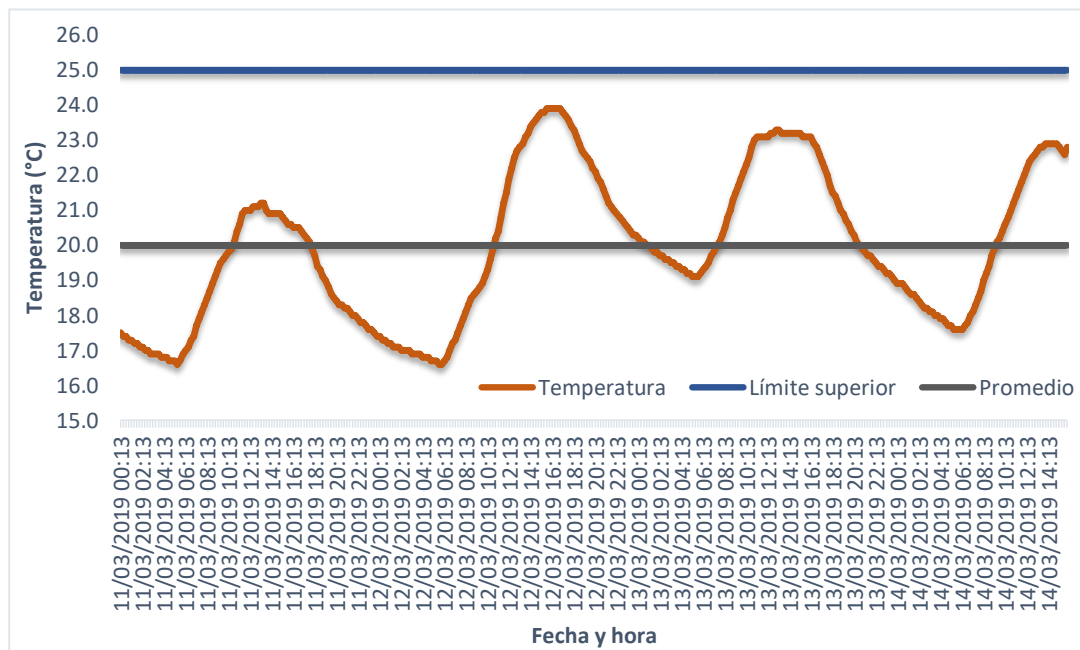
Figura 21. Tendencia de la humedad relativa durante el período de almacenamiento del producto líquido LQ-A3



Nota: Elaboración propia (2019).

Por otra parte, el estudio de Estabilidad Hold Time del producto semisólido SM-C1 fue realizado entre el 11 y el 14 de marzo del 2019. En la figura 22 se puede observar que la temperatura no sale de la especificación establecida (menor o igual a 25 °C), y el promedio de temperatura durante dicho período fue de 20.0 °C.

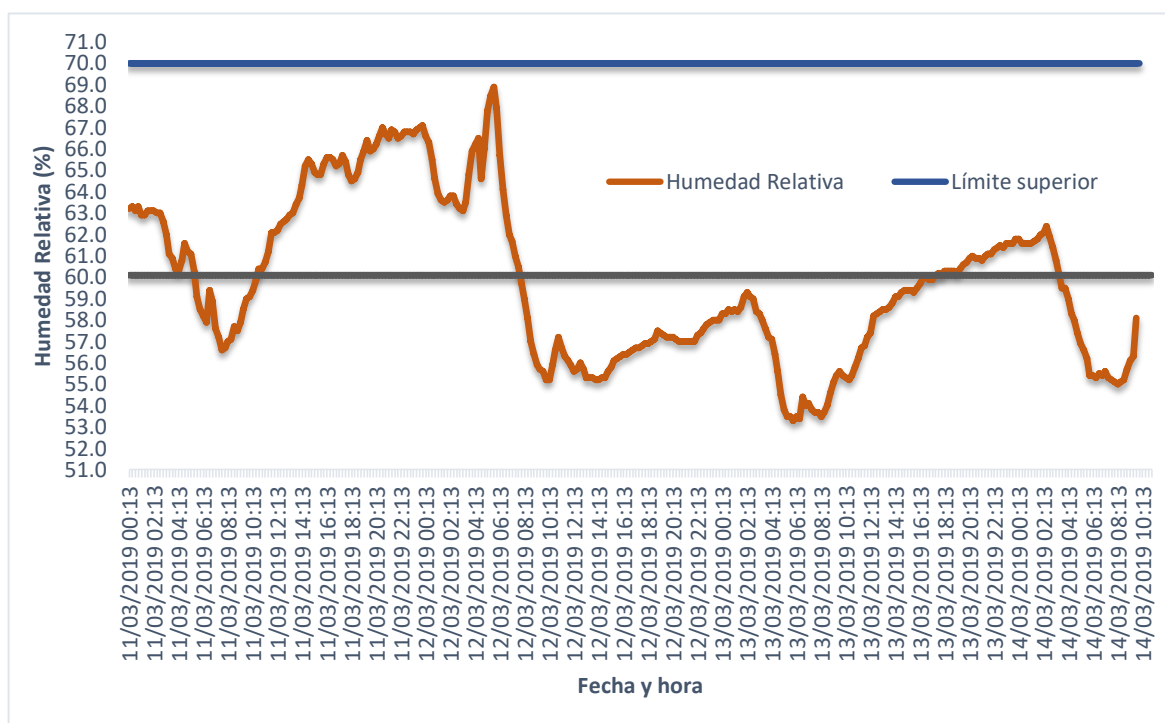
Figura 22. Tendencia de la temperatura durante el período de almacenamiento del producto semisólido SM-C1



Nota: Elaboración propia (2019).

Además, durante el almacenamiento del producto semisólido SM-C1, el cual fue entre el 11 y el 14 de marzo del 2019, la humedad relativa no superó el 70% (véase la figura 23), por lo cual se cumplió con el parámetro establecido. En este el promedio de la humedad relativa fue del 60.1%.

Figura 23. Tendencia de la humedad relativa durante el período de almacenamiento del producto semisólido SM-C1



Nota: Elaboración propia (2019).

Cabe indicar que los rangos de temperatura y humedad utilizados en el estudio de Estabilidad Hold Time corresponden a los indicados en el Procedimiento de registro de temperatura y humedad relativa en las áreas controladas de CALOX de Costa Rica, específicamente para el área de líquidos y semisólidos. Además, como se menciona en el Reglamento Técnico Centroamericano 11.01.04:10 Productos Farmacéuticos. Medicamentos Para Uso Humano. Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica (2014), en el apartado 8.1.9, las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación no deben influir negativamente, directa o indirectamente en los productos durante su producción y almacenamiento, y para áreas de producción, según este mismo reglamento, se debe contar con equipo para el control de temperatura, humedad y presión de acuerdo con los requerimientos o especificaciones de cada área. (Apartado 8.4.2).

Los resultados de valoración del producto líquido LQ-A3 se encuentran dentro de la especificación (90,0% a 110,0%), en cada uno de los tiempos en los que fue analizado, como se

puede observar en la tabla 20. Sin embargo, en el análisis inicial, la potencia del producto fue del 102.0% y a las 72 horas su potencia bajó al 98.7%, encontrándose una diferencia de 3.3%, la cual es considerable, puesto que es un periodo muy corto de tiempo en el que se aplicó el estudio, por lo que, aunque la calidad del producto líquido no es afectada, ya que sigue cumpliendo con la especificación, sí existe una pequeña degradación durante su almacenamiento. El método utilizado para el análisis se encuentra validado y tiene un error de 0,8% en cuantificación del analito. Por lo cual al ser el porcentaje de degradación superior al 0,8% se puede atribuir a que esta es propia del producto LQ-A3 y no un error en el método de análisis. De acuerdo con Soriano et al. (2000), el acondicionamiento primario proporcionará protección adecuada, frente a los agentes externos que puedan deteriorar o contaminar el medicamento, durante todo su período de almacenamiento y utilización.

Tabla 20. Resultados de Valoración del producto líquido LQ-A3 obtenidos en el estudio de estabilidad Hold Time

Tiempo	Valoración (%)	Valoración Promedio (%)	Desviación Estándar Relativa (%)	Especificación (90,0% a 110,0%)
Inicio	Réplica 1: 101.6	102.2	0.6	Conforme
	Réplica 2: 102.8			
	Réplica 3: 102.4			
12 horas	Réplica 1: 100.8	101.4	0.5	Conforme
	Réplica 2: 101.5			
	Réplica 3: 101.9			
24 horas	Réplica 1: 101.4	101.4	0.1	Conforme
	Réplica 2: 101.5			
	Réplica 3: 101.4			
36 horas	Réplica 1: 97.7	99.1	1.3	Conforme
	Réplica 2: 100.2			
	Réplica 3: 99.6			
48 horas	Réplica 1: 99.1	99.5	0.5	Conforme
	Réplica 2: 99.5			
	Réplica 3: 100.1			
72 horas	Réplica 1: 98.8	98.7	0.1	Conforme
	Réplica 2: 98.6			
	Réplica 3: 98.8			

Nota: Elaboración propia (2019).

Por otra parte, como se observa en la tabla 21, los valores de pH obtenidos para el producto líquido LQ-A3 no tienen gran variabilidad, por lo que no parece que el almacenamiento bajo las condiciones del estudio afecte el pH del producto.

Tabla 21. Valores de pH del producto líquido LQ-A3, obtenidos en el estudio de estabilidad Hold Time

Tiempo	Valor de pH	Especificación (3,00 a 4,00)
Inicio	3,62	Conforme
12 horas	3,57	Conforme
24 horas	3,56	Conforme
36 horas	3,46	Conforme
48 horas	3,52	Conforme
72 horas	3,44	Conforme

Nota: Elaboración propia (2019).

Con respecto a los resultados de densidad del producto, no hay una variabilidad significativa, por lo que se puede decir que existe homogeneidad del producto líquido LQ-A3 desde el inicio del estudio hasta su conclusión a las 72 horas. (Véase la tabla 22).

Tabla 22. Resultados de densidad del producto líquido LQ-A3, obtenidos en el estudio de estabilidad Hold Time

Tiempo	Densidad (g/mL)	Especificación (1,12 g/mL a 1,16)
Inicio	1,13	Conforme
12 horas	1,13	Conforme
24 horas	1,13	Conforme
36 horas	1,13	Conforme
48 horas	1,13	Conforme
72 horas	1,13	Conforme

Nota: Elaboración propia (2019).

Finalmente, el producto líquido LQ-A3 cumple con las especificaciones microbiológicas, por lo que, al mantener el producto en almacenamiento no resulta en una pérdida de su calidad microbiológica (véase la tabla 23). De acuerdo con Jiménez et al. (1995), la calidad

microbiológica satisfactoria de un medicamento depende, en gran medida, de los principios de higiene establecidos y aplicados durante el proceso productivo, lo cual conlleva a una minimización del número de microorganismos presentes en el producto final, además de evitarse la presencia de especies patógenas. A pesar de ello, pueden presentarse algunos microorganismos en los medicamentos, y la presencia de tales microorganismos en los productos farmacéuticos debe ser evaluada en términos del uso y naturaleza del medicamento y el peligro potencial para el consumidor. Es por ello que deben realizarse estrictos controles microbiológicos.

Tabla 23. Resultados Microbiológicos del líquido LQ-A3, obtenidos en el estudio de estabilidad Hold Time

Tiempo	Análisis	Especificación	Resultado
Inicio	Recuento total aerobio	< 200 ufc/g	< 10 ufc/g
	Recuento total de hongos y levaduras	< 20 ufc/g	< 10 ufc/g
	Presencia de <i>E. coli</i>	Ausente	Ausente
	Presencia de <i>S. aureus</i>	Ausente	Ausente
	Presencia de <i>P. aeruginosa</i>	Ausente	Ausente
	Presencia de <i>Salmonella sp</i>	Ausente	Ausente
72 horas	Recuento total aerobio	< 200 ufc/g	< 10 ufc/g
	Recuento total de hongos y levaduras	< 20 ufc/g	< 10 ufc/g
	Presencia de <i>E. coli</i>	Ausente	Ausente
	Presencia de <i>S. aureus</i>	Ausente	Ausente
	Presencia de <i>P. aeruginosa</i>	Ausente	Ausente
	Presencia de <i>Salmonella sp</i>	Ausente	Ausente

Nota: Elaboración propia (2019).

Por otra parte, al observar los resultados de la valoración del semisólido SM-C1 (véase la tabla 24) en el estudio de estabilidad Hold Time, al igual que en el producto líquido, este también se encuentra dentro de la especificación (90.0% a 110.0%). Además, la degradación del producto semisólido es inferior, ya que a las 72 horas el resultado de valoración es de 103.1%, presentando una diferencia de 1,9% con respecto al análisis inicial (105.0%).

Tabla 24. Resultados de Valoración del producto semisólido SM-C1, obtenidos en el estudio de estabilidad Hold Time

Tiempo	Valoración (%)	Valoración Promedio (%)	Desviación Estándar Relativa (%)	Especificación (90,0% a 110,0%)
Inicio	Réplica 1: 105.1	105.0	0.2	Conforme
	Réplica 2: 105.1			
	Réplica 3: 104.8			
12 horas	Réplica 1: 103.5	103.7	0.1	Conforme
	Réplica 2: 103.8			
	Réplica 3: 103.8			
24 horas	Réplica 1: 104.1	103.8	0.5	Conforme
	Réplica 2: 103.2			
	Réplica 3: 104.0			
36 horas	Réplica 1: 102.7	103.1	0.3	Conforme
	Réplica 2: 103.2			
	Réplica 3: 103.4			
48 horas	Réplica 1: 102.7	102.8	0.1	Conforme
	Réplica 2: 102.8			
	Réplica 3: 102.8			
72 horas	Réplica 1: 103.1	103.1	0.1	Conforme
	Réplica 2: 103.0			
	Réplica 3: 103.2			

Nota: Elaboración propia (2019).

Para la correcta cuantificación del producto semisólido SM-C1 se cumplió con la resolución como parámetro de aptitud del sistema cromatográfico, la cual, según el método de análisis de este producto el cual esta validado, debe ser superior a 2,0 (véase la tabla 25), logrando una adecuada separación del analito de interés de su compuesto relacionado A, permitiendo, así, que los valores obtenidos en la prueba de valoración sean apropiados.

Tabla 25. Aptitud del sistema cromatográfico en el análisis de valoración del semisólido SM-C1

Tiempo	Resolución ($\geq 2,0$)	Aptitud del Sistema HPLC
Inicio	5,62	Conforme
12 horas	5,37	Conforme
24 horas	5,40	Conforme
36 horas	5,32	Conforme
48 horas	5,30	Conforme
72 horas	5,08	Conforme

Nota: Elaboración propia, (2019).

Los resultados obtenidos de pH para el semisólido SM-C1 están dentro de la especificación, como se puede observar en la tabla 27, por lo que, bajo las condiciones establecidas, no se afecta el pH del producto farmacéutico.

Tabla 26. Valores de pH del producto semisólido SM-C1, obtenidos en el estudio de estabilidad Hold Time

Tiempo	Valor de pH	Especificación (5,20 a 6,70)
Inicio	5,85	Conforme
12 horas	5,91	Conforme
24 horas	5,83	Conforme
36 horas	5,91	Conforme
48 horas	5,88	Conforme
72 horas	5,96	Conforme

Nota: Elaboración propia (2019).

Con respecto a los análisis microbiológicos realizados al producto semisólido SM-C1 como se puede observar en la tabla 28, el producto cumple con todos los análisis realizados tanto al inicio del estudio como al final del mismo. Por lo que bajo las condiciones de almacenamiento establecidas en el protocolo de Estudios de Estabilidad Hold Time para líquidos y semisólidos no se ve afectada su calidad microbiológica.

Tabla 27. Resultados Microbiológicos del semisólido SM-C1, obtenidos en el estudio de estabilidad Hold Time

Tiempo	Análisis	Especificación	Resultado
Inicio	Recuento total aerobio	< 200 ufc/g	< 10 ufc/g
	Recuento total de hongos y levaduras	< 20 ufc/g	< 10 ufc/g
	Presencia de <i>E. coli</i>	Ausente	Ausente
	Presencia de <i>S. aureus</i>	Ausente	Ausente
	Presencia de <i>P. aeruginosa</i>	Ausente	Ausente
72 horas	Recuento total aerobio	< 200 ufc/g	< 10 ufc/g
	Recuento total de hongos y levaduras	< 20 ufc/g	< 10 ufc/g
	Presencia de <i>E. coli</i>	Ausente	Ausente
	Presencia de <i>S. aureus</i>	Ausente	Ausente
	Presencia de <i>Salmonella sp</i>	Ausente	Ausente

Nota: Elaboración propia (2019).

De forma general, tanto el producto líquido como el semisólido, que fueron sometidos al estudio de Estabilidad Hold Time, cumplen con las especificaciones en cada uno de los tiempos de análisis, conservando sus propiedades fisicoquímicas y microbiológicas. Se comprueba, de esta forma, que al utilizar un tiempo de espera de 72 horas en el área de producción de líquidos y semisólidos no se ve afectada la calidad del producto, verificando el uso de Buenas Prácticas de Manufactura durante la elaboración de los lotes sometidos al estudio.

El protocolo para realizar los estudios de Estabilidad Hold Time resulta una herramienta útil, ya que permite establecer las condiciones para realizar este tipo de estudios, los tamaños de muestreo, el procedimiento a seguir para llevarlos a cabo, así como la frecuencia en la que deben realizarse los análisis y las condiciones de almacenamiento.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

A partir de la investigación realizada se extraen las siguientes conclusiones

- La matriz de selección de productos líquidos y semisólidos es una herramienta útil para categorizar y calificar los productos, de manera que resulta de relevancia para la compañía al seleccionar los productos a incluir en próximos estudios de Estabilidad Hold Time.
- Se elaboró un Protocolo para estudios de Estabilidad Hold Time para productos líquidos y semisólidos fabricados en CALOX de Costa Rica. El cual permite establecer el procedimiento para realizar este tipo de estudios de estabilidad en las formas farmacéuticas mencionadas anteriormente.
- Al Almacenar los productos líquidos y semisólidos en CALOX de Costa Rica por un máximo de 72 horas antes de su subdivisión, bajo unas condiciones de humedad relativa $\leq 70\%$ y una temperatura $\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ no afecta la calidad del producto.
- Se logró comprobar la Estabilidad Hold Time del producto líquido LQ-A3 y del semisólido SM-C1 mediante la aprobación de los análisis fisicoquímicos y microbiológicos.

Recomendaciones

- Utilizar tiempos de espera antes de la subdivisión del producto, inferiores a 72 horas para evitar la degradación de los productos terminados líquidos y semisólidos. Ya que, si se utilizan tiempos de superiores a 72 horas, se puede poner en riesgo al producto de una contaminación microbiana por un aumento en el tiempo de exposición ante los microorganismos.
- Establecer un tiempo de espera inferior a 3 días después de fabricado el lote, ya que después de este tiempo se puede ver afectada la calidad del producto al producirse una degradación superior al 3%. Como ocurrió en el caso del producto líquido LQ-A3.

- Implementar el protocolo para estudios de Estabilidad Hold Time con los demás productos líquidos y semisólidos según la prioridad establecida en la matriz de selección.
- Realizar el Estudio de Estabilidad Hold Time, aprovechando el sistema cromatográfico cuando se están analizando los lotes de producción. De manera que se permita optimizar los recursos y hacer más eficiente el proceso de análisis HPLC.
- Se recomienda al Departamento de Investigación y Desarrollo realizar un estudio de Degradación Forzada del producto LQ-A3, para determinar la vía de degradación del producto y así realizar los ajustes necesarios para aumentar la estabilidad del pH en la fórmula.

REFERENCIAS

- Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria. (2016). Instructivo externo. Criterios para la categorización del riesgo de medicamentos de uso y consumo humano. Ecuador, p. 13,
- Alfaro, S. (2012). Validación prospectiva de un cubículo de estabilidad en condiciones naturales, temperatura y humedad constante, en el Laboratorio de Tecnologías Biontegrales S.A., durante los meses de enero a abril de 2012. Tesis para optar por el grado académico de Licenciatura en Farmacia. Universidad Internacional de las Américas.
- Benítez, N., Cordoví, J., Zamora, R., Cabrera, P., De la Paz, N. y Fernández, N. (2015). Estabilidad de gotas nasales de efedrina. *Revista CREvistolombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, 44 (2), 236-246.
- Besterfield, D. (2009). Control de Calidad. Octava edición, Editorial Pearson Educación, México, p.13.
- Bogantes, D. (2013). Estabilidad de la suspensión reconstituida de Claritromicina CALOX 250 mg/5mL de acuerdo con el período de validez etiquetado. Tesis para optar por el grado académico de Licenciatura en Farmacia. Universidad Internacional de las Américas.
- Bogantes, M. (2013). Creación de un sistema digital para el manejo de estabilidad a largo plazo. Estudio realizado durante el II semestre del 2012. Tesis para optar por el grado académico de Licenciatura en Farmacia. Universidad de Ciencias Médicas.
- Castro, A. (2016). Determinación del período de vigencia de soluciones de referencia para sustancias relacionadas preparadas en el Laboratorio de Control de Calidad de Calox, Costa Rica durante el III cuatrimestre del 2016. Tesis para optar por el grado académico de Licenciatura en Farmacia. Universidad Internacional de las Américas.
- Claramunt, Vallespí, Rosa María, et al. (2015). Fármacos y medicamentos, UNED -Universidad Nacional de Educación a Distancia-. ProQuest Ebook Central, <https://ebookcentral.proquest.com/lib/biblioui/asp/detail.action?docID=3430560>.

- Consejo de Ministros de Integración Económica. (2010). Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04:10. Productos farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso Humano. Costa Rica.
- Corea, J. (2011). Determinación de la estabilidad de las preparaciones magistrales de espirolactona, furosemida e hidralazina clorhidrato preparadas en el Hospital México. Tesis para optar por el grado académico de Licenciatura en Farmacia. Universidad de Costa Rica.
- Delgado, D. (2013). Principios básicos de las pruebas de fotoestabilidad de fármacos. Universidad Nacional de Colombia, pp 1-2, 6.
- Fonseca, L. y Berrocal, L. (2004). Cinética química aplicada a los procesos de descomposición de los fármacos: conceptos básicos de estabilidad de los medicamentos. Primera edición, Editorial de la Universidad de Costa Rica, Costa Rica, pp 49-55.
- Gamboa, R. (2012). Validación del protocolo de estabilidad acelerada realizado en el Laboratorio de Tecnologías Bio-Integrales S.A. Tesis para optar por el grado académico de Licenciatura en Farmacia. Universidad Internacional de las Américas.
- Gao, R., Jin, Y., Yang, Q., Sun, B. y Lin, J. (2015). Study of stability and drug-excipient compatibility of estradiol and pharmaceutical excipients. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 120 (1), 839-845.
- García, E. y Lozano, R. (2000). Conservación de medicamentos: degradación fotoquímica de fármacos con grupos funcionales ciclopentano. *Ciudad Educativa*. Jul:203-274.
- Gennaro, A. (2003). Remington Farmacia. Volumen 1. Vigésima edición. Editorial Médica Panamericana.
- Hernández, R. (2010). Metodología de la investigación. Quinta edición, Editorial McGraw-Hill, México, pp. 4, 91, 128 y 129.
- Huynh-Ba, K. (2009). Handbook of stability testing in pharmaceutical development: regulations, methodologies, and best practices. Editorial Springer, New York. United States, pp 1-25.

- ICH. (2003). Stability testing guideline: stability testing of new active pharmaceutical ingredients and products, pp 1-2.
- Jiménez, M. y Estival, M. (1995). Estudio de la estabilidad microbiológica de la ampicilina trihidratada suspensión oral de 125 mg. *SINTEFARMA*, 1(2).
- Lachman, L. (2009). Theory and Practice of Industrial Pharmacy (Ed.) Tablet Coating (CBS Publisher and Distributers, New Delhi 293-370.
- Lachman, L. y Liebermans, H. (2013). The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Cuarta edición. Editorial New Delhi.
- Lillini, G., Pasquali, R., Pedemonte, C., Bregni, C. y Lavaselli, S. (2016). Estudio de la estabilidad de emulsiones con estructuras líquido-cristalinas, y su aplicación farmacéutica mediante el agregado de un principio activo liposoluble: Econazol. *Revista colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, 45 (1), 5-18.
- Loftsson, T. (2014). Drug Stability for Pharmaceutical Scientists. Elsevier, p 89.
- López, A., Moreno, L. y Villagrasa, V. (2010). Manual de farmacología. Guía para el uso racional del medicamento. Segunda edición, Editorial Elsevier, España, pp 5-7.
- Ministerio de Salud. (2009). Reglamento para los Estudios de Estabilidad de Medicamentos Requeridos para su registro sanitario ante el Ministerio de Salud de Costa Rica. Costa Rica.
- Montero, L. (2014). Estabilidad de las formulaciones farmacéuticas. Primera edición, s.e, España, pp 18-19.
- Mora, S. y Morice, M. (2013). Estudio de estabilidad del Diclofenaco Resinato. Proyecto de Investigación para optar por el grado de Licenciatura en Farmacia. Universidad de Iberoamérica.

- Murillo, J. (2015). Reformulación, estudio de estabilidad natural y acelerada del inyectable Dexadrol 2% p/v de uso veterinario en la empresa Faryvet S.A. Tesis para optar por el grado académico de Licenciatura en Farmacia. Universidad Internacional de las Américas.
- Müller, C., Godoy, G. y De Diego, M. (2011). Chemical Stability of Prednisone Oral Suspension and Drug Substance. *Journal of the Chilean Chemical Society*. 56 (3), 741-744.
- Organización Mundial de la Salud (2002). Cómo desarrollar y aplicar una política farmacéutica nacional. Segunda edición, Ginebra, Suiza, pp 58-60.
- Páez Moreno, R. (2011). La investigación de la industria farmacéutica: ¿condicionada por los intereses del mercado? *Acta bioethica*, 17 (2), 237-246.
- Parenteral Drug Association (PDA). (2012). Paradigm Change in Manufacturing Operations (PCMO) Technical Report 54: Implementation of Quality Risk Management for Pharmaceutical and Biotechnology Manufacturing Operations.
- Pawar, D. y Shamkuwar, P. (2012). Hold time study of cetirizine di hydrochloride lubricated granules. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 5 (4), 234-236.
- Pawar, D., Shamkuwar, P. y Chavan, S. (2014). To investigate the hold time study of abacavir sulfate tablets 300mg prepackaged in quarantine area. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*, 3 (4), 1060-1065.
- Pawar, D., Shamkuwar, P. & Hosmani, A. (2012). Hold time study for pharmaceutical binders, lubricated granules, compressed tablets, coating suspension and coated tablets during manufacturing process. *Der Pharmacia Sinica*. 3 (2), 300-304.
- PDA. (2001). Fundamentals of an Environmental Monitoring Program. PDA Technical Report No. 13, PDA J. Pharmaceut Sci. Technol; vol. 55, No. 5
- Sandle, T. (2013). Contamination Control Risk Assessment in Masden, R.E. and Moldenhauer, J. (Eds.) Contamination Control in Healthcare Product Manufacturing, Volume 1, DHI Publishing, River Grove: USA, pp. 423-474.

- Sandle, T. (2015). Assessing Process Hold Times for Microbial Risks: Bioburden and Endotoxin. IVT Network.
- Solano, E. (2007). Determinación de la degradación del Valerato de Betametasona contenida en una crema base siguiendo el protocolo de estudios de estabilidad acelerado del Ministerio de Salud de Costa Rica. Tesis para optar por el grado académico de Licenciatura en Ingeniería Química. Universidad de Costa Rica.
- Soledad, B. (2009). La validación en la industria. Editorial lulu.com, España, pp 48-49.
- Soriano, M., Sánchez, C., Alvarez, J., Holgado, M. (2000). Acondicionamiento de medicamentos: funciones y tipos de envasado. *Industria Farmacéutica*. 15(3), 95-101.
- Suvarna, K., Lolas, A., Hughes, P. & Friedman, R.L. (2011). Case Studies of Microbial Contamination in Biologic Product Manufacturing, *Amer. Pharm. Rev*, 14 (1): 50-56.

APÉNDICES

Apéndice A. Protocolo para Estudios de Estabilidad Hold Time de Líquidos y Semisólidos

1. OBJETIVO GENERAL:

1.1 Elaborar un procedimiento para realizar el estudio de estabilidad Hold time de los productos líquidos y semisólidos fabricados en CALOX de Costa Rica, con la finalidad de evidenciar que el tiempo de almacenamiento máximo del producto antes de su subdivisión no afecta la calidad final del producto.

2. ALCANCE:

2.1 Aplica para las formas farmacéuticas líquidas y semisólidas fabricados en CALOX de Costa Rica, que hayan completado todas las etapas de su proceso de fabricación, exceptuando su subdivisión en el envase final.

3. FRECUENCIA:

3.1 Cada vez que se necesite verificar el tiempo de almacenamiento máximo de los productos líquidos y semisólidos.

4. RESPONSABLES:

3.1 De ejecutar los estudios de estabilidad Hold Time para productos líquidos y semisólidos de acuerdo con lo descrito en este protocolo: Analistas de Control de Calidad.

3.2 De revisar y coordinar las pruebas: Coordinador de Control de Calidad y Jefe de Validación.

3.3 De aprobar el Protocolo e informe: Gerente de Calidad.

5. EQUIPOS Y MATERIALES:

5.1 Método de Análisis del producto terminado del producto en estudio.

5.2 Formato para registro de información.

5.3 Datalogger.

5.4 Balanza Analítica.

5.5 Cromatógrafo líquido de Alta eficiencia (HPLC).

5.6 Cristalería de laboratorio.

5.7 pH metro.

5.8 Recipiente de acero inoxidable.

5.9 Bolsas estériles para muestreo.

5.10 Medios de cultivo.

5.11 Cámara de flujo laminar.

5.12 Incubadora.

5.13 Placas Petri.

6. CONSIDERACIONES GENERALES:

6.1 El almacenamiento de la muestra se deberá realizar bajo las mismas condiciones en las cuales se almacena el producto antes de su subdivisión.

6.2 El almacenamiento se debe realizar de la siguiente forma: el producto se coloca en un recipiente de acero inoxidable de 20 cm de altura y 11 cm de diámetro; se tapa y se sella con plástico adhesivo y se coloca en el área de almacenamiento seleccionada.

7. PROCEDIMIENTO:

7.1 Condiciones de almacenamiento para realizar el estudio de estabilidad Hold Time:

- 7.1.1 En el tiempo cero se coloca el producto en el recipiente de acero inoxidable y es debidamente tapado y rotulado.
- 7.1.2 La cantidad muestreada del lote para el estudio es de 500 mL cuando se trate de productos líquidos, y de 300 g, en el caso de que el producto sea un semisólido.
- 7.1.3 La muestra debe ser almacenada en el área asignada, la cual debe encontrarse a una temperatura ≤ 25 °C y a una humedad relativa $\leq 70\%$ HR.
- 7.1.4 Se debe colocar un Datalogger, para registrar la temperatura y la humedad relativa durante el estudio.

7.2 Preparación de la muestra:

- 7.2.1 En cada uno de los tiempos descritos en el plan de muestreo se toma una cantidad suficiente de muestra para realizar los análisis, y se prosigue con la metodología del método de Análisis del Producto terminado.
- 7.2.2 Para los análisis fisicoquímicos se toma una porción de la muestra del recipiente de acero inoxidable y se coloca en un recipiente de vidrio con tapa plástica; para el caso de la muestra de microbiología, esta debe ser colocada en una bolsa estéril de muestreo. En ambos casos debe rotularse apropiadamente la muestra indicando el tiempo de muestreo, nombre del producto y lote.

7.3 Resultados y reporte:

- 7.3.1 El cálculo de los resultados se realiza mediante la plantilla de Excel del producto terminado con el que se esté trabajando en el estudio de estabilidad.
- 7.3.2 Los resultados fisicoquímicos se deben registrar utilizando el formato del anexo I.
- 7.3.3 Los resultados obtenidos de microbiología se deben registrar utilizando el formato del anexo II.

8. PLAN DE MUESTREO

- 8.1 Primer muestreo (T_0): es el tiempo en el cual el producto ya ha sido fabricado y espera la aprobación de Control de Calidad para su subdivisión. La muestra tomada es analizada según el método de análisis para producto terminado, y se coloca en el recipiente de acero inoxidable. Se realizan los análisis fisicoquímicos y el análisis inicial de microbiología.
- 8.2 Segundo muestreo (T_1): transcurridas 12 horas, se toma una porción de la muestra que se encuentra en el recipiente de acero inoxidable, se identifica adecuadamente y se realizan los análisis fisicoquímicos que indique el método de análisis.
- 8.3 Tercer muestreo (T_2): transcurridas 24 horas, se toma una porción de la muestra que se encuentra en el recipiente de acero inoxidable, se identifica adecuadamente y se realizan los análisis fisicoquímicos que indique el método de análisis.
- 8.4 Cuarto muestreo (T_3): transcurridas 36 horas, se toma una porción de la muestra que se encuentra en el recipiente de acero inoxidable, se identifica adecuadamente y se realizan los análisis fisicoquímicos que indique el método de análisis.
- 8.5 Quinto muestreo (T_4): transcurridas 48 horas, se toma una porción de la muestra que se encuentra en el recipiente de acero inoxidable, se identifica adecuadamente y se realizan los análisis fisicoquímicos que indique el método de análisis.
- 8.6 Sexto muestreo (T_5): finalmente, transcurridas 72 horas, se toma una porción de la muestra que se encuentra en el recipiente de acero inoxidable, se identifica adecuadamente y se realizan los análisis fisicoquímicos que indique el método de análisis. Además, se debe enviar a microbiología la cantidad suficiente de muestra en una bolsa estéril para su respectivo análisis.

9. ESPECIFICACIONES:

- 9.1 Apariencia: el producto coincide con la descripción que proporciona el método de análisis de producto terminado.
- 9.2 Potencia: se debe encontrar dentro de las especificaciones establecidas en el método de análisis de producto terminado, y la desviación estándar relativa no debe ser mayor al 2%.
- 9.3 Densidad: el valor obtenido en la determinación de la densidad del producto cumple con la especificación del método de análisis de producto terminado. (Aplica solamente para productos líquidos).
- 9.4 Sustancias Relacionadas: los resultados obtenidos deben cumplir con las especificaciones proporcionadas en el método de análisis del producto terminado.
- 9.5 Microbiología: cumple con la especificación establecida de Recuento total de microorganismos Aerobios < 2000 ufc/g o ufc/mL, Recuento total combinado de Hongos filamentosos y Levaduras < 20 ufc/g o ufc/mL, Ausencia de *Escherichia Coli* Ausencia de *Salmonella* sp, Ausencia de *Staphylococcus aureus* y Ausencia de *Pseudomonas aeruginosa*.

10. REFERENCIAS:

- 10.1 WHO. 2015 Informe 49 Annex 4. General Guidance on "Hold Time " Studies.
- 10.2 USP 39. NF 34. Capítulos Generales <1191> Consideraciones Sobre la Estabilidad en la Práctica de Dispensación.

11. DOCUMENTOS RELACIONADOS:

- 11.1 N/A

12. ANEXOS:

- 12.1 Anexo I. Resultados de Análisis Físicoquímicos.
- 12.2 Anexo II. Resultados de Análisis Microbiológicos.

Anexo I

Resultados Fisicoquímicos Estudio de Estabilidad Hold Time

Producto: _____

Lote: _____

Forma Farmacéutica: _____

Densidad

Tiempo de Muestreo	Resultado	Realizado por
0 horas		
12 horas		
24 horas		
48 horas		
72 horas		

pH

Tiempo de Muestreo	Resultado	Realizado por
0 horas		
12 horas		
24 horas		
48 horas		
72 horas		

Valoración y Sustancias Relacionadas

Tiempo de muestreo	Valoración	Sustancias Relacionadas	Realizado por
0 horas			
12 horas			
24 horas			
48 horas			
72 horas			

Anexo II

Resultados Microbiológicos Estudio de Estabilidad Hold Time

Producto: _____

Lote: _____

Forma Farmacéutica: _____

Tiempo de muestreo	Recuento total aerobio	Recuento total de Hongos y Levaduras	Presencia de <i>E. Coli</i>	Presencia de <i>S. Aureus</i>	Presencia de <i>P. aeruginosa</i>	Presencia de <i>Salmonella</i> sp	Realizado por
0 horas							
12 horas							
24 horas							
36 horas							
48 horas							
72 horas							

Apéndice B. Cromatogramas del estudio de Estabilidad Hold Time del producto líquido LQ-A3

LQ-A3 Estándar de Valoración 12 horas

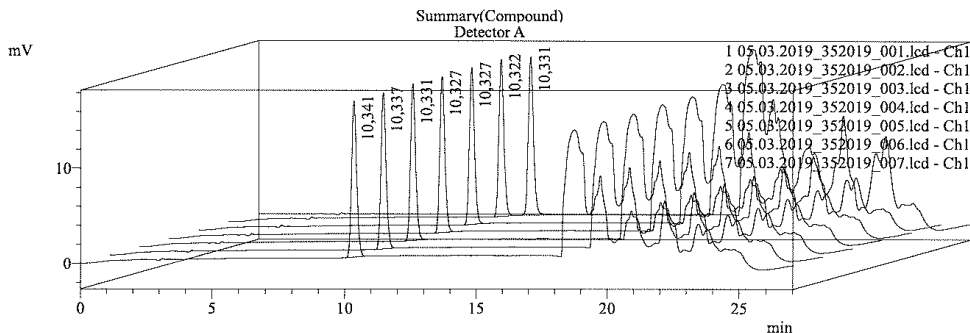
06/03/2019 08:53:57 a.m. Page 1 / 1



<Sample Information>

Sample Name : STD Val-1	Sample Type : Standard
Sample ID : STD-0001	Level : 1
Data Filename : 05.03.2019_352019_001.lcd	Acquired by : System Administrator
Method Filename :	Processed by : System Administrator
Batch Filename : 05.03.2019.lcb	
Vial # : 1-1	
Injection Volume : 50 uL	
Date Acquired : 3/5/2019 11:32:54 AM	
Date Processed : 3/6/2019 8:51:22 AM	

<Chromatogram>



<< Detector A >>

ID#1 Compound Name:	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height
05.03.2019_352019_001.lcd		STD-0001	10.331	221923	16574
05.03.2019_352019_002.lcd		STD-0002	10.322	220816	16535
05.03.2019_352019_003.lcd		STD-0003	10.327	220774	16500
05.03.2019_352019_004.lcd		STD-0004	10.327	220536	16479
05.03.2019_352019_005.lcd		STD-0005	10.331	220655	16525
05.03.2019_352019_006.lcd		STD-0006	10.337	220613	16466
05.03.2019_352019_007.lcd		STD-0007	10.341	220606	16466
Average			10.331	220846	16507
%RSD			0.063	0.220	0.244
Maximum			10.341	221923	16574
Minimum			10.322	220536	16466
Standard Deviation			0.006	485	40

Nota: Laboratorio de Control de Calidad CALOX de Costa Rica

LQ-A3 Muestra de Valoración 12 horas

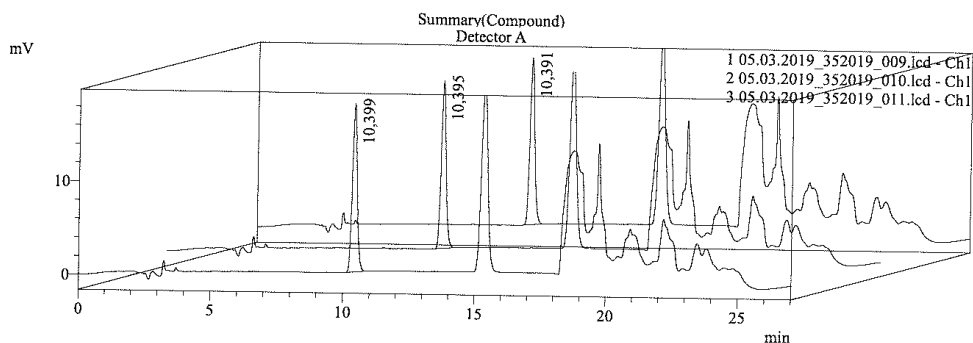
06/03/2019 08:54:44 a.m. Page 1 / 1



<Sample Information>

Sample Name	: L- 12 h V-1	Sample Type	: Unknown
Sample ID	: UNK-0001	Acquired by	: System Administrator
Data Filename	: 05.03.2019_352019_009.lcd	Processed by	: System Administrator
Method Filename	: Jarabe gradiente.lcm		
Batch Filename	: 05.03.2019.lcb		
Vial #	: 1-3		
Injection Volume	: 50 uL		
Date Acquired	: 3/5/2019 3:15:00 PM		
Date Processed	: 3/6/2019 8:51:25 AM		

<Chromatogram>



<< Detector A >>

ID#1 Compound Name:

Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height
05.03.2019_352019_009.lcd	L- 12 h V-1	UNK-0001	10.391	229264	17849
05.03.2019_352019_010.lcd	L- 12 h V-2	UNK-0002	10.395	230614	17934
05.03.2019_352019_011.lcd	L- 12 h V-3	UNK-0003	10.399	232078	18054
Average			10.395	230652	17946
%RSD			0.036	0.610	0.574
Maximum			10.399	232078	18054
Minimum			10.391	229264	17849
Standard Deviation			0.004	1407	103

Nota: Laboratorio de Control de Calidad CALOX de Costa Rica

LQ-A3 Muestra de Valoración 24 horas

06/03/2019 08:55:28 a.m. Page 1 / 1

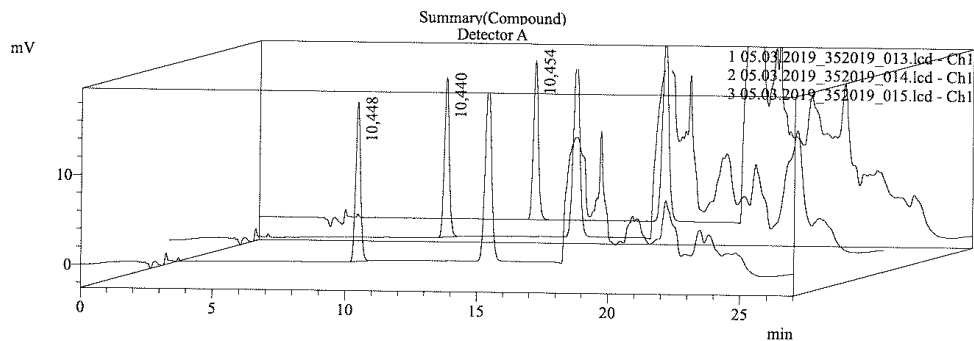


<Sample Information>

Sample Name : L- 24 h V-1
 Sample ID : UNK-0003
 Data Filename : 05.03.2019_352019_013.lcd
 Method Filename : Jarabe gradiente.lcm
 Batch Filename : 05.03.2019.lcb
 Vial # : 1-6
 Injection Volume : 50 uL
 Date Acquired : 3/5/2019 6:08:54 PM
 Date Processed : 3/6/2019 8:51:26 AM

Sample Type : Unknown
 Acquired by : System Administrator
 Processed by : System Administrator

<Chromatogram>



<< Detector A >>

ID#1 Compound Name:

Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height
05.03.2019_352019_013.lcd	L- 24 h V-1	UNK-0003	10.454	229608	17728
05.03.2019_352019_014.lcd	L- 24 h V-2	UNK-0003	10.440	229470	17787
05.03.2019_352019_015.lcd	L- 24 h V-3	UNK-0003	10.448	228666	17717
Average			10.447	229248	17744
%RSD			0.069	0.222	0.211
Maximum			10.454	229608	17787
Minimum			10.440	228666	17717
Standard Deviation			0.007	509	37

Nota: Laboratorio de Control de Calidad CALOX de Costa Rica

LQ-A3 Estándar de Valoración 36 horas

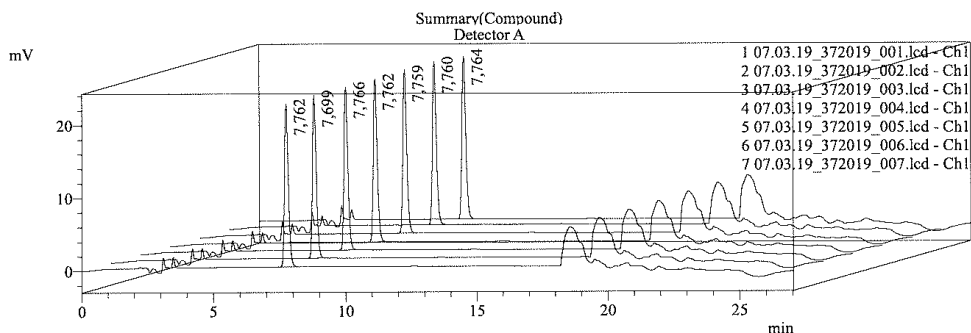
10/03/2019 04:05:27 p.m. Page 1 / 1



<Sample Information>

Sample Name	: STD	Val-1	Sample Type	: Standard
Sample ID	: STD-0001		Level	: 1
Data Filename	: 07.03.19_372019_001.lcd		Acquired by	: System Administrator
Method Filename	: Jarabe gradiente.lcm		Processed by	: System Administrator
Batch Filename	: 07.03.19.lcb			
Vial #	: 1-1			
Injection Volume	: 50 uL			
Date Acquired	: 3/7/2019 11:19:50 AM			
Date Processed	: 3/10/2019 4:04:08 PM			

<Chromatogram>



<< Detector A >>

ID#	Compound Name	Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height
07.03.19	372019_001.lcd	STD	Val-1	STD-0001	7.764	227716	22300
07.03.19	372019_002.lcd	STD	Val-2	STD-0002	7.760	227671	22329
07.03.19	372019_003.lcd	STD	Val-3	STD-0003	7.759	227603	22337
07.03.19	372019_004.lcd	STD	Val-4	STD-0004	7.762	227573	22249
07.03.19	372019_005.lcd	STD	Val-5	STD-0005	7.766	227656	22270
07.03.19	372019_006.lcd	STD	Val-6	STD-0006	7.699	225524	22254
07.03.19	372019_007.lcd	STD	Val-7	STD-0007	7.762	227591	22297
Average					7.753	227333	22291
%RSD					0.308	0.352	0.156
Maximum					7.766	227716	22337
Minimum					7.699	225524	22249
Standard Deviation					0.024	799	35

Nota: Laboratorio de Control de Calidad CALOX de Costa Rica

LQ-A3 Muestra de Valoración 36 horas

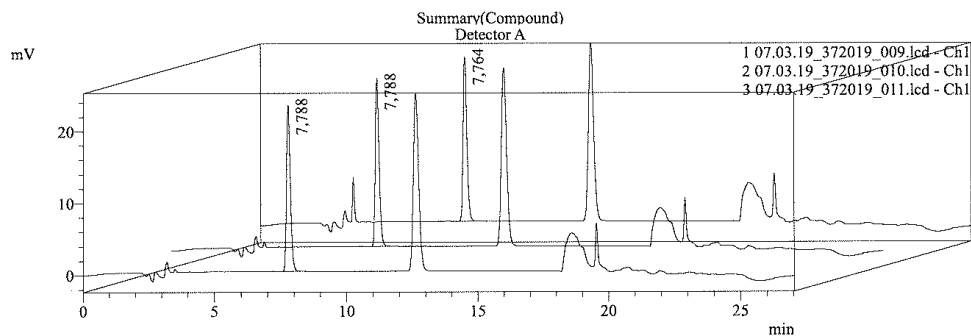
10/03/2019 04:09:28 p.m. Page 1 / 1



<Sample Information>

Sample Name : L- 36 h V-1
 Sample ID : UNK-0002
 Data Filename : 07.03.19_372019_009.lcd
 Method Filename : Jarabe gradiente.lcm
 Batch Filename : 07.03.19.lcb
 Vial # : 1-3
 Injection Volume : 50 uL
 Date Acquired : 3/7/2019 3:01:53 PM
 Date Processed : 3/10/2019 4:04:11 PM
 Sample Type : Unknown
 Acquired by : System Administrator
 Processed by : System Administrator

<Chromatogram>



<< Detector A >>

ID#1 Compound Name:

Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height
07.03.19_372019_009.lcd	L- 36 h V-1	UNK-0002	7.764	229558	22829
07.03.19_372019_010.lcd	L- 36 h V-2	UNK-0003	7.788	234733	23335
07.03.19_372019_011.lcd	L- 36 h V-3	UNK-0004	7.788	232644	23083
Average			7.780	232312	23082
%RSD			0,179	1,121	1,096
Maximum			7.788	234733	23335
Minimum			7.764	229558	22829
Standard Deviation			0,014	2604	253

Nota: Laboratorio de Control de Calidad CALOX de Costa Rica

LQ-A3 Muestra de Valoración 48 horas

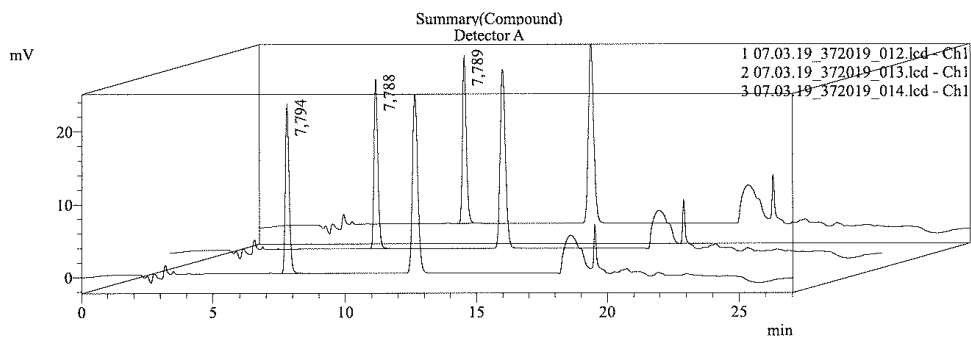
10/03/2019 04:09:55 p.m. Page 1 / 1



<Sample Information>

Sample Name	: L- 48 h V-1	Sample Type	: Unknown
Sample ID	: UNK-0005	Acquired by	: System Administrator
Data Filename	: 07.03.19_372019_012.lcd	Processed by	: System Administrator
Method Filename	: Jarabe gradiente.lcm		
Batch Filename	: 07.03.19.lcb		
Vial #	: 1-6		
Injection Volume	: 50 uL		
Date Acquired	: 3/7/2019 4:25:06 PM		
Date Processed	: 3/10/2019 4:04:12 PM		

<Chromatogram>



<< Detector A >>

ID#1 Compound Name:

Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height
07.03.19_372019_012.lcd	L- 48 h V-1	UNK-0005	7.789	231573	22976
07.03.19_372019_013.lcd	L- 48 h V-2	UNK-0006	7.788	234060	23184
07.03.19_372019_014.lcd	L- 48 h V-3	UNK-0007	7.794	233935	23185
Average			7.790	233189	23115
%RSD			0,036	0,601	0,521
Maximum			7.794	234060	23185
Minimum			7.788	231573	22976
Standard Deviation			0,003	1401	120

Nota: Laboratorio de Control de Calidad CALOX de Costa Rica

LQ-A3 Estándar de Valoración 72 horas

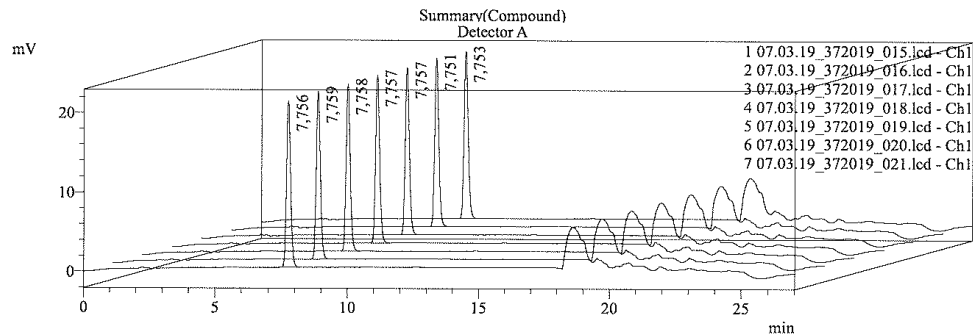
10/03/2019 04:10:27 p.m. Page 1 / 1



<Sample Information>

Sample Name : STD Val-1
 Sample ID : STD-0001
 Data Filename : 07.03.19_372019_015.lcd
 Method Filename : Jarabe gradiente.lcm
 Batch Filename : 07.03.19.lcb
 Vial # : 1-9
 Injection Volume : 50 uL
 Date Acquired : 3/7/2019 5:48:21 PM
 Date Processed : 3/10/2019 4:04:13 PM
 Sample Type : Standard
 Level : 1
 Acquired by : System Administrator
 Processed by : System Administrator

<Chromatogram>



<< Detector A >>

ID#1 Compound Name:

Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height
07.03.19_372019_015.lcd	STD Val-1	STD-0001	7.753	228517	21036
07.03.19_372019_016.lcd	STD Val-2	STD-0002	7.751	228328	21129
07.03.19_372019_017.lcd	STD Val-3	STD-0003	7.757	228281	21002
07.03.19_372019_018.lcd	STD Val-4	STD-0004	7.757	228197	21068
07.03.19_372019_019.lcd	STD Val-5	STD-0005	7.758	228085	20990
07.03.19_372019_020.lcd	STD Val-6	STD-0006	7.759	228171	21035
07.03.19_372019_021.lcd	STD Val-7	STD-0007	7.756	228049	20962
Average			7.756	228232	21032
%RSD			0.039	0.070	0.263
Maximum			7.759	228517	21129
Minimum			7.751	228049	20962
Standard Deviation			0.003	160	55

Nota: Laboratorio de Control de Calidad CALOX de Costa Rica

LQ-A3 Muestra de Valoración 72 horas

10/03/2019 04:11:20 p.m. Page 1 / 1

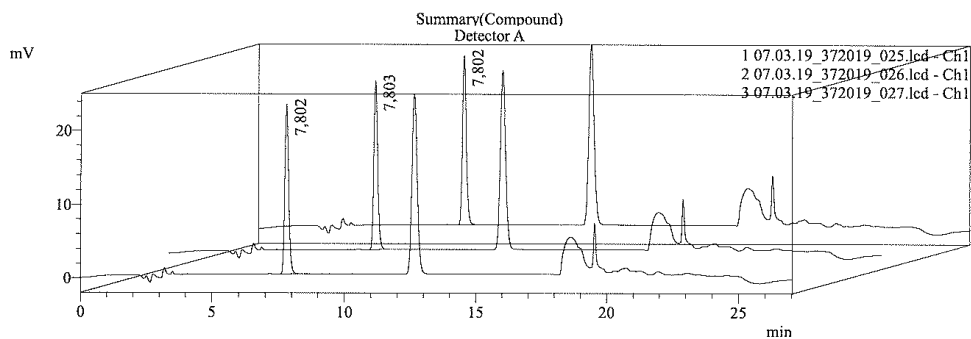


<Sample Information>

Sample Name : L- 72 h V-1
 Sample ID : UNK-0005
 Data Filename : 07.03.19_372019_025.lcd
 Method Filename : Jarabe gradiente.lcm
 Batch Filename : 07.03.19.lcb
 Vial # : 1-13
 Injection Volume : 50 uL
 Date Acquired : 3/7/2019 10:25:56 PM
 Date Processed : 3/10/2019 4:04:16 PM

Sample Type : Unknown
 Acquired by : System Administrator
 Processed by : System Administrator

<Chromatogram>



<< Detector A >>

ID#1 Compound Name:

Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height
07.03.19_372019_025.lcd	L- 72 h V-1	UNK-0005	7.802	233273	23057
07.03.19_372019_026.lcd	L- 72 h V-2	UNK-0006	7.803	232495	22972
07.03.19_372019_027.lcd	L- 72 h V-3	UNK-0007	7.802	233937	23139
Average			7.803	233235	23056
%RSD				0.007	0.363
Maximum			7.803	233937	23139
Minimum			7.802	232495	22972
Standard Deviation			0.001	722	84

Nota: Laboratorio de Control de Calidad CALOX de Costa Rica

Apéndice C. Cromatogramas del estudio de Estabilidad Hold Time del producto semisólido

SM-C1

SM-C1 Estándar de Valoración Inicio

13/03/2019 08:29:08 a.m. Page 1 / 1

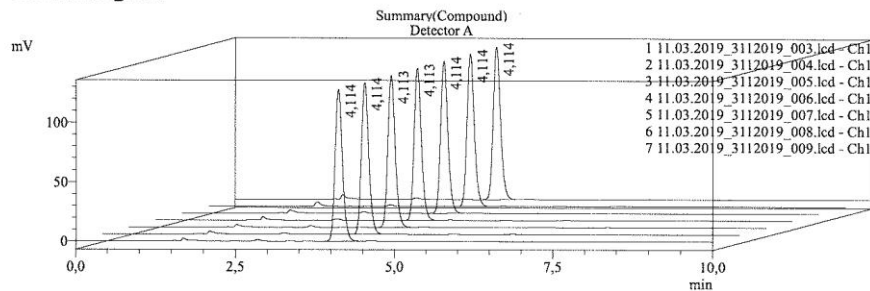


<Sample Information>

Sample Name : STD Val-1
 Sample ID : STD-0003
 Data Filename : 11.03.2019_3112019_003.lcd
 Method Filename : crema.lcm
 Batch Filename : 11.03.2019.lcb
 Vial # : 1-11
 Injection Volume : 25 uL
 Date Acquired : 3/11/2019 5:42:05 PM
 Date Processed : 3/12/2019 3:48:43 PM

Sample Type : Standard
 Level : 1
 Acquired by : System Administrator
 Processed by : System Administrator

<Chromatogram>



<< Detector A >>

ID#1 Compound Name:

Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height	Resolution(USP)
11.03.2019_3112019_003.lcd	STD Val-1	STD-0003	4.114	1028528	128084	--
11.03.2019_3112019_004.lcd	STD Val-2	STD-0004	4.114	1029468	128184	--
11.03.2019_3112019_005.lcd	STD Val-3	STD-0005	4.114	1029263	128046	--
11.03.2019_3112019_006.lcd	STD Val-4	STD-0006	4.113	1029606	127751	--
11.03.2019_3112019_007.lcd	STD Val-5	STD-0007	4.113	1029664	127621	--
11.03.2019_3112019_008.lcd	STD Val-6	STD-0008	4.114	1029307	127540	--
11.03.2019_3112019_009.lcd	STD Val-7	STD-0009	4.114	1029951	127691	--
Average			4.114	1029398	127845	--
%RSD			0.015	0.044	0.199	0.000
Maximum			4.114	1029951	128184	--
Minimum			4.113	1028528	127540	--
Standard Deviation			0.001	449	254	--

Nota: Laboratorio de Control de Calidad CALOX de Costa Rica

SM-C1 Estándar de Valoración Inicio

SM-C1 Muestra de Valoración Inicio

13/03/2019 08:29:28 a.m. Page 1 / 1

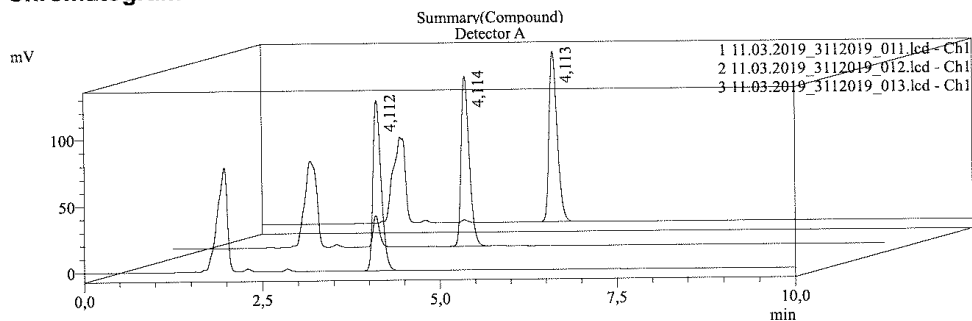


<Sample Information>

Sample Name : L- V-1
 Sample ID : UNK-0001
 Data Filename : 11.03.2019_3112019_011.lcd
 Method Filename : crema.lcm
 Batch Filename : 11.03.2019.lcb
 Vial # : 1-13
 Injection Volume : 25 uL
 Date Acquired : 3/11/2019 7:05:59 PM
 Date Processed : 3/12/2019 3:48:46 PM

Sample Type : Unknown
 Acquired by : System Administrator
 Processed by : System Administrator

<Chromatogram>



<< Detector A >>

ID#1	Compound Name	Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height	Resolution(USP)
11.03.2019	3112019_011.lcd	L-	V-1	UNK-0001	4,113	1027855	128734	--
11.03.2019	3112019_012.lcd	L-	V-2	UNK-0002	4,114	1025487	128234	--
11.03.2019	3112019_013.lcd	L-	V-3	UNK-0003	4,112	1021914	128145	--
Average					4,113	1025085	128371	--
%RSD					0,026	0,292	0,247	0,000
Maximum					4,114	1027855	128734	--
Minimum					4,112	1021914	128145	--
Standard Deviation					0,001	2991	317	--

Nota: Laboratorio de Control de Calidad CALOX de Costa Rica

SM-C1 Solución de Aptitud Inicio

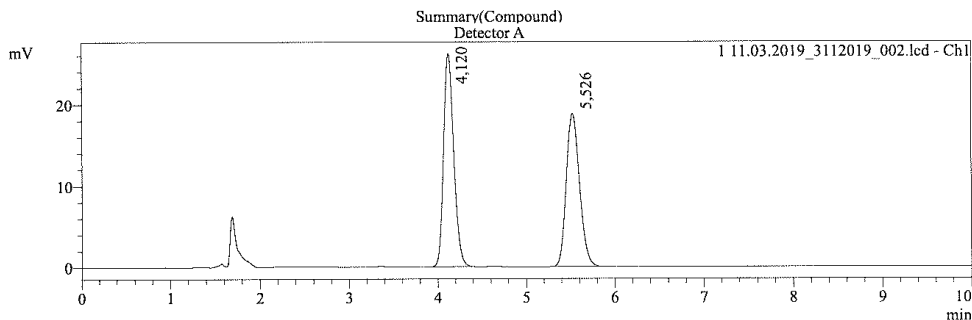
13/03/2019 08:28:29 a.m. Page 1 / 1



<Sample Information>

Sample Name	: Sin Aptitud-2	Sample Type	: Standard
Sample ID	: STD-0002	Level	: 1
Data Filename	: 11.03.2019_3112019_002.lcd	Acquired by	: System Administrator
Method Filename	: crema.lcm	Processed by	: System Administrator
Batch Filename	: 11.03.2019.lcb		
Vial #	: 1-10		
Injection Volume	: 25 uL		
Date Acquired	: 3/11/2019 5:31:36 PM		
Date Processed	: 3/12/2019 3:57:44 PM		

<Chromatogram>



<< Detector A >>

ID#1 Compound Name:							
Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height	Resolution(USP)	
11.03.2019_3112019_002.lcd	Sin Aptitud-2	STD-0002	4.120	210342	26170		--
Average			4.120	210342	26170		
%RSD			0.000	0.000	0.000		0.000
Maximum			4.120	210342	26170		
Minimum			4.120	210342	26170		
Standard Deviation			0.000	0	0		--

ID#2 Compound Name: Comp. Rel. A							
Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height	Resolution(USP)	
11.03.2019_3112019_002.lcd	Sin Aptitud-2	STD-0002	5.526	193510	18795		5.619
Average			5.526	193510	18795		5.619
%RSD			0.000	0.000	0.000		0.000
Maximum			5.526	193510	18795		5.619
Minimum			5.526	193510	18795		5.619
Standard Deviation			0.000	0	0		

Nota: Laboratorio de Control de Calidad CALOX de Costa Rica

SM-C1 Estándar de Valoración 12 horas

13/03/2019 08:16:02 a.m. Page 1 / 1

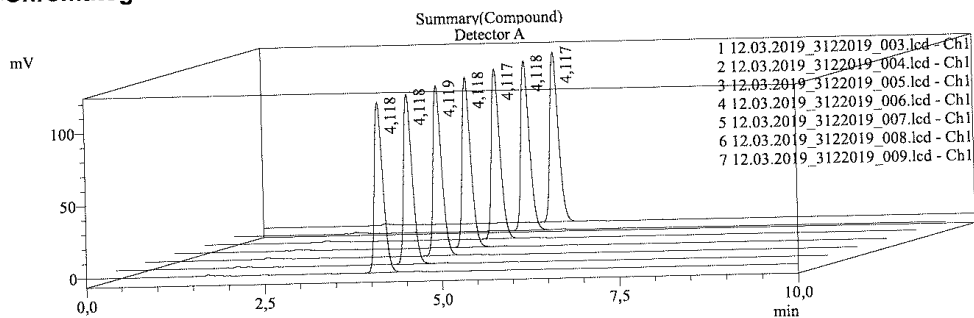


<Sample Information>

Sample Name : STD Val-1
 Sample ID : STD-0003
 Data Filename : 12.03.2019_3122019_003.lcd
 Method Filename : crema.lcm
 Batch Filename : 12.03.2019.lcb
 Vial # : 1-2
 Injection Volume : 25 uL
 Date Acquired : 3/12/2019 4:35:54 PM
 Date Processed : 3/13/2019 8:14:20 AM

Sample Type : Standard
 Level : 1
 Acquired by : System Administrator
 Processed by : System Administrator

<Chromatogram>



<< Detector A >>

ID#1 Compound Name:	Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height
12.03.2019_3122019_003.lcd	STD Val-1	STD-0003	4.117	982445	117301	
12.03.2019_3122019_004.lcd	STD Val-2	STD-0004	4.118	982262	117192	
12.03.2019_3122019_005.lcd	STD Val-3	STD-0005	4.117	981970	117190	
12.03.2019_3122019_006.lcd	STD Val-4	STD-0006	4.118	982795	117316	
12.03.2019_3122019_007.lcd	STD Val-5	STD-0007	4.119	983318	117404	
12.03.2019_3122019_008.lcd	STD Val-6	STD-0008	4.118	983561	117367	
12.03.2019_3122019_009.lcd	STD Val-7	STD-0009	4.118	983969	117614	
Average			4.118	982903	117341	
%RSD			0.021	0.075	0.124	
Maximum			4.119	983969	117614	
Minimum			4.117	981970	117190	
Standard Deviation			0.001	735	145	

Nota: Laboratorio de Control de Calidad CALOX de Costa Rica

SM-C1 Muestra de Valoración 12 horas

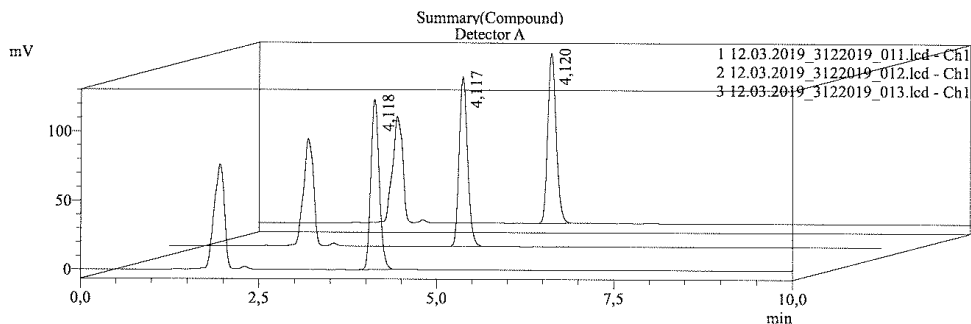
13/03/2019 08:18:16 a.m. Page 1 / 1



<Sample Information>

Sample Name	: L- 12 H V-1	Sample Type	: Unknown
Sample ID	: UNK-0001	Acquired by	: System Administrator
Data Filename	: 12.03.2019_3122019_011.lcd	Processed by	: System Administrator
Method Filename	: crema.lcm		
Batch Filename	: 12.03.2019.lcb		
Vial #	: 1-4		
Injection Volume	: 25 uL		
Date Acquired	: 3/12/2019 5:59:46 PM		
Date Processed	: 3/13/2019 8:12:20 AM		

<Chromatogram>



<< Detector A >>

ID#1 Compound Name:

Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height
12.03.2019_3122019_011.lcd	L- 12 H V-1	UNK-0001	4.120	1016753	122820
12.03.2019_3122019_012.lcd	L- 12 H V-2	UNK-0002	4.117	1014184	122573
12.03.2019_3122019_013.lcd	L- 12 H V-3	UNK-0003	4.118	1020606	123292
Average			4.118	1017181	122895
%RSD			0.031	0.318	0.297
Maximum			4.120	1020606	123292
Minimum			4.117	1014184	122573
Standard Deviation			0.001	3232	365

Nota: Laboratorio de Control de Calidad CALOX de Costa Rica

SM-C1 Muestra de Valoración 24 horas

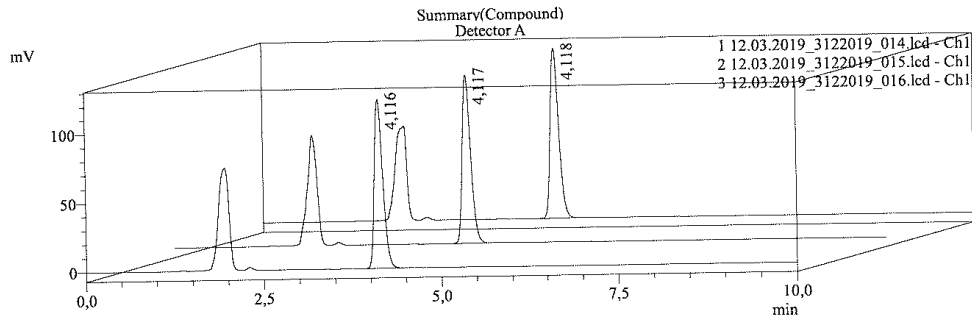
13/03/2019 08:18:41 a.m. Page 1 / 1



<Sample Information>

Sample Name : L- 24 H V-1
 Sample ID : UNK-0001
 Data Filename : 12.03.2019_3122019_014.lcd
 Method Filename : crema.lcm
 Batch Filename : 12.03.2019.lcb
 Vial # : 1-7
 Injection Volume : 25 uL
 Date Acquired : 3/12/2019 6:31:12 PM
 Date Processed : 3/13/2019 8:12:21 AM
 Sample Type : Unknown
 Acquired by : System Administrator
 Processed by : System Administrator

<Chromatogram>



<< Detector A >>

ID#	Compound Name	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height
12.03.2019_3122019_014.lcd	L- 24 H V-1	UNK-0001	4.118	1027606	124060	
12.03.2019_3122019_015.lcd	L- 24 H V-2	UNK-0002	4.117	1013849	122490	
12.03.2019_3122019_016.lcd	L- 24 H V-3	UNK-0003	4.116	1019486	123052	
Average			4.117	1020313	123201	
%RSD			0.024	0.678	0.645	
Maximum			4.118	1027606	124060	
Minimum			4.116	1013849	122490	
Standard Deviation			0.001	6916	795	

Nota: Laboratorio de Control de Calidad CALOX de Costa Rica

SM-C1 Solución de Aptitud 24 horas

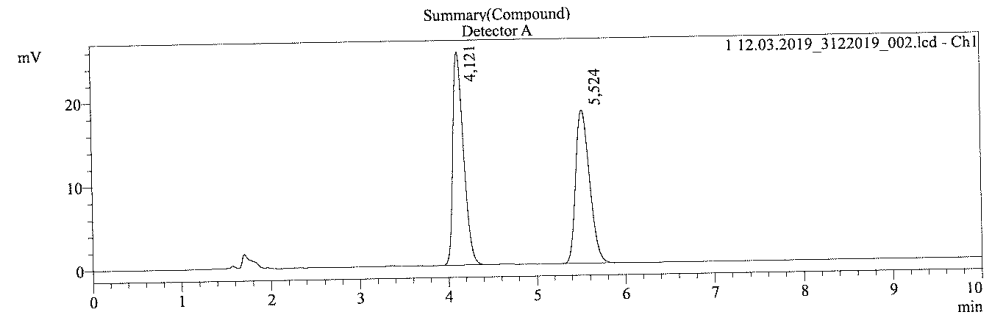
13/03/2019 08:20:47 a.m. Page 1 / 1



<Sample Information>

Sample Name	: Sln Aptitud-2	Sample Type	: Standard
Sample ID	: STD-0002	Level	: 1
Data Filename	: 12.03.2019_3122019_002.lcd	Acquired by	: System Administrator
Method Filename	: crema.lcm	Processed by	: System Administrator
Batch Filename	: 12.03.2019.lcb		
Vial #	: 1-1		
Injection Volume	: 25 uL		
Date Acquired	: 3/12/2019 4:25:25 PM		
Date Processed	: 3/13/2019 8:20:06 AM		

<Chromatogram>



<< Detector A >>

ID#1 Compound Name:	Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height	Resolution(USP)
12.03.2019_3122019_002.lcd	12.03.2019_3122019_002.lcd	Sln Aptitud-2	STD-0002	4.121	214425	25532	
Average				4.121	214425	25532	0,000
%RSD				0,000	0,000	0,000	
Maximum				4.121	214425	25532	
Minimum				4.121	214425	25532	
Standard Deviation				0,000	0	0	

ID#2 Compound Name: Comp. Rel A	Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height	Resolution(USP)
12.03.2019_3122019_002.lcd	12.03.2019_3122019_002.lcd	Sln Aptitud-2	STD-0002	5.524	197793	18367	5,372
Average				5.524	197793	18367	5,372
%RSD				0,000	0,000	0,000	0,000
Maximum				5.524	197793	18367	5,372
Minimum				5.524	197793	18367	5,372
Standard Deviation				0,000	0	0	

Nota: Laboratorio de Control de Calidad CALOX de Costa Rica

SM-C1 Estándar de Valoración 36 horas

14/03/2019 04:39:02 p.m. Page 1 / 1

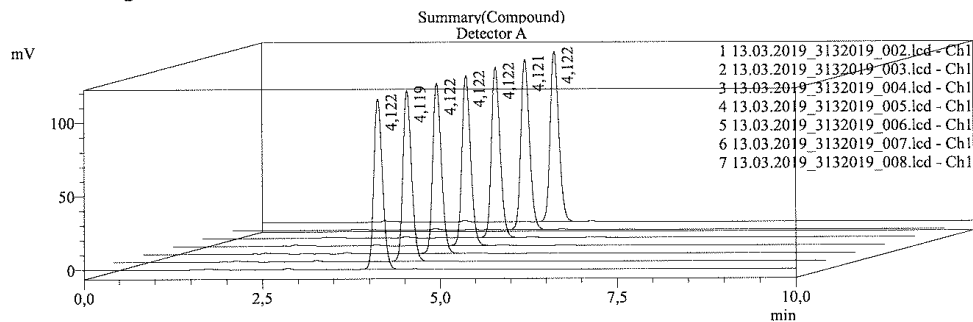


<Sample Information>

Sample Name : STD Val-1
 Sample ID : STD-0003
 Data Filename : 13.03.2019_3132019_002.lcd
 Method Filename : crema.lcm
 Batch Filename : 13.03.2019.lcb
 Vial # : 1-2
 Injection Volume : 25 uL
 Date Acquired : 3/13/2019 4:42:49 PM
 Date Processed : 3/14/2019 4:35:44 PM

Sample Type : Standard
 Level : 1
 Acquired by : System Administrator
 Processed by : System Administrator

<Chromatogram>



<< Detector A >>

ID#1 Compound Name:

Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height	Resolution(USP)
13.03.2019_3132019_002.lcd	STD Val-1	STD-0003	4.122	981563	115948	
13.03.2019_3132019_003.lcd	STD Val-2	STD-0004	4.121	980141	115813	
13.03.2019_3132019_004.lcd	STD Val-3	STD-0005	4.122	981435	115907	
13.03.2019_3132019_005.lcd	STD Val-4	STD-0006	4.122	981327	115750	
13.03.2019_3132019_006.lcd	STD Val-5	STD-0007	4.122	982071	115841	
13.03.2019_3132019_007.lcd	STD Val-6	STD-0008	4.119	982396	115964	
13.03.2019_3132019_008.lcd	STD Val-7	STD-0009	4.122	982668	115744	
Average			4.121	981657	115853	
%RSD			0.031	0.085	0.078	0.000
Maximum			4.122	982668	115964	
Minimum			4.119	980141	115744	
Standard Deviation			0.001	837	90	

Nota: Laboratorio de Control de Calidad CALOX de Costa Rica

SM-C1 Muestra de Valoración 36 horas

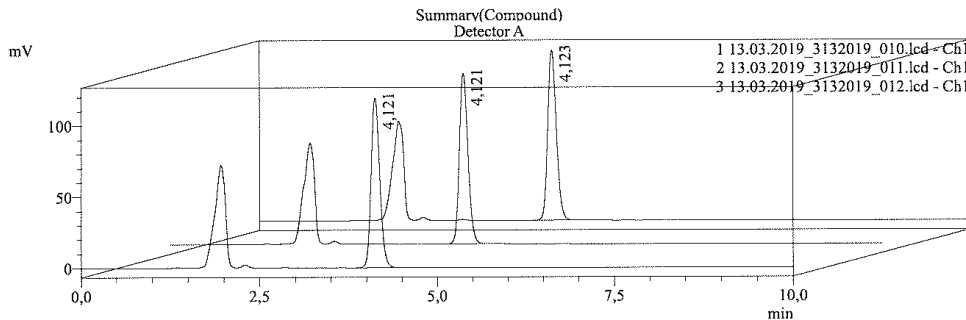
14/03/2019 04:39:39 p.m. Page 1 / 1



<Sample Information>

Sample Name	: L- 36 H V-1	Sample Type	: Unknown
Sample ID	: UNK-0001	Acquired by	: System Administrator
Data Filename	: 13.03.2019_3132019_010.lcd	Processed by	: System Administrator
Method Filename	: crema.lcm		
Batch Filename	: 13.03.2019.lcb		
Vial #	: 1-4		
Injection Volume	: 25 uL		
Date Acquired	: 3/13/2019 6:06:46 PM		
Date Processed	: 3/14/2019 4:35:48 PM		

<Chromatogram>



<< Detector A >>

ID#1 Compound Name:		Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height	Resolution(USP)
13.03.2019	3132019_010.lcd	L- 36 H V-1	UNK-0001	4.123	1007285	119525	
13.03.2019	3132019_011.lcd	L- 36 H V-2	UNK-0002	4.121	1014422	119875	
13.03.2019	3132019_012.lcd	L- 36 H V-3	UNK-0003	4.121	1008901	119216	
Average				4.122	1010203	119539	
%RSD				0.025	0.370	0.276	0.000
Maximum				4.123	1014422	119875	
Minimum				4.121	1007285	119216	
Standard Deviation				0.001	3742	329	

Nota: Laboratorio de Control de Calidad CALOX de Costa Rica

SM-C1 Aptitud de Sistema 36 horas

14/03/2019 04:38:38 p.m. Page 1 / 1

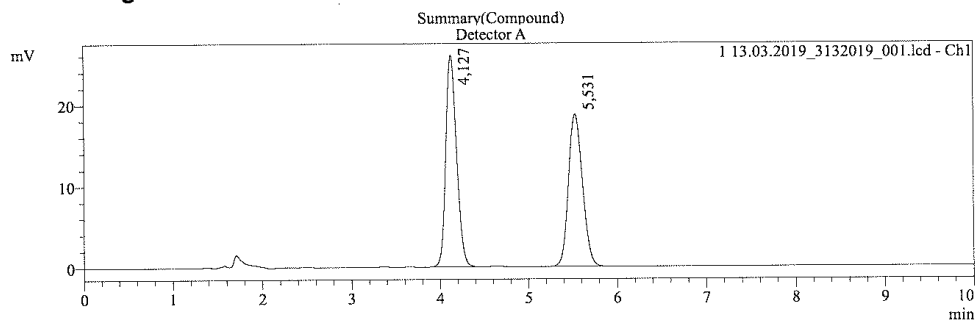


<Sample Information>

Sample Name : Sln Aptitud-1
 Sample ID : STD-0001
 Data Filename : 13.03.2019_3132019_001.lcd
 Method Filename : crema.lcm
 Batch Filename : 13.03.2019.lcb
 Vial # : 1-1
 Injection Volume : 25 µL
 Date Acquired : 3/13/2019 4:32:19 PM
 Date Processed : 3/14/2019 4:37:53 PM

Sample Type : Standard
 Level : 1
 Acquired by : System Administrator
 Processed by : System Administrator

<Chromatogram>



<< Detector A >>

ID#1 Compound Name:

Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height	Resolution(USP)
13.03.2019_3132019_001.lcd	Sln Aptitud-1	STD-0001	4.127	220735	26016	--
Average			4.127	220735	26016	
%RSD			0.000	0.000	0.000	0.000
Maximum			4.127	220735	26016	
Minimum			4.127	220735	26016	
Standard Deviation			0.000	0	0	

ID#2 Compound Name: Comp. Rel A

Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height	Resolution(USP)
13.03.2019_3132019_001.lcd	Sln Aptitud-1	STD-0001	5.531	202743	18669	5.327
Average			5.531	202743	18669	5.327
%RSD			0.000	0.000	0.000	0.000
Maximum			5.531	202743	18669	5.327
Minimum			5.531	202743	18669	5.327
Standard Deviation			0.000	0	0	

Nota: Laboratorio de Control de Calidad CALOX de Costa Rica

SM-C1 Muestra de Valoración 48 horas

14/03/2019 04:40:02 p.m. Page 1 / 1

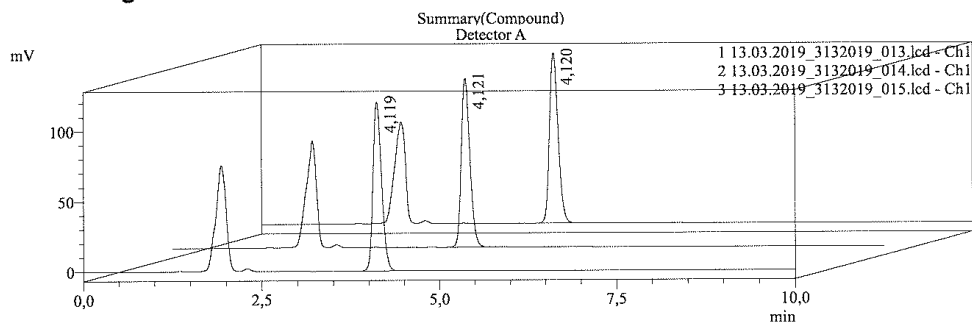


<Sample Information>

Sample Name : L- 48 H V-1
 Sample ID : UNK-0001
 Data Filename : 13.03.2019_3132019_013.lcd
 Method Filename : crema.lcm
 Batch Filename : 13.03.2019.lcb
 Vial # : 1-7
 Injection Volume : 25 uL
 Date Acquired : 3/13/2019 6:38:11 PM
 Date Processed : 3/14/2019 4:35:49 PM

Sample Type : Unknown
 Acquired by : System Administrator
 Processed by : System Administrator

<Chromatogram>



<< Detector A >>

ID#1 Compound Name:

Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height	Resolution(USP)
13.03.2019_3132019_013.lcd	L- 48 H V-1	UNK-0001	4.120	1024619	121121	
13.03.2019_3132019_014.lcd	L- 48 H V-2	UNK-0002	4.121	1015221	119969	
13.03.2019_3132019_015.lcd	L- 48 H V-3	UNK-0003	4.119	1013773	120250	
Average			4.120	1017871	120447	
%RSD			0.027	0.579	0.499	0.000
Maximum			4.121	1024619	121121	
Minimum			4.119	1013773	119969	
Standard Deviation			0.001	5889	601	

Nota: Laboratorio de Control de Calidad CALOX de Costa Rica

SM-C1 Estándar de Valoración 72 horas

17/03/2019 05:59:29 p.m. Page 1 / 1

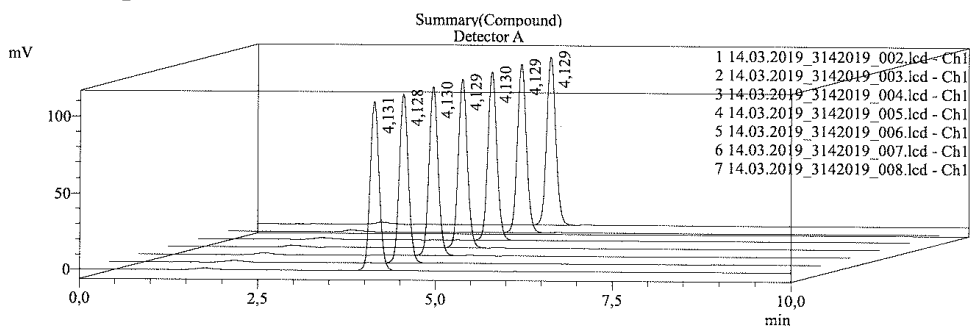


<Sample Information>

Sample Name : STD Val-1
 Sample ID : STD-0003
 Data Filename : 14.03.2019_3142019_002.lcd
 Method Filename : crema.lcm
 Batch Filename : 14.03.2019.lcb
 Vial # : 1-2
 Injection Volume : 25 uL
 Date Acquired : 3/14/2019 4:34:44 PM
 Date Processed : 3/17/2019 5:57:25 PM

Sample Type : Standard
 Level : 1
 Acquired by : System Administrator
 Processed by : System Administrator

<Chromatogram>



<< Detector A >>

ID#1 Compound Name:

Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height	Resolution(USP)
14.03.2019_3142019_002.lcd	STD Val-1	STD-0003	4.129	977962	109075	--
14.03.2019_3142019_003.lcd	STD Val-2	STD-0004	4.129	978920	109446	--
14.03.2019_3142019_004.lcd	STD Val-3	STD-0005	4.130	978442	109511	--
14.03.2019_3142019_005.lcd	STD Val-4	STD-0006	4.129	978139	109745	--
14.03.2019_3142019_006.lcd	STD Val-5	STD-0007	4.130	978769	109930	--
14.03.2019_3142019_007.lcd	STD Val-6	STD-0008	4.128	978189	110078	--
14.03.2019_3142019_008.lcd	STD Val-7	STD-0009	4.131	980769	110390	--
Average			4.129	978741	109739	--
%RSD			0.025	0.098	0.399	0.000
Maximum			4.131	980769	110390	--
Minimum			4.128	977962	109075	--
Standard Deviation			0.001	958	438	--

Nota: Laboratorio de Control de Calidad CALOX de Costa Rica

SM-C1 Muestra de Valoración 72 horas

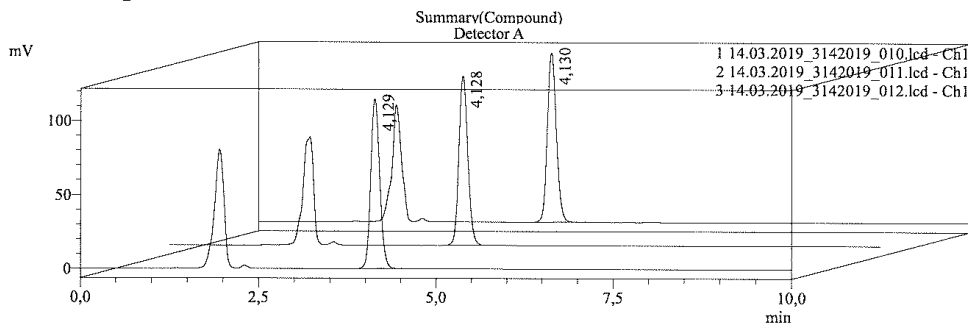
17/03/2019 06:00:02 p.m. Page 1 / 1



<Sample Information>

Sample Name	: L- 72 H V-1	Sample Type	: Unknown
Sample ID	: UNK-0001	Acquired by	: System Administrator
Data Filename	: 14.03.2019_3142019_010.lcd	Processed by	: System Administrator
Method Filename	: crema.lcm		
Batch Filename	: 14.03.2019.lcb		
Vial #	: 1-4		
Injection Volume	: 25 uL		
Date Acquired	: 3/14/2019 5:58:38 PM		
Date Processed	: 3/17/2019 5:57:28 PM		

<Chromatogram>



<< Detector A >>

ID#1 Compound Name:

Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height	Resolution(USP)
14.03.2019_3142019_010.lcd	L- 72 H V-1	UNK-0001	4.130	1012966	114430	--
14.03.2019_3142019_011.lcd	L- 72 H V-2	UNK-0002	4.128	1010966	114700	--
14.03.2019_3142019_012.lcd	L- 72 H V-3	UNK-0003	4.129	1015602	115001	--
Average			4.129	1013178	114710	
%RSD			0.023	0.229	0.249	0.000
Maximum			4.130	1015602	115001	
Minimum			4.128	1010966	114430	
Standard Deviation			0.001	2325	285	

Nota: Laboratorio de Control de Calidad CALOX de Costa Rica

SM-C1 Solución de Aptitud 72 horas

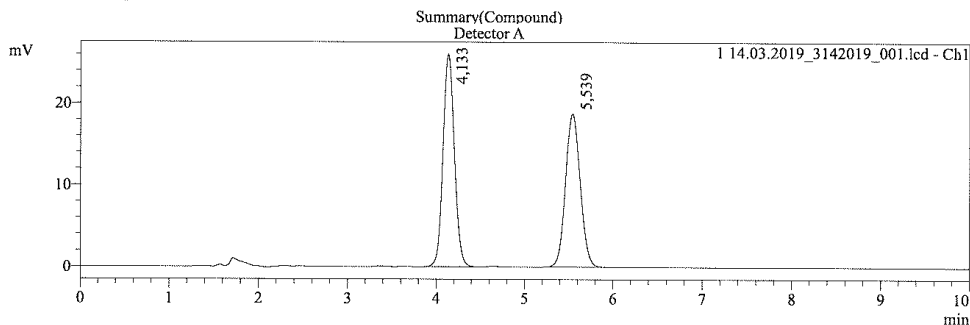
17/03/2019 06:01:09 p.m. Page 1 / 1



<Sample Information>

Sample Name	: Sln Aptitud-1	Sample Type	: Standard
Sample ID	: STD-0001	Level	: 1
Data Filename	: 14.03.2019_3142019_001.lcd	Acquired by	: System Administrator
Method Filename	: crema.lcm	Processed by	: System Administrator
Batch Filename	: 14.03.2019.lcb		
Vial #	: 1-1		
Injection Volume	: 25 uL		
Date Acquired	: 3/14/2019 4:24:15 PM		
Date Processed	: 3/17/2019 6:00:49 PM		

<Chromatogram>



<< Detector A >>

ID#1 Compound Name:

Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height	Resolution(USP)
14.03.2019_3142019_001.lcd	Sln Aptitud-1	STD-0001	4.133	233367	26016	--
Average			4.133	233367	26016	--
%RSD			0,000	0,000	0,000	0,000
Maximum			4.133	233367	26016	--
Minimum			4.133	233367	26016	--
Standard Deviation			0,000	0	0	--

ID#2 Compound Name: Comp. Rel A

Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height	Resolution(USP)
14.03.2019_3142019_001.lcd	Sln Aptitud-1	STD-0001	5.539	213996	18730	5,079
Average			5.539	213996	18730	5,079
%RSD			0,000	0,000	0,000	0,000
Maximum			5.539	213996	18730	5,079
Minimum			5.539	213996	18730	5,079
Standard Deviation			0,000	0	0	--

Nota: Laboratorio de Control de Calidad CALOX de Costa Rica