

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS**

**CARRERA DE FARMACIA**

**“DESARROLLO DE UN PROTOCOLO PARA LA VALIDACIÓN  
DEL MÉTODO ANALÍTICO DE GLUTARALDEHÍDO POR  
METODOLOGÍA USP DE UN DESINFECTANTE  
HOSPITALARIO PARA EL REGISTRO EN GUATEMALA Y  
PANAMÁ, PARA LABORATORIOS QUÍMICOS ARVI S.A EN  
LOS AÑOS 2021-2022 ”**

**PABLO ISAAC FERNÁNDEZ CAMPOS**

**TUTOR:**

**DR. CARLOS MORA RODRÍGUEZ**

**SAN JOSÉ, COSTA RICA, 2021**

## Tabla de contenido

<b>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN</b>	<b>10</b>
<b>Planteamiento del problema</b>	<b>10</b>
<b>Objetivos</b>	<b>12</b>
<b>Objetivo General</b>	<b>12</b>
<b>Objetivos Específicos</b>	<b>12</b>
<b>Justificación</b>	<b>13</b>
<b>Antecedentes</b>	<b>15</b>
<b>Antecedentes Internacionales</b>	<b>15</b>
<b>Antecedentes Nacionales</b>	<b>16</b>
<b>Proyecciones</b>	<b>18</b>
<b>Limitaciones</b>	<b>18</b>
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	<b>19</b>
<b>Marco legal y decretos para desinfectantes de uso hospitalario</b>	<b>19</b>
<b>Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA)</b>	<b>20</b>
Principios generales sobre la documentación para el registro de productos	21
Contenido	22
<b>Costa Rica</b>	<b>24</b>
Clasificación de EMB según su riesgo	24
Requisitos para el registro de EMB	29
<b>Guatemala</b>	<b>30</b>
Consideraciones generales	31
Clasificación	32
Requisitos para solicitar la inscripción sanitaria de productos higiénicos de uso hospitalario	32
Causas de no otorgamiento de la inscripción sanitaria de un producto higiénico para uso hospitalario	33
<b>Panamá</b>	<b>33</b>

	3
<b>Industria farmacéutica</b>	<b>36</b>
<b>Historia de la industria farmacéutica</b>	<b>36</b>
<b>Industria farmacéutica</b>	<b>37</b>
<b>Industria farmacéutica en Costa Rica</b>	<b>38</b>
<b>Laboratorios Químicos ARVI S.A</b>	<b>40</b>
Objetivos de calidad	40
<b>Papel del farmacéutico en la industria</b>	<b>41</b>
<b>Investigación y desarrollo</b>	<b>42</b>
<b>Control de calidad</b>	<b>42</b>
<b>Buenas prácticas de manufactura</b>	<b>44</b>
<b>Formas farmacéuticas</b>	<b>46</b>
<b>Formas farmacéuticas líquidas</b>	<b>47</b>
Soluciones	48
<b>Desinfectantes</b>	<b>49</b>
<b>Glutaraldehído</b>	<b>51</b>
Mecanismo de acción	53
<b>Esterilix Ambientes</b>	<b>54</b>
<b>Espectrofotometría</b>	<b>57</b>
<b>Definiciones básicas</b>	<b>58</b>
Absorción	58
Absorbancia ( $A_{\lambda}$ )	58
Transmitancia ( $T_{\lambda}$ )	58
Coeficiente de absortividad molar	59
Intensidad	59
Longitud de onda ( $\lambda$ )	59
Nanómetro	59
Difracción	59
Refracción	59

<b>Espectrofotometría UV-VIS</b>	<b>59</b>
<b>Ley de Beer-Lambert</b>	<b>60</b>
<b>Espectrofotómetro</b>	<b>62</b>
<b>Componentes del espectrofotómetro</b>	<b>63</b>
<b>Espectrofotómetro Shimadzu UV mini-1240.</b>	<b>64</b>
<b>Calificación de equipos</b>	<b>66</b>
<b>Fases de calificación</b>	<b>68</b>
Calificación de diseño	69
Calificación de instalación	70
Calificación de operación	71
Calificación de desempeño	71
<b>Protocolo de calificación</b>	<b>72</b>
<b>Validación de métodos analíticos</b>	<b>72</b>
<b>Clasificación de pruebas para la validación de un método analítico</b>	<b>75</b>
Categoría I	75
Categoría II	75
Categoría III	76
Categoría IV	76
<b>Características analíticas utilizadas en validación de métodos validación</b>	<b>76</b>
Exactitud	77
Precisión	77
Especificidad	78
Límite de detección	78
Límite de cuantificación	78
Linealidad	78
Rango	78
Robustez	79
<b>Tipos de validación</b>	<b>79</b>
Validación prospectiva	79
Validación concurrente	79

	5
Validación retrospectiva	79
<b>Métodos analíticos</b>	<b>80</b>
<b>Métodos farmacopéicos</b>	<b>81</b>
<b>Protocolos de validación</b>	<b>81</b>
<b>Estudios de estabilidad</b>	<b>82</b>
<b>Clasificación</b>	<b>85</b>
Estudios de estabilidad acelerada	85
Estudios de estabilidad a largo plazo	87
<b>Protocolo de estudio de estabilidad</b>	<b>88</b>
<b>CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO</b>	<b>90</b>
<b>Enfoque de investigación</b>	<b>90</b>
<b>Diseño de la investigación</b>	<b>90</b>
<b>Fuentes de información</b>	<b>91</b>
Muestra	91
Criterios de inclusión y exclusión	91
<b>Procedimiento de Recolección de Datos y Análisis de datos</b>	<b>94</b>
<b>CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS</b>	<b>96</b>
<b>Análisis comparativo del marco regulatorio y los decretos ejecutivos correspondientes para los países de Costa Rica, Guatemala y Panamá con respecto al RTCR 34482-S y lo estipulado por FDA para el registro de desinfectantes de alto nivel</b>	<b>96</b>
<b>Protocolo de Calificación del espectrofotómetro Shimadzu UV mini-1240</b>	<b>100</b>
<b>Protocolo para la Validación del método de análisis de glutaraldehído</b>	<b>125</b>
<b>Protocolo para el Estudio de estabilidad de Esterilix Ambientes</b>	<b>130</b>
<b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	<b>137</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>137</b>
<b>Recomendaciones</b>	<b>137</b>

**Bibliografia**

**Indice de tablas**

Tabla 1. Cantidad de laboratorios en Costa Rica por cada provincia	<b>39</b>
Tabla 2. Tipos de desinfección	<b>50</b>
Tabla 3. Propiedades fisicoquímicas del glutaraldehído	<b>51</b>
Tabla 4. Mecanismo de acción del glutaraldehído	<b>54</b>
Tabla 5. Composición Esterilix Ambientes	<b>55</b>
Tabla 6. Tiempos de contacto necesarios para la eliminación de microorganismos con el uso de Esterilix Ambientes	<b>56</b>
Tabla 7. Región del espectro luminoso y su longitud de onda	<b>60</b>
Tabla 8. Especificaciones del espectrofotómetro Ultravioleta Visible Shimadzu modelo UVmini-1240	<b>65</b>
Tabla 9. Elementos de datos necesarios para la validación	<b>76</b>
Tabla 10. Características típicas en la validación de métodos analíticos	<b>77</b>
Tabla 11. Condiciones para realizar un estudio de estabilidad acelerada	<b>86</b>
Tabla 12. Condiciones para realizar un estudio de estabilidad a largo plazo	<b>88</b>
Tabla 13. Unidades de Análisis	<b>91</b>
Tabla 14. Comparación del marco regulatorio y los decretos ejecutivos establecidos por la entidad sanitaria correspondiente para los países de Costa Rica, Guatemala y Panamá respecto a lo estipulado por FDA	<b>96</b>

**Índice de figuras**

Figura 1. Cadena de valor de medicamentos en Costa Rica	<b>39</b>
Figura 2. Actividades que se realizan en el Área de Control de Calidad	<b>44</b>
Figura 3. Áreas comprendidas por las Buenas Prácticas de Manufactura	<b>46</b>
Figura 4. Formas de dosificación oficiales según la USP	<b>47</b>
Figura 5. Solutos y solventes	<b>48</b>
Figura 5. Estructura química del glutaraldehído	<b>53</b>
Figura 6. Esterilix Ambientes	<b>55</b>
Figura 7. Ejemplificación de la interacción de la luz con la materia	<b>61</b>
Figura 8. Instrumento espectrofotométrico de un solo haz	<b>63</b>
Figura 9. Espectrofotómetro Shimadzu UV mini-1240	<b>64</b>
Figura 10. Componentes de la calidad de datos	<b>67</b>
Figura 11. Fases de calificación de un equipo analítico	<b>69</b>
Figura 12. Documentación en una validación analítica	<b>75</b>
Figura 13. Tipos de validación analítica	<b>79</b>
Figura 14. Factores que promueven la inestabilidad de medicamentos	<b>83</b>
Figura 15. Mecanismos de degradación de medicamentos	<b>84</b>
Figura 16. Zonas climáticas para estudios de estabilidad	<b>86</b>

## RESUMEN

En la presente investigación fueron desarrollados cuatro objetivos principales, primeramente un análisis comparativo de los decretos y requisitos que plantean la FDA, Panamá, Guatemala y Costa Rica para el registro de un desinfectante de alto nivel, esto con el fin de justificar el registro de un producto fabricado por Laboratorios Químicos ARVI S.A en Guatemala y Panamá, seguido de la confección de tres protocolos, el primero para la calificación de un espectrofotómetro Shimadzu UV-mini 1240, el segundo fue un protocolo para la validación del método analítico de glutaraldehído por metodología USP y finalmente, se elaboró un protocolo para un estudio de estabilidad a largo plazo.

Lo anteriormente planteado fue realizado bajo un enfoque de investigación de tipo cualitativo y un diseño de investigación-acción, ya que primero se tienen que analizar los hechos de la teoría sobre los decretos y requisito de cada país y FDA, así como consultar y revisar el manual del espectrofotómetro elaborado por el fabricante, la Farmacopea de los Estados Unidos de América para el método de glutaraldehído y el RTCA 11.01.04:10 sobre estudios de estabilidad para medicamentos, esto para que posteriormente sea desarrollada la teoría sobre el análisis comparativo, el protocolo de calificación, el protocolo de validación y finalmente el protocolo de un estudio de estabilidad.

Del análisis comparativo sobre los decretos y requisitos para el registro de desinfectantes de alto nivel se encontró una discrepancia bastante notoria entre los requisitos que solicitan Guatemala y Panamá en comparación con Costa Rica, esto principalmente por la diferencia entre la clasificación de los desinfectantes de alto nivel entre los dos países y Costa Rica, de igual forma se concluyó que respecto a uno de los entes regulatorios más importantes del mundo como lo es FDA, Costa Rica y sus decretos no están alineados según lo que dicta este ente para esta clase de productos. Por otra parte, el protocolo de calificación del espectrofotómetro Shimadzu UV-mini 1240 diseñado establece los pasos a seguir para calificar la instalación y operación del equipo, de igual forma se diseñó el protocolo para la validación del método analítico de glutaraldehído, el cual cuenta con todos los parámetros necesarios para la validación del método y el protocolo para el estudio de estabilidad, el cual permite calificar las propiedades del producto según dictan los tiempos para un estudio de estabilidad a largo plazo.

## **CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN**

### **Planteamiento del problema**

La industria farmacéutica, pese a tener todo su enfoque en la salud de las personas, también tiene que enfocarse en temas tales como la competencia y economía, que hoy en día son indispensables para el sostenimiento de esta. La competencia se crea cuando las industrias crecen en temas de innovación y para esto deben de tener un exhaustivo trabajo investigativo, sustentado en el desarrollo de nuevos productos, mejorando la calidad de los productos actuales, optimizando los procesos productivos y disminuyendo los costos operativos directos e indirectos. Debido a esto la industria farmacéutica tuvo que evolucionar en relación con este trabajo investigativo e implementar formas mediante las cuales se garantice la calidad, como lo son los protocolos de calificación de equipos y validación de los métodos con los que se analizan los componentes de los productos, los cuales, de ser requeridos, deben cumplir con lo solicitado por el ente regulatorio del país o región donde se desee comercializar. (Schuhmacher, Germann, Trill y Gassmann, 2013)

El Reglamento para el registro, clasificación, importación y control de equipo y material biomédico N°34482-S (2008) indica que los desinfectantes de uso hospitalario en Costa Rica entran en la clasificación de Equipo y Material Biomédico clase 2, en esta categoría no se exige la validación de los métodos analíticos. Sin embargo, no todos los países se rigen en torno a estas normas. Guatemala y Panamá, por ejemplo, incluyen estos desinfectantes dentro de la categoría de medicamentos y para el registro de este tipo de productos exigen una validación de los métodos analíticos empleados para analizar el producto. Es por esta razón que una industria farmacéutica, la cual desee crecer en competencia y exportar este tipo de productos a estos países, se ve en la obligación de implementar la validación analítica de los métodos con los que se analizan sus productos y la calificación de los equipos analíticos requeridos por la metodología, además de un programa de verificación y calibración de equipos e instrumentos.

Los procedimientos de prueba para evaluar los niveles de calidad de los productos farmacéuticos están sujetos a varios requisitos, entre ellos la validación del método analítico, que es el procedimiento por medio el cual se establece con la ayuda de los estudios que se llevan a cabo en un laboratorio, que las características de rendimiento del procedimiento cumplen los requisitos para las aplicaciones analíticas previstas. Las regulaciones actuales de buenas prácticas de fabricación requieren que los métodos de prueba que se utilizan para evaluar el cumplimiento de

los artículos farmacéuticos con las especificaciones establecidas deben cumplir con los estándares adecuados de precisión y confiabilidad, de lo contrario, sería un método de análisis que no demuestra confiabilidad ni seguridad, lo que no genera fiabilidad respecto al producto. (USP 43 NF-38,2020e)

El desarrollo y la innovación de un producto farmacéutico es muy elevado por los desafíos y exigencias regulatorias a vencer en todas las etapas, en las que se genera un gran cúmulo de información a ser gestionada con buenas prácticas. La validación de las técnicas analíticas de control de la calidad es un requisito para cumplir en la industria farmacéutica, esto garantiza la calidad, la seguridad y la eficacia que los productos deben poseer en correspondencia con el ciclo de vida de cada producto y con los requisitos regulatorios aplicables en cada mercado donde se realicen sus ensayos clínicos o su comercialización, además de que si un método no es validado no garantiza la confiabilidad de los resultados. (Delgado, 2017)

Para conseguir las certificaciones de calidad e incrementar su competencia, las industrias farmacéuticas están bajo la obligación de demostrar que sus productos son de alta calidad, confiables y seguros. Parte de las bases para conseguir estos resultados son las validaciones de los métodos de análisis para así lograr asegurar que los datos obtenidos son aprobados y se puede tener certeza de que hay un proceso de seguridad que respalda al producto y demuestra que su análisis se sometió a estudios confiables. (Cáñez y García, 2015).

Dado el problema anteriormente planteado nace la siguiente pregunta: ¿Será factible lograr el registro del desinfectante hospitalario Esterilix Ambientes en Guatemala y Panamá, pese a la distinta clasificación que poseen los desinfectantes de uso hospitalario en estos países respecto a las diferencias legislativas para el registro de estos productos en Costa Rica cumpliendo con los protocolos de calificación del equipo y validación de los métodos analíticos, siendo estos parte de los requisitos a cumplir?

## **Objetivos**

### **Objetivo General**

Diseñar un protocolo para la validación del método analítico de glutaraldehído según metodología USP para el registro de un desinfectante hospitalario en Guatemala y Panamá para Laboratorios Químicos Arvi S.A en los años 2021-2022.

### **Objetivos Específicos**

Realizar un análisis comparativo del marco regulatorio y los decretos ejecutivos relacionados al registro de desinfectantes de uso hospitalario establecidos por la entidad sanitaria correspondiente para los países de Costa Rica, Guatemala y Panamá con respecto al RTCR 34482-S y lo estipulado por FDA en el ámbito farmacéutico.

Preparar un protocolo para la calificación del equipo Shimadzu UV mini-1240 Serie A1095493009 con la finalidad de que sea demostrada la confiabilidad del equipo en el análisis de procesos de validación mediante la implementación de pruebas cuantitativas y cualitativas.

Preparar un protocolo para la validación del método de análisis de glutaraldehído cumpliendo con los requisitos establecidos por Guatemala y Panamá con la finalidad de que sea registrado un desinfectante de uso hospitalario.

Preparar un protocolo para el estudio de estabilidad natural de un desinfectante de uso hospitalario según lo establecido por el RTCA 11.01.04:10 con la finalidad de que sea registrado un desinfectante de uso hospitalario.

## Justificación

La validación de métodos es un requisito fundamental e indispensable en la práctica de los análisis químicos, básicamente todos los aspectos de la sociedad se apoyan de alguna manera en el trabajo analítico. En la industria actual, la necesidad de resultados fiables hace que el mercado de productos para la salud sea cada vez más dinámico. Por esta razón, los proveedores le están dando una rápida solución a las demandas que plantean los clientes, ya que estos esperan confiar en los resultados recibidos. (Morillas et. al, 2016)

Como menciona la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), en el 2018 un desinfectante de alto nivel es un germicida que inactiva todos los patógenos microbianos, es considerado hasta como un esterilizante, dependiendo del tiempo de contacto con la superficie que se desee desinfectar. Por ello, son de mucha importancia para el tratamiento y prevención de las enfermedades y su buen funcionamiento es vital para obtener de ellos el resultado esperado a efecto de favorecer la salud de las personas, por esto es preciso adoptar las medidas destinadas a garantizar la calidad y la seguridad sanitaria de estos productos, dentro de esto se incluyen la calificación de equipos y la validación de los métodos analíticos empleados para analizar el producto. Para determinar el cumplimiento de estas condiciones es que se emplean las pruebas fisicoquímicas de control de calidad y con el fin de garantizar la eficiencia de estas pruebas es que se hace necesario validar los métodos. (Pérez y Rojas, 2015).

El glutaraldehído, componente del desinfectante en estudio, es aceptado como desinfectante de alto nivel y esterilizante, es un dialdehído el cual tiene un amplio espectro de actividad, principalmente cuando el medio en el que se encuentra es alcalino, ya que se activa y empieza a desarrollar actividad biocida alterando el ARN, ADN y la síntesis de proteínas. El glutaraldehído alcalino es bactericida, fungicida, virucida y tiene acción contra micobacterias, por este amplio espectro de acción es que un desinfectante de alto nivel que esté compuesto de glutaraldehído garantiza una amplia funcionalidad y su comercialización apunta a ser bastante eficiente, pero antes de todo esto, se debe de garantizar que todos los métodos para el análisis de este deben ser eficientes y validados. (Sánchez y Sáenz, 2005)

La validación de un método analítico es la confirmación mediante el suministro de evidencia objetiva de que se han cumplido los requisitos del método para una utilización o aplicación específica prevista, este examina las características de desempeño de un método para identificar y establecer cualquier limitación que pueda esperarse de este y así identificar los factores

que pueden influir en el cambio de los parámetros y limitaciones. Aquí irradia la importancia de calificar los equipos y validar el método con los que se hace el análisis químico cuantitativo, muchas decisiones importantes se basan en los resultados obtenidos por un laboratorio, por lo que es necesario, disponer de un indicador sobre la calidad de tales resultados. (Cáñez y García, 2015).

La validación analítica de los métodos de análisis es uno de los elementos básicos en sistemas de calidad, esta trata de disminuir o controlar los factores que desembocan en imprecisión o inexactitud de los datos obtenidos, mediante la realización de un trabajo analítico dentro de unos parámetros definidos, lo que genera una mayor fiabilidad y aceptación de los datos generados. Teniendo en cuenta que el laboratorio nacional no dispone de un método de referencia para el principio activo del desinfectante hospitalario y que su equipo no está calificado se hace necesario disponer de un protocolo para calificación del equipo y uno del método analítico que sean confiables para la cuantificación de esta sustancia. (Ramírez, Castineira y Nieto, 2009)

### **Antecedentes**

En el año 1989 la Asociación Española de Farmacéuticos realizó una monografía acerca de “Validación de métodos analíticos”. Por aquel entonces era un tema de gran actualidad, pero estaba lejos de su regulación y las opiniones eran divergentes sobre su necesidad o sobre cómo llevarla a cabo, por eso los objetivos primordiales eran aportar una visión global y sistematizada sobre la validación analítica y orientar a los técnicos que enfrentan en su labor diaria la problemática de validación. Desde entonces y hasta la actualidad la situación ha cambiado, ya que no se concibe la idea de que un laboratorio utilice métodos analíticos sin ser previamente validados. (Castro, Gascón, Pujol, Sans y Vicente, 1989)

En América Latina, alrededor de los años 80, con la ayuda de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) se crea la Red Panamericana de Laboratorios de Control de Calidad, en la cual, para contar con el aseguramiento de medicamentos se establece una normativa de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) y un Programa de Control Externo de Calidad. En el año 1996 la OPS en colaboración con la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) consultan a expertos sobre el desarrollo de estándares farmacopéicos teniendo como objetivo discutir la capacidad de los laboratorios de control de calidad, llegando así al año 1997 donde en la Conferencia Panamericana para la Armonización Farmacéutica se reconoció la necesidad de contar con criterios unificados para la acreditación de laboratorios para el control analítico de muestras de medicamentos. (Red PARF, 2013)

### **Antecedentes Internacionales**

García, Iraizoz y Martínez (2010) en su estudio “Estudio de estabilidad de tabletas de risperidona 3 mg”, desarrollan el estudio de estabilidad a tabletas de risperidona 3 mg para determinar su fecha de vencimiento por los métodos de vida de estante y de estabilidad acelerada mediante cromatografía líquida de alta eficiencia en un tiempo de 24 meses y 6 meses respectivamente. Como resultado, la formulación de risperidona tabletas 3 mg cumplió con las especificaciones de calidad descritas en la Farmacopea, manteniéndose estable durante los meses de prueba y estableciéndose 2 años como fecha de vencimiento en las condiciones señaladas. (García, Iraizoz y Martínez, 2010)

González, Martínez, Canal, Turner y Vázquez (2011) realizaron un artículo titulado “Estabilidad del producto farmacéutico Compvit-B® inyectable” que consistió en el desarrollo

tecnológico de una formulación estable. Para evaluar la calidad de este medicamento se escalaron 3 lotes pilotos a los que se le realizaron ensayos físicos, químicos y microbiológicos con resultados satisfactorios. Los realizados a temperatura ambiente demostraron un tiempo de estabilidad de 3 años y la formulación reconstituida por 72 horas. (González, Martínez, Canal, Turner y Vázquez, 2011)

Miranda (2012) en su tesis titulada “Calificación del Espectrofotómetro UV-VIS y el pH-metro en el laboratorio de control de calidad de la empresa “BAGO”, se encargó de establecer una metodología de elaboración de protocolos para la calificación de un UV-VIS en un laboratorio de control de calidad. Del estudio se lograron calificar los parámetros de calificación de instalación, operación y desempeño, por lo tanto, el espectrofotómetro recibe la calificación aprobada.

Medina, Chávez, Ramírez, Rivera y García (2014) en su artículo “Estabilidad fisicoquímica de tres marcas genéricas de metformina en solución” desarrollaron formulaciones extemporáneas a partir de tabletas de 500 mg de tres marcas de metformina. Determinaron su integridad fisicoquímica a distintas condiciones de almacenamiento y la estabilidad del fármaco mediante cromatografía líquida de ultradesempeño con detección ultravioleta (UPLC-UV) y por medición de pH de la solución almacenada. Del estudio obtuvieron que las tres marcas comerciales fueron estables bajo todas las circunstancias de almacenamiento hasta por 30 días conservando más del 90% de la cantidad inicial de fármaco. (Medina, Chávez, Ramírez, Rivera y García, 2014)

Cáñez y García (2015) en su artículo “Validación de un método analítico para la determinación de fósforo por espectrofotometría ultravioleta-visible ” validaron un método espectrofotométrico para la cuantificación de fósforo, empleando el método de azul de molibdeno para verificar su aplicabilidad en bebidas de cola con un alto contenido de fósforo. Finalmente se validó el método para la cuantificación de fósforo a partir de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> mediante los parámetros analíticos de exactitud, sesgo, precisión, linealidad, sensibilidad, límite de detección y límite de cuantificación. Respecto a la aplicabilidad en las bebidas de cola, los resultados fueron aceptables y comparables con investigadores que utilizaron otras metodologías con el mismo fin. (Cáñez y García, 2015)

### **Antecedentes Nacionales**

Vargas (2013) en su tesis titulada “Creación y validación de un método analítico para la determinación de Parabenos en la crema infantil 1540040”, realizó un estudio con el objetivo de

proporcionar un método adecuado para el análisis y la determinación de parabenos en la crema infantil 1540040, esto mediante un método cromatográfico con el uso de un Cromatógrafo Líquido de Alta Presión (HPLC) a una longitud de onda de 254 nm y a partir de esto se realizaron las pruebas correspondientes para validar el método analítico. Del estudio se concluye que se creó un método adecuado para la identificación de parabenos que cumple con los parámetros establecidos para la validación.

Pérez y Rojas (2016) en su artículo “Validación de un método para cuantificación de acetaminofén en tabletas de 500 mg por espectrofotometría ultravioleta para la prueba de uniformidad de contenido”, realizó un estudio con el objetivo de validar de forma cuantitativa el método analítico de uniformidad de contenido para tabletas de acetaminofén por la técnica de espectroscopia ultravioleta. Los parámetros evaluados fueron la linealidad, exactitud, repetitividad y precisión intermedia. Todos estos parámetros arrojaron resultados satisfactorios por lo que se considera que el método es lineal, preciso y exacto, siendo confiable para su utilización en control de calidad.

Zeledón (2020), en su tesis titulada “Desarrollo y validación de un método analítico para la determinación cuantitativa de pseudoefedrina clorhidrato 120 mg y cetirizina clorhidrato 5 mg en un producto de una industria farmacéutica nacional en el periodo de Mayo a Agosto del 2020” se encargó de desarrollar un método analítico para el análisis de contenido de principios activos de cápsulas de gelatina dura, validándolo de acuerdo a los lineamientos establecidos por RTCA 11.03.39:06, la investigación tuvo un enfoque mixto y como diseño un estudio exploratorio secuencial. Del estudio se concluyó que el método analítico diseñado para cada principio activo es exacto, preciso, lineal y estable a las 24 horas, sin embargo, el diseñado para la determinación simultánea muestra aptitud sólo para pseudoefedrina clorhidrato.

### **Proyecciones**

1. Se proyecta realizar una comparación de los decretos ejecutivos para los productos de limpieza de alto nivel en Costa Rica, Panamá y Guatemala, con el fin de justificar cómo es posible lograr el registro del desinfectante de alto nivel en Guatemala y Panamá.
2. Se pretende desarrollar un protocolo, el cual permita calificar correctamente el equipo UV-VIS.
3. Se proyecta que mediante la aplicación del protocolo del equipo sea posible calificar el espectrofotómetro UV-VIS.
4. Se pretende desarrollar un protocolo de validación para el método analítico de glutaraldehído, presente en el desinfectante hospitalario Esterilix Ambientes.
5. Se proyecta que por medio de la aplicación del protocolo de validación del método analítico, la empresa pueda validar el método de análisis de glutaraldehído.
6. Se pretende que el protocolo de validación del método analítico desarrollado sea eficiente para las pruebas de potencia, linealidad y especificidad.
7. Se pretende desarrollar un protocolo de un estudio de estabilidad natural para el desinfectante de alto nivel.
8. Se proyecta que mediante la aplicación del protocolo de estudio de estabilidad, la empresa pueda aplicar los análisis y demostrar el periodo de caducidad del producto.

### **Limitaciones**

1. Cantidad de días que se visitaba la empresa por motivos de la pandemia de COVID-19.
2. Disponibilidad de equipo para el análisis de las pruebas para la conformación de los protocolos.
3. Presupuesto por parte de la empresa para la compra de reactivos y materias estándar para el análisis del analito.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

Para la recolección de material para la elaboración del marco teórico se procedió a hacer uso de referencias superiores a 10 años de antigüedad, debido a las pocas fuentes disponibles para diversos temas.

### **Marco legal y decretos para desinfectantes de uso hospitalario**

Todos los establecimientos encargados de proveer servicios de salud pública, desde los que producen medicamentos hasta quienes los recomiendan y venden, deben estar regulados por leyes, las cuales dicten las normas que aseguren el bienestar social. Un marco regulatorio se aplica como un modelo, el cual promulga regulaciones específicas, los cuales pueden desarrollarse dentro de áreas específicas como lo es la industria de la salud y son bastante aprovechados por los gobiernos, ya que estos se basan en el uso de marcos regulatorios para promover regulaciones, reglas y leyes que se deben cumplir. (Singh, 2018)

Clarke (2016) define la relación entre la ley y la regulación como una herramienta para el establecimiento de una hoja de ruta, la cual sirva como guía para la implementación de las normas que establece cada gobierno como un mecanismo para traducir los objetivos de cada país en acciones, las cuales garanticen la salud humana. En el caso de los marcos regulatorios para el registro sanitario de desinfectantes de alto nivel, existen distintos reglamentos, guías, normas técnicas y demás documentos establecidos por los países de Costa Rica, Guatemala y Panamá que dictan los procesos y requerimientos a seguir para obtener el registro de estos productos. Estas normativas en las cuales rige cada país son:

1. Costa Rica: Reglamento para el registro, clasificación, importación y control de equipo y material biomédico N° 34482-S
2. Panamá:
  - 2.1. Decreto Ejecutivo No. 95 de 14 de mayo de 2019
  - 2.2. Decreto Ejecutivo No 855 DE 4 DE AGOSTO DE 2015 Registro, Inscripción Sanitaria, Etiquetado Y Reconocimiento De Registro Productos Higiénicos
  - 2.3. Resolución 017 de 15 de Enero de 2016 Que establece la competencia entre DEPA y DNFD con los Productos Higiénicos
3. Guatemala: Norma técnica número 50 denominada “Inscripción Sanitaria de Productos Higiénicos para uso Hospitalario” establecida por el Ministerio de Salud de Guatemala.

## **Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA)**

Antes de mencionar los decretos de cada país es necesario analizar la normativa establecida por uno de los mayores entes regulatorios de productos de salud como es FDA y los requisitos que establece para los desinfectantes hospitalarios, también conocidos como desinfectantes de alto nivel, ya que en su guía para revisores de la industria y la FDA “Contenido y formato de la notificación previa a la comercialización [510(k)] para esterilizantes químicos líquidos/desinfectantes de alto nivel” son proporcionadas las instrucciones y documentaciones necesarias para presentar el registro de los esterilizantes químicos líquidos/desinfectantes de alto nivel, con fines de esterilización y/o desinfección de alto nivel en dispositivos médicos críticos y semicríticos reutilizables. De este documento son excluidos los agentes antimicrobianos que estén en forma de gas al momento de su uso, los germicidas químicos utilizados en un entorno de fabricación y los destinados a desinfectar lentes de contacto y hemodializadores, antimicrobianos indicados para uso en cuerpo y los desinfectantes de uso general.

Este documento facilita la recopilación de los datos necesarios, mantiene la coherencia de las revisiones y proporciona un proceso regulatorio más eficiente, de esta forma, la FDA regula la introducción de dispositivos médicos en el comercio interestatal. Una empresa, asociación, industria o cualquier tipo de comerciante que tenga la intención de comercializar un esterilizante químico líquido/desinfectante de alto nivel para usar en dispositivos médicos críticos y semicríticos, debe presentar una notificación previa a la comercialización a la FDA antes de su introducción en el comercio interestatal. El uso de criterios exhaustivos y científicamente sólidos para los métodos de evaluación de esterilizantes químicos líquidos/desinfectantes de alto nivel es esencial para ayudar a garantizar que estos agentes sean seguros y efectivos para el uso previsto. (Food and Drug Administration, 2000)

Hace más de tres décadas la FDA regula cualquier tipo de germicida químico en estado líquido que tenga indicaciones para el cuidado de la salud, para mantener esta regulación han tenido que adoptar distintos tipos de terminologías y esquemas de clasificación, como lo es el de dispositivos médicos que se dividen en críticos, semicríticos y no críticos y los cuatros niveles de procesamiento que son la esterilización, desinfección de alto nivel, desinfección de nivel intermedio y la desinfección de bajo nivel para estos dispositivos. Por parte de la FDA fueron definidos tres tipos de germicidas químicos líquidos para el procesamiento de dispositivos médicos: los esterilizantes/desinfectantes de alto nivel, desinfectantes de nivel intermedio y los

desinfectantes de bajo nivel. De esta forma todas estas clasificaciones y definiciones convergen y dan sentido a las categorías establecidas para los ámbitos regulatorios:

1. Esterilizantes químicos líquidos/desinfectantes de alto nivel para el procesamiento de dispositivos críticos y semicríticos, estos están a cargo de la FDA
2. Desinfectantes de uso general, donde son incluidos los de nivel intermedio o los de bajo nivel para el procesamiento de dispositivos no críticos y superficies de equipos médicos, que son regulados por la EPA (Agencia de Protección Ambiental).

Es necesario conocer ciertas definiciones para entender la importancia y el impacto de los desinfectantes de alto nivel en la cotidianidad de las personas, por ejemplo, entender que la limpieza es el proceso que generalmente se realiza con detergente y agua para eliminar suciedad visible adherida como sangre y otras distintas sustancias y desechos de las superficies de instrumentos, dispositivos y equipos mediante un proceso mecánico, mientras que el proceso de desinfección es la destrucción de microorganismos patógenos y de otro tipo mediante un proceso físico o químico, llegando a eliminar la mayoría de estos microorganismos, pero no todas las formas microbianas, proceso que sí se logra mediante la esterilización que es un proceso validado que se utiliza para liberar una superficie de todas las formas microbianas viables y que, los desinfectantes de alto nivel tienen, tienen la dualidad que dependiendo del tiempo de contacto con la superficie en la que se apliquen pueden tanto desinfectar como esterilizar. (Food and Drug Administration, 2000).

El término desinfectante, según la FDA, se define como el agente que destruye patógenos y otros tipos de microorganismos por medios químicos o físicos, sin embargo, este destruye la mayoría de los microorganismos patógenos reconocidos, pero no necesariamente todas las formas microbianas, como las esporas bacterianas. Así mismo, la definición que se da para un desinfectante de alto nivel es la que lo detalla como un germicida que inactiva todos los patógenos microbianos, menos un gran número de endosporas bacterianas, además, un desinfectante de alto nivel es un producto esterilizante que se usa en las mismas condiciones de contacto que estos, excepto por un tiempo de contacto más corto con la superficie en la que se aplica. (Food and Drug Administration, 2000)

### **Principios generales sobre la documentación para el registro de productos**

La Administración de Alimentos y Medicamentos (2000) recomienda a la organización que esté interesada en el registro de los esterilizantes químicos líquidos/desinfectantes de alto nivel

incorporar los siguientes principios en la notificación previa a la comercialización de este tipo de productos:

1. Consideraciones editoriales: Editar y revisar el documento para asegurar una correcta presentación
2. Abreviaturas: Utilizar abreviaturas estándar aceptables e identificadas al comienzo de cada sección
3. Disponibilidad de datos: Los datos deben estar recopilados durante la preparación del documento en un formato establecido y correctamente organizado
4. Tablas y gráficos:
  - a. Las tablas y gráficos de cada documento deben poseer la calidad aceptable para la revisión de los pares
  - b. Cada tabla y gráfico deben estar correctamente identificados
  - c. Se proporciona una tabla de datos cuando se presenten gráficos.
5. Literatura publicada: Todos los informes y datos referenciados deben estar resumidos y con su respectiva explicación del porqué se relacionan con la presentación del documento para el registro
6. Protocolos y análisis de datos:
  - a. En este documento deben estar incluidos los informes de pruebas reales que incluyan el protocolo (objetivos, descripción de materiales, métodos experimentales, controles), observaciones y análisis estadísticos, conclusiones y comentarios sobre la prueba.
  - b. Deben ser descritos de la forma más clara posible los métodos analíticos y estadísticos, además estos deben de ser reconocidos y estar correctamente validados.
  - c. En cada informe de estudio debe de especificar si este cumple con las regulaciones de buenas prácticas de laboratorio (BPL) y buenas prácticas de manufactura (BPM) y debe ser explicada cualquier desviación.

### **Contenido**

Como parte de la carta de presentación para el esterilizante químico líquido / desinfectante de alto nivel es necesario presentar:

1. Nombre comercial, el nombre de clasificación del producto (por ejemplo, esterilizante químico líquido / desinfectante de alto nivel) y número de registro del propietario u operador que presenta el documento para el registro.
2. Códigos de producto de la FDA y de panel de revisión de la FDA.
3. Clasificación del producto .
4. Indicaciones específicas del producto
5. Propiedades físicas y químicas dentro de lo que se incluye:
  - a. Declaración de la fórmula del producto.
  - b. Límites superiores e inferiores de la concentración nominal de cada ingrediente del producto terminado.
  - c. Nombre químico y de CAS de cada ingrediente, así como el nombre patentado de todos los ingredientes.
  - d. Hoja de seguridad del material (MSDS) para cada ingrediente.
  - e. Función de cada ingrediente.
  - f. Mecanismo de acción del germicida.
  - g. Una discusión exhaustiva de cómo se desarrolló la formulación y como se establecieron sus especificaciones.
  - h. Degradación esperada para cada ingrediente durante el almacenamiento y uso.
6. Los esterilizantes químicos líquidos / desinfectantes de alto nivel son inestables a temperaturas altas, por lo no son permitidos estudios en los cuales se evalúe la vida útil mediante un procedimiento acelerado, entonces se deberá aplicar un estudio de estabilidad natural, en el cual deben ser enviados los datos del estudio obtenidos al someter el producto bajo las condiciones de almacenamiento y los patrones de uso recomendados en el etiquetado, con el fin de respaldar:
  - a. La fecha de vencimiento del producto sin ser abierto
  - b. La vida útil del producto después de abierto o activado
  - c. La vida útil del producto que cuente con declaraciones de reutilización.  
(Food and Drug Administration, 2000)

## **Costa Rica**

El reglamento para el registro, clasificación, importación y control de equipo y material biomédico N° 34482-S (2008) es un documento que tiene como fin establecer los requisitos y trámites necesarios para clasificar, registrar, importar y llevar el control debido de los productos conocidos como equipo y material biomédico (EMB) que se vayan a comercializar a nivel costarricense. Los EMB cuentan con diferentes clasificaciones en función del riesgo que estos posean, todo esto para el control y registro de estos productos. La valoración del riesgo de los EMB rige en torno a lo recomendado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para Latinoamérica, concordando este con el proceso global de armonización.

Se define como equipo y material biomédico a cualquier instrumento, dispositivo, equipo, material u otro artículo, utilizado solo o en combinación, incluidos los programas informáticos que intervengan en su buen funcionamiento, destinado por el fabricante a ser utilizado en seres humanos con alguno de los siguientes fines: diagnóstico, prevención, control, tratamiento o alivio de una enfermedad, diagnóstico, control, tratamiento, alivio o compensación de una lesión o de una deficiencia, investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico o regulación de la concepción. (Reglamento para el registro, clasificación, importación y control de equipo y material biomédico N° 34482-S, 2008)

Los EMB son clasificados según el potencial riesgo que estos vayan a representar para el paciente u operador que se expone al producto, los riesgos suponen el grado de invasibilidad, el tiempo de contacto del EMB con el cuerpo, el sistema corporal afectado y si este tiene algún tipo de efecto sistémico o local. Ya con los parámetros de riesgo establecidos, un EMB se va a clasificar en cuatro categorías o clases, que van desde los clasificados de menor riesgo que pertenecen a la clase 1 hasta los que se consideran de mayor riesgo en una clase denominada clase 4. Según las características, si un EMB llega a estar clasificado en dos clases, este se va a incluir en la clase que sea de mayor riesgo, por otra parte, si un EMB no es incluido en ninguna categoría queda a disposición del Ministerio de Salud la categoría en la cual va a ser incluido. (Reglamento para el registro, clasificación, importación y control de equipo y material biomédico N° 34482-S, 2008)

### **Clasificación de EMB según su riesgo**

#### **EMB clase 1**

1. EMB no invasivos que estén en contacto con la piel o la mucosa dañada y son usados como barrera mecánica, para la compresión o para la absorción de exudados.

2. EMB no quirúrgicos, invasivos, pero que no estén conectados a un equipo médico activo y que sean usados hasta por 60 minutos de tiempo continuo.
3. EMB invasivos que penetren el cuerpo por la cavidad oral o la nasal, hasta la faringe o en el conducto auditivo externo hasta el tímpano
4. Instrumentos quirúrgicos o dentales que sean reutilizables
5. EMB para diagnóstico in vitro que no esté incluido en las clases 2, 3 o 4
6. Todo EMB que no esté incluido en las clases 2, 3 o 4
7. Cualquier producto con excepción de los EMB para diagnóstico in vitro que en su fabricación estén presentes tejidos o sus derivados de origen animal, viables o no, así como productos obtenidos por tecnología de ADN recombinante que se usen para estar en contacto únicamente con piel intacta
8. Los medios microbiológicos y los EMB para diagnóstico in vitro usados para identificar o inferir la identidad de un microorganismo. (Reglamento para el registro, clasificación, importación y control de equipo y material biomédico N° 34482-S, 2008)

#### EMB clase 2

1. EMB invasivo que penetra el cuerpo por un orificio corporal o que estará en contacto con la superficie del ojo.
2. Todos los condones de látex.
3. EMB no invasivo que se use para almacenar o canalizar gases, líquidos, tejidos o fluidos corporales, con el fin de que estos vayan a ser introducidos al cuerpo por medio de una infusión u otra vía de administración.
4. Todo EMB no invasivo que tenga como finalidad el estar en contacto con la piel dañada, a excepción de los que son utilizados como barrera mecánica para la compresión o la absorción de exudados.
5. EMB no invasivo que es diseñado para modificar por medio de centrifugación, filtración por gravedad o intercambio de gas o calor la composición biológica o química de sustancias como la sangre u otros líquidos corporales que van a ser introducidos al cuerpo por cualquier vía.
6. EMB quirúrgicamente invasivo.
7. EMB no invasivo que se encuentra conectado a un equipo médico activo clase 2.

8. Todos los materiales para dentaduras y aparatos de ortodoncia.
9. EMB activo que es utilizado para limpiar o esterilizar otro EMB.
10. EMB activo usado en terapia para administrar o intercambiar energía desde o hacia un cuerpo.
11. EMB activo usado para el diagnóstico, que suple la energía que es necesaria para generar imágenes o monitorear procesos fisiológicos.
12. Rodo EMB activo que es utilizado para administrar o retirar drogas, fluidos corporales u otras sustancias para o desde el cuerpo.
13. Equipo para el diagnóstico in vitro de uso personal para la detección de embarazo o pruebas de fertilidad, niveles de colesterol o glucosa.
14. Anticonceptivos tipo esponja, diafragmas y sus introductores.
15. Soluciones utilizadas para acondicionar, desinfectar o esterilizar un EMB.
16. EMB no invasivo que actúe como calibrador, probador o soporte de control de calidad de otro EMB.
17. Equipo para el diagnóstico in vitro, incluyendo los utilizados para determinar la presencia o exposición de agentes transmisibles o para el manejo de pacientes, excepto los de las clases 3 y 4.
18. EMB activo que es utilizado para emitir radiaciones ionizantes, incluyendo cualquier tipo de equipo o software que se utiliza para el control o monitoreo, ya sea como equipo o aquel que influye directamente sobre su desempeño, que ha sido diseñado para ser usado en modo radiográfico con excepción de los usados para mamografías, ya que estos son incluidos en la clase 3. (Reglamento para el registro, clasificación, importación y control de equipo y material biomédico N° 34482-S, 2008)

#### EMB clase 3

1. EMB invasivo, quirúrgico usado para ser absorbido por el cuerpo o que va a permanecer en el cuerpo, por lo menos 30 días consecutivos.
2. EMB invasivo o implantable que va a permanecer en el cuerpo o está en contacto con la superficie del ojo por al menos 30 días consecutivos.
3. EMB invasivo que es utilizado para prevenir la transmisión de agentes infecciosos durante la actividad sexual o reducción del riesgo de estas.

4. Todos los condones que no son látex ni membrana natural.
5. Dispositivos intrauterinos y sus introductores usados en anticoncepción.
5. EMB no invasivo que es utilizado para modificar la composición biológica o química de la sangre u otros líquidos o fluidos corporales con el fin de ser introducidos al cuerpo humano, mediante infusión u otra vía de administración, a excepción de los señalados en la clase 2.
6. EMB activo que se utiliza para monitorear, evaluar, o diagnosticar algún tipo de enfermedad, desorden, estado físico anormal o embarazo y que un resultado erróneo suponga un peligro inmediato.
7. EMB activo para terapia usado para administrar o intercambiar energía desde o hacia el cuerpo, que tiene un potencial peligro tomando en cuenta la naturaleza de la administración o intercambio, la intensidad de la energía y la parte del cuerpo involucrada.
8. Todo EMB activo que se utiliza para administrar o retirar drogas, fluidos corporales u otras sustancias para o desde el cuerpo, cuya administración o retiro significan un potencial peligro considerando la cantidad y la naturaleza del proceso de administración o retiro, la naturaleza de la sustancia y la parte del cuerpo afectada.
9. EMB usado para el control y monitoreo del funcionamiento de los equipos terapéuticamente activos, cuando estos administran niveles o formas de energía potencialmente peligrosas para el cuerpo humano. También cuando estos equipos administran o intercambian medicamentos, líquidos corporales u otras sustancias potencialmente peligrosas.
10. EMB activo que incorporan un medicamento o gases como parte integral y cuya acción en combinación con el equipo pueda afectar su biodisponibilidad.
11. Equipo que es utilizado para diagnóstico in vitro como:
  - a. Pruebas que detectan presencia o exposición a un agente transmisible, donde existe el riesgo de que un resultado erróneo pueda causar la muerte o discapacidad severa en el individuo o su descendencia.
  - b. Pruebas para el manejo de pacientes con una enfermedad que pone en riesgo inminente la vida o que un resultado erróneo pueda poner en riesgo la vida.

- c. Detectar la presencia de un agente transmisible que cause una enfermedad donde exista el riesgo de propagación en la población.
- d. Detectar presencia o exposición a un agente de transmisión sexual o de un agente infeccioso en el fluido cefalorraquídeo o sangre.
- e. Detección o diagnóstico de cáncer.
- f. Pruebas genéticas.
- g. Detección de desórdenes congénitos del feto.
- h. Determinar la fase o estadio de una enfermedad.
- i. Prueba para la tipificación de grupos sanguíneos o tejidos para asegurar compatibilidad inmunológica de sangre, componentes sanguíneos, tejidos y órganos para transfusión o trasplante.
- j. Monitorear niveles de drogas, sustancias o componentes biológicos, si existe riesgo de resultados erróneos que puedan producir una situación de peligro o desventaja para la vida del paciente.
- k. Todo EMB para diagnóstico in vitro de uso personal, excepto los de clase 2 y clase 4. (Reglamento para el registro, clasificación, importación y control de equipo y material biomédico N° 34482-S, 2008)

#### EMB clase 4

1. Condones de membrana natural.
2. EMB quirúrgico invasivo, utilizado para el diagnóstico, monitoreo, control o corrección de algún defecto del sistema cardiovascular central, sistema nervioso central o del feto dentro del útero
3. EMB no invasivo usado para modificar la composición biológica o química de la sangre, o de otros líquidos o fluidos corporales, con el propósito de ser introducidos dentro del cuerpo humano por infusión u otra vía de administración, cuyas características hacen que durante el proceso de modificación se pueda introducir una sustancia extraña en una concentración potencialmente peligrosa.
4. EMB activo para terapia, usado para administrar o intercambiar energía desde o hacia un cuerpo, usado para el control o tratamiento de la condición de un paciente a través de un mecanismo de autocontrol, que representa un riesgo tomando en

cuenta la naturaleza de la administración o intercambio, la intensidad de la energía y la parte del cuerpo involucrada.

5. Todo EMB que se utiliza para administrar drogas, fluidos corporales y otras sustancias para o desde el cuerpo a través de un sistema de autocontrol, cuya administración o retiro es potencialmente peligroso, considerando la cantidad y la naturaleza del proceso de administración o retiro, de la sustancia involucrada o la parte del cuerpo afectada.
6. EMB usado para desinfectar o esterilizar sangre, tejidos u órganos que serán utilizados en transfusiones o trasplantes
7. EMB cuya composición presenta tejidos, o sus derivados, de origen animal, así como productos obtenidos de tecnología ADN recombinante.
8. EMB para diagnóstico "in vitro" usado para detectar la presencia o exposición de agentes transmisibles en sangre, componentes sanguíneos, derivados sanguíneos, tejidos u órganos para evaluar su capacidad para ser usados en transfusión o trasplante.
9. Prótesis mamarias y los extensores de tejido para prótesis mamaria.
10. EMB de uso personal para detectar la presencia de los agentes de transmisión sexual VIH, VHTL, VHB, VHC y VHD.
11. EMB para diagnóstico "in vitro" usado para detectar la presencia de un agente transmisible que cause una infección que origine una enfermedad que amenace la vida y donde exista un riesgo de propagación en la población. (Reglamento para el registro, clasificación, importación y control de equipo y material biomédico N° 34482-S, 2008)

### **Requisitos para el registro de EMB**

Según el reglamento para el registro, clasificación, importación y control de equipo y material biomédico N° 34482-S (2008) en Costa Rica, los desinfectantes de alto nivel, también llamados de uso hospitalario, entran en la categoría de equipo y material biomédico (EMB), específicamente en la clase 2, esta clase los define como soluciones para acondicionar, desinfectar o esterilizar un EMB. Por estar incluidos en esta categoría los requisitos y trámites necesarios para el registro sanitario de los desinfectantes de uso hospitalario, rigen según lo que dicta el Ministerio de Salud.

El Ministerio de Salud establece que todo EMB debe proceder de un fabricante nacional o de un importador que cuente con el respectivo permiso de funcionamiento vigente que este ente establece y, solamente podrán ser fabricados, importados, comercializados y distribuidos los productos que posean la certificación respectiva por cumplir las normas de calidad que apliquen según la naturaleza del producto. Previo a todo esto, para que un EMB se comercialice, debe hacer el registro sanitario, el siguiente listado hace referencia a los requisitos que se deben presentar a la unidad organizacional respectiva del Nivel Central del Ministerio de Salud para el registro de EMB clase 1 y clase 2:

1. Utilizar el Formulario de solicitud de registro de EMB oficial y vigente de forma limpia y ordenada, firmado por el responsable legal del producto.
2. Para EMB importados se debe presentar el Certificado de Libre Venta y uso del país de origen debidamente autenticado, legalizado por parte del consulado de Costa Rica en ese país y si el idioma de origen no es el español debe estar correctamente traducido.
3. Especificaciones médicas y técnicas para el EMB en español.
4. Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del fabricante, incluyendo a los encargados de esterilizar, rotular o embalar, emitido por la autoridad competente del país de origen, autenticado y legalizado por parte del consulado de Costa Rica.
5. Autorización de la fuente de emisión para los EMB que emiten radiaciones ionizantes.
6. Cancelación de pago o arancel según el decreto del Ministerio de Salud. (Reglamento para el registro, clasificación, importación y control de equipo y material biomédico N° 34482-S, 2008)

### **Guatemala**

En Guatemala, la normativa que dicta los requisitos para la inscripción sanitaria de productos higiénicos para uso hospitalaria es la norma técnica número 50, titulada “Inscripción Sanitaria de Productos Higiénicos para uso Hospitalario” que, según el Ministerio de Salud Pública y Asistencia social (2014) tiene como objetivo definir, clasificar y reglamentar las condiciones para la inscripción sanitaria y etiquetado para los departamentos de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos de los productos higiénicos que tengan acción antimicrobiana para uso en hospitales y en establecimientos de la salud, con el fin de garantizar seguridad y eficacia en estos productos.

Esta norma técnica comprende los productos de acción antimicrobiana que estén destinados para su aplicación sobre superficies inanimadas y ambientes, dispositivos críticos, semicríticos y no críticos utilizados en los hospitales y establecimientos de la salud.

Según el Ministerio de Salud Pública y Asistencia social (2014), los desinfectantes de alto nivel se incluyen en la categoría de productos farmacéuticos, específicamente los productos higiénicos para uso hospitalario que poseen acción antimicrobiana utilizados para dispositivos médicos críticos, semicríticos y no críticos. El término desinfectante se le atribuye a un producto que mata todos los microorganismos patógenos, pero no necesariamente todas las formas microbianas esporuladas en objetos y superficies inanimados. Por otra parte, un desinfectante de alto nivel es el producto que destruye todos los microorganismos en un periodo de tiempo comprobado, excepto un número elevado de esporas producidas por hongos y algunas bacterias.

Para el registro de los desinfectantes de alto nivel esta normativa indica que solamente serán registrados y autorizados para su uso, los productos que cuenten con la comprobación de su eficacia para los fines propuestos a través de análisis certificados previos realizados al producto final en las diluciones y condiciones de uso indicados, en caso de que los métodos no cumplan con lo exigido por el ente regulatorio, el departamento encargado analizará caso a caso los métodos de análisis presentados.

### **Consideraciones generales**

1. Para asegurar el cumplimiento de las exigencias sanitarias establecidas por el Ministerios de Salud Pública y Asistencia Social, los productos sanitarios que sean utilizados sobre dispositivos médicos críticos y semicríticos deben atenderlos requisitos de clasificación de riesgo sobre los cuales se apliquen (explosivos, gases, líquidos inflamables o combustibles, sólidos, oxidantes y peróxidos orgánicos, sustancias tóxicas, sustancias radioactivas, corrosivos y misceláneos).
2. Bajo esta reglamentación solamente son permitidos como principios activos a aquellas sustancias que cuenten con la aprobación definitiva en la EPA (Agencia de Protección Ambiental), FDA o la Comunidad Europea. En caso de que alguna sustancia no cumpla con este requisito, la aprobación quedará a criterio del departamento.

- 3 Los productos pueden ser formulados con sustancias o mezclas de sustancias, las cuales no sean clasificadas de manera individual, como componentes activos con actividad antimicrobiana.
- 4 Solamente van a ser registrados y autorizados los productos a los cuales se les apliquen análisis certificados para la comprobación de su eficacia. Esta comprobación va a ser realizada bajo la metodología de la AOAC (Asociación de Métodos de Análisis Oficiales) o los métodos adoptados por el CEN (Comité Europeo de Normatización). En caso de que el método no sea de las instituciones anteriormente mencionadas, el departamento analizará los métodos propuestos
- 5 Cuando los desinfectantes de alto nivel tengan indicación en más de un uso el fabricante deberá establecer la concentración o la dilución mínima en las cuales es aplicado para los distintos usos.

### **Clasificación**

Van a existir dos tipos de clasificaciones:

1. Desinfectantes hospitalarios destinados a superficies fijas y dispositivos médicos no críticos, específicamente se usarán en ambientes, pisos, paredes, mobiliarios y dispositivos médicos no críticos utilizados exclusivamente en hospitales y establecimientos de salud. No van a ser permitidos productos que en su composición tengan formaldehído, paraformaldehído, glutaraldehído y glioxal.
2. Productos de acción antimicrobiana que vayan a ser utilizados en dispositivos médicos críticos y semicríticos en hospitales y establecimientos de salud. Aquí pueden ser utilizados desinfectantes de nivel intermedio, de alto nivel o esterilizantes.

### **Requisitos para solicitar la inscripción sanitaria de productos higiénicos de uso**

#### **hospitalario**

1. Comprobante de pago por el trámite de inscripción.
2. Solicitud de inscripción con timbre profesional, firmada y sellada por el profesional responsable.
3. Documento original o copia legalizada de la personería jurídica de la empresa registrante o fotocopia simple de la resolución.
4. Mandato a favor del representante legal.

5. Hoja de seguridad en idioma español.
6. Fórmula cualitativa y cuantitativa firmada por el profesional responsable en expediente original y copia.
7. Especificaciones del producto terminado en expediente orinal y copia
8. Envases/empaques primarios y secundarios en original y copia.
9. Estudios de estabilidad acelerada o a largo plazo del producto terminado en su envase original o en uno menor del mismo material.
10. Muestras selladas.

### **Causas de no otorgamiento de la inscripción sanitaria de un producto higiénico para uso hospitalario**

1. Cuando en la evaluación de los requisitos solicitados se determine la no conformidad de la documentación presentada.
2. En caso de que el Laboratorio Nacional de Salud indique que el producto no cumple con la evaluación de conformidad respecto a las indicaciones.
3. Que las especificaciones del fabricante no coincidan con lo descrito en la hoja de seguridad.
4. Cuando el producto es comercializado en condiciones distintas a las que fue aceptado. (Ministerio de Salud Pública y Asistencia social, 2014)

### **Panamá**

El decreto ejecutivo N° 95 del Ministerio de Salud de Panamá (2019) indica que es la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, el ente encargado de los efectos de este reglamento, en todos los ámbitos que tengan que ver con lo que es la expedición, suspensión, modificación, renovación y cancelación del registro sanitario de los productos farmacéuticos, en general, a todo lo concerniente al ámbito de aplicación y objetivos relacionados a los registros sanitarios y disposiciones afines que le sean inherentes. En este decreto ejecutivo se encuentra lo que se conoce como procedimiento regular, este es el procedimiento mediante el cual una solicitud de Registro Sanitario de un medicamento nuevo y otros productos para salud humana es sometida a la evaluación técnica y analítica de la Dirección de Farmacia y Drogas para su aprobación.

Según el decreto ejecutivo N° 95 del Ministerio de Salud de Panamá (2019) se define como producto higiénico a los productos destinados a ser aplicados en objetos, utensilios, superficies y mobiliario que estén en contacto con las personas en viviendas, edificios e instalaciones públicas

y privadas, industrias y otros lugares, usados con el fin de limpiar, desinfectar, desodorizar y aromatizar. Asimismo, en este decreto los desinfectantes de alto nivel pueden ser incluidos en la categoría de medicamentos según la concentración de principio activo que estos posean, en este documento se define como desinfectante al agente químico que destruye o inhibe el crecimiento de microorganismos patógenos en fase vegetativa o no esporulada sobre material inerte.

Para la obtención del Registro Sanitario es necesario cumplir con los requisitos establecidos en las normas vigentes, los cuales se tienen que presentar en el orden secuencial expuesto a continuación:

1. La solicitud de registro deberá ser presentada por el respectivo abogado y debe contar con el refrendo del farmacéutico idóneo responsable técnico del trámite para el registro de cada producto. El formulario para esta solicitud está disponible en la página web del Ministerio de Salud de Panamá
2. Documento original o una copia autenticada de autorización por parte del titular o el laboratorio fabricante al representante legal de la empresa que solicita el registro sanitario
3. Poder al abogado por parte del titular, fabricante o representante legal de la empresa solicitante del registro; original o copia autenticada de la autorización al farmacéutico responsable del trámite del registro sanitario por parte de la empresa que solicita el registro.
4. Pagos pertinentes de la tasa por servicio correspondiente para el trámite de registro sanitario para medicamentos, cosméticos y demás productos para la salud humana.
5. Certificado de libre venta por la autoridad sanitaria del país de procedencia o tipo Organización Mundial de la Salud (OMS).
6. Por parte del laboratorio fabricante debe ser presentado el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura expendido por la autoridad sanitaria del país de origen del producto o cuando aplique una autoridad competente, en original legalizado o fotocopia autenticada del documento.
7. Se debe presentar en documento original y con la firma del profesional responsable la fórmula cuantitativa y cualitativa del producto al que se pretenda realizar el registro sanitario
8. Control previo de verificación de la calidad cuando aplique.

9. Patrones analíticos cuando se requiera.
10. Certificados de análisis para todos los productos para la salud humana, a excepción de los productos cosméticos.
11. Especificaciones de producto terminado.
12. Método de análisis debidamente validado previo a la verificación por parte del laboratorio de referencia para su recepción en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. No aplica para productos cosméticos.
13. Muestras de producto terminado.
14. Deben ser presentados estudios de estabilidad, los cuales tendrán que cumplir con las normas referentes a estabilidad aprobadas y adoptadas por la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas de Panamá, en el Reglamento Técnico Centroamericano u otros adoptados internacionalmente.
15. Etiquetas originales, envases e inserto (este último cuando aplique).
16. Codificación de lote. No aplica para productos cosméticos.
17. Protocolo, resultados y conclusiones del estudio de estabilidad. No aplica para cosméticos.
18. Monografía del producto. No aplica para cosméticos.
19. Estudios clínicos para los productos innovadores y con nuevas indicaciones. No aplica para cosméticos.
20. Adjuntar la copia de la ficha técnica que señale la disposición o destrucción de productos. En caso de que en esta ficha no se señale de manera específica el método se debe anexar una nota aclaratoria por el fabricante o titular. No aplica para productos cosméticos.
21. Declaración jurada en la cual se acredite que el medicamento o cualquier otro producto para la salud humana, el cual se desea registrar y comercializar es el mismo en cuanto a fabricación y formulación que el declarado en el certificado del producto farmacéutico o el certificado de libre venta. (Ministerio de Salud de Panamá, 2019).

Después de cumplir con todos estos pasos se realiza el procedimiento regular, este es el trámite mediante el cual la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas examina el cumplimiento de todos los requisitos técnicos, documentales y analíticos que competen al producto establecidos en

la Ley de medicamentos y su reglamentación, para así proceder a la expedición del registro sanitario. En caso de que toda la evaluación técnica documental sea aprobada y cumpla, será necesario presentar los resultados de pruebas y ensayos analíticos satisfactorios, para proceder con el pago de liquidación por derecho de registro y finalmente conseguir el Registro Sanitario del producto para la salud humana. (Ministerio de Salud de Panamá, 2019)

## **Industria farmacéutica**

### **Historia de la industria farmacéutica**

La industria que se conoce hoy en día que cuenta con una tecnología de última generación con equipos de análisis y purificación de compuestos, síntesis química y manufactura de productos farmacéuticos, no inició sino hasta el siglo XIX, muchos años después de que el instinto humano nos llevara a creer que plantas y demás recursos contaban con propiedades medicinales. Hay que remontarse hasta los años en donde los boticarios y farmacias ofrecían remedios basados en un conocimiento popular y empírico para ver la industria farmacéutica tal y como se conoce hoy en día y que gracias al crecimiento exponencial que tuvo la industria farmacéutica en este siglo, en el siguiente se logró la unificación de ramas como la química y la filosofía, lo cual aumentó la comprensión de procesos básicos de descubrimiento de fármacos. (Dailey, 2018)

La industria farmacéutica nació a finales del siglo XIX como un segmento del sector químico naciente. Las empresas pioneras de esta rama fueron empresas químicas europeas, principalmente alemanes y suizos, como Bayer, Hoechst, Ciba, Sandoz, que ingresaron por primera vez al ámbito industrial explotando sus competencias y conocimientos en productos químicos y colorantes orgánicos desarrollado en las instituciones alemanas de educación superior, aunque también se incluían empresas británicas y francesas. En Estados Unidos las industrias comenzaron a desarrollarse a principios de siglo, estas dirigían las tecnologías proporcionadas por los europeos en dos trayectorias, la primera dedicada a la producción y comercialización y la segunda a desarrollo de recetas y venta a farmacéuticos y doctores. (Malerba y Orsenigo, 2015)

Los descubrimientos conseguidos del continente europeo permitieron que las técnicas de elaboración de medicamentos, pasaran de una extracción tradicional de principios activos de plantas medicinales a la síntesis orgánica y al aislamiento de moléculas con efecto terapéutico. Al mismo tiempo, las secuelas de eventos como lo fue la Revolución Industrial permitieron la introducción de maquinaria pesada en el proceso de manufactura de diversos productos, lo que

asociado a los nuevos métodos de obtención de principios medicinales que permitían grandes rendimientos a un costo aceptable, dio origen a una nueva rama del comercio dedicada a la elaboración masiva de medicamentos: la industria farmacéutica. (Godínez y Aceves, 2014)

Analizando desde una perspectiva evolutiva, la industria farmacéutica ha sido bastante fructífera para la salud humana. Primeramente es notable como los medicamentos y demás productos farmacéuticos han ido cambiando continuamente en respuesta a las necesidades, oportunidades y limitaciones, tanto científicas como tecnológicas con las que cuenta el ser humano, además, los resultados de las empresas que se desenvuelven en este mercado han sido bastante innovadores conforme la evolución lo ha ido exigiendo, sin embargo, el marketing y la competencia han son aspectos cruciales para el desenvolvimiento de esta, logrando así que algunas empresas con el paso del tiempo se hayan convertido en líderes mundiales y mantengan su posición dominante con el paso de los años, mientras que otras solo han prosperado en nichos nacionales. (Malerba y Orsenigo, 2015)

### **Industria farmacéutica**

La industria de la salud se encuentra presente en todas las formas y procesos de globalización, sus mercados, bienes, manufacturas, servicios y sus factores de producción se han mundializado en las últimas décadas de una manera vertiginosa. El insumo farmacéutico representa en términos relativos más de un 50% de los activos que se generan en la industria de la salud y, el crecimiento de este sigue estando en niveles abrumadores en términos de volumen de ventas y resultados económicos a pesar de la crisis. (Iñesta y Oteo, 2011)

La industria farmacéutica es un importante elemento que es parte de los sistemas de asistencia sanitaria en todo el mundo. Está constituida por numerosas organizaciones públicas y privadas que tiene su enfoque en el descubrimiento, desarrollo, fabricación y comercialización de los productos de salud humana y animal. Algunas compañías farmacéuticas se desenvuelven tanto en los mercados nacionales como en los multinacionales y sus actividades están sometidas a leyes, reglamentos y políticas aplicables al desarrollo y aprobación de fármacos la fabricación y control de calidad, la comercialización y las ventas. (García, Vallejo y Mora, 2015)

El proceso mediante el cual se desarrolla un nuevo producto dentro de la industria farmacéutica involucra una gran cantidad de recursos humanos y científicos y el proceso de innovación y desarrollo es altamente incierto. La competencia entre empresas farmacéuticas constituye la herramienta básica para el aumento de su tasa de ganancia, sin embargo, este es un

proceso largo, riesgoso y complejo que abarca desde la investigación básica, la investigación en animales, los ensayos clínicos hasta la fase de aprobación que garantice su seguridad para su utilización (Abrutzky, Bramuglia y Godio, 2015).

Una de las principales características que distinguen a la industria farmacéutica es la importancia que esta tiene a nivel social, debido a que la relación que mantienen es directa, ya que es con la salud, una de las necesidades básicas del ser humano, lo que la hace un requisito esencial para el bienestar de cualquier sociedad. Debido a esto se coloca en un alto grado de vigilancia y control público, pues el objetivo principal es que los productos de salud humana ayuden a salvar y mejorar la vida de quienes son tratados con ellos, para esto se necesita calidad, eficacia y uso racional de los mismos. Muchos países establecen normas muy estrictas para la producción e importación de productos para la salud, no para afectar el acceso de la población a estos productos, sino para fomentar el uso de productos de calidad. (PROCOMER, 2006)

### **Industria farmacéutica en Costa Rica**

El sistema nacional de salud que posee Costa Rica dentro de sus objetivos centrales tiene como fin garantizar a toda la población servicios integrales de salud de buena calidad, gracias a esto ha sido considerado uno de los mejores sistemas públicos de salud de Latinoamérica por la OMS. El sector de la industria farmacéutica tiene gran influencia en este gran prestigio que tiene el sistema de salud costarricense, ya sea por sus producciones o también por la exportaciones e importaciones que realizan a otros países, principalmente en la región centroamericana. (Lao, Ruiz, Ortega y Ramírez, 2004)

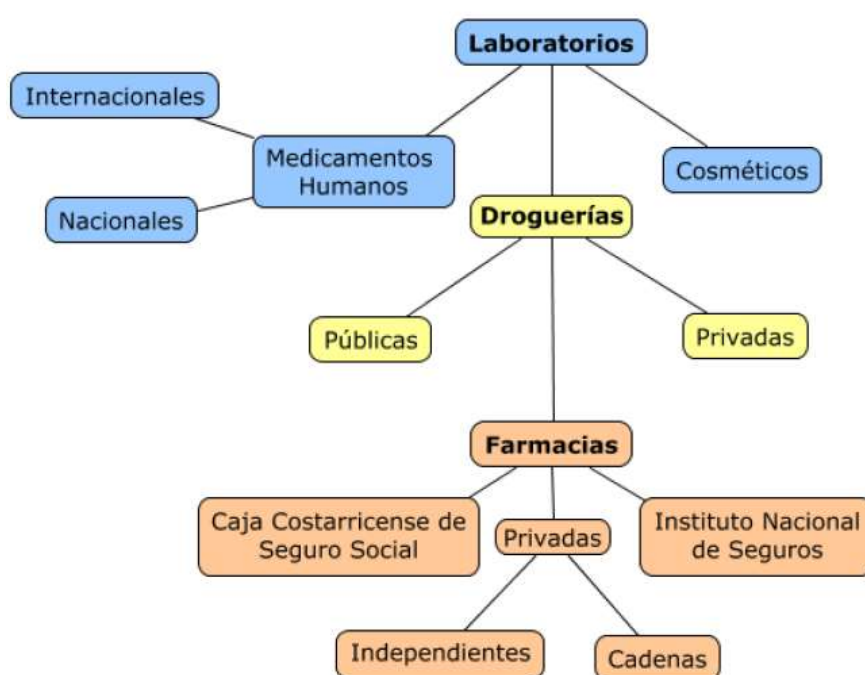
La industria farmacéutica en Costa Rica, como en el resto de la región, cuenta con dos aristas sumamente importantes como lo son el mercado público o institucional que refiere a las compras que realiza el estado para sus centros de salud, y como es el caso del mercado privado que hace referencia a las farmacias de comunidad. El caso de la población costarricense es particular, ya que el estado se encarga de proveer servicios de salud a través de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) y esta brinda los productos farmacéuticos para todos los pacientes que la requieran. (Amenábar, 2004)

El sector de productos farmacéuticos en Costa Rica ha sido a través de la historia de gran importancia, ya que el gobierno está enfocado en velar por la salud pública del país, es por esta circunstancia que la demanda por productos farmacéuticos es creciente. La Caja Costarricense de Seguro Social es el principal importador y consumidor de medicamentos del país y el Ministerio

de Salud (MINSA) el que se encarga de dictar las normas, políticas y reglamentos que se deben cumplir en materia de salud en Costa Rica. El comportamiento de este sector ha ido creciendo con el paso del tiempo a nivel de producción, como de exportaciones e importaciones, y se prevé que este comportamiento siga presentándose durante los próximos años, debido al interés del gobierno y la población de contar con un buen nivel de salud. (Proexport Colombia, 2004)

La cadena de valor de medicamentos en Costa Rica presenta un alto grado de complejidad, se puede observar en la siguiente figura:

**Figura 1. Cadena de valor de medicamentos en Costa Rica**



Fuente: Sánchez, Gutiérrez, Calderón y Duran, 2019

En nuestro país operan alrededor de 77 laboratorios y su ubicación se encuentra concentrada en su totalidad en la gran área metropolitana, como lo vemos en la tabla 1 (Sánchez, Gutiérrez, Calderón y Duran, 2019), teniendo a San José como la provincia que registra el mayor porcentaje con un 54%, seguido de Alajuela con un 21%, Cartago 13% y finalmente Heredia con un 12%. (Sánchez, Gutiérrez, Calderón y Duran, 2019)

**Tabla 1. Cantidad de laboratorios en Costa Rica por cada provincia**

San José	41
Alajuela	16

Cartago	10
Heredia	9
Limón	0
Puntarenas	0
Guanacaste	0

Fuente: Sánchez, Gutiérrez, Calderón y Duran, 2019

### **Laboratorios Químicos ARVI S.A**

Laboratorios Químicos ARVI S.A. inicia sus operaciones en diciembre de 1986 por iniciativa de un grupo de químicos emprendedores y de mucha visión que especializaron sus actividades en la producción de solventes de alta pureza, productos de desinfección e importación y venta de reactivos químicos. Como parte de las empresas pioneras de la industria química en Costa Rica ha ido creciendo notablemente y tiene como propósito el suplir las necesidades de sus clientes, aumentando la gama de productos, mejorando los servicios e incrementando la calidad de todos sus procesos y productos, por lo cual se implementó el Sistema de Gestión de Calidad de acuerdo con la norma ISO 9001 y el Sistema de Gestión Ambiental de acuerdo con la norma ISO 14001. (Diseños Karlson, 2015)

#### **Objetivos de calidad**

Laboratorios Químicos ARVI S.A es una empresa, la cual está comprometida en fabricar y comercializar productos químicos farmacéuticos de la mayor calidad posible para brindarle a sus clientes los mejores productos, cumpliendo siempre con las especificaciones establecidas por la legislación, para lograr esto se plantean distintos objetivos de calidad, dentro de los cuales se encuentran:

- Cumplir con las especificaciones técnicas y prácticas establecidas por las instituciones gubernamentales.
- Ofrecer productos que se ajusten a las especificaciones de los clientes.
- Mantener una capacidad de respuesta oportuna en cuanto a los tiempos y calidad de las entregas de los productos.
- Proporcionar asistencia técnica a los clientes en el uso de los productos de la empresa.

- Contar con un sistema de Gestión de Calidad según la Norma ISO 9001.
- Evaluar a los proveedores de materias primas para asegurar la adquisición y utilización de materiales de calidad.
- Contar con personal necesario y capacitado para el cumplimiento de los procedimientos de trabajo. (Diseños Karlson, 2015)

### **Papel del farmacéutico en la industria**

El proceso de fabricación de medicamentos es una actividad compleja y de alto valor social que con el paso de los años, han sido incorporados a esta práctica los avances científicos y técnicos, lo que permitió evolucionar de una preparación manual y artesanal a un proceso de producción industrial altamente tecnificado. En este proceso de fabricación industrial de medicamentos se les atribuye la responsabilidad a los farmacéuticos, los cuales en su preparación reciben capacitación sobre los conocimientos básicos en ciencia y arte para prestar servicio en investigación, desarrollo y fabricación de medicamentos de acuerdo con las normas de legislación vigentes en cada zona donde preste servicios y según los avances tecnológicos. (del Río, 2015)

Se logra este nivel de conocimientos en los profesionales en farmacia con estudios específicos en teoría y práctica galénica e industrial, los cuales permitan al farmacéutico adquirir habilidades, no solo en el análisis legislativo para cumplir con las normas gubernamentales, sino también en ser parte del equipo técnico para la producción de medicamentos a escala industrial con altos estándares de calidad, seguridad y eficacia. El conocimiento y capacitación de los farmacéuticos les permite garantizar la aplicación de las normas de calidad en los procesos de manufactura de medicamentos en las industrias, además tiene la formación para evaluar la calidad de los diversos lotes que se fabrican, controlen y conserven en las empresas, así como realizar las validaciones y calificaciones necesarias. (del Río, 2015)

El farmacéutico no se tiene que limitar a la dispensación de medicamentos y a la educación de los pacientes, sino que se debe extender también al descubrimiento, evaluación y fabricación de los medicamentos. El farmacéutico industrial está capacitado para investigar, desarrollar y fabricar medicamentos de acuerdo con las normas de legislación vigentes y según los avances tecnológicos, además de tener la responsabilidad para organizar, vigilar y controlar los procesos de elaboración industrial de medicamentos y coordinar el conjunto de departamentos que intervienen en la fabricación farmacéutica, todo con el fin de asegurar la calidad y seguridad de los productos que salen al mercado. (Saleh, Rezk, Laika y Ali, 2015)

## **Investigación y desarrollo**

En la industria, investigación y desarrollo (I+D) son piezas claves, puesto que de ellos depende la generación de conocimiento para nuevos productos o para mejorar los ya existentes, este es uno de los sectores donde más destina sus inversiones la industria farmacéutica y es inmensamente competitivo, ya que la innovación es esencial para la estabilidad financiera y el crecimiento. Los objetivos de I+D son varios, el más importante es crear conocimiento respaldado por los avances tecnológicos e innovación de la actualidad para remediar las grandes necesidades de salud pública. (Varntanian, 2018)

El ejercer la investigación y desarrollo en una empresa significa añadir valor a la industria, ya que esto implica la creación de nuevo conocimiento, lo cual ayuda a crecer tanto a la empresa como a la sociedad que disfruta de sus productos. En la Sociedad del Conocimiento, la investigación y desarrollo tiene un papel fundamental, ya que este hace crecer la empresa, tanto a nivel económico como en los aspectos competitivos ante el mercado en el que se desarrolla, por esto, resulta evidente el peso que tiene el medir, analizar y evaluar la investigación y desarrollo como un medio para entrar en el panorama competitivo y potenciar de esta forma el funcionamiento de la empresa, así como la toma de decisiones y los cambios de orientación sobre los enfoques de investigación científica. (Fuentes y Arguimbau, 2008)

En términos de costo-beneficios la investigación y desarrollo proyecta datos que respaldan este método, estos se obtienen a partir del desarrollo de productos o procesos nuevos aceptados por el mercado en relación con su obsolescencia. Los datos reflejan que la investigación y desarrollo tiene un efecto positivo en la productividad, esto porque a la hora de implementar este método se ve un crecimiento de productividad en las empresas de producción con un balance positivo en cuanto a las inversiones que se realizaron para la implementación de dicho método. (Sanabria, 2011)

## **Control de calidad**

La calidad con el paso de los años es un tema que ha evolucionado notablemente, en la ISO 8402 la definen como la totalidad de características de una entidad que influyen en la capacidad que este va a tener para satisfacer las necesidades expresadas e implícitas. Todos los temas que implican la calidad están relacionados con la importancia que tiene esta para tener competitividad en el mercado, ya que con esto se logra satisfacer en mayor medida las necesidades de los clientes, ayudando a encaminar la calidad hacia una dirección donde esté siempre implicada la innovación

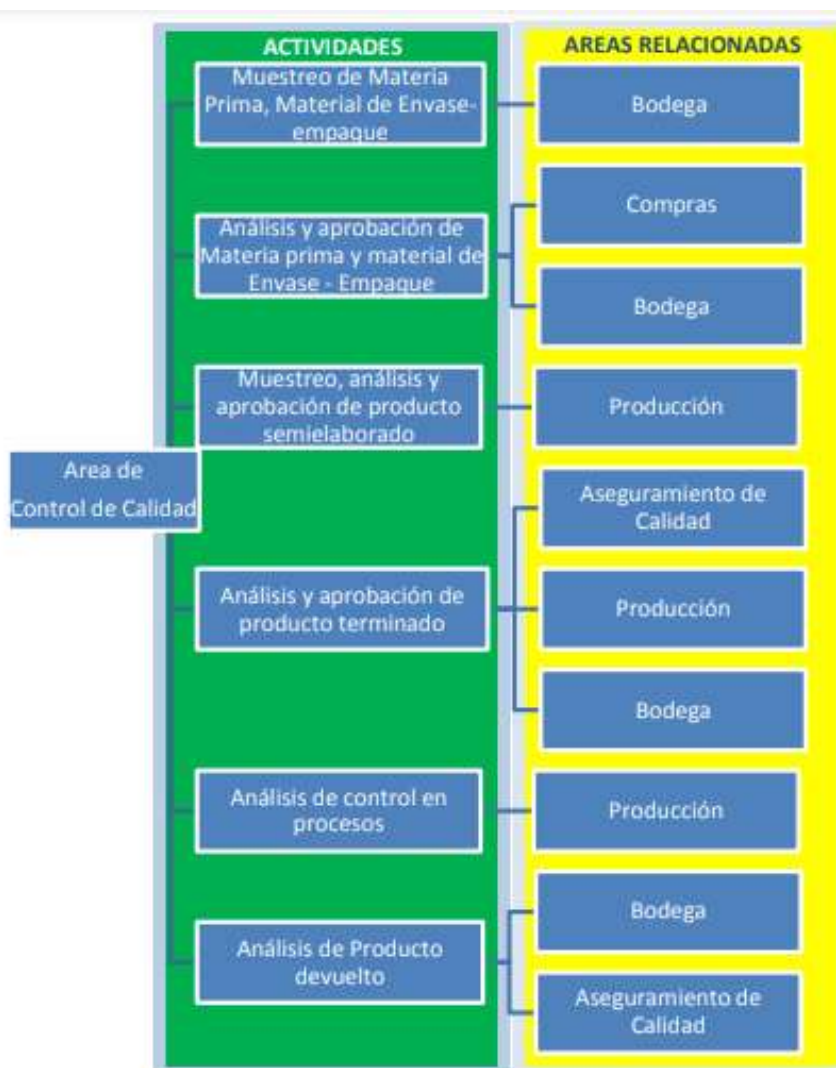
para ayuda del desarrollo de la empresa al hacer que los productos sean más atractivos y seguros. (García, Campoverde y Jaramillo, 2015)

La calidad no es un atributo que sea resultado de la casualidad, sino que este es consecuencia de un esfuerzo planificado por parte de la empresa a la hora de diseñar, producir y analizar los productos que fabrican. El departamento de Aseguramiento de Calidad es el encargado de llevar el control de estos procesos, en esta área se lleva a cabo el análisis de los nuevos productos, así como el costo que va a conllevar desarrollarlos, evaluar las posibles fuentes de error a la hora de fabricarlo, llevar el control de la materia prima que entra para analizarla y aprobar a los proveedores que la distribuyen y, por último, se encarga del control de los procesos que dan como resultado el producto, su inspección final y los procedimientos con patrones. (García, Campoverde y Jaramillo, 2015)

Para lograr garantizar confiabilidad en los datos que se producen en una industria farmacéutica, las medidas de control de calidad son un punto clave para demostrar que lo fabricado es confiable. El Departamento de Control de Calidad está involucrado, tanto en los métodos como en los resultados que se practiquen en un laboratorio, por ejemplo, para apoyar al control de la calidad en los métodos existen normas internacionales que se usan en los procedimientos analíticos, los cuales aumentan la confiabilidad de estos y demuestran una calidad robusta de manufactura. Por otra parte, los resultados analíticos implementan métodos como la calibración de equipos o validación de los métodos con los que se analizan los productos, lo que ayuda a garantizar la calidad de los datos que se arrojan en los informes y demás documentos que se extraen de un laboratorio de control de calidad. (Organización Panamericana de la Salud, 2010)

Como se observa en la figura 2 (Daste, 2015) en un laboratorio de control de calidad hay muchas actividades, la finalidad del área Aseguramiento de Calidad en industria farmacéutica es garantizar la disminución o eliminación de errores en el diseño, desarrollo, fabricación, control, análisis, liberación y distribución del producto cumpliendo las normas Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para verificar que se encuentre dentro de especificaciones y al mismo tiempo garantizar la seguridad, calidad y eficacia de los productos farmacéuticos. El sistema de calidad asegura que la producción farmacéutica se mantenga controlada en todas sus operaciones, desde la adquisición de la materia prima y materiales, hasta la elaboración, confección y distribución del producto. (Daste, 2015)

**Figura 2. Actividades que se realizan en el Área de Control de Calidad**



Fuente: (Daste, 2015)

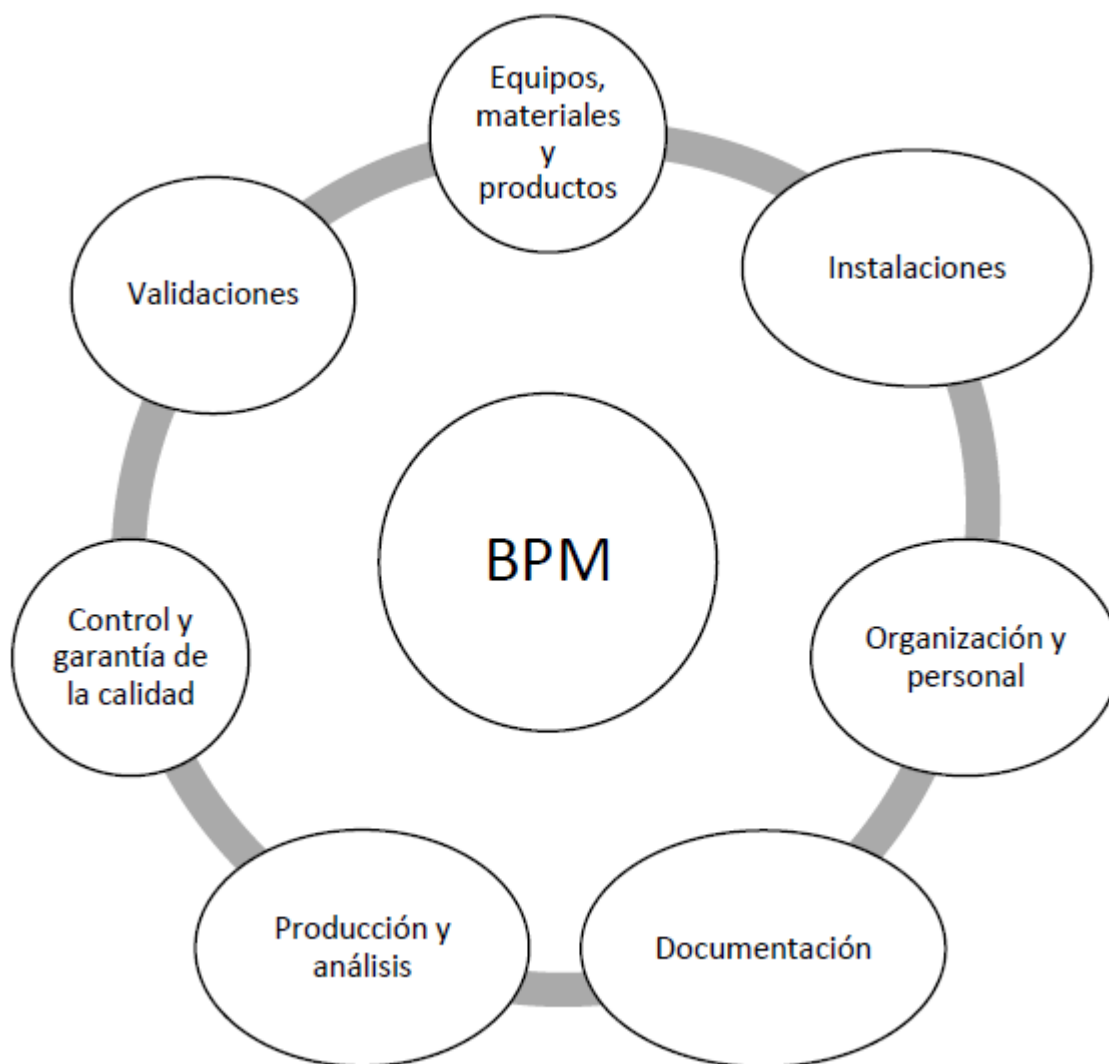
### **Buenas prácticas de manufactura**

Se conoce como Buenas prácticas de Manufactura (BPM) al conjunto de procedimientos y normas destinados a garantizar la producción uniforme de los lotes de productos farmacéuticos. Son principios básicos y prácticas generales de higiene en la manipulación, preparación, elaboración, envasado, almacenamiento, transporte y distribución de productos para consumo humano, con el objeto de garantizar que estos se fabriquen en condiciones sanitarias adecuadas y se minimicen los riesgos inherentes durante las diferentes etapas de la cadena de producción. (Mesa y Jiménez, 2019)

Las buenas prácticas de manufactura son esa parte de los procesos de control de calidad que se encarga de asegurar que los productos sean elaborados y lleven un proceso de control bajo los estándares de calidad requeridos según demanden los requerimientos legales para su comercialización. Siguiendo estas prácticas cada compañía farmacéutica debe de identificar cuáles procesos y equipos necesitan de una calificación o una validación para asegurar que se controlan los aspectos críticos que cuidan las BPM. Estos procesos clave de validación y calificación para garantizar la calidad mediante las BPM deben de estar documentado en un plan maestro de validación elaborado por la industria de manufactura. (World Health Organization, 2011)

La implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura no solo genera ventajas en el ámbito relacionado a la salud de las personas que consuman productos bajo estas prácticas, sino también en la reducción de los costos por parte de la empresa fabricante, ya que las BMP ayudan a evitar las pérdidas en la producción y además mejoran el posicionamiento de los productos en el mercado. En la figura 3 (Zeledón, 2020) se observan las áreas en las cuales es necesario implementar las buenas prácticas de manufactura, ya que el hecho de cumplir con estas prácticas no debe ser la meta de una empresa, sino que debe ser mantenerlas e ir cumpliendo con ellas todo el tiempo que se demande para no perder las certificaciones que respalden calidad y le den la confiabilidad necesaria a la empresa para mantenerse al margen en cuanto a competencia. (Núñez, 2013)

**Figura 3. Áreas comprendidas por las Buenas Prácticas de Manufactura**



Fuente: (Zeledón, 2020)

### **Formas farmacéuticas**

El proceso de descubrimiento y desarrollo de fármacos es complejo e implica la contribución de muchos científicos y profesionales de diversas especialidades, de igual manera su diseño y características fisicoquímicas son determinantes para que el producto cumpla con todos los requerimientos y especificaciones por las cuales fue formulado. La eficacia del principio activo frente a las necesidades por las cuales se administra se debe en gran parte a la forma farmacéutica en la cual este viaja, ya que esa se encarga de proteger al principio activo de la influencia destructiva del oxígeno atmosférico o la humedad, por ejemplo, enmascaran un olor desagradable, aumentan la estabilidad del producto, entre otras funciones. (Casares y Unfried, 2020)

El término forma de dosificación o forma farmacéutica se le atribuye a aquella preparación que se conforma de la sustancia o sustancias activas y los excipientes, los cuales facilitan su administración. Desde el diseño de la formulación y elección de los materiales hasta el proceso de manufactura se tiene el único objetivo de garantizar siempre que se genere un producto de alta calidad, en el cual, no solo se enfoquen pruebas para verificar características fisicoquímicas y demás, sino también la forma correcta de cómo se tiene que usar el producto terminado. En la tabla adjunta se observa una lista con todas las formas farmacéuticas según dicta la Farmacopea de los Estados Unidos. (USP 43 NF-38,2020c)

**Figura 4. Formas de dosificación oficiales según la USP**

<b>FORMAS FARMACÉUTICAS OFICIALES</b>		
<b>Aerosoles</b>	<b>Inyecciones</b>	<b>Enjuagues</b>
<b>Cápsulas</b>	<b>Injertos</b>	<b>Champús</b>
<b>Cremas</b>	<b>Irrigaciones</b>	<b>Jabones</b>
<b>Emulsiones</b>	<b>Líquidos</b>	<b>Soluciones</b>
<b>Espumas</b>	<b>Lociones</b>	<b>Sprays</b>
<b>Gases</b>	<b>Pastillas</b>	<b>Tiras</b>
<b>Geles</b>	<b>Ungüentos</b>	<b>Supositorios</b>
<b>Gránulos</b>	<b>Pastas</b>	<b>Suspensiones</b>
<b>Gomas</b>	<b>Pellets</b>	<b>Sistemas</b>
<b>Implantes</b>	<b>Píldoras</b>	<b>Tabletas</b>
<b>Films</b>	<b>Polvos</b>	

Elaboración propia (2021), con base en (USP 43 NF-38,2020c)

### **Formas farmacéuticas líquidas**

Las formas farmacéuticas son una parte esencial de la cartera de productos de una industria farmacéutica, estas son formas líquidas que están compuestas por una mezcla de componentes, tanto farmacológicos como no farmacológicos (excipientes) que se encuentran disueltos o suspendidos en un disolvente adecuado. Estas formas farmacéuticas se pueden clasificar en dos principales grupos, la formas farmacéuticas líquidas monofásicas en donde se encuentran las

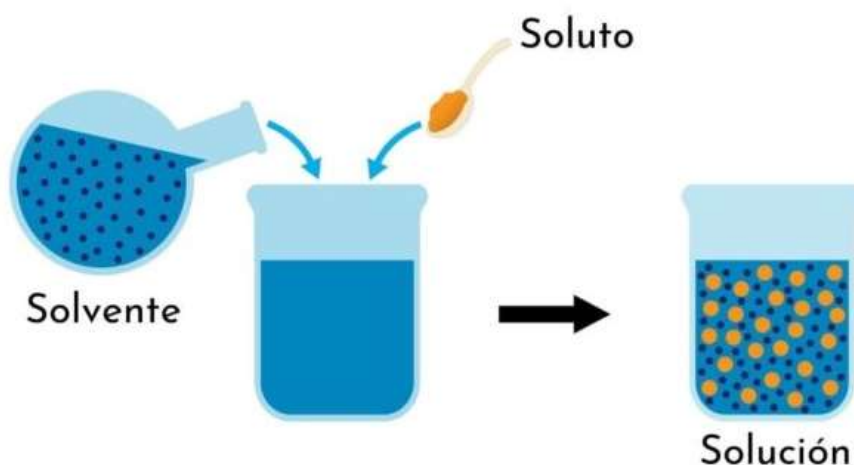
tinturas, espíritus, jarabes, soluciones, colirios, lociones, extractos, entre otros, y las formas farmacéuticas líquidas bifásicas donde están las suspensiones y las emulsiones. (Pharmaapproach, 2020).

### **Soluciones**

Las soluciones son una mezcla homogénea, la cual posee dos componentes principales, llamados soluto y solvente, los cuales no pueden ser separados por métodos mecánicos simples como puede ser filtración, decantación o centrifugación. Por definición, la especie que se encuentra en mayor proporción es el solvente y el soluto se encuentra en menores cantidades, al mismo tiempo tanto los solventes como los solutos pueden estar en cualquier estado de la materia (sólidos, líquidos o gases) y combinarse entre sí. Las soluciones verdaderas están compuestas por un único solvente y uno o más solutos en las proporciones que se necesiten para los fines requeridos para la solución. (Burns, 2011)

En términos farmacéuticos las soluciones son una forma farmacéutica líquida que contienen una o más sustancias químicas disueltas en un solvente adecuado o mezcla de solventes miscibles mutuamente. Como las moléculas que se encuentran a las soluciones se dispersan de forma uniforme. El empleo de soluciones como forma farmacéutica contempla en general, la seguridad de dosificación uniforme con la administración y buena exactitud cuándo se diluyen o se mezclan con otras soluciones. Sin embargo, las formas farmacéuticas líquidas, como lo son las soluciones, tienen mayor susceptibilidad a sufrir problemas relacionados a su estabilidad química que las formas farmacéuticas sólidas, principalmente por la presencia de agua en sus formulaciones, ya que este hace del medio uno óptimo para que se desencadenen reacciones las cuales alteran la estabilidad de la formulación. (Bica, Shamshina, Hough, MacFarlane y Rogers, 2011)

### **Figura 5. Solutos y solventes**



Fuente: (Bolívar, 2021)

### **Desinfectantes**

Dentro de la gran gama de opciones terapéuticas con las que cuenta un farmacéutico y demás profesionales de la salud, uno de los grupos cuya demanda es bastante grande son los desinfectantes, los cuales son bastante comunes de encontrar en los equipos de desinfección, tanto los usados para pacientes como para las zonas críticas que debían estar libres de microorganismos. Debido a esto el éxito de la eliminación de microorganismos mediante el uso de desinfectantes irradia, de entre otras razones, en la elección de estos, ya que existen distintos agentes desinfectantes y distintos microorganismos sensibles a estos agentes. (Bilbao, 2009)

La desinfección es un proceso en el cual se emplean técnicas, tanto físicas como químicas para eliminar, matar, inactivar o inhibir al mayor número posible de formas de microorganismos dañinos que se encuentran en una superficie. Para la elección de estos agentes se debe de tener en cuenta:

1. Grado de acción requerido.
2. Naturaleza del objeto donde se aplica.
3. Productos aprobados por el ente regulatorio pertinente.
4. Productos avalados por pruebas de control de calidad y certificaciones de análisis.
5. Respetar el tiempo como factor indispensable en el proceso.
6. Usar un número reducido de productos para garantizar su rotación y disminuir el potencial a resistencia

7. Utilizar en las áreas de mayor riesgo el agente más eficaz y tener una reserva de productos en caso de brotes epidemiológicos o cepas bacterianas resistentes a los productos en uso.
8. No utilizar antisépticos como desinfectantes. (Rodríguez, 2006)

Los desinfectantes son sustancias químicas que son capaces de destruir un germen patógeno y tienden a ser lesivos y tener cierto grado de toxicidad celular, debido a esto, se aplican sobre tejido inanimado, es decir, material inerte. Se utilizan ampliamente en hospitales y otros entornos de atención médica para una variedad de aplicaciones tópicas y de superficie dura, pueden ser clasificados dependiendo de su mecanismo de acción y la zona donde ejerzan este mecanismo, pueden ser agentes que dañan la membrana, agentes que destruyen las proteínas y agentes de modificadores de grupos funcionales. Las sustancias con actividad biocida tienen grados variables de actividad sobre los diferentes grupos de microorganismos, debido a esto se pueden clasificar en tres categorías según su potencia y efectividad contra los microorganismos en desinfectantes de bajo nivel, de nivel intermedio y de alto nivel, los cuales van a ser descritos en la siguiente tabla. (Saldaña y Sáenz, 2005)

**Tabla 2. Tipos de desinfección**

Desinfectante de alto nivel	Agente encargado de eliminar microorganismos vegetativos e inactivar virus, sin embargo, no elimina una gran cantidad de esporas bacterianas. Pueden ser esterilizantes de acuerdo con el tiempo de contacto con la superficie en la que se apliquen, cuanto más tiempo, más cerca se está de la esterilidad.
Desinfectante de nivel intermedio	Agente encargado de eliminar microorganismos vegetativos incluidos <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , hongos e inactiva a la mayoría de los virus, utilizados para desinfección de superficies y usados como parte de los agentes detergentes germicidas con fines de limpieza.

Desinfectante de bajo nivel	Agente encargado de eliminar la mayoría de las bacterias vegetativas a excepción de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , algunos hongos e inactiva algunos virus.
-----------------------------	--

Elaboración propia (2021) con base en (World Health Organization, 2004)

### Glutaraldehído

El glutaraldehído es un dialdehído importante que se ha utilizado como desinfectante y esterilizante, en particular para la desinfección y esterilización a baja temperatura de materiales que no puede ser sometidos a altas temperaturas, estos son compuestos intermedios entre alcoholes y ácidos, se derivan de un alcohol primario mediante la oxidación y eliminación de átomos de hidrógeno y adición de átomos de oxígeno. Estos compuestos poseen una alta toxicidad, es por ellos que ya no se utilizan como antisépticos, aunque sí se usan como desinfectantes de alto nivel o para esterilización de instrumentos y equipos quirúrgicos, ya que posee un amplio espectro de actividad contra las bacterias y sus esporas, hongos y virus. (Rutala y Weber, 2015)

Este compuesto pertenece a la clase de compuestos orgánicos conocidos como alfa-hidrógeno aldehídos. Estos son aldehídos con la fórmula general  $HC(H)(R)C(=O)H$ , donde R es un grupo organilo. Según la base de datos DrugBank (Wishart et al. 2017), algunas de las propiedades fisicoquímicas del glutaraldehído son:

**Tabla 3. Propiedades fisicoquímicas del glutaraldehído**

<b>CAS</b>	111-30-8
<b>Peso molecular</b>	100.1158 g/mol
<b>Fórmula Química</b>	$C_5H_8O_2$
<b>Nombre IUPAC</b>	Pentanodial
<b>Solubilidad en agua</b>	64,0 mg/ml
<b>log P</b>	0.93

<b>pka (ácido más fuerte)</b>	14.48
<b>pka (base más fuerte)</b>	-6.6
<b>Aceptores de hidrógeno</b>	2
<b>Donadores de hidrógeno</b>	0
<b>Área de superficie polar</b>	34,14 Å <sup>2</sup>

Fuente: Elaboración propia (2021), con base en (Wishart et al., 2017)

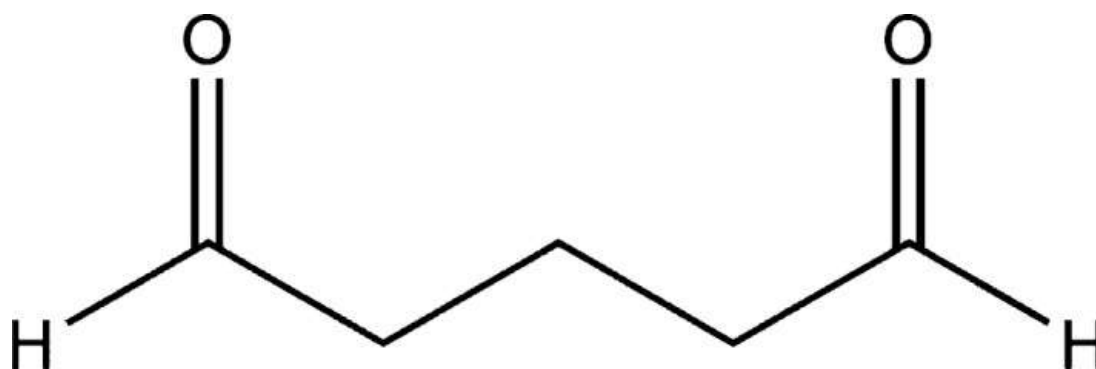
El glutaraldehído ha ganado una amplia aceptación en los medios hospitalarios por sus propiedades, tanto en su empleo como desinfectante de alto nivel como esterilizante químico, ya que tiene la capacidad de presentarse en soluciones acuosas, ácidas y alcalinas. Por su parte, el glutaraldehído cuando está en su forma de solución acuosa es ácido, y con esto pierde la capacidad de comportarse como un esporicida, caso contrario ocurre cuando este es utilizado con un agente alcalinizante que lo lleve a un pH entre 7.5 y 8.5 el cual lo “activa” y permite que el glutaraldehído se torne esporicida. (Acosta y Stempliuk, 2008)

Su espectro de acción es bastante amplio y dependiendo del tiempo de exposición con la superficie que se esté desinfectando se alcanzan distintos grados de desinfección, por ejemplo, si se llega a esperar por un periodo aproximado de 10 a 12 horas se obtiene la esterilización, por 30 minutos se logra la desinfección de alto nivel y con 10 minutos se logra el nivel intermedio de desinfección. Un detalle importante a tener en cuenta cuando se va a desinfectar una superficie es cuan limpia esté, ya que si en la zona se encuentran restos de sangre, pus o cualquier otro elemento orgánico se va a ver alterado el poder de desinfección del glutaraldehído y de la mayoría de los agentes desinfectantes, ya que estos elementos orgánicos actúan como una barrera física, la cual se interpone entre el desinfectante y la superficie de contacto del material que se desea desinfectar, por lo que antes de realizar el proceso de desinfección se debe de limpiar la superficie. (Acosta y Stempliuk, 2008)

El uso de este desinfectante es visto de manera más frecuente como desinfectante de alto nivel para equipos médicos como endoscopios, sondas, tubos, dializadores, transductores, equipos de anestesia y demás dispositivos hospitalarios, ya que este no es corrosivo para materiales como

el metal ni daña dispositivos hechos a base de caucho o plásticos, sin embargo, el glutaraldehído se considera un producto irritante y sensibilizante. En tiempos de exposición cortos y a concentraciones bajas produce irritación de las mucosas, principalmente a nivel del tracto respiratorio superior, mientras que a nivel de la superficie de la piel la exposición prolongada al glutaraldehído en concentraciones elevadas provoca dermatitis y sensibilización, finalmente los estudios relacionados a la genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad reproductiva no revelan resultados alentadores. (Aronson, 2015)

**Figura 5. Estructura química del glutaraldehído**



Fuente: Sehmi, Allan, MacRobert y Parkin (2016)

### **Mecanismo de acción**

Ya que el glutaraldehído es un agente alquilante, es muy letal para prácticamente todos los microorganismos, este es un eficaz agente desinfectante de alto nivel para aparatos que no pueden someterse al calor. Este biocida se polimeriza y después reacciona con los aminoácidos de las proteínas o a nivel de los puentes cruzados del peptidoglucano bacteriano, como resultado de esto se presentan sitios más reactivos en forma de alquilación de grupos hidroxilo, carbonilo y amino en la superficie de la célula bacteriana los cuales se encargan de afectar la síntesis de ADN, ARN y proteínas en los distintos microorganismos. (Ryan et al., 2018)

La capacidad para inactivar microorganismos por parte del glutaraldehído ha sido un foco de estudio bastante importante, dentro de los últimos descubrimientos se tiene que las soluciones de este agente desinfectante en el medio alcalino debido han logrado matar bacterias vegetativas en menos de 2 minutos como *S. aureus*, *E. coli*, *M. tuberculosis* y *Pseudomonas aeruginosa*, hongos y virus en menos de 10 minutos y esporas de especies *Bacillus* y *Clostridium* en 3 horas, siendo las esporas de *C. difficile* las que son más sensibles al glutaraldehído en comparación con otras

especies de *Clostridium* y *Bacillus* y esto incluye las cepas de toxinas binarias hipervirulentas de esporas de *C. difficile*. La evidencia indica que la concentración mínima efectiva para el glutaraldehído es de 1.0% a 1.5% cuando este se desea emplear como desinfectante de alto nivel, para bajo de esa concentración la formulación se considera inaceptable o insegura. (Rutala y Weber, 2015)

**Tabla 4. Mecanismo de acción del glutaraldehído**

<b>Microorganismos objetivo</b>	<b>Acción del glutaraldehído</b>
Esporas bacterianas	En concentraciones baja inhibe la germinación, a concentraciones más altas se considera esporicida por su fuerte interacción con las capas celulares externas.
Micobacterias	Acción sobre la pared celular micobacteriana
Otras bacterias no esporulantes	Fuerte asociación con las capas externas de las bacterias gran-positivas y gran-negativas, además ejerce una reticulación de grupos amino en proteínas e inhibición de los procesos de transporte en el interior de la célula.
Hongos	Acción sobre la pared celular e interacción con la quitina.
Virus	Enlaces cruzados entre las proteínas y el ADN, además realiza cambios en la cápside.
Protozoos	Mecanismo de acción desconocido

Fuente: Elaboración propia (2021) con base en (McDonnell y Russell, 2001)

### **Esterilix Ambientes**

Esterilix Ambientes es un desinfectante en aerosol formulado en Laboratorios Químicos ARVI S.A., especialmente para la eliminación y prevención de contaminación patógena que puede ser aplicado mediante dispensación electrónica o manual. Este desinfectante está constituido por distintos componentes, los cuales trabajan mediante una poderosa sinergia, primeramente está el Bardac M208, una poderosa sal cuaternaria de quinta generación compuesta por moléculas que se conocen como “quats tween chain”, por otra parte se encuentran el glutaraldehído y el isopropanol, los cuales potencian mediante distintos mecanismos el poder desinfectante de esta formulación

frente a un amplio espectro de bacterias Gram positivas y Gram negativas, hongos, algas y virus. Su efectividad depende de factores como el pH, tiempo de exposición, concentración y temperatura, si todos estos factores están dentro de especificaciones el desinfectante reducen la tensión superficial de la interfase y desnaturaliza de las proteínas del microbio. (Diseños Karlson, 2015a)

**Figura 6. Esterilix Ambientes**



La composición de Esterilix Ambientes se enlista en la tabla adjunta:

**Tabla 5. Composición Esterilix Ambientes**

<b>Componentes</b>	<b>Cantidad</b>
Glutaraldehído	0.13 g
Bardac M208	1.0 g
Alcohol isopropílico	5.0 g

Estabilizadores, antioxidantes y excipientes c.s.p	100.00 mL
---	-----------

Fuente: (Diseños Karlson, 2015a)

Esterilix Ambientes no necesita de una preparación previa como lo puede ser una dilución u otro método, no está indicado para desinfección de alimentos, ya que su mecanismo de acción únicamente es eficiente para la desinfección ambiental. Dentro de las precauciones que se deben de tener con este producto es evitar el contacto con los ojos, su ingestión, almacenarlo en un lugar fresco que se encuentre lejos de la luz y el calor, no se recomienda utilizarlo para desinfección de forma directa en la piel y si se manipula de forma frecuente se deben de utilizar guantes de seguridad. (Diseños Karlson, 2015a)

Esterilix Ambientes tiene la aprobación por parte de la FDA para la acción sanitizante de las superficies que puedan estar en contacto con alimentos, en estas superficies es capaz de eliminar bacterias, virus, hongos y demás microorganismos. Para lograr esto, el desinfectante necesita de distintas condiciones como el medio en el que se encuentre y demás, pero un factor sumamente importante es el tiempo que requiere estar el desinfectante en contacto con la superficie para eliminar las distintas formas de vida contaminante, los cuales son enlistados en la siguiente tabla. (Diseños Karlson, 2015a)

**Tabla 6. Tiempos de contacto necesarios para la eliminación de microorganismos con el uso de Esterilix Ambientes**

Microorganismo	Tipo de microorganismo	Tiempo de contacto necesario para eliminarlo
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	Bacteria	60 segundos
<i>Staphylococcus Aureus</i>	Bacteria	60 segundos
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	Hongo	10 minutos
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	Hongo	10 minutos
<i>Aspergillus Niger</i>	Hongo	60 segundos
Adenovirus tipo 5	Virus	10 minutos

Hepatitis B (HBV)	Virus	10 minutos
Hepatitis C (HCV)	Virus	10 minutos
Herpes simple tipo 1	Virus	10 minutos
Influenza A/Brazil	Virus	10 minutos
<i>Enterobacter aerogenes</i>	Bacteria	10 minutos
<i>Escherichia coli</i>	Bacteria	10 minutos
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Bacteria	10 minutos
<i>Salmonella sp</i>	Bacteria	10 minutos
<i>Shigella dysenteriae</i>	Bacteria	10 minutos
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bacteria	10 minutos
<i>Vibrio cholerae</i>	Bacteria	10 minutos

(Diseños Karlson, 2015a)

### Espectrofotometría

Las mediciones que están basadas en la luz y demás formas de radiación electromagnética son técnicas ampliamente utilizadas en los análisis farmacéuticos por una interacción muy particular, que es la de la radiación con la materia. Los métodos espectrofotométricos pueden ser clasificados según la región del espectro electromagnético que se utiliza durante el análisis, como son las regiones de rayos  $\gamma$  (gamma), rayos X, ultravioleta, visible, infrarrojo, microondas y las de radiofrecuencia. La espectrofotometría ha tenido un papel fundamental en el desarrollo de la teoría atómica moderna, sus métodos han proporcionado herramientas y demás métodos para la detección específica de estructuras moleculares (principios activos, contaminantes, biomoléculas, etc.) y determinaciones, tanto cuantitativas como cualitativas para compuestos orgánicos e inorgánicos. (Skoog, West, Holler y Crouch, 2014)

La espectrofotometría de absorción en la región ultravioleta y en la región visible del espectro electromagnético son una de las prácticas más utilizadas en lo que son análisis cuantitativos de todas las técnicas espectroscópicas, esto por su capacidad para ser utilizada como una técnica auxiliar para la detección de estructuras de especies químicas. Fundamentalmente, la espectrofotometría se basa en la absorción de las radiaciones, tanto ultravioleta como las

radiaciones visibles a través del analito en estudio, lo cual lleva a este analito a un estado activado que le permite absorber radiación manifestar absorbancia. (Pérez y Hernández, 2004)

Los procesos espectroscópicos se basan en el hecho de que la radiación electromagnética interactúa con átomos y moléculas en formas discretas para producir perfiles característicos de absorción o emisión. Nuestra propia capacidad para percibir el color se debe a que el ojo humano actúa como detector, gracias a una propiedad electromagnética que determina el rango de color percibido por los humanos, que es la longitud de onda, la cual es la distancia entre picos o valles adyacentes. Cuando un fotón interactúa con una nube de materia de electrones, lo hace de una manera específica y discreta, lo que contrasta con la atenuación física de la energía por un filtro. Estos procesos de absorción discretos se cuantifican y las energías asociadas con ellos se relacionan con el tipo de transición involucrada. (Burgess, 2007)

### **Definiciones básicas**

Las siguientes definiciones van a ser brindadas con el fin de mejorar la comprensión y entendimiento del texto del tema sobre espectrofotometría.

#### **Absorción**

La absorción de la radiación de las especies que componen una muestra química es el resultado de las interacciones entre fotones y electrones que participan directamente en la formación de enlaces o que se encuentran localizados alrededor de átomos como el oxígeno, azufre, nitrógeno y halógenos. (Skoog, West, Holler y Crouch, 2014)

#### **Absorbancia ( $A_\lambda$ )**

Es una medida de la radiación que absorbe una sustancia cuando en ella inciden las ondas electromagnéticas, generalmente de la región visible de una determinada longitud de onda. Esta medida varía de acuerdo con la composición y concentración que tengan los elementos de la muestra, por lo que se emplea en la química analítica para la caracterización de líquidos y gases. (Vidal y Vargas, 2014)

#### **Transmitancia ( $T_\lambda$ )**

Es la relación que existe entre la cantidad de luz que es transmitida que llega al detector del equipo una vez que haya atravesado la muestra química ( $I_\lambda$ ) y la cantidad de luz que incidió sobre esta muestra ( $I_{\lambda 0}$ ), normalmente es representada en tanto por ciento. La transmitancia brinda una medida física para la relación entre la intensidad incidente y transmitida al pasar por la muestra. (Abril et al., 2010)

### **Coefficiente de absorptividad molar**

Esta medida revela la magnitud de fuerza con la que la sustancia absorbe la luz a una determinada longitud de onda. Si en la muestra está presente más de una especie con capacidad de absorber luz, la absorbancia total es la suma de las absorbancias individuales de cada sustancia. (Camacho, 2019)

### **Intensidad**

Está dada por el flujo luminoso que es emitido por unidad de ángulo sólido en una dirección específica. Toma en cuenta la energía por unidad de volumen y se multiplica por la velocidad con la que se mueve la energía. (Braslavsky, 2007)

### **Longitud de onda ( $\lambda$ )**

Es la distancia entre máximos sucesivos de una onda. Posee una relación inversa con la frecuencia. (Skoog, West, Holler y Crouch, 2014)

### **Nanómetro**

Es el equivalente a la milmillonésima parte del metro y se utiliza para calcular longitudes de onda visibles y ultravioletas. (Camacho, 2019)

### **Difracción**

Es la desviación de la luz respecto a su propagación en línea recta cuando esta choca con obstáculos. (Braslavsky, 2007)

### **Refracción**

Es el cambio de direcciones que se da cuando un rayo de luz llega al punto de división de dos medios. (Camacho, 2019)

## **Espectrofotometría UV-VIS**

El fundamento de la espectroscopía se debe a la capacidad de las moléculas para absorber radiaciones, entre ellas las radiaciones dentro del espectro UV-visible. La espectrofotometría UV-VIS es una técnica analítica empleada para determinar la concentración de algún tipo de compuesto que se encuentre en solución. Se basa en que las moléculas absorben las radiaciones electromagnéticas y a su vez que la cantidad de luz absorbida depende de forma lineal de la concentración. (Díaz et al., 2006)

Los espectros UV-VIS se obtienen a partir de la interacción entre la radiación incidente y la nube de electrones en un cromóforo, esto da como resultado una transición electrónica, lo que

permite que las especies pasen de su estado fundamental a un estado de mayor energía. Los espectros UV y los espectros visibles que poseen distintas sustancias, por lo general, son bastantes amplias y no poseen un alto grado de especificidad para la identificación de sus distintos componentes, gracias a esto son sumamente eficientes para los ensayos cuantitativos como medio adicional de identificación. (USP 43 NF-38,2020a)

**Tabla 7. Región del espectro luminoso y su longitud de onda**

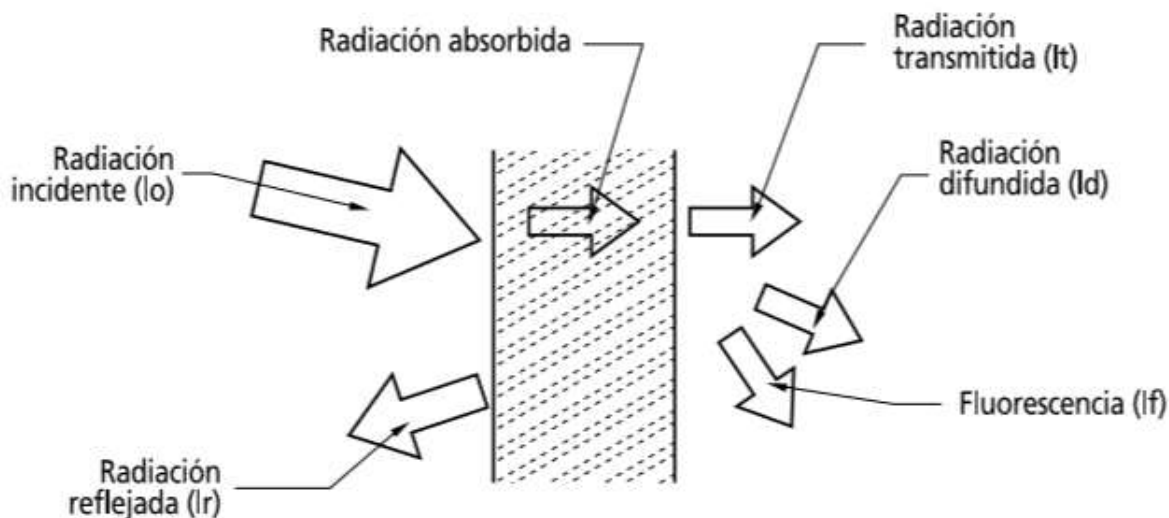
<b>Ultravioleta</b>	10-200 nm
<b>Ultravioleta cercano</b>	200-280 nm
<b>Luz visible</b>	380-780 nm
<b>Infrarrojo cercano</b>	780-3000 nm
<b>Infrarrojo medio</b>	3000-20000 nm
<b>Infrarrojo lejano</b>	30000-300000 nm

Fuente: (Camacho, 2019)

### **Ley de Beer-Lambert**

La Ley de Beer-Lambert explica aquella relación que hay entre la concentración de la muestra y la intensidad del haz de luz que la atraviesa. Considerando que a una especie química, la cual está diluida se le pasa un haz de luz apropiado los fotones se van a encontrar con un número pequeño de las especies químicas absorbentes, por lo que se puede esperar un porcentaje alto de transmitancia y uno bajo de absorbancia, caso contrario si la especie química estuviese concentrada de más, ya que serían porcentajes altos de absorbancia y bajos de transmitancia, por lo tanto, la absorbancia es proporcional a la concentración de la muestra (Mayerhöfer, Pahlow y Popp, 2020).

**Figura 7. Ejemplificación de la interacción de la luz con la materia**



Fuente: Camacho, 2019

En esta ley la absorbancia de una solución a una determinada longitud de onda está dada por la siguiente ecuación (USP 43 NF-38,2020a):

$$A_\lambda = \log_{10}(1/T_\lambda)$$

Donde:

$A_\lambda$ =Absorbancia

$T_\lambda$ = Transmitancia

Mientras que la transmitancia se determina con la siguiente ecuación

$$T_\lambda = I_\lambda/I_{\lambda 0}$$

Donde:

$I_\lambda$ = Intensidad de la radiación transmitida a la misma longitud de onda

$I_{\lambda 0}$ = Intensidad de la radiación incidente en la longitud de onda

El porcentaje de transmitancia se calcula como:

$$\% T_\lambda = I_\lambda/I_{\lambda 0} * 100$$

En ausencia de algún otro factor químico, la absorbancia es directamente proporcional a la longitud de trayectoria (b) a través de la cual pasa la radiación y a la concentración (c), de la sustancia que se encuentra disuelta en la muestra. (USP 43 NF-38,2020a)

$$A_{\lambda} = \epsilon_{\lambda}cb$$

Donde:

$\epsilon_{\lambda}$ = Absortividad molar

c= Concentración del soluto (mol/L)

b= Longitud de trayectoria (cm)

En caso de que la concentración del soluto (c) sea expresada en g/L la constante  $\epsilon_{\lambda}$  va a ser modificada a  $a_{\lambda}$  tomando ahora la denominación de absortividad.

La expresión  $A_{1\text{ cm}}^{1\%} = 10a_{\lambda} = 10\epsilon_{\lambda}/M$  que representa la absorbancia específica de una sustancia que se encuentre disuelta hace referencia a la absorbancia de una muestra que se encuentra a una concentración de 10 g/L , en una celda de 1 cm medida a una longitud de onda determinada. (USP 43 NF-38,2020a)

$$A_{1\text{ cm}}^{1\%} = 10a_{\lambda} = 10\epsilon_{\lambda}/M$$

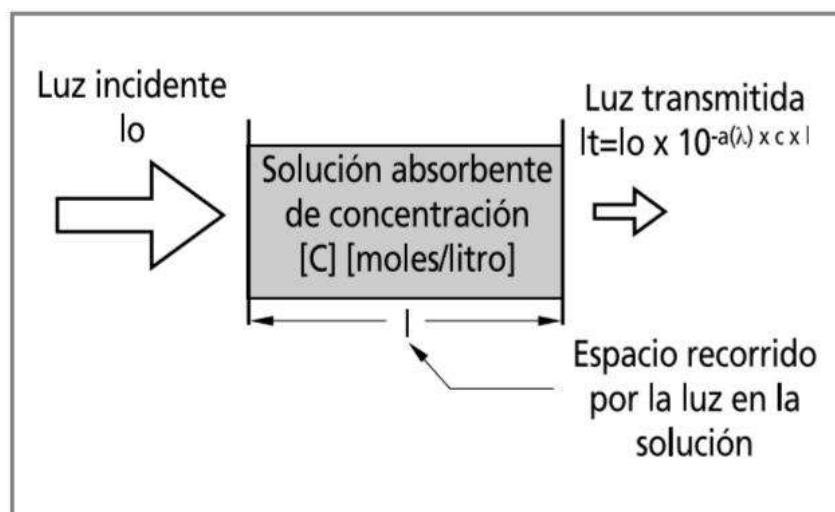
Donde:

$a_{\lambda}$ = Absortividad

$\epsilon_{\lambda}$ = Absortividad molar

M= Concentración molar de la solución

Figura 3. Fenómeno de absorbancia



Fuente: Camacho, 2019

### **Espectrofotómetro**

El espectrofotómetro es un instrumento que permite proyectar un haz de luz a través de una muestra y medir la absorbancia que es la cantidad de luz absorbida por la muestra o medir la

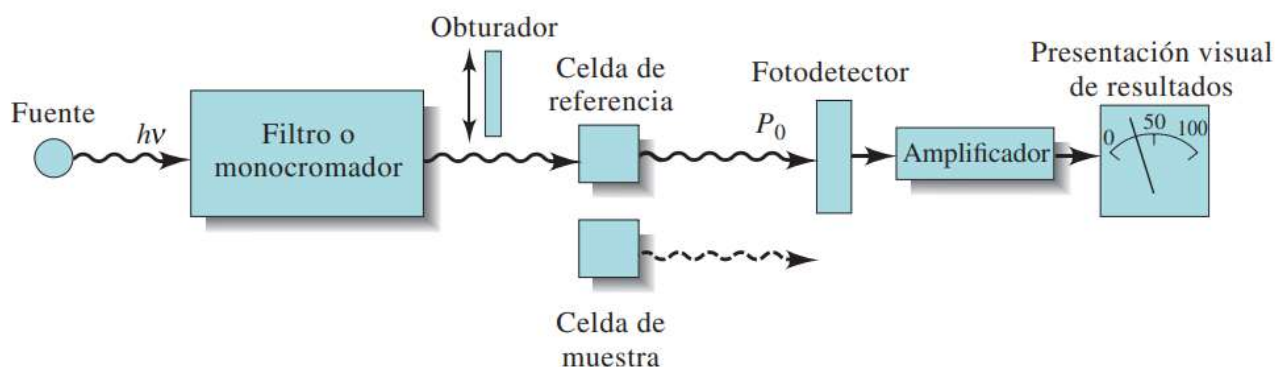
transmitancia que es la cantidad de luz que pasa a través de la muestra, es decir, el recíproco matemático de la absorbancia. La cantidad de luz que es absorbida o transmitida a una determinada longitud de onda es proporcional a la concentración del compuesto que estamos analizando. Las principales aplicaciones de los espectrómetros son determinación de la cantidad en una solución de un compuesto en específico, identificación de unidades estructurales específicas, detección de niveles de contaminación en aire y agua, determinación de impurezas, determinación de constantes de disociación de indicadores ácido-base y estandarización de colores de diversos materiales. (García, 2018).

El espectrofotómetro se ha convertido es un instrumento sumamente popular en los laboratorios modernos en la actualidad, al igual que las técnicas que involucren la espectrofotometría UV-VIS. Un espectrofotómetro ultravioleta-visible (UV-VIS) se define como aquel sistema óptico que es capaz de producir una radiación monocromática en el rango de longitud de onda de 200 a 780 nanómetros, además de ser el dispositivo capaz de detectar la transmitancia óptica que generalmente se expresa como absorbancia (A) cuya función principal es medir la absorbancia/transmitancia indicada a longitudes de onda definidas. (USP 43 NF-38,2020a)

### **Componentes del espectrofotómetro**

En términos generales y basándose únicamente en el haz óptico, existen tres tipos de espectrofotómetros: el de haz simple, haz dividido y el de haz doble. Los dispositivos espectrofotométricos de un solo haz son muy apropiados para las mediciones de absorción cuantitativa a una sola longitud de onda. Son instrumentos bastante simples en términos de instrumentación, de bajo costo y su mantenimiento es bastante fácil. (Skoog, West, Holler y Crouch, 2014).

### **Figura 8. Instrumento espectrofotométrico de un solo haz**



Fuente: Skoog, West, Holler y Crouch, 2014

### Espectrofotómetro Shimadzu UV mini-1240.

El espectrofotómetro Shimadzu UV mini-1240 es un moderno equipo, el cual se caracteriza por tener un diseño compacto y ahorrador de espacio, se encuentra equipado con una serie de programas integrados, los cuales pueden ser utilizados para mediciones fotométricas, espectrales y cinéticas hasta las cuantificaciones de ADN/proteínas y multicomponentes de alto nivel. Las ventajas que ofrece este equipo son bastantes, entre ellas se encuentran:

- Pantalla LCD retroiluminada, la cual integra un diseño compacto que da una eficiente visualización digital y gráfica.
- El teclado del equipo es de una lámina estructurada y a pruebas de salpicaduras.
- El equipo permite el registro automático y la visualización grafica de espectros con corrección automática de línea cero y reconocimiento de banda/valle.
- Los valores medidos se pueden visualizar gráficamente o en forma de tabla en la pantalla LCD retroiluminada.
- Las potentes ópticas del equipo permiten mediciones en todo el rango de longitud de onda de 190 a 1100 nm con conmutación automática entre las dos fuentes de luz, una lámpara de deuterio y la otra de tungsteno
- Cuenta con un escáner de alta velocidad, el cual minimiza la susceptibilidad a fallos durante el cambio de longitud de onda, lo que permite que el análisis que se está realizando tenga una garantía en cuanto a la precisión. (Shimadzu Corporation, 2006)

**Figura 9. Espectrofotómetro Shimadzu UV mini-1240**



Fuente: Jenck S.A (s.f.)

El equipo Shimadzu UV mini-1240 es un espectrofotómetro bastante robusto y cuenta con las siguientes especificaciones:

**Tabla 8. Especificaciones del espectrofotómetro Ultravioleta Visible Shimadzu modelo UVmini-1240**

<b>Intervalo espectral</b>	190.0 a 1100.0 nm
<b>Ancho de banda espectral</b>	5 nm (190 a 1100nm)
<b>Indicación de la longitud de onda</b>	En incrementos de 0.1-nm
<b>Fijación de la longitud de onda</b>	En incrementos de 0.1-nm (incrementos de 1 nm en modo de espectro)
<b>Exactitud espectral</b>	$\pm 0.1$ nm
<b>Repetibilidad espectral</b>	$\pm 0.3$ nm
<b>Luz espuria</b>	Menos de 0.05% usando NaI a 220 nm, NaNO <sub>2</sub> a 340 nm
<b>Sistema fotométrico</b>	Simple haz
<b>Intervalo fotométrico</b>	Absorbancia: -0.3 a 3 Abs Transmitancia: 0% a 200%
<b>Exactitud fotométrica</b>	$\pm 0.005$ Abs (a 1.0 Abs)

	± 0.003 Abs(a 0.5 Abs)
<b>Repetibilidad fotométrica</b>	± 0.002 Abs (1.0 Abs)
<b>Estabilidad de la línea de base</b>	Menos de ±0.001 Abs/hora (después de dos horas de encendida la fuente de luz)
<b>Planicidad de la línea base</b>	± 0.010 Abs (200 a 1100 nm, después de una hora de encendida la fuente de luz)
<b>Nivel de ruido</b>	Menos de 0.0021 Abs, pico a pico Menos de 0.0005 Abs, RMS
<b>Dimensiones</b>	416 (ancho) x 379 (profundidad) x 274 (altura) (mm)
<b>Peso</b>	11 kg
<b>Detector</b>	Fotodiodo de Silicio
<b>Velocidad de escaneo</b>	Cambio de longitud Aprox. 3800nm/min Escaneo aprox. 24/1400nm/min
<b>Lámparas</b>	Deuterio, Halógena

Fuente: Elaboración propia con base a (Electrónica Centroamericana, 2011)

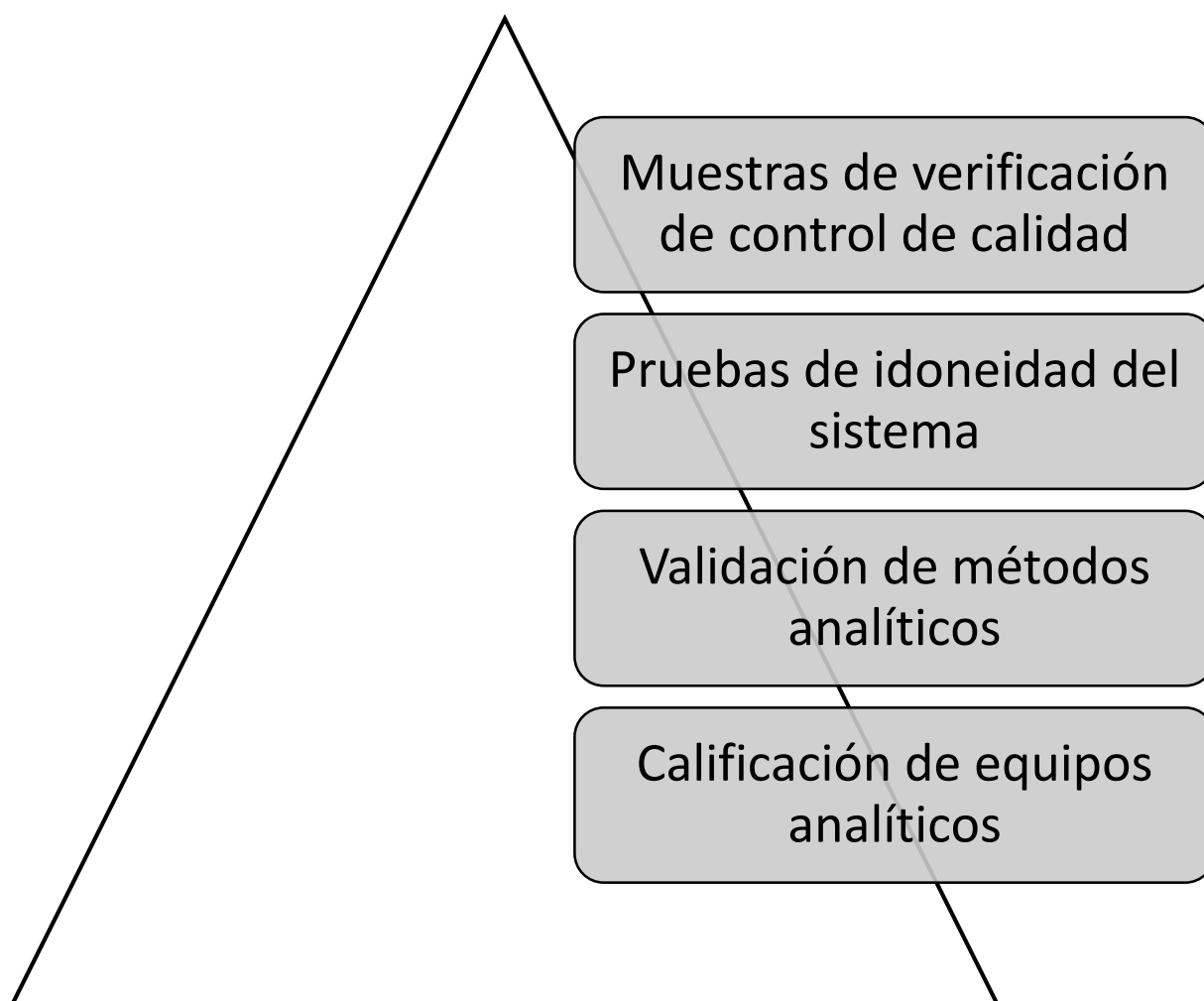
### Calificación de equipos

En la industria farmacéutica, la cantidad de instrumentos que son utilizados para las pruebas analíticas es bastante extensa, va desde los aparatos simples hasta los complejos sistemas de computarización, todos estos para adquirir datos que ayudarán a garantizar que los productos cumplan con sus especificaciones. La idoneidad de un instrumento que es utilizado para un procedimiento dado, está garantizada por la evaluación del ciclo de vida para la aplicación con la que el equipo fue adquirido hasta el momento en el que este se retira, esta evaluación se conoce como calificación. (USP 43 NF-38,2020e)

La calificación de equipos comprueba mediante documentos que la maquinaria utilizada en la fabricación de medicamentos es idónea para dicho fin y entrega la confianza en la reproducibilidad de los resultados obtenidos en un proceso de validación. Consiste en planificar, efectuar y registrar los resultados de las pruebas que se realizan con el equipo para evidenciar que este será confiable para los procedimientos a los que se someterá y funcionará según se pretende. (Invima, 2019)

Existe gran diversidad de formas mediante las cuales se puede demostrar que un instrumento analítico está calificado y bajo control, como es su calificación, calibración y debido mantenimiento, los cuales intentan promover la idoneidad del propósito del equipo. La calificación de equipos analíticos busca asegurar la generación de datos confiables y consistentes, esta práctica es comprendida por diversos componentes críticos, de los cuales resaltan cuatro principales que se observan en la tabla 10 los cuales son las muestras de verificación de control de calidad, las pruebas de idoneidad del sistema, la validación de los métodos analíticos y evidentemente la calificación de equipos analíticos. (USP 43 NF-38, 2020e)

**Figura 10. Componentes de la calidad de datos**



Fuente: Elaboración propia (2021) con base en (USP 43 NF-38, 2020e)

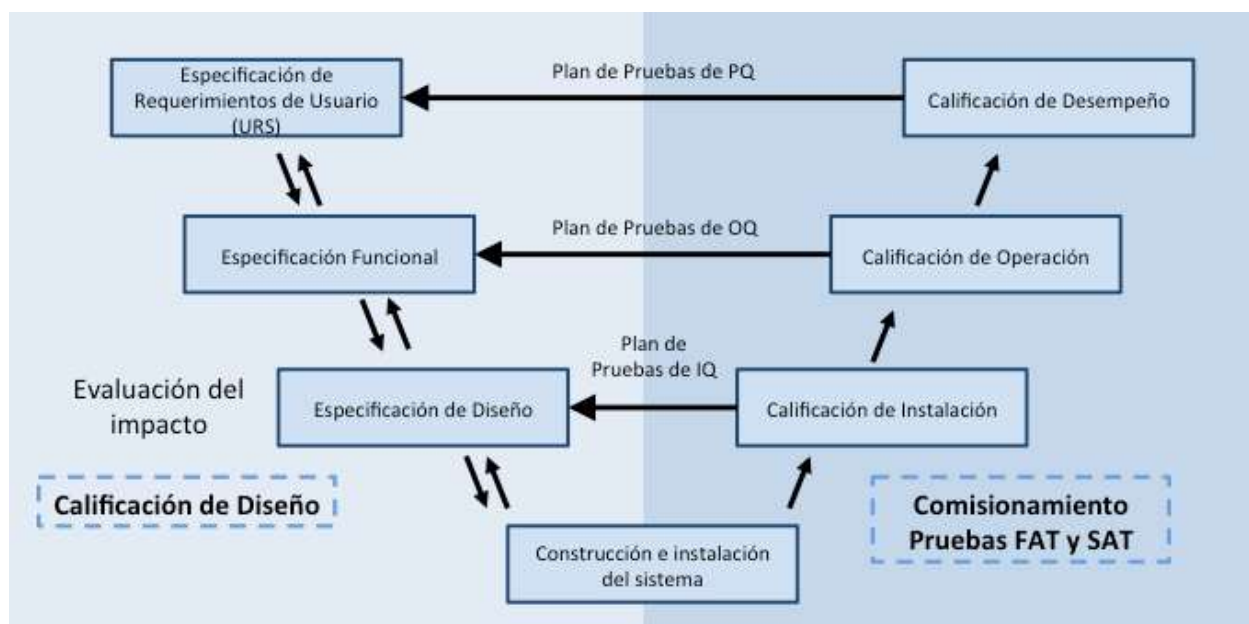
Estos componentes de la calidad se describen brevemente a continuación:

1. Muestras de verificación de control de calidad: Son las pruebas de control y verificación de la calidad que contribuyen a garantizar la calidad de los resultados analíticos antes, durante o después de los procedimientos de análisis que se realicen.
2. Pruebas de idoneidad del sistema: Se encargan de verificar si el sistema funciona según los criterios establecidos.
3. Validación de métodos analíticos: Recopilación de pruebas documentadas, las cuales aseguran que un procedimiento analítico es el apropiado para los fines por los cuales fue diseñado
4. Calificación de equipos analíticos: Al igual que la validación de métodos se trata de la recopilación de evidencia documentada, la cual respalde al equipo para asegurar que este funciona de manera adecuada para los propósitos por los cuales este fue diseñado. (USP 43 NF-38, 2020e)

### **Fases de calificación**

El proceso de calificación de equipos analíticos no se caracteriza por ser único y continuo, sino que este se trata de una serie de actividades que se encuentran interconectadas durante el periodo de vida útil que tenga el equipo. Primeramente tienen que ser definidas las necesidades del propietario del equipo o los usuarios de este en el laboratorio, luego de definir estas necesidades se entra en la etapa más importante de la calificación de un equipo, la cual es agrupada en cuatro fases: la calificación de diseño, la calificación de instalación, la calificación operativa y por último la calificación de desempeño del equipo analítico, todas estas calificaciones tienen que ser predefinidas, realizadas y documentadas al mismo tiempo y repetirse en caso de que el equipo sufra cualquier tipo de modificación que se crea puede a llegar a alterar la funcionalidad del equipo analítico. (USP 43 NF-38, 2020e)

**Figura 11. Fases de calificación de un equipo analítico**



Fuente: (QbD, 2021)

### **Calificación de diseño**

La calificación del diseño de un equipo analítico se encarga de garantizar que los resultados del diseño que brinda el fabricante coincidan con las especificaciones de requisitos por parte del usuario, de esta forma se proporciona evidencia documentada de que el equipo que se adquirió cumple con lo que especifica el fabricante en sus manuales y con lo solicitado por el usuario. Además, la calificación de diseño permite verificar si el equipo controla de manera eficiente el riesgo identificado durante las evaluaciones de riesgo de este, y si el equipo cuenta con todos los aspectos y elementos críticos que le permitan implementar los requisitos y controles que fueron exigidos. (Nathan y Mendoza, 2020)

La calificación del diseño del equipo puede ser realizado, tanto por el fabricante del instrumento como por el usuario que lo adquiera, sin embargo, el proveedor es el encargado de brindar el diseño sólido y del mantenimiento del equipo, tanto en los aspectos de documentación como los relacionados con los software, pero el usuario es quien debe hacerse cargo de que los instrumentos que se adquieran sean los adecuados para las aplicaciones previstas y también para evaluar si el proveedor cuenta con un sistema de calidad el cual garantice que la instrumentación, los sistemas de software y la conectividad sean confiables y estén respaldados por una correcta instalación y debidas capacitaciones de uso. Si un instrumento es cambiado o sufre una

actualización importante puede ser necesaria una nueva calificación de diseño. (USP 43 NF-38, 2020e)

### **Calificación de instalación**

La calificación de instalación son todos los procesos documentados que son necesarios para establecer que el equipo fue entregado según los planes de diseño y especificaciones solicitadas y si este es instalado según el entorno que es apto para el equipo. Esta fase de la calificación tiene que ser realizada independientemente de que el equipo sea nuevo o ya esté usado, si en la planta o laboratorio donde se estén generando datos y documentos estos provienen de un equipo que no cuente con una debida calificación, estos datos deberán ser cotejados para realizar una evaluación de riesgos. Siempre que un equipo sea nuevo hay que asegurarse de que el instrumento en sí, los manuales, suministros y cualquier otro accesorio llegue según las especificaciones que fueron solicitadas por parte del usuario y que no tengan ningún daño, en caso de que el equipo ya esté siendo usado se deberán obtener los manuales y debida documentación para garantizar la correcta instalación de este. (USP 43 NF-38, 2020e)

El proceso de calificación de instalación del equipo analítico se encarga de determinar si la instalación y la configuración de un equipo es la correcta, desde verificar que todos los archivos necesarios para ejecutar el sistema hayan sido cargados hasta la instalación propia del equipo en la zona de trabajo y la capacitación del personal que lo va a manipular. Los requisitos que definen una correcta instalación fueron los establecidos durante el periodo de diseño del equipo donde fueron establecidos los requisitos en función de las necesidades del usuario, una vez definidos estos requisitos es necesario realizar el protocolo de calificación, el cual no debe ser aprobado sin antes ser aprobado dicho protocolo. Los momentos en los que debe ser realizada una calificación de instalación son:

1. Cuando el equipo es instalado por primera vez.
2. Cuando el equipo se cambia de posición.
3. Cada vez que el *software* es actualizado.
4. En caso de que el equipo esté conectado a una computadora, siempre que esta se actualiza.
5. Antes de realizar la calificación de operación. (Bio-Rad, 2010).

### **Calificación de operación**

El proceso de calificación operacional se basa en la serie de pruebas que aseguran que el equipo y todos los demás sistemas y subsistemas que lo conforman operan dentro de los límites que fueron establecidos de manera efectiva y confiable, para de esta forma garantizar productos seguros y de calidad. La calificación operativa tiende a ser un procedimiento caracterizado por ser específico y bastante minucioso, esto con el fin de que los resultados que arrojen los equipos sean precisos y de un alto nivel de confiabilidad. Al momento de desarrollar un protocolo para la calificación operativa este debe ser detallado y fácil de replicar, esto para que pueda ser probado por distintos operarios, lo que asegura datos confiables que no vayan a variar según el operario que manipule el equipo. (Choudhary, 2022)

Durante el proceso de calificación operativa se deben de realizar pruebas específicas al equipo que comprueben el funcionamiento de este según las especificaciones técnicas con las que fue diseñado. En esta fase se ponen a pruebas todos los controles y formas de operación a las que pueda ser sometido el equipo analítico, tanto en condiciones normales como en condiciones extremas que lleven el equipo al límite y se analizan parámetros como la altura, la longitud, las entradas de voltaje, las presiones, el software y demás parámetros para demostrar la idoneidad de este para el uso seleccionado. (Todde et al., 2017)

### **Calificación de desempeño**

La calificación de desempeño de un equipo analítico es el proceso donde se documentan todas las actividades necesarias para demostrar que el equipo funciona de manera consistente en función de las especificaciones solicitadas por el usuario y es apropiado para el uso por el cual este fue adquirido. Este proceso de calificación, una vez estén terminadas las fases de calificación de instalación y calificación operacional, va a ser la que le brinde el respaldo de idoneidad, en las condiciones reales de uso, al usuario del equipo analítico que adquirió. El usuario también deberá establecer los términos y planes de calificación de desempeño que se le vayan a realizar al equipo como lo son procedimientos de prueba, criterios de aceptación y frecuencia de los análisis. (USP 43 NF-38, 2020e)

Normalmente las pruebas de calificación de desempeño se basan en las aplicaciones in situ típicas del equipo analítico que analizan sus componentes o estándares conocidos, dichas pruebas tienen que ser previamente confeccionadas bajo un sistema que se base en ciencia confiable que permita demostrar que el instrumento es eficaz para los requisitos previstos por los que fue

adquirido. Las pruebas de calificación de operación van a ser realizadas dependiendo de características como la robustez del equipo analítico o criticidad del método analítico, las cuales se van a encargar de definir, entre otras características, con qué frecuencia van a ser realizadas dichas pruebas. (USP 43 NF-38, 2020e)

### **Protocolo de calificación**

En una industria farmacéutica u otro tipo de industria de manufactura de alta calidad, el hecho de no contar con los protocolos de calificación de equipos analíticos puede significar un gran riesgo, ya que las inconsistencias más pequeñas pueden llegar a convertirse en problemas graves. Las reglamentaciones exigen que durante los procesos de fabricación de productos farmacéuticos, los equipos deben mostrar idoneidad para su uso previsto y funcionen según las especificaciones brindadas por el fabricante, para esto, deben ser redactados protocolos de calificación, los cuales se encarguen de verificar que los parámetros como la instalación sea la adecuada, el diseño sea según los parámetros definidos, la operación sea dentro de los rangos pertinentes y el desempeño sea el aceptable de los equipos se mantienen dentro de especificaciones. Estos protocolos deben basarse según las necesidades del usuario y tienen que ser aprobados antes de su ejecución. (McElroy, 2018)

Cuando una empresa redacta los protocolos para cada fase respectiva del proceso de calificación de un equipo específico demuestra que este está en las condiciones requeridas para los procesos en los que se utiliza, es imprescindible seguir las normativas de las reguladoras internacionales, las cuales exigen dichos protocolos, ya que así se demuestra idoneidad para el uso previsto y así se indica que el equipo analítico opera según su diseño y especificaciones funcionales. Es necesario que la empresa no solo desarrolle los protocolos de calificación de los equipos analíticos, sino que también estos sean ejecutados, de otra forma no se podrá tener garantía de que el equipo está según especificaciones. (McElroy, 2018)

### **Validación de métodos analíticos**

La validación de los métodos analíticos es un proceso sumamente importante en las industrias, en especial si se habla de la industria farmacéutica, ya que el producto terminado tiene relación directa con la salud humana y este debe contar con los permisos, certificaciones y todos los requerimientos necesarios que avalen su calidad. La credibilidad de los datos analíticos es un aspecto que atrae la atención de las personas en gran medida en la actualidad, más que en las

técnicas y metodologías utilizadas en sí mismas, se debe prestar atención a la calidad y confiabilidad de los resultados finales. Este se ve influido por una mayor demanda del cumplimiento normativo que establecen los entes regulatorios de cada zona. (Taverniers, Van Bockstaele y De Loose, 2010)

El Reglamento Técnico Centroamericano 11.03.39:06 sobre validación de métodos analíticos para la evaluación de la calidad de los medicamentos (2006) define el término validación como la evidencia documental que respalda que un procedimiento analítico cuenta con un alto nivel de seguridad en la obtención de resultados precisos y exactos dentro de las especificaciones de calidad establecidas. Este reglamento también define la validación de un procedimiento analítico como el procedimiento para establecer pruebas documentales y demostrar científicamente que un método analítico cuenta con las características de desempeño necesarias para cumplir con los requerimientos analíticos pretendidos.

Por su parte la USP 43 NF-38 (2020e) en el capítulo general <1225> indica que la validación de un procedimiento analítico es el proceso mediante el cual los estudios de laboratorios establecen que las características de rendimiento del procedimiento analítico cumplen los requisitos para las aplicaciones analíticas previstas. Las regulaciones actuales de buenas prácticas de fabricación requieren que los métodos de pruebas que se utilizan para la evaluación de los artículos de carácter farmacéutico con las especificaciones establecidas deben cumplir con los estándares adecuados de precisión y confiabilidad, que de acuerdo con la Sección 501 de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, los ensayos y especificaciones en las monografías de la USP–NF constituyen estándares legales.

Como menciona en su monografía la Asociación Española de Farmacéuticos de Industria (2001) las razones que respaldan una validación analítica son muy diversas, entre ellas se encuentran:

1. Demostrar que los métodos son adecuados para los análisis propuestos en las condiciones previamente descritas, ya que la validación es la herramienta que permite obtener las pruebas documentales al respecto.
2. El hecho de utilizar métodos que brinden confianza y seguridad en los resultados va a minimizar las posibilidades de que se cometan fallos y se tengan que repetir los procedimientos, lo que va a permitir un ahorro de costes.

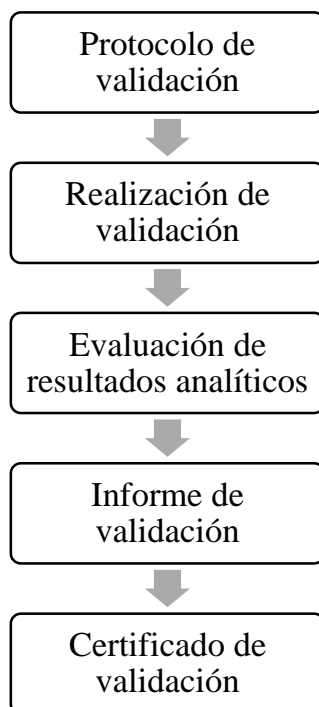
3. El trabajar con métodos validados, además de permitir el conocimiento del método analítico, consiente las exigencias legales para el registro de especialidades farmacéuticas como lo son las Buenas Prácticas de Laboratorio, esto con el fin de asegurar calidad y eficacia del producto terminado
4. Por último, la validación es un requisito previo de los procesos de transferencia de métodos analíticos.

La Asociación Española de Farmacéuticos de Industria (2001) también indica cuáles son los métodos que son susceptibles a ser validados, entre los que se encuentran:

1. Ensayos de identificación.
2. Ensayos para la determinación de un analito de interés en una materia prima o en una especialidad farmacéutica.
3. Ensayos para la determinación de características farmacotécnicas inherentes.
4. Ensayos de límite de impurezas y de cuantificación de impurezas.
5. Ensayos para la determinación de analitos en fluidos biológicos y en productos naturales.
6. Ensayos microbiológicos.

La validación de un método analítico se produce cuando existe la necesidad de verificar que los parámetros de desempeño están siendo los requeridos para el uso en el análisis de un problema específico, esto puede suceder en escenarios como el desarrollo de un nuevo método para un problema específico, para mejorar un método ya establecido, si control de calidad indica que el método está cambiando con el tiempo, si el método se usa en un laboratorio distinto y con analistas distintos y para demostrar que un método es equivalente mediante la comparación con un método de referencia. (Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria, 2001)

Para que una validación comience, esta debe contar con un método ya aprobado y ajustado para las necesidades que demande el producto que se va a analizar, para ello se deben de llevar la documentación respectiva sobre todos los pasos que van desde el momento en el que es creado el protocolo de validación hasta el certificado final o documento formal de aprobación por parte del laboratorio, donde se indiquen los resultados obtenidos para cada parámetro. (Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria, 2001)

**Figura 12. Documentación en una validación analítica**

Fuente: Elaboración propia (2021), con base en (Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria, 2001)

### **Clasificación de pruebas para la validación de un método analítico**

La USP 43 NF-38 (2020e) en el capítulo general <1225> indica que las exigencias de las pruebas necesarias para validar un método analítico son muy variantes, como se observa en la tabla 9 estas van desde determinaciones analíticas sumamente exigentes hasta una evaluación subjetiva de las propiedades. Dado que existen una amplia variedad de procedimientos y por ende, cada prueba va a requerir diferentes esquemas de validación, existen categorías comunes para clasificar estas pruebas, estas categorías son:

**Categoría I:** En esta categoría se incluyen los procedimientos analíticos para la cuantificación de los componentes principales que constituyen las sustancias farmacéuticas a granel o ingredientes activos (incluyendo conservantes) en los productos farmacéuticos terminados.

**Categoría II:** En la categoría II se incluyen los métodos analíticos para la determinación de impurezas en las sustancias farmacéuticas a granel o compuestos de degradación en producto terminado. Además, aquí se incluyen los ensayos cuantitativos y pruebas de límite.

**Categoría III:** Aquí se incluyen los procedimientos analíticos para la determinación de características de desempeño como lo son pruebas de disolución, liberación y otras.

**Categoría IV:** Son las pruebas de identificación, en cada categoría se necesita información analítica distinta, por lo que en la siguiente tabla se enumeran los elementos que normalmente se requieren para cada categoría.

**Tabla 9. Elementos de datos necesarios para la validación**

<b>Características analíticas utilizadas en validación de métodos</b>	<b>Categoría I</b>	<b>Categoría II (Cuantitativo)</b>	<b>Categoría II (Valores límites)</b>	<b>Categoría III</b>	<b>Categoría IV</b>
<b>Exactitud</b>	Sí	Sí	*	*	No
<b>Precisión</b>	Sí	Sí	No	Sí	No
<b>Especificidad</b>	Sí	Sí	Sí	*	Sí
<b>Límite de detección</b>	No	No	Sí	*	No
<b>Límite de cuantificación</b>	No	Sí	No	*	No
<b>Linealidad</b>	Sí	Sí	No	*	No
<b>Rango</b>	Sí	Sí	*	*	No

\* Puede ser necesario, dependiendo de la naturaleza del ensayo.

Fuente: (RTCA 11.03.39:06, 2006)

### **Características analíticas utilizadas en validación de métodos validación**

La USP 43 NF-38 (2020e) indica que la validación de un método analítico es el proceso mediante estudios de laboratorio, en el cual se establece si las características de desempeño del método son las correctas para las aplicaciones analíticas previstas, para esto existen características

típicas de rendimiento que deben ser consideradas en la validación de los distintos procedimientos, como los son las expresadas en la siguiente tabla.

**Tabla 10. Características típicas en la validación de métodos analíticos**

Exactitud
Precisión
Especificidad
Límite de detección
Límite de cuantificación
Linealidad
Rango
Robustez

Fuente: Elaboración propia (2021) con base en (USP 43 NF-38,2020e)

Estas características son definidas según la USP 43 NF-38 (2020e) de la siguiente forma:

### **Exactitud**

La exactitud de un procedimiento analítico se define como la cercanía que tienen los resultados obtenidos en la prueba realizada con un valor real ya establecido. Para lograr determinar la exactitud, en el caso de un ensayo con una sustancia farmacológica, se aplica el procedimiento analítico a un analito de una pureza conocida (estándar de referencia) o mediante la comparación de los resultados del procedimiento con los de un segundo, el cual ya ha sido debidamente caracterizado y su exactitud ya ha sido declarada o definida.

### **Precisión**

Se conoce como precisión al grado de concordancia que va a existir entre los resultados de las pruebas cuando el procedimiento es aplicado de forma repetitiva en múltiples muestreos de un mismo analito, es conocida de forma general como la desviación estándar o la desviación estándar relativa y sirve para medir los errores aleatorios que se generan en el método. Puede ser también un medio para medir la repetitividad del método, esto al referirse al uso del procedimiento en

distintos laboratorios, aunque también se relaciona con la robustez, ya que evidencia la variación dentro del laboratorio en diferentes días, analistas y equipos de trabajo. Este parámetro es calculado mediante el análisis de un número suficiente de alícuotas de una muestra homogénea para calcular estimaciones estadísticas válidas de la desviación estándar o de la desviación estándar relativa.

### **Especificidad**

La especificidad se define como la capacidad de evaluar de forma inequívoca la especie de interés, es decir el analito, cuando se está en presencia de impurezas, productos de degradación y componentes de la matriz. Dependiendo de la prueba que se esté analizando, la especificidad va a tener diferentes definiciones:

1. Pruebas de identificación: La especificidad se encarga de asegurar la identidad del analito.
2. Pruebas de pureza: Asegura que los procedimientos analíticos tengan una declaración precisa de las impurezas encontradas, como lo son pruebas de sustancias relacionadas, límite de metales pesados o impurezas orgánicas volátiles.
3. Ensayos: Permite un resultado exacto del contenido o potencia del analito en la muestra.

### **Límite de detección**

Es la cantidad más baja de analito que se puede detectar en una muestra, pero no necesariamente cuantificarse, simplemente su función es corroborar que el analito se encuentre en una cantidad por encima o por debajo de cierto nivel establecido, este valor se expresa como la concentración del analito en la muestra.

### **Límite de cuantificación**

Es la cantidad más baja de analito que puede ser determinada con precisión y exactitud con valores aceptables en condiciones experimentales indicadas. Es expresado en las mismas unidades que el límite de detección.

### **Linealidad**

La linealidad de un procedimiento analítico es la capacidad que este va a tener para arrojar resultado de pruebas que son directamente, o mediante una transformación matemática, proporcionales a la concentración del analito en muestras dentro de un rango establecido.

### **Rango**

En un procedimiento analítico el rango va a ser el intervalo entre los niveles superiores e inferiores del analito que se ha demostrado que es posible determinarlos con un nivel adecuado de precisión, exactitud y linealidad. El rango se expresa en las unidades que fueron reportados los resultados de las pruebas (porcentajes o partes por millón) obtenidos por el procedimiento analítico.

### **Robustez**

Cuando un procedimiento analítico tiene capacidad para no verse afectado por variaciones pequeñas, pero deliberadas en los parámetros del procedimiento se dice que este es robusto, además proporciona una indicación de la idoneidad del uso normal del procedimiento. Este parámetro puede ser determinado durante el desarrollo del procedimiento analítico.

### **Tipos de validación**

#### **Validación prospectiva**

Esta validación consiste en establecer evidencia documentada, antes de la implementación del proceso, es decir en la etapa de desarrollo del producto, antes de su fabricación a gran escala y de su comercialización, según los protocolos planificados previamente. La producción no se inicia hasta que se completan todas las actividades de validación. (Hurd, 2020).

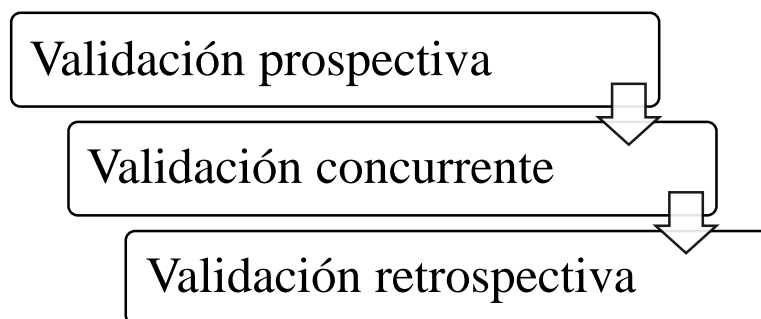
#### **Validación concurrente**

Se utiliza para establecer evidencia documentada de que una instalación y un proceso funcionarán según lo previsto, según la información generada durante el uso real del proceso. (Hurd, 2020).

#### **Validación retrospectiva**

Es aquella en donde se trabaja con los antecedentes históricos del producto, obtenidos a partir de los registros de producción y control de calidad. Se aplica para productos que ya se encuentran en el mercado y que no han sido validados anteriormente. En resumen, consiste en validar un sistema que ha estado funcionando durante algún tiempo. (Hurd, 2020).

### **Figura 13. Tipos de validación analítica**



Fuente: Elaboración propia (2021) con base en (Hurd, 2020)

### **Métodos analíticos**

Un método analítico en sí es la adaptación específica de una técnica analítica para un propósito de medición seleccionado, el cual debe ser desarrollado bajo técnicas de análisis exactas y por un personal debidamente capacitado para desarrollar dichas tareas. La selección del método tiene que ser hecha por un consejero científico del programa y un analista, los cuales lo elegirán dependiendo de factores como la química del analítico, su naturaleza, el efecto del procedimiento sobre este, la preparación sobre la matriz y por último, el rango de concentración que se espera obtener del análisis. El proceso analítico normalmente se divide en tres etapas principales:

1. Operaciones previas: Aquí son comprendidos los procesos como el muestreo, acondicionamiento, disolución, separaciones, reacciones analíticas, entre otras.
2. Medición y traducción de la señal analítica al momento de someter los analitos a los equipos de medición analítica como espectrofotómetros, infrarrojos, HPLC, entre otros.
3. Y por último, la toma y análisis de los datos que se obtienen del análisis. (Vinagre, 2007).

El análisis de productos farmacéuticos constituye un área fundamental, tanto en el desarrollo de estos como en el control de los ya existentes. Es una necesidad el garantizar la eficacia, la seguridad y la calidad de los productos, para ello se requiere que los sistemas de comprobación, como lo son en este caso los métodos analíticos, estén bajo procesos de supervisión y control cada vez más complejos que rijan bajo una normativa rigurosa y confiable. Basta con analizar las diferentes etapas de elaboración de un fármaco para entender su importancia, las técnicas analíticas desempeñan una función determinante en todos los procesos estudiados en el desarrollo de un fármaco, desde su investigación, el estudio de la forma farmacéutica idónea hasta

los métodos para llevar el control de calidad y el control para el conocimiento del estado de conservación en el transcurso del tiempo. (Moreno, Zaragosa, & Porras, 2010).

### **Métodos farmacopéicos**

Los métodos analíticos son el pilar metodológico cuando se desea medir uno o más componentes en una muestra para dictaminar si el producto fabricado es liberado o no bajo las especificaciones que fueron previamente establecidas, dichas metodologías de análisis pueden estar ya confeccionadas, como lo es el caso de los métodos farmacopéicos, o bien que la empresa interesada sea quien dedique el tiempo para desarrollar sus propios métodos, sin embargo, cuando estos métodos no son farmacopeicos y además de esto no están validados, el producto analizado corre riesgo, puede llegar a afectar al usuario y hasta la misma empresa productora. Los métodos farmacopeicos son estos que están comprendidos en cualquiera de todas las farmacopeas existentes, como lo son la USP (Farmacopea de los Estados Unidos), la FEUM (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos), BP (Farmacopea Británica), EP (Farmacopea Europea), entre otras fuentes farmacopeicas. (Vázquez, 2008)

Las farmacopeas, que son alrededor de 49 alrededor de todo el mundo, tienen como misión central el proteger la salud pública, para esto se encargan de confeccionar y poner a disposición los estándares públicos que son creados bajo un régimen estricto de calidad para así garantizar dicha calidad a los productos medicamentosos que se analizan bajo estos procedimientos. Dichos estándares creados permiten a todas las productoras del mundo controlar la calidad de las sustancias farmacéuticas, el producto terminado y los demás materiales que están relacionados a la confección del producto. Una monografía o método que es extraído de la farmacopea tiene una previa revisión por parte de un órgano de expertos que se encuentran en la misma institución, los cuales siguen normas de calidad que reafirman y hacen que el método pase por más filtros de calidad para así asegurar esta propiedad a todos los documentos que son publicados en las respectivas farmacopeas. (World Health Organization, 2016)

### **Protocolos de validación**

El primer paso para validar un método analítico es la confección del protocolo, el cual va a contar con las instrucciones redactadas de una manera clara y debe de ser aprobado antes de su aplicación, asimismo, durante el desarrollo del protocolo son definidos los criterios de aceptación, estos van a depender del método analítico que sea utilizado, la precisión y la sensibilidad requerida. Básicamente el protocolo de validación es el plan que documenta y describe las pruebas específicas

que demuestran que un proceso analítico cumple con los criterios previamente establecidos de manera eficiente, para que así este refleje fiabilidad y reproducibilidad.

Un protocolo de validación es un documento el cual contiene las indicaciones de cómo se realiza el proceso de validación del método para un determinado principio activo. Este describe los detalles de las partes críticas de un proceso de fabricación, explica el fundamento lógico y el objetivo de la validación, ofrece una descripción completa de los procedimientos que se deben de seguir, fijan los parámetros que se medirán, el intervalo permitido de variabilidad y la manera en que el sistema se probará, describen como se analizarán los resultados y facilitan criterios de aceptación determinados con anterioridad para extraer las conclusiones y considerarse validado el proceso. (Invima, 2019)

### **Estudios de estabilidad**

La fabricación industrial de productos medicamentosos es un proceso que demanda mucho tiempo, desde que se inician con las primeras etapas de producción hasta el momento en el que el producto es utilizado para sus fines por parte de los consumidores transcurre un periodo bastante alto, por lo que es fundamental fabricar medicamentos, los cuales se conserven útiles por periodos relativamente largos. El lapso durante el cual el producto se considere útil, seguro y eficaz es definido por lo estudios de estabilidad, estos son una serie de ensayos cuyos resultados permiten definir el periodo de validez de un medicamento en su envase original y las condiciones de almacenamiento indicadas por el fabricante. (Hernández, 2014)

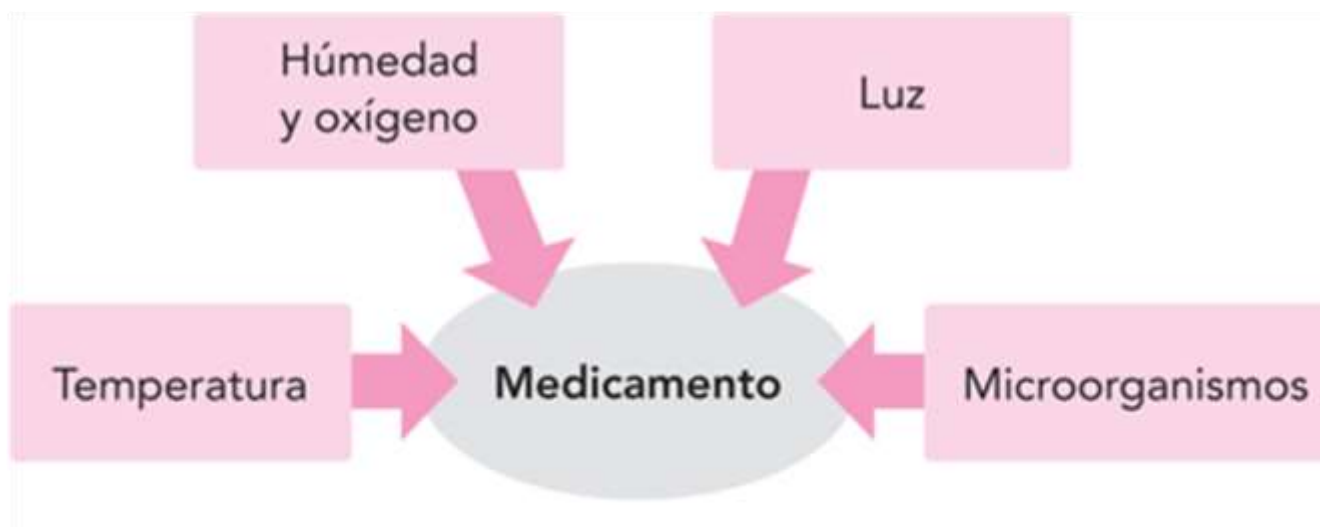
Las agencias reguladoras de todo el mundo exigen que el producto conserve su identidad, calidad, pureza y potencia durante todo el tiempo que este esté disponible para su comercialización. El propósito de las pruebas de estabilidad es comprender cómo varía la calidad de un ingrediente farmacéutico activo (API) cuando se introducen diferentes factores ambientales como la temperatura, la humedad y la luz. Los estudios de estabilidad también están relacionados con factores relacionados con el producto que influyen en la calidad de un fármaco, ejemplo de esto, la interacción del principio activo con excipientes, sistemas de cierre de envases y materiales de envasado. (Cha, Gilmore, Lane y Ranweiler, 2011)

El término estabilidad es la capacidad que va a tener un principio activo, medicamento o cualquier otro producto farmacéutico, el cual ya se encuentra en su envase final de distribución para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso dentro de los límites las especificaciones

de calidad establecidas. La importancia de estudios que cuantifiquen la estabilidad de un producto yace en que estos son la evidencia que respalda el periodo de vida útil que se le va a asignar a estos, lo que permite determinar los periodos de caducidad o reanálisis, tiempos de permanencia a granel, definir las condiciones en las que se va a almacenar el producto, así como también en las que se va a transportar. (SEGOB,2016)

Los productos farmacéuticos están expuestos a diferentes alteraciones durante los procesos de fabricación, almacenamiento, transporte y distribución, esto gracias a la exposición que tienen al medio ambiente, el cual está influido como se observa en la figura 14 por parámetros como la temperatura, humedad, luz, componentes atmosféricos como el oxígeno y además, la existencia de microorganismos que son capaces de producir cambios y transformaciones en la formulación. (Hernández, 2014)

**Figura 14. Factores que promueven la inestabilidad de medicamentos**



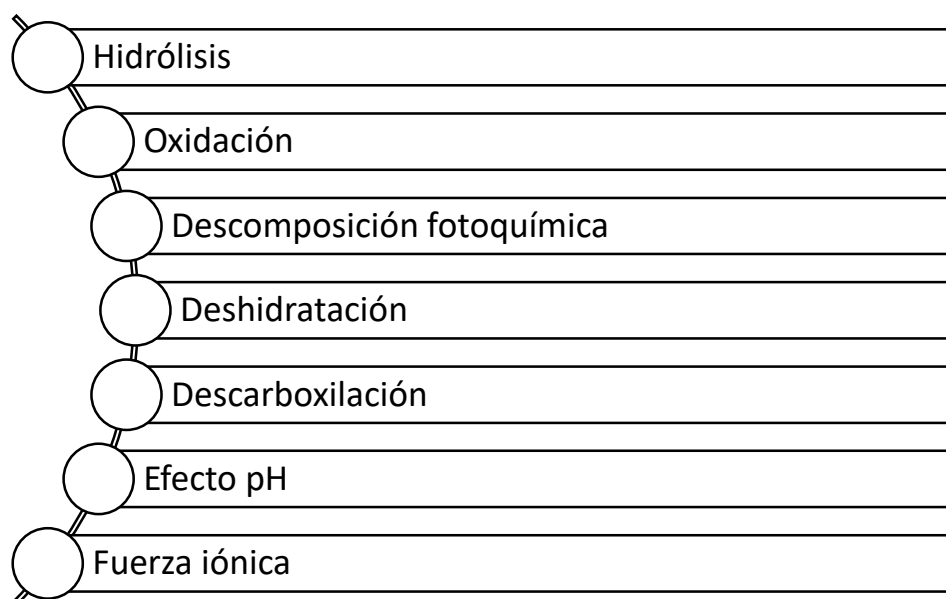
Fuente: Hernández, 2014

La exposición a estos factores va a provocar cambios en el producto y ocurre lo que normalmente se conoce como inestabilidad, la cual es un factor bastante importante para tener en cuenta las condiciones a las que se va a someter el producto y así definir las restricciones que se van a tener con este para mantenerlo siempre en sus condiciones favorables. Las alteraciones que puede sufrir un producto que le van a causar envejecimiento o inestabilidad son:

- Alteraciones químicas: Suceden en fármacos y excipientes y pueden resultar en la degradación de componentes, pérdida de eficacia y formación de productos de degradación
- Alteraciones físicas: Resultan en alteración de las propiedades mecánicas y el aspecto del producto
- Alteraciones biofarmacéuticas: Cambio en la biodisponibilidad
- Alteraciones microbiológicas: Desarrollo y contaminación microbiana, tanto de principios activos como de excipientes. (Hernández, 2014)

Al momento de realizar la formulación, los profesionales a cargo deben de evitar que entre los mismos componentes, ya sea los principios activos o los excipientes, se llegue a producir alguna clase de interacción que cause deterioro físico, químico o de cualquier tipo, ya que pueden de alguna forma llegar a afectar la estabilidad de la formulación. Además de los factores anteriormente mencionados como la luz, humedad, temperatura y oxígeno, también se encuentran otros factores que alteran la estabilidad de los medicamentos como lo son el tamaño de partícula, pH, composición del sistema disolvente (cantidad de agua en la mezcla) compatibilidad aniónica y catiónica, fuerza iónica de la solución, aditivos químicos, excipientes, entre otros mecanismos de degradación de medicamentos. (USP 43 NF-38,2020b)

**Figura 15. Mecanismos de degradación de medicamentos.**



Fuente: Elaboración propia (2021) con base en (USP 43 NF-38,2020b)

## **Clasificación**

Los estudios de estabilidad son pruebas que se efectúan para obtener información sobre las condiciones en las que se deben procesar y almacenar las materias primas o los productos semielaborados o los productos terminados, según sea el caso. (González, Dada, Trejo, Páramo y Solórzano, 2010)

De acuerdo con la duración los estudios de estabilidad se pueden clasificar en:

### **Estudios de estabilidad acelerada**

La estabilidad acelerada es un recurso bastante aprovechado en la industria farmacéutica, ya que este enfoque proporciona beneficios significativos en la toma de decisiones porque permite respaldarlas con la evidencia científica a lo largo de los análisis. Estos estudios han tenido un impacto significativo en las organizaciones reguladoras de todo el mundo, ya que los estudios de estabilidad acelerada se ven como una mejora en las prácticas de trabajo para asignar, por ejemplo, los periodos de prueba para productos como materias primas y demás productos medicamentosos, así como proporcionar datos para comprender las características y el comportamiento de un producto. (Clancy et al., 2016)

Los estudios de estabilidad acelerada fueron diseñados con el fin de aumentar la tasa de degradación química o física de un producto, sometiénolo a condiciones extremas de almacenamiento, su objetivo es determinar los parámetros cinéticos de los procesos de degradación o predecir periodo de validez del producto en condiciones normales de almacenamiento. Dentro del diseño de estos estudios se incluyen altas temperaturas, humedades y exposición a luz intensa y sus resultados deben ser complementados por los estudios efectuados en condiciones de almacenamiento normales o en condiciones definidas de almacenamiento. (González, Dada, Trejo, Páramo y Solórzano, 2010)

Al tener ya una organización establecida sobre cómo se van a llevar los estudios de estabilidad, independientemente del tipo de estudio que sea, va a ser necesario tomar en cuenta el mercado en el cual va a ser distribuido el producto, así como también las condiciones climáticas reinantes en la zona en la que van a ser utilizados los productos medicamentosos. Para fines de las pruebas de análisis que se realizan en las pruebas de estabilidad, alrededor de todo el mundo, se definen cuatro zonas climáticas, las cuales son descritas en la figura 16. (OMS, 2009)

**Figura 16. Zonas climáticas para estudios de estabilidad**

<b>ZONA CLIMÁTICA I</b>  TEMPLADA	<b>ZONA CLIMÁTICA II</b>  SUBTROPICAL CON HUMEDAD ELEVADA
<b>ZONA CLIMÁTICA III</b>  CÁLIDA/SECA	<b>ZONA CLIMÁTICA IVa</b> CÁLIDA/HÚMEDA
	<b>ZONA CLIMÁTICA IVa</b> CÁLIDA/HÚMEDA

Fuente: Elaboración propia (2021) con base en (OMS, 2009)

El RTCA sobre Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso Humano (11.01.04:10) indica que para realizar de forma correcta el estudio de estabilidad acelerado se tiene que llevar a cabo sobre tres lotes piloto, tres lotes de producción o la combinación de estos lotes siempre y cuando se cumpla con el número de lotes, que sea la misma formulación y que sea el material de empaque o envase primario con el que va a ser registrado el producto medicamentoso. Este RTCA establece las condiciones en las que se tiene que realizar el análisis de estabilidad acelerado, las cuales se indican en la tabla adjunta.

**Tabla 11. Condiciones para realizar un estudio de estabilidad acelerada**

Tiempo 6 meses (180 días)	
Condiciones de almacenamiento	Frecuencia de análisis

40 °C ± 2 °C con 75 % ± 5 % de humedad relativa para formas farmacéuticas sólidas	Inicial 90 días 180 días
40° C ± 2° C para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas	Inicial 90 días 180 días

Fuente: (González, Dada, Trejo, Páramo y Solórzano, 2010).

### **Estudios de estabilidad a largo plazo**

También se conocen como estudios de estabilidad a tiempo real, estos son aquellos experimentos en los cuales se evalúan los aspectos relacionados con las características físicas, químicas, biológicas, biofarmacéuticas y microbiológicas de un medicamento durante el tiempo en el que este es almacenado en las condiciones ambientales semejantes a las del mercado en el cual este va a ser distribuido. Los resultados que arrojen los distintos análisis que se les realizan a los lotes luego de someterse a los estudios de estabilidad a tiempo real, van a servir para definir el tiempo de conservación del producto, así como confirmar el tiempo de conservación previsto y generar recomendaciones para las condiciones ambientales a las cuales debe ser almacenado el producto. (OMS, 2009)

Como indica el RTCA sobre Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso Humano (11.01.04:10) para efectos de los estudios de estabilidad existen dos tipos de zonas climáticas IV:

- Zona climática IVa: Condiciones de almacenamiento a temperatura y humedad relativa de 30 °C ± 2° C, 65% ± 5%, respectivamente
- Zonas climática IVb: Condiciones de almacenamiento a temperatura y humedad relativa de 30 °C ± 2° C y 75% ± 5% respectivamente.

El RTCA sobre Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso Humano (11.01.04:10) define las condiciones en las cuales se tiene que realizar un estudio de estabilidad a largo plazo, estos deben ser efectuados con tres lotes pilotos, tres lotes en producción o la combinación de estos siempre y cuando se cumpla con la cantidad indicada y en condiciones de almacenamiento controladas según la zona climática IV por un período mínimo al periodo de caducidad tentativo.

Las condiciones en las que tiene que ser desarrollado un estudio de estabilidad a largo plazo son definidas en la tabla adjunta.

**Tabla 12. Condiciones para realizar un estudio de estabilidad a largo plazo.**

<b>Periodo</b>	<b>Frecuencia de análisis</b>
Primer año	Tiempo inicial, tiempo intermedio y 12 meses
Segundo año	24 meses
Tercer año	Cada 12 meses hasta un máximo de 5 años

Fuente: (González, Dada, Trejo, Páramo y Solórzano, 2010).

Como indica el RTCA sobre Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso Humano (11.01.04:10) una vez realizados los estudios de estabilidad, independientemente de que el estudio sea acelerado o a largo plazo, se deben incluir las pruebas requeridas para cada forma farmacéutica, de esta forma se van a realizar análisis, los cuales arrojen si el producto se mantiene dentro de especificaciones o perdió sus propiedades. Para las formas farmacéuticas clasificadas como soluciones los parámetros a evaluar son:

- Concentración de principio activo
- Características organolépticas
- pH
- Límites microbianos
- Pérdida de peso (en caso de estar en envase de plástico)
- Esterilidad
- Materia particulada
- En caso de que exista otro parámetro físico, químico o biológico que afecte la estabilidad del producto este debe ser evaluado.

### **Protocolo de estudio de estabilidad**

Según el Reglamento para los Estudios de Estabilidad de Medicamentos Requeridos para su Registro Sanitario ante el Ministerio de Salud N° 33850 (2007) este es un plan detallado que

describe la forma en cómo se generan y analizan los datos de estabilidad para la sustentación del periodo de validez. Este protocolo constituye un documento que respalda los resultados de los estudios de estabilidad presentados para fines de registro sanitario, pueden ser exigidos en una inspección al laboratorio fabricante por parte de las autoridades sanitarias pertinentes. Debe incluir especificaciones de principios activos, excipientes y materiales de empaque, tamaño, tipo y números de lote empleados para el estudio, métodos de ensayo, métodos analíticos validados, especificaciones y criterios de aceptación para el producto terminado, plan de muestreo, condiciones y forma de almacenamiento.

### **CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO**

En el presente capítulo se hará una descripción sobre las principales características del trabajo de investigación, como lo son el enfoque y los distintos aspectos que componen el diseño metodológico.

#### **Enfoque de investigación**

Según Hernández, Fernández Baptista (2014) el enfoque cualitativo examina los hechos y luego desarrolla la teoría, este se concibe como un conjunto de procesos sistemáticos, críticos y empíricos de investigación que utilizan la recolección y análisis de datos para desarrollar preguntas e hipótesis antes, durante o después de la recolección de datos. Estas actividades funcionan primeramente para descubrir cuáles son las preguntas de investigación más importantes y luego perfeccionarlas para lograr responderlas.

El presente trabajo de investigación cuenta con un enfoque cualitativo referente al diseño de un protocolo para la validación del método analítico de glutaraldehído, según metodología USP para el registro de un desinfectante hospitalario en Guatemala y Panamá para Laboratorios Químicos Arvi S.A en los años 2021-2022; esta investigación sigue este enfoque, ya que se pretende realizar una revisión de la documentación en cada país para comparar los requisitos en el registro de los desinfectantes de alto nivel, así como la preparación de los protocolos necesarios para la calificación de un UV-VIS, para la validación del método analítico de glutaraldehído y para el estudio de estabilidad natural del desinfectante, siendo estos protocolos parte de los requisitos para el registro en Guatemala y Panamá.

#### **Diseño de la investigación**

En cuanto al diseño de la investigación se realizará un estudio de investigación-acción, según Hernández, Fernández Baptista (2014) la finalidad de este es comprender y resolver las problemáticas específicas de una colectividad como lo es un grupo, programa, organización o comunidad, frecuentemente aplicando la teoría y mejores prácticas de acuerdo con el planteamiento. Asimismo, se centra en aportar información que guíe la toma de decisiones para proyectos, procesos y reformas.

Se elige este diseño, ya que se va a realizar primeramente una investigación sobre los requisitos para el registro de desinfectantes de uso hospitalario seguido de una comparación de estos para evaluar las diferencias entre los tres países respecto al registro y así elaborar los protocolos para la respectiva calificación del equipo UV-VIS, el protocolo para la validación del

método y el protocolo para desarrollar el estudio de estabilidad producto de la investigación y el análisis de la legislación de los países.

### **Fuentes de información**

En el presente trabajo se consultan fuentes de información primaria como lo son los decretos, reglamentos y legislaciones impuestas por el Ministerio de Salud de Costa Rica como el RTCR N° 34482-S, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala, el Ministerio de Salud de Panamá y la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) respecto al registro de desinfectantes de uso hospitalario, artículos científicos originales relacionados a validaciones, calificaciones de equipos y elaboración de estudios de estabilidad, la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) y libros, así como fuentes de información secundaria como artículos de revisión y páginas web.

### **Muestra**

La muestra se conforma por los decretos, reglamentos y legislaciones de los tres países y organizaciones para el registro de desinfectantes de uso hospitalario, la USP, el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) y el manual de uso para el espectrofotómetro UV-VIS Shimadzu UVmini-1240.

### **Criterios de inclusión y exclusión**

Para la investigación se incluyen todos los decretos, reglamentos y legislaciones impuestas por Costa Rica, Guatemala, Panamá, el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) y la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) respecto al registro de desinfectantes de uso hospitalario, cualquier otro decreto que no sea incluido por los países u organizaciones anteriormente mencionados será excluido.

**Tabla 13. Unidades de Análisis**

<b>Objetivo</b>	<b>Categoría de Análisis</b>	<b>Subcategoría</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Instrumento</b>
Justificar el registro de un desinfectante de uso hospitalario a	Decretos establecidos para el registro de desinfectantes	Requisitos para el registro de desinfectantes de uso	Se define como requisito a la condición impuesta para tener acceso a	Contenido y formato de la notificación previa a la comercialización [510(k)] para

<p>través de un análisis comparativo del marco regulatorio y los decretos ejecutivos establecidos por la entidad sanitaria correspondiente para los países de Costa Rica, Guatemala y Panamá con respecto al Reglamento Técnico y lo estipulado por FDA en el ámbito farmacéutico</p>	<p>de uso hospitalario en Costa Rica, Guatemala y Panamá</p>	<p>hospitalario en Costa Rica, Guatemala y Panamá</p>	<p>algo o para que una cosa suceda. Por otra parte un registro es la información creada, recibida y mantenida como una evidencia o información creada por una organización o persona para el cumplimiento de las obligaciones legales o transacciones comerciales. (Jisc, 2012)</p>	<p>esterilizantes químicos líquidos/desinfectantes de alto nivel por parte de FDA. Reglamento para el registro, clasificación, importación y control de equipo y material biomédico N° 34482-S (RTCR para Costa Rica) Decreto Ejecutivo No. 95 de 14 de mayo de 2019 establecido por el Ministerio de Salud de Panamá Norma técnica número 50 “Inscripción Sanitaria de Productos Higiénicos para uso Hospitalario” establecida por el Ministerio de Salud de Guatemala</p>
<p>Preparar un protocolo para la calificación del equipo Shimadzu UV mini-1240</p>	<p>Protocolo de calificación de equipos</p>	<p>Calificación de equipos</p>	<p>La calificación de equipos comprueba mediante documentos que la maquinaria utilizada en la</p>	<p>Manual de uso para el espectrofotómetro UV-VIS Shimadzu UVmini-1240. Farmacopea de los Estados Unidos (USP)</p>

Serie A109549 3009.			fabricación de medicamentos es idónea para dicho fin y entrega la confianza en la reproducibilidad de los resultados obtenidos en un proceso de validación.  (Invima, 2019)	
Preparar un protocolo para la validación del método de análisis de glutaraldehído para un desinfectante de uso hospitalario.	Protocolo de validación	Validación de métodos analíticos	Un protocolo de validación es un documento el cual contiene las indicaciones de cómo se realiza el proceso de validación del método para un determinado principio activo.  (Invima, 2019)	Farmacopea de los Estados Unidos (USP)
Preparar un protocolo para el estudio de estabilidad natural de un desinfectante	Protocolo para un estudio de estabilidad	Estudios de estabilidad	Los estudios de estabilidad están relacionados con los factores que influyen en la calidad del producto que	Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04:10

de uso hospitalario.			contiene al fármaco, ejemplo de esto, la interacción del principio activo con excipientes, sistemas de cierre de envases y materiales de envasado. (Cha, Gilmore, Lane y Ranweiler, 2011)	
----------------------	--	--	---	--

### **Procedimiento de Recolección de Datos y Análisis de datos**

En el presente trabajo los objetivos específicos planteados van a ser desarrollados en una industria farmacéutica nacional, esta se encargará de brindar todos los decretos, tanto nacionales como internacionales y los equipos y materiales necesarios para el desarrollo de los protocolos. La elaboración del protocolo de calificación del equipo va a ser a partir de las recomendaciones por parte de la USP y el manual de uso brindado por el fabricante, el cual cuenta con las especificaciones del equipo, así mismo, el protocolo de validación será tipo farmacopeico, ya que los procedimientos para conformarlo serán extraídos de la Farmacopea de los Estados Unidos. Por último, el protocolo de estabilidad se confeccionará a partir de lo establecido con base en el Reglamento Técnico Centroamericano correspondiente a los estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano.

El análisis de datos se llevará a cabo haciendo una comparación respecto a los requisitos exigidos por cada país, según indica su ente regulatorio para el registro de desinfectantes de uso hospitalario con el fin de justificar cómo registrar el desinfectante en cada país, si se cumplen los

distintos requerimientos. Por otra parte, la funcionabilidad de los protocolos se calificará según pruebas diagnósticas específicas realizadas a distintos parámetros de los protocolos, las cuales permitan demostrar calidad y seguridad de los documentos realizados.

## CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el siguiente apartado van a ser expuestos los resultados obtenidos durante la investigación, tomando en cuenta los cuatro objetivos específicos que fueron mostrados anteriormente.

### **Análisis comparativo del marco regulatorio y los decretos ejecutivos correspondientes para los países de Costa Rica, Guatemala y Panamá con respecto al RTCR 34482-S y lo estipulado por FDA para el registro de desinfectantes de alto nivel**

A continuación se presentan los resultados obtenidos del análisis de los decretos establecidos por FDA (Guía para revisores de la industria y la FDA “Contenido y formato de la notificación previa a la comercialización [510(k)] para esterilizantes químicos líquidos/desinfectantes de alto nivel), Guatemala (Norma técnica número 50 “Inscripción Sanitaria de Productos Higiénicos para uso Hospitalario), Panamá (Decreto ejecutivo N° 95 del Ministerio de Salud de Panamá) y Costa Rica (Reglamento para el registro, clasificación, importación y control de equipo y material biomédico N° 34482-S) sobre los requisitos que se deben presentar al organismo regulatorio para lograr registrar un desinfectante de alto nivel.

**Tabla 14. Comparación del marco regulatorio y los decretos ejecutivos establecidos por la entidad sanitaria correspondiente para los países de Costa Rica, Guatemala y Panamá respecto a lo estipulado por FDA**

	FDA	Panamá	Guatemala	Costa Rica
Titulo	Guía para revisores de la industria y la FDA “Contenido y formato de la notificación previa a la comercialización [510(k)] para esterilizantes químicos líquidos/desinfectantes de alto nivel”	Decreto ejecutivo N° 95 del Ministerio de Salud de Panamá	Norma técnica número 50 “Inscripción Sanitaria de Productos Higiénicos para uso Hospitalario	Reglamento para el registro, clasificación, importación y control de equipo y material biomédico N° 34482-S

Profesional al que compete	Regente químico farmacéutico	Regente químico farmacéutico	Regente químico farmacéutico	Regente químico
Clasificación del producto	Medicamento	Medicamento*	Medicamento*	Equipo y material biomédico
Validación de métodos analíticos	Sí	Sí	Sí	No
Estudios de estabilidad a largo plazo	Sí	Sí	Sí	No
Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura	Sí	Sí	No	Sí**

\* Se basa en lo establecido por la FDA para el principio activo

\*\* El Certificado de buenas prácticas de manufactura del fabricante podrá ser sustituido por un certificado emitido por un ente certificador autorizado y reconocido por el Ente Costarricense de Acreditación.

Fuente: Elaboración propia (2021)

Como se observa en la tabla 14, donde son comparados algunos de los requisitos impuestos por cada país para registrar un desinfectante de alto nivel (en este caso Esterilix Ambientes), el primer punto es al profesional al que le compete dicho registro, ya que según la Norma técnica número 50 “Inscripción Sanitaria de Productos Higiénicos para uso Hospitalario (Guatemala), y el Decreto ejecutivo N° 95 del Ministerio de Salud de Panamá (Panamá), esto es responsabilidad de los regentes químico farmacéuticos, como también lo dicta la FDA en su documento oficial para registro de esterilizantes químicos líquidos/desinfectantes de alto nivel.

Sin embargo, para la reglamentación costarricense en el RTCR N°34482-S este trámite es únicamente liderado por un químico, ya que para la normativa nacional dicho trámite no compete a un farmacéutico, esto porque este tipo de productos en Costa Rica, como se observa en la segunda fila de la tabla, son categorizados como equipo y material biomédico, específicamente los incluidos en la clase 2 (productos a cargo de regentes químicos), mientras que en Guatemala y Panamá son

vistos como productos medicamentosos que tienen que estar bajo el control de los profesionales farmacéuticos.

Por otra parte, y siguiendo el orden de la tabla se observa un requisito fundamental, como lo es la validación del método analítico con el cual se estudien el o los principios activos del producto que está optando por el registro. Por su parte la FDA indica que para el registro de los desinfectantes de alto nivel deben ser presentados y descritos los métodos analíticos con los que es analizado el producto en cuestión. Paralelamente, estos métodos deben de estar correctamente validados. Este mismo patrón de requisitos relacionados a la validación de los métodos analíticos lo practican tanto Guatemala como Panamá en sus ministerios, caso contrario Costa Rica, ya que la diferencia de clasificación de estos desinfectantes que acá son catalogados como equipo y material biomédico indican que no es necesario para el registro, presentar los métodos de análisis validados, mientras que en Guatemala y Panamá, al ser catalogados como medicamentos estos sí necesitan de una correcta validación del método de análisis del principio activo.

El siguiente punto por analizar son los estudios de estabilidad, estos, como dicta la FDA para los desinfectantes de alto nivel no deben de ser estudios de estabilidad acelerados, ya que estos desinfectantes son inestables a altas temperaturas y, por ende, no es permitido emplear el método acelerado para evaluar la vida útil de este tipo de productos. Guatemala, por su parte, permite que sea cualquier tipo de estudio de estabilidad, tanto acelerado como a tiempo real, pero tiene que ser presentado un estudio que respalde el periodo de vital útil del producto en registro. La legislación en Panamá funciona de manera similar a Guatemala, ya que no indica cuál estudio de estabilidad se tiene que presentar, sino que solamente se indica que tiene que existir el estudio que respalde la estabilidad del producto, sin embargo, como indica la FDA en su documento oficial de registro, los principios activos que componen los desinfectantes de alto nivel son sensibles a temperaturas altas, por lo que posiblemente la ruta más fiable para demostrar la vida útil del productos sea mediante estudios de estabilidad a largo plazo.

El documento que establece los requisitos para el registro de desinfectantes de alto nivel en Costa Rica (RTCR N°34482-S) en ninguno de sus apartados habla de la necesidad de presentar estudios de estabilidad de ningún tipo, por lo que estos no son requisitos para lograr el registro de un desinfectante de alto nivel en este país. Estos estudios de estabilidad al mismo tiempo están muy relacionados con el método analítico que se utilice, ya que conforme se vayan cumpliendo los periodos en los cuales se tenga que realizar el análisis según el tipo de estudio de estabilidad que

se esté realizando, se tiene que utilizar el método correspondiente para el principio activo que esté en la formulación, método el cual, como se mencionó anteriormente, tiene que estar debidamente validado.

Finalmente, se observa el último requisito en el que difieren estos tres países en comparación, como lo es la obligación de contar con buenas prácticas de manufactura (BPM) para este tipo de procesos. Primeramente la FDA indica que para estos productos es obligatorio presentar vigente el certificado de BPM para el registro de desinfectantes de alto nivel, de igual forma lo solicitan Panamá y Costa Rica con una pequeña diferencia este último, y es que puede ser sustituido el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura por un certificado emitido por un ente certificador autorizado y reconocido por el Ente Costarricense de Acreditación. Guatemala, por su parte no incluye como requisito para el registro de desinfectantes de alto nivel este certificado de Buenas Prácticas de Manufactura.

Es evidente que la diferente clasificación de estos productos en Costa Rica (equipo y material biomédico) hace que los requisitos para su registro difieran con estos dos países de América Central, pero lo más cuestionable es la diferencia que tiene respecto a lo que establece la FDA para este tipo de productos, ya que como se sabe este es uno de los entes regulatorios de mayor peso a nivel mundial, lo que permite exponer la falta de actualización de los decretos costarricenses en comparación a lo establecido por los entes de primer mundo. De entre los requisitos ya vistos y comparados en la tabla como la validación de los métodos analíticos, los estudios de estabilidad y la certificación BPM, la FDA solicita más datos que el Ministerio de Salud de Costa Rica, como las indicaciones específicas del producto, propiedades físicas y químicas, una declaración jurada del producto, límites superiores e inferiores de la concentración nominal de cada ingrediente del producto, hoja de seguridad para cada ingrediente con la función de cada uno, mecanismo de acción del germicida, una discusión de cómo se formuló el producto y de cómo se establecieron las especificaciones, además de que en el estudio de estabilidad debe ir reflejada la fecha de vencimiento del producto sin abrir y después de abierto.


Laboratorios Químicos ARVI S.A, la empresa encargada de fabricar Esterilix Ambientes, que es el desinfectante de alto nivel en busca del registro en Guatemala y Panamá fabricado en Costa Rica, para lograr conseguir el debido registro en cada uno de estos países deberá cumplir con cada uno de los requisitos que no fueron necesarios para registrar el producto en Costa Rica. Para el caso del registro en Panamá, una vez sean validados los métodos analíticos con los que se

analizan cada uno de los principios activos presentes en el desinfectante, deberá ser presentado un estudio de estabilidad (preferiblemente a largo plazo) y el laboratorio fabricante debe contar con el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura para que pueda ser factible el registro del producto.

Otros aspectos de menor trascendencia, pero de igual importancia que difieren entre los dos países para el registro del producto en Panamá, va a ser la presentación de la fórmula cualitativa y cuantitativa del producto que esté optando por el registro, especificaciones de producto terminado, muestras de producto terminado, monografía del producto, estudio clínicos del producto, ficha técnica del producto y una declaración jurada donde se acredite que el producto que está optando al registro va a ser el mismo que va a ser comercializado en relación con la fabricación y formulación de este. De esta forma y cumpliendo con todos los requisitos planteados en el Decreto ejecutivo N° 95 del Ministerio de Salud de Panamá con antelación, va a ser posible registrar el producto en este país.

Por otra parte, para lograr registrar el producto en Guatemala, la empresa costarricense deberá presentar de igual forma los métodos de análisis debidamente validados con los que es analizado el producto, los estudios de estabilidad que establezcan el periodo de caducidad de este, además de otros requisitos que no fueron solicitados por el Ministerio de Salud de Costa Rica como la hoja de seguridad del producto en idioma español exclusivamente, fórmula cualitativa y cuantitativa firmada por el profesional responsable en expediente original y copia, especificaciones de producto terminado, envases/empaques primarios y secundarios en original y copia y muestras de producto terminado que se encuentren correctamente selladas. Cumpliendo con todos estos requisitos que plantea Guatemala en la Norma técnica número 50, el laboratorio costarricense optará por el registro del desinfectante de alto nivel con todos los datos exigidos en regla.

### Protocolo de Calificación del espectrofotómetro Shimadzu UV mini-1240

	<p><b>PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DEL EQUIPO SHIMADZU UV MINI-1240</b></p>	<p><b>Código</b> P-07-18</p>
	<p><b>Elaborado por:</b> Gerencia General</p>	<p><b>Versión</b> 1</p>
	<p><b>Firma:</b> <b>Revisado por:</b> Aseguramiento de Calidad</p>	
	<p><b>Firma:</b></p>	

<b>Sustituye a:</b> No aplica	<b>Aprobado por:</b> Gerencia General  <b>Firma:</b>	<b>Fecha de Aprobación</b> Por asignar <b>Fecha de última</b> <b>revisión</b>
----------------------------------	--	--

## 1. Objetivos

- 1.1. Verificar de forma documentada, que el espectrofotómetro UV-VIS se encuentra instalado acorde con las especificaciones del diseño y recomendaciones técnicas del fabricante en el ambiente seleccionado, y que el ambiente es adecuado para el uso y operación del equipo.
- 1.2. Verificar que el *software* del equipo se encuentra instalado correctamente en el computador seleccionado.
- 1.3. Verificar de forma documentada que el espectrofotómetro UV-VIS, así como el *software* asociado, operan de acuerdo con las especificaciones y procedimientos escritos.

## 2. Alcance

Aplica para:

- 2.1. El espectrofotómetro UV-VIS marca Shimadzu, modelo Mini-1240, ubicado en el Laboratorio de Control de Calidad
- 2.2. El *software*

## 3. Responsables

- 3.1. De la redacción del protocolo de calificación: Pablo Fernández Campos.
- 3.2. De la revisión y aprobación del protocolo de calificación: el encargado de Planta, el encargado de Control de Calidad y el encargado de Garantía de Calidad.
- 3.3. De la realización y documentación de las pruebas de calificación: el encargado de Validación y un colaborador de Control de Calidad, asignado por el encargado de Control de Calidad.
- 3.4. De la supervisión de la calificación: el encargado de Control de Calidad.
- 3.5. De elaborar el informe final de la calificación: el encargado de Validación.
- 3.6. De la revisión del informe final y evaluación de los resultados: el encargado de Planta, el encargado de Control de Calidad y el encargado de Garantía de Calidad.

## 4. Definiciones

- 4.1. **Calificación de la instalación:** La calificación de instalación es la verificación documentada de que el equipo cumple con las especificaciones del manual del proveedor

para su instalación

**4.2. Calificación operacional:** La calificación operacional es la verificación documentada de que todos los componentes del UV-VIS funcionen correctamente de acuerdo con las especificaciones del manual del proveedor para su instalación

**4.3. Desviación crítica:** Es la no conformidad que afecta o puede afectar significativamente a la seguridad, calidad o eficacia del producto, así como al personal de laboratorio, o bien una combinación de una serie de desviaciones mayores.

**4.4. Desviación mayor:** Es la no conformidad no crítica que produce o puede producir que un producto no cumpla con las especificaciones o bien ya sea, una combinación de una serie de otras desviaciones, donde ninguna de las cuales se considera como mayor, pero que todas ellas conjuntamente representan una desviación mayor y en consecuencia deben ser tratadas como tal.

**4.5. Desviación menor:** Es la no conformidad que no repercute de forma crítica sobre el adecuado funcionamiento del equipo o sobre los productos que se exponen al equipo, pero que indica un inicio de desviación en el proceso de calificación de instalación.

## 5. Descripción del equipo a calificar

### 5.1. Características

Equipo	Espectrofotómetro de haz simple para el rango UV-VIS
Marca	Shimadzu
Modelo	UVmini-1240/UVmini-1240V
Número de serie	A109549 3009
Software	Lo trae incorporado el equipo
Código interno	ARVI EL-Espt-01

### 5.2 Especificaciones

Peso	11 kg
Dimensiones	416 x 379 x 274 (mm) (Anch. x Prof. x Alt.)
Voltaje	160 VA $\pm$ 10%
Frecuencia	50/60 Hz

Temperatura ambiente requerida	15-35 °C
Humedad ambiente requerida	45-80% (menos del 70% con una temperatura superior a 30°C)

### 5.3 Óptica

Compartimento de muestras	Dimensiones del interior 110 x 230 x 105 (nm) (Anch. x Prof. x Alt.) (Profundidad parcial de 155nm) Tipo removible adjunto de 2 tornillos Dimensiones del rayo 2 x 7 nm (Anch. X Alt) (en el centro del soporte accesorio de la cubeta)
Monocromador	Usa enrejado cóncavo holográfico
Fuente de luz	Lámpara halógena de 20 W (duración 2000 horas), Lámpara deuterio (tipo enchufe), mecanismo de posicionamiento de fuente de luz automática en placa
Detector	Fotodiodo de silicio, Luz trasera (320 x 240 puntos)

### 5.4 Abscisa

Rango de longitud de onda	190-1100 nm
Precisión de longitud de onda	$\pm 1.0\text{nm}$
Reproducibilidad de longitud de onda	$\pm 0.3\text{ nm}$
Ancho de banda del espectro	5 nm
Cambio de fuente de luz	Cambio automático con rango de longitud de onda. Se puede ajustar en cualquier lugar dentro

	del rango de 295 nm a 364 nm por la unidad de 1 nm (se recomienda 340 nm)
Velocidades de barrido de la longitud de onda	Comando GOTO WL: Aproximadamente 3800 nm/min Barrido longitudinal de onda: 24~ 1400 nm/min

### 5.5 Ordenada

Rango fotométrico	Absorbancia: 0.3~3.0 Abs (cuando la curva de línea base sin corregir está dentro de 0.5 Abs.) Transmitancia: 0~200%
Precisión fotométrica	±0.005 Abs (en 1.0 Abs) ±0.003 Abs (en 0.5 Abs)
Luz difusa	Menos del 0.05%
Linealidad de la línea base	0.010 Abs
Estabilidad de la línea base	0.01 s/h

### 5.6 Lista de componentes y accesorios

Componente	Cantidad
Espectrofotómetro UV/Vis	1
Unidad LCD	1
Teclado	1
Compartimento de muestras	1
Celdas de 10 mm	1
Empulgueras estriadas	2
Ranura de la tarjeta IC	1
Interruptor de alimentación	1
Cable de corriente CA	1

Fusibles	2
Soporte de fusible	1
Conector de corriente CA	1
Conector RS-232C	1
Conector adjunto I/O 1	1
Conector adjunto I/O 2	1
Conector de impresora	1
Soporte de cubetas	1
Tornillos de ajuste del soporte de cubetas	1
Conector de la unidad del soporte multicubetas	1
Lámpara de Deuterio	1
Lámpara de Tungsteno	1

### 5.7 Instalado en

Área	Cuarto de equipos del laboratorio de Control de Calidad, Laboratorios Químicos ARVI S.A
------	---

## 6. Equipos, materiales y documentos necesarios para llevar a cabo la calificación

### 1.1. Equipos y materiales

- 1.1.1. Termohigrómetro calibrado
- 1.1.2. Voltímetro calibrado
- 1.1.3. Probeta de 50 mL con agua destilada
- 1.1.4. Solución patrón acuosa de cafeína de 10-20 ppm
- 1.1.5. Cronómetro calibrado

### 6.2 Documentos

- 6.2.1 Manual de instrucciones Shimadzu Espectrofotómetro UV Visible UVmini-1240.

## 7. Procedimiento

### 7.1 Comprobación de documentación (Anexo 1)

- 7.1.1 Verificar la existencia de manuales aportados por el fabricante o el vendedor.
- 7.1.2 Verificar la existencia de procedimientos internos

actualizados que describan el uso, limpieza, mantenimiento y medidas de seguridad del espectrofotómetro UV/Vis.

7.1.3 Verificar que el espectrofotómetro UV/Vis se encuentre incluido en un programa de mantenimiento preventivo y en un plan de calibración periódica.

7.1.4 Verificar que se cuente con certificados de calibración del equipo, que estos estén vigentes y que sean trazables a estándares.

## **7.2 Comprobación de componentes y accesorios del espectrofotómetro UV-VIS (Anexo 2)**

7.2.1 Verificar que cada componente o accesorio citado en el punto 5.6 esté presente en la cantidad indicada y que se encuentre en buen estado.

7.2.2 Verificar el estado de las celdas

## **7.3 Evaluación de la idoneidad del ambiente seleccionado para la instalación del espectrofotómetro UV-VIS (Anexo 3)**

7.3.1 Verificar que el ambiente seleccionado para la instalación del espectrofotómetro UV/Vis dentro del laboratorio de Control de Calidad, cumpla con las recomendaciones del fabricante y requerimientos internos (listados en el anexo 3) para la operación correcta y segura del equipo.

7.3.2 Colocar un termohigrómetro calibrado sobre la mesa en la que está instalado el espectrofotómetro UV-VIS, y reportar en el anexo 3 la temperatura y humedad que este indique.

7.3.3 Utilizar un voltímetro calibrado para determinar el voltaje del suministro de electricidad al cual se conecta el espectrofotómetro UV-VIS.

## **7.4 Comprobación de la correcta instalación del espectrofotómetro UV-VIS (Anexo 4)**

7.4.1 Verificar con el checklist del anexo 4 que la instalación del espectrofotómetro UV-VIS está completa y de acuerdo con las especificaciones del fabricante.

7.4.2 Corroborar que el espectrofotómetro UV-VIS se encuentra conectado a los servicios especificados por el fabricante para su correcto funcionamiento.

### **7.5 Comprobación del funcionamiento del software (Anexo 5)**

7.5.1 Abrir en el UV-VIS el *software* y verificar su correcto funcionamiento, manipulando las funciones listadas en el anexo 5.

### **7.6 Evaluación del paralelismo y grosor de las celdas (Anexo 6)**

7.6.1 Llenar una celda con agua destilada y medir su absorbancia a 240 nm, utilizando aire como blanco.

7.6.2 Rotar la celda 180° y medir nuevamente la absorbancia.

7.6.3 Repetir este procedimiento con la celda restante.

### **7.7 Comprobación de la calibración de los equipos utilizados en las pruebas de calificación (Anexo 7)**

7.7.1 Verificar que todos los equipos citados en el punto 6.1. estén debidamente calibrados o certificados (cuando aplique).

7.7.2 Anexar en el informe final la copia del certificado de calibración vigente de cada equipo utilizado en la calificación.

### **7.8 Informe de desviaciones (Anexo 8)**

7.8.1 Documentar en el anexo 9 cualquier “no conformidad” que se encuentre durante las pruebas de calificación, y clasificarla como una desviación crítica, mayor o menor (ver punto 4).

7.8.2 Para cada desviación, proponer las medidas correctivas que se considere pertinentes.

7.8.3 Dar seguimiento a las medidas correctivas propuestas, y una vez resuelta la desviación, clasificarla como “Conforme”.

7.8.4 Determinar cómo “No Conforme” cualquier desviación crítica o mayor si ésta no ha podido corregirse, e interfiere con la adecuada operación, función o proceso, que se realiza con el espectrofotómetro UV/Vis, y/o constituye un riesgo para la seguridad del personal

7.8.5 Una vez todas las desviaciones hayan sido resueltas y clasificadas como conformes, proceder con la siguiente etapa de calificación (calificación del funcionamiento) del espectrofotómetro UV-VIS.

### 7.9 Informe final de la calificación de la instalación del espectrofotómetro (Anexo 9)

7.9.1 Documentar en el anexo 9 cualquier “no conformidad” que se encuentre durante las pruebas de calificación, y clasificarla como una desviación

## 8. Criterios de Aceptación

Pruebas de calificación de instalación	Criterios de aceptación
Comprobación de documentación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El fabricante o vendedor suministró los manuales de uso.</li> <li>• En la empresa se cuentan con procedimientos internos actualizados que describan el uso, limpieza, mantenimiento y medidas de seguridad del espectrofotómetro.</li> <li>• El espectrofotómetro UV-VIS se encuentra incluido en un programa de mantenimiento preventivo y en un plan de calibración periódica.</li> <li>• En la empresa se cuenta con certificados de calibración del equipo vigentes y trazables a estándares.</li> </ul>
Comprobación de componentes y accesorios	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Todos los componentes y accesorios mencionados en el punto 5.6 están presentes, en la cantidad indicada y en buen estado .</li> </ul>
Idoneidad del ambiente de instalación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El ambiente que fue seleccionado para la instalación del equipo cumple con las recomendaciones del fabricante y requerimientos internos para la</li> </ul>

	operación correcta y segura.
<b>Comprobación de la correcta instalación del espectrofotómetro UV-VIS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La instalación del espectrofotómetro UV-VIS está completa y de acuerdo con lo indicado por el fabricante.</li> <li>• El equipo se encuentra conectado a los servicios especificados por el fabricante para su debido funcionamiento.</li> </ul>

<b>Pruebas de calificación de operación</b>	<b>Criterios de aceptación</b>
<b>Funcionamiento del <i>software</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El <i>software</i> opera según las especificaciones.</li> </ul>
<b>Paralelismo y grosor de las celdas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La absorbancia no debe ser mayor a 0.093 UA.</li> <li>• La <math>\Delta</math> abs al rotar las celdas es <math>\leq 0.005</math>.</li> </ul>

<b>Pruebas generales</b>	<b>Criterios de aceptación</b>
<b>Comprobación de la calibración de los equipos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se cuenta con los certificados de calibración vigentes para los equipos citados en el punto 6.1.</li> </ul>
<b>Informe de desviaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se cuentan con “No conformidades” en el informe de desviaciones.</li> </ul>

<b>Informe final de la calificación de instalación y operación</b>	Se considera que el equipo cumple con la calificación de la instalación y operación, si durante las pruebas de calificación no se encuentran desviaciones que interfieran con la adecuada operación, función o proceso que se realiza con el equipo y que estos constituyan un riesgo para la seguridad del personal.
--	---

## 9. Referencias

- 5.2. Boardman, M y Holcombe, D. (2000). Guidance on Equipment Qualification of Analytical Instruments: UV-Visible Spectro(photo)meters (UV-Vis). National Measurement System

2000–2003 Valid Analytical Measurement (VAM) Programme. Published.

[https://blpd.dss.go.th/knowledge\\_el/VAM\\_UV\\_VIS\\_umaporn.pdf](https://blpd.dss.go.th/knowledge_el/VAM_UV_VIS_umaporn.pdf)

5.3. Nassani, M. (2002). Qualification of Quality Control Laboratories. International Clean Rooms Control Engineering. Published.

<https://www.ivtnetwork.com/sites/default/files/Qualification%20of%20Quality%20Control%20Laboratories.pdf>

5.4. OMCL. (2007). Quality Management (QM) Documents. European Directorate for the Quality. Published. <https://www.edqm.eu/en/quality-management-qm-documents>

5.5. USP, Farmacopea de los EE.UU, USP XL & NF 38. 2021, The United States Pharmacopeial Convention Inc., Rockville, MD.

## 10. Anexos

### Anexo 1. Comprobación de la documentación referente al espectrofotómetro UV-VIS.

Documento	Prese nte / Ausente	Ubicaci ón	Observacio nes	Confor me / No conforme
Manuales aportados por el fabricante / vendedor				
Procedimiento interno referente al uso correcto del espectrofotómetro				
Procedimiento interno referente a la limpieza del espectrofotómetro				
Procedimiento interno referente a las medidas de seguridad del				

Espectrofotómetro				
Procedimiento interno referente al mantenimiento del espectrofotómetro				
Procedimiento interno referente a la calibración del espectrofotómetro				
Programa de mantenimiento preventivo				
Plan de calibración				
Certificado de calibración vigente y trazable a estándares				

¿Se cumple con el criterio de aceptación? ( ) Sí ( ) No

Realizado por: \_\_\_\_\_ Fecha:

\_\_\_\_\_

Supervisado por: \_\_\_\_\_ Fecha:

\_\_\_\_\_

### Anexo 2. Comprobación de componentes y accesorios del espectrofotómetros UV-VIS.

Componente	Pres ente / Ausente	Cant idad	Est ado	Conf orme / No conforme	Observa ciones

Espectrofotómetro UV/Vis					
Unidad LCD					
Teclado					
Compartimento de muestras					
Celdas de 10 mm					
Empulgueras estriadas					
Ranura de la tarjeta IC					
Interruptor de alimentación					
Cable de corriente CA					
Fusibles					
Soporte de fusible					
Conector de corriente CA					
Conector RS-232C					
Conector adjunto I/O 1					
Conector adjunto I/O 2					
Conector de impresora					

Soporte de cubetas					
Tornillos de ajuste del soporte de cubetas					
Conector de la unidad del soporte multicubetas					

¿Se cumple con el criterio de aceptación? ( ) Sí ( ) No

Realizado por: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Supervisado por: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Anexo 3. Evaluación de la idoneidad del ambiente seleccionado para la instalación del espectrofotómetro UV-VIS.**

Especificación	Conforme / No conforme	Observaciones
Temperatura ambiente 15-35 °C		
Humedad ambiente 45-80%		
Suministro de electricidad 160 VA ± 10%		

Ambiente exento de riesgo de explosión		
Atmósfera libre de polvo y gases corrosivos		
Equipo protegido de la luz solar		
Ambiente con correcta ventilación		
Base firme y libre de vibración excesiva o de una vibración débil continua		
El espacio alrededor del equipo permite una correcta circulación de aire		
El espacio de trabajo permite una correcta visibilidad del equipo y su entorno		
El espacio de trabajo permite al analista moverse y manipular el equipo correctamente		

¿Se cumple con el criterio de aceptación? ( ) Sí ( ) No

Realizado por: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Supervisado por: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

**Anexo 4. Comprobación de la correcta instalación del espectrofotómetro UV-VIS.**

Especificación	Conforme / No conforme	Observaciones
No hay objetos colocados sobre el espectrofotómetro UV-VIS		
El compartimento de las muestras tiene la cubierta instalada y abre y cierra de forma correcta		
El portaceldas está alineado con el punto central de la base		
La posición de la celda está alineada con el haz de radiación		
Las trayectorias de los rayos dentro del compartimento de muestras están libres		

Los fusibles están montados en el soporte en la parte trasera del equipo		
El espectrofotómetro se encuentra conectado a una toma de corriente con conexión a tierra		
El espectrofotómetro enciende al oprimir el botón de encendido		

¿Se cumple con el criterio de aceptación? ( ) Sí ( ) No

Realizado por: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Supervisado por: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

#### **Anexo 5. Comprobación del funcionamiento del software.**

Especificación	Conforme / No conforme	Observaciones
Al encender el equipo completa el ciclo de iniciación y se despliega el menú principal		
En la pantalla principal del <i>software</i>		

<p>se despliega una lista de cinco opciones de funcionamiento del equipo</p>		
<p>Al presionar el número “1” que se titula como “Photometric” el equipo indica estar en modo fotométrico</p>		
<p>En este mismo modo, al presionar la tecla “GoTo WL” el equipo permite seleccionar la longitud de onda</p>		
<p>Cuando se pulse la tecla “T%/ABS” se cambia entre el modo transmitancia y el modo absorbancia</p>		
<p>Al presionar el botón “AUTO ZERO” se ajustan los parámetros de absorbancia y transmitancia a un valor de 0 y 100% respectivamente</p>		

Al presionar el número “2” que se titula como “Spectrum” dos veces el equipo permite colocar un rango de longitud de onda de $\pm 30$ nm		
Al elegir el modo “Spectrum” el equipo permite realizar un barrido		
El <i>software</i> permite almacenar y ejecutar una secuencia de análisis		

¿Se cumple con el criterio de aceptación? ( ) Sí ( ) No

Realizado por: \_\_\_\_\_ Fecha:

\_\_\_\_\_

Supervisado por: \_\_\_\_\_ Fecha:

\_\_\_\_\_

### Anexo 6. Evaluación del paralelismo y grosor de las celdas.

	Absorbancia 1	Absorbancia 2	$\Delta$ abs
Celda 1			

2	Celda		
---	-------	--	--

¿Se cumple con el criterio de aceptación? ( ) Sí ( ) No

Realizado por: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Supervisado por: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Anexo 7. Comprobación de la calibración de los equipos utilizados en las pruebas de calificación.**

Eq uipo	Fabric ante	Mo delo	S erie	Certifi cado o calibrado	Fe cha de calibració n	Fe cha de próxima calibració n

¿Se cumple con el criterio de aceptación? ( ) Sí ( ) No

Realizado por: \_\_\_\_\_

Fecha:

\_\_\_\_\_

Supervisado por: \_\_\_\_\_

Fecha:

\_\_\_\_\_

**Anexo 8. Informe de desviaciones.**

n	Desviación	Impacto sobre la operación, función, proceso o seguridad	Medida correctiva	Resolución (Sí/No) Fecha	Conforme/No conforme

¿Se cumple con el criterio de aceptación? ( ) Sí ( ) No

Realizado por: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Supervisado por: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Anexo 9. Informe final de la calificación de la instalación y operación del espectrofotómetro UV-VIS.**

Prueba	Conforme/No conforme	Observaciones
Comprobación de la documentación referente al espectrofotómetro UV-VIS.		
Idoneidad del ambiente seleccionado para la instalación del espectrofotómetro UV-VIS		
Correcta instalación del espectrofotómetro UV-VIS		
Funcionamiento del <i>software</i>		
Paralelismo y grosor de las celdas Comprobación de la calibración de los equipos		

utilizados en las pruebas de calificación		
Informe de desviaciones		

<b>Resumen de desviaciones y acciones correctivas</b>
<b>Recomendaciones</b>
<b>Conclusión de la calificación del espectrofotómetro UV-VIS</b>

--

Informe realizado por			
Departamento	Responsable	Firma	Fecha
Informe aprobado por			
Departamento	Responsable	Firma	Fecha

Como se observa, durante el desarrollo del protocolo fueron confeccionadas aproximadamente siete pruebas, las cuales tienen un fin específico para demostrar que el equipo analítico funciona según las especificaciones con las cuales fue creado. La primera prueba en realizarse fue la comprobación de la documentación referente al espectrofotómetro Shimadzu UV mini-1240, ya que para que en un laboratorio de control de calidad o cualquier zona en la cual haya un equipo de este tipo es necesario llevar un control documentado para poder manipularlo de la manera más adecuada, segura y eficiente. Estos documentos necesarios son los listados en el apartado 7.1 de protocolo de calificación del espectrofotómetro Shimadzu UV mini-1240.

Como parte de la segunda prueba necesaria para calificar el espectrofotómetro Shimadzu UV mini-1240 es la comprobación de los componentes y accesorios del equipo, ya que para que este funcione de manera de adecuada el fabricante indica contar con un mínimo de componentes y accesorios los cuales van a ser fundamentales para que el equipo realice las lecturas adecuadamente, parte de estos componentes van a ser las celdas de las dimensiones que indique el fabricante, compartimiento de muestras, fusibles, entre otros más, esta lista de accesorios y componentes completa está en el apartado 7.2 del protocolo de calificación del espectrofotómetro Shimadzu UV mini-1240.

La tercera prueba de la calificación del equipo va a ser la evaluación de la idoneidad del ambiente seleccionado para la instalación del espectrofotómetro Shimadzu UV mini-1240, este es uno de los puntos más críticos de la calificación ya que si el equipo se encuentra instalado en un ambiente en el cual no se cumplan con los estándares establecidos por parte del fabricante este no

va a desempeñarse de manera adecuada a la hora de realizar las respectivas lecturas, aspectos como la temperatura, suministro de electricidad, humedad, base en la cual es colocado el aparato y demás aspectos relacionados al ambiente son trascendentales para que el equipo funcione de manera correcta. La lista con todos los aspectos necesarios para que el ambiente sea el idóneo para la instalación del equipo se encuentran en el apartado 7.3 del protocolo de calificación del espectrofotómetro Shimadzu UV mini-1240.


Como parte de la cuarta prueba se tiene la comprobación de la instalación del espectrofotómetro Shimadzu UV mini-1240, siendo otro de los aspectos críticos para lograr calificar un equipo analítico, ya que al igual que el ambiente en el cual este se encuentre instalado, si no se realiza de manera correcta la instalación el equipo no va a desempeñar sus funciones de manera adecuada y por ende va a dar resultados erróneos en las lecturas que se realicen con él. En el apartado 7.4 del protocolo de calificación del espectrofotómetro Shimadzu UV mini-1240 se encuentra un listado de todos los requerimientos con los que debe contar el equipo para estar correctamente instalado.

La quinta prueba del protocolo de calificación del espectrofotómetro Shimadzu UV mini-1240 trata sobre la comprobación del funcionamiento del software, esta prueba se adentra más a lo que es el funcionamiento sistemático del equipo y deja de lado lo que trata sobre el hardware y demás aspectos físicos del espectrofotómetro, el ambiente y la instalación de este. Durante esta prueba se hace una revisión sobre las funciones con las que cuenta el equipo y si dichas funciones se desempeñan de manera adecuada, ya que independientemente de que se cumplan con las pruebas anteriores, si el equipo carece de un software en condiciones, no se va a poder utilizar este debido a que va a generar datos alterados a la hora de analizar muestras. Los aspectos que se analizan en relación con el software son descritos en el apartado 7.5 del protocolo de calificación del espectrofotómetro Shimadzu UV mini-1240.

Como parte de las pruebas finales se realiza la evaluación del paralelismo y grosor de las celdas que se utilizan para el análisis de las especies, ya que estas deben incidir lo menos posible a la hora de realizar las lecturas en el equipo. Estas no deben representar una absorbancia mayor a 0.093 UA al momento de medir las absorbancias de las muestras, igualmente al rotar cada celda y leer por cada una de sus caras el cambio de absorbancias no debe superar las 0.005 UA, todo esto con el fin de asegurar confianza y precisión en las lecturas. Finalmente se comprueba la calibración de los equipos utilizados durante la calificación del espectrofotómetro, la cual se encuentra

detallada en el apartado 7.7 del protocolo de calificación del espectrofotómetro Shimadzu UV mini-1240, se realiza el informe de desviaciones respectivo para cada una de las pruebas realizadas y se realiza el informe final sobre la calificación de la instalación y operación del espectrofotómetro UV-VIS, la cual dicta si este equipo aprueba o no la respectiva calificación.

### Protocolo para la Validación del método de análisis de glutaraldehído

	<p><b>PROTOCOLO PARA LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE ANÁLISIS DE GLUTARALDEHÍDO</b></p>	<p><b>Código</b> P-07-19</p>
	<p><b>Elaborado por:</b> Gerencia General</p> <p><b>Firma:</b></p>	<p><b>Páginas</b> 1 de</p>
	<p><b>Revisado por:</b> Aseguramiento de Calidad</p> <p><b>Firma:</b></p>	<p><b>Versión</b> 1</p>
<p><b>Sustituye a:</b> No aplica</p>	<p><b>Aprobado por:</b> Gerencia General</p> <p><b>Firma:</b></p>	<p><b>Fecha de Aprobación</b> Por asignar</p> <p><b>Fecha de última revisión</b></p>

#### 1. Objetivo

Establecer las instrucciones claras para realizar la prueba de potencia para controlar la calidad de glutaraldehído antes de su respectiva liberación.

#### 2. Alcance

El alcance del protocolo de análisis se limita para el glutaraldehído en su presentación como desinfectante de alto nivel en el producto Esterilix Ambientes, de acuerdo con el siguiente código:

Nombre comercial	Presentación	Código
Esterilix ambiente	Solución desinfectante	0541-G

#### 3. Pruebas que aplicar

Pruebas	Finalidad
---------	-----------

Potencia	Aprobación del lote
Linealidad	Validación del método
Especificidad	Validación del método

#### 4. Definiciones

N/A

#### 5. Responsables

**5.1. Analista fisicoquímico:** Realizar las pruebas de análisis según lo que es descrito en este protocolo y reportar los resultados

**5.2. Jefe de Control de Calidad:** Velar porque este protocolo sea utilizado por el analista fisicoquímico o el responsable pertinente cada vez que se realice la evaluación de un lote de Esterilix Ambientes. Asimismo, debe de asegurarse que las metodologías utilizadas sean las últimas publicadas por las farmacopeas oficiales, que la reglamentación correspondiente esté vigente y en caso de que se realicen estudios de estabilidad o procesos de validaciones relacionadas con el producto los resultados de estos análisis.

**5.3. Gerente de Calidad:** Revisar y aprobar lo descrito en este protocolo.

#### 6. Frecuencia:

Cada vez que se analice un lote de Esterilix Ambientes.

#### 7. Materiales y Equipos

7.1. Materiales necesarios para el análisis del producto:

7.1.1. Balones aforados de 50 mL

7.1.2. Balones aforados de 100 mL

7.1.3. Balón aforado de 1000 mL

7.1.4. Beaker de 250 mL

7.1.5. Beaker de 500 mL

7.1.6. Bureta graduada con capacidad de 25 mL

7.1.7. Gotero

7.1.8. Mortero

7.2. Equipos necesarios para el análisis del producto:

7.2.1. Espectrofotómetro UV-VIS

- 7.2.2. Balanza analítica
- 7.2.3. Baño ultrasónico
- 7.2.4. Cronómetro
- 7.3. Reactivos necesarios para el análisis del productos:
  - 7.3.1. Agua destilada
  - 7.3.2. Clorhidrato de hidroxilamina
  - 7.3.3. Fosfato de potasio monobásico
  - 7.3.4. Fosfato de sodio dibásico anhidro
  - 7.3.5. Solución estándar de glutaraldehído (50 µg/mL)

## 8. Procedimiento:

### 8.1. Potencia de glutaraldehído

- 8.1.1. *Solución Buffer*: Disolver 2.59 g de fosfato de potasio monobásico y 6.77 g de fosfato de sodio dibásico anhidro en 500 mL de agua en un matraz aforado de 1000 mL y aforar con agua destilada a volumen.
- 8.1.2. *Solución de Clorhidrato de hidroxilamina*: Pesar 7 mg de clorhidrato de hidroxilamina en un balón de 100 mL y aforar con buffer a volumen.
- 8.1.3. *Solución estándar en blanco*: Agregar 10.0 mL de solución estándar de glutaraldehído y 10.0 mL de buffer a un balón aforado de 50 mL y aforar con agua a volumen.
- 8.1.4. *Solución muestra*: Agregar 4.0 mL de Esterilix Ambientes y a un balón aforado de 100 mL y llevar a volumen con agua.
- 8.1.5. *Solución muestra en blanco*: Agregar 10.0 mL de la solución muestra y 10.0 mL de buffer a un balón aforado de 50 mL y aforar con agua a volumen.
- 8.1.6. *Solución de blanco reactivo*: Agregar 10.0 mL de buffer y 10.0 mL de la solución de clorhidrato de hidroxilamina a un balón aforado de 50 mL y aforar con agua a volumen

### 8.2. Análisis:

- 8.2.1. Agregar 10.0 mL de cada una de las siguientes soluciones: solución estándar, solución estándar en blanco, solución muestra y solución muestra en blanco a balones aforados de 50 mL separados. A cada uno de estos balones se debe agregar 10.0 mL de la solución de clorhidrato de hidroxilamina, aforar a volumen con agua, mezclar y

dejar reposar cada uno de estos balones 25 minutos.

8.2.2. Determinar la absorbancia de la solución estándar, solución estándar en blanco, solución muestra y solución muestra en blanco.

8.2.3. Calcular el porcentaje de glutaraldehído

### 8.3. Condiciones instrumentales

8.3.1. Modo: UV

8.3.2. Longitud de onda: 238 nm

8.3.3. Blanco: Solución de blanco reactivo

8.3.4. Resultado:  $[(AU - AU_b) / (AS - AS_b)] \times (CS / CU) \times 100$

8.3.4.1. AU: Absorbancia de la solución muestra

8.3.4.2. AU<sub>b</sub>: Absorbancia de la solución muestra en blanco

8.3.4.3. AS: Absorbancia de la solución estándar

8.3.4.4. AS<sub>b</sub>: Absorbancia de la solución estándar en blanco

8.3.4.5. CS: Concentración de glutaraldehído en la solución estándar (µg/mL)

8.3.4.6. CU: Concentración de la muestra (µg/mL)

8.3.5. Criterio de aceptación: 100.0%-110.0%

## 9. Linealidad del método

9.1. *Solución madre*: Preparar una solución madre de glutaraldehído con una concentración de 0.50 mg/mL. Para esto se debe pesar

9.2. *Muestras*:

9.2.1. Preparar cinco muestras con la siguiente secuencia de alícuotas sacadas de la solución madre: 5.0, 7.5, 10.0, 12.5 y 20.0 mL, nombradas muestra 1 hasta la muestra 5 siguiendo el respectivo orden y depositar cada una de ellas en un balón de 100 mL y aforarlas a volumen con agua destilada

9.2.2. Extraer de cada una de las muestras una alícuota de 10.0 mL y depositarlas en un balón de 50 mL por separado. En el orden respectivo de las muestras (de la muestra 1 a la 5) se van a depositar alícuotas de solución de clorhidrato de hidroxilamina en el orden de 5.0, 7.5, 10.0, 15.0 y 20.0 mL, aforar con agua a volumen y dejar reposar cada matraz durante 25 minutos.

9.3. *Muestras en blanco*: Extraer de cada una de las muestras una alícuota de 10.0 mL y depositarlas en un balón de 50 mL por separado. En el orden respectivo de las muestras

(de la muestra 1 a la 5) se van a depositar alícuotas de solución buffer en el orden de 5.0, 7.5, 10.0, 15.0 y 20.0 mL, aforar con agua a volumen y dejar reposar.

#### 9.4. Análisis:

9.4.1. Determinar la absorbancia de las cinco muestras y de las cinco muestras en blanco.

9.4.2. Restar a la absorbancia de la muestra 1 la absorbancia de la muestra en blanco 1 y así sucesivamente con todas las muestras y su respectiva pareja

9.4.3. Determinar la concentración de cada muestra

9.4.4. Trazar una curva de concentración vs absorbancia

9.4.5. Determinar linealidad del método mediante el valor de  $r^2$

#### 9.5. Condiciones instrumentales

9.5.1. Modo: UV

9.5.2. Longitud de onda: 238 nm

9.5.3. Blanco: Solución de blanco reactivo

9.5.4. Resultado: AU – Aub (para cada pareja de muestras)

9.5.4.1. AU: Absorbancia de la solución muestra.

9.5.4.2. Aub: Absorbancia de la solución muestra en blanco.

9.5.5. Criterio de aceptación:  $r \geq 0.995$  y  $r^2 \geq 0.995$

#### 10. Especificidad del método

10.1. *Muestras (analito)*: Preparar tres muestras a partir de producto terminado con una concentración de 0.05 mg/mL, para esto tomar una alícuota de Esterilix Ambientes de 4.0 mL y llevarla a un balón de 100 mL por separado. Aforar con agua a volumen.

10.2. *Muestras placebo (matriz)*: A partir de la matriz del producto (producto sin glutaraldehído) preparar tres muestras, las cuales lleven las mismas diluciones necesarias para llevar el principio activo a una concentración de 0.05 mg/L, para ello seguir el procedimiento del punto anterior.

#### 11. Análisis

11.1. Determinar absorbancia de las muestras, muestras placebo y estándar de glutaraldehído.

11.2. En caso de observar interferencias se debe evaluar a partir del análisis de seis replicados y el grado de discrepancia entre las determinaciones en presencia o ausencia de las posibles interferencias mediante la fórmula: % de discrepancia =  $(D_i - D_s/D_s) \times 100$

### 11.3. Condiciones instrumentales

11.3.1. Modo: UV

11.3.2. Longitud de onda: 238 nm

11.3.3. Blanco: Matriz

### 12. Criterio de aceptación:

12.1. Capacidad de discriminación del procedimiento: Suficiente

12.2. Desviación frente a la determinación de interferencias: < 2%

### 13. Control de cambios

Fecha	Versión	Responsable del cambio	Descripción del cambio según la versión anterior
26/03/2022	01	PIFC	Creador del documento

### 14. Referencias

USP43-NF38. (2015). Glutaral Disinfectant Solution. United States Pharmacopeia, 5789.  
[https://doi.org/10.31003/uspnf\\_m35300\\_01\\_01](https://doi.org/10.31003/uspnf_m35300_01_01)

La confección del protocolo de validación del método de análisis de glutaraldehído cuenta con tres pruebas principales, una prueba de potencia la cual se relaciona con la magnitud de la dosis, es decir, la cantidad de fármaco que está presente en el producto que se analiza, una prueba de linealidad la cual es la capacidad que va a tener un método analítico para arrojar resultados de pruebas que son directamente, o mediante una transformación matemática, proporcionales a la concentración del analito en muestras dentro de un rango establecido y por ultimo una prueba de especificidad que mide la capacidad de evaluar de forma inequívoca la especie analítica de interés.


Primeramente la prueba de potencia fue confeccionada mediante seis muestras principales, las cuales son una solución Buffer, una solución de Clorhidrato de hidroxilamina, una solución estándar en blanco, una solución muestra, una solución muestra en blanco y una solución de blanco de reactivo. Una vez estén preparadas se toman 10.0 mL de la solución muestra, de la solución muestra en blanco, de la solución estándar y de la solución estándar en blanco y se depositan en un balón de 50 mL respectivamente, donde a cada una se le van a adicionar 10.0 mL de la solución de

Clorhidrato de hidroxilamina, esto con el fin de mejorar la absorción del glutaraldehído, ya que este compuesto carece de esta característica, por lo que la hidroxilamina mediante una serie de reacciones va a darle capacidad de absorber radiación al glutaraldehído y este pueda ser analizado como se describe en el protocolo.

Para la prueba de linealidad, la cual es necesaria para la validación del método analítico, se confeccionan cinco muestras principales, las cuales se encuentran al 50, 75, 100, 125 y 200% de la concentración nominal que dicta la Farmacopea de los Estados Unidos para el análisis de glutaraldehído (0.05 mg/mL), a estas muestras se les extraen 10.0 mL a cada una y se llevan a un balón de 50 mL respectivamente donde se agrega hidroxilamina a las mismas proporciones de cada muestra, luego se realizan muestras en blanco las cuales se preparan de la misma forma que las muestras, solo que en lugar de agregar hidroxilamina en las mismas proporciones se agrega solución Buffer, cuando estén confeccionadas las cinco muestras y las cinco muestras en blanco se realiza en análisis como lo establece el protocolo de validación del método de análisis de glutaraldehído.

Finalmente para la prueba de especificidad, la cual es también necesaria para la validación del método analítico, se preparan tres muestras principales, provenientes del desinfectante de alto nivel Esterilix Ambientes, a la concentración nominal de 0.05 mg/mL y tres muestras placebo. Estas muestras placebo se preparan con las mismas diluciones necesarias para llevar el desinfectante a la concentración nominal, solo que la solución placebo debe contar con todos los componentes del desinfectante a excepción del glutaraldehído, con el fin de demostrar si el método utilizado es específico para el principio activo en cuestión. Una vez se preparen las muestras se sigue el procedimiento según indica el protocolo de validación del método de análisis de glutaraldehído.

### Protocolo para el Estudio de estabilidad de Esterilix Ambientes

	<p><b>PROTOCOLO DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD PARA ESTERILIX AMBIENTES</b></p>	<p><b>Código</b> P-07-20</p>
	<p><b>Elaborado por:</b> Gerencia General</p>	<p><b>Versión</b> 1</p>
	<p><b>Firma:</b> <b>Revisado por:</b> Aseguramiento de Calidad</p>	

	<b>Firma:</b>	
<b>Sustituye a:</b> No aplica	<b>Aprobado por:</b> Gerencia General  <b>Firma:</b>	<b>Fecha de Aprobación</b> Por asignar <b>Fecha de última</b> <b>revisión</b>

### 1. Objetivo

Establecer las instrucciones claras para realizar la prueba de potencia para controlar la calidad de glutaraldehído antes de su respectiva liberación.

### 2. Alcance

El alcance del protocolo de análisis se limita para el glutaraldehído en su presentación como desinfectante de alto nivel en el producto Esterilix Ambientes, de acuerdo con el siguiente código:

Nombre comercial	Presentación	Código
Esterilix Ambiente	Solución desinfectante	0541-G

### 3. Definiciones

N/A

### 4. Responsables

**4.1. Analista fisicoquímico:** Realizar las pruebas de análisis según lo que es descrito en este protocolo y reportar los resultados.

**4.2. Jefe de Control de Calidad:** Velar porque este protocolo sea utilizado por el analista fisicoquímico o el responsable pertinente cada vez que se realice la evaluación de un lote de Esterilix Ambientes. Asimismo, debe de asegurarse que las metodologías utilizadas sean las últimas publicadas por las farmacopeas oficiales, que la reglamentación correspondiente esté vigente y en caso de que se realicen estudios de estabilidad o procesos de validaciones relacionadas con el producto los resultados de estos análisis.

**4.3. Gerente de Calidad:** Revisar y aprobar lo descrito en este protocolo.

### 5. Frecuencia:

<b>Periodo</b>	<b>Frecuencia de análisis</b>
Primer año	Tiempo inicial, tiempo intermedio y 12 meses
Segundo año	24 meses
Tercer año	Cada 12 meses hasta un máximo de 5 años

## 6. Procedimiento

### 6.1. Comprobación de propiedades del producto

- 6.1.1. Concentración de principio activo
- 6.1.2. Características organolépticas
- 6.1.3. pH

## 7. Criterios de aceptación

<b>Prueba</b>	<b>Criterio de aceptación</b>
Concentración de principio activo	<p>La concentración de los principios activos está entre los siguientes intervalos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glutaraldehído: 0.05-0.13% m/v</li> <li>• Bardac M208: 0.1-1.5 % m/v</li> <li>• Alcohol isopropílico: 5-15% m/v</li> </ul>
Características organolépticas	<p>El desinfectante cuenta con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Color original</li> <li>• Olor original</li> <li>• Estado de agregación a 25 °C y 1 atm es en fase líquida</li> <li>• Homogeneidad</li> </ul>
pH	Entre 4.5 y 7.0

## 8. Referencias

- 8.1. Diseños Karlson. (2015a). *Esterilix Ambientes - Productos Hospitalarios Odontología*. Laboratorios Químicos Arvi S.A. <http://arvicr.com/productos/hospitalarios/odontologia/esterilix-ambientes.html>
- 8.2. González, A., Dada, H., Trejo, R., Páramo, L., Solórzano, O. (2010). Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso Humano. Verificación de la calidad: Reglamento Técnico Centroamericano. (RTCA 11.01.04:10)

## 9. Anexos

### Anexo1. Comprobación de propiedades del producto

Prueba	Conforme / No conforme	Observaciones
<b>Concentración de principio activo</b>		
Glutaraldehído		
Bardac M208		
Alcohol isopropílico		
<b>Características organolépticas</b>		
Color		
Olor		
Estado de agregación		
Homogeneidad		
<b>pH</b>		

¿Se cumple con el criterio de aceptación? ( ) Sí ( ) No

Realizado por: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Supervisado por: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

**Anexo 2. Informe final del estudio de estabilidad a largo plazo**

Prueba	Conforme/No conforme	Observaciones
Comprobación de las propiedades del producto		

Recomendaciones
Conclusión del estudio de estabilidad a largo plazo

Informe realizado por			
Departamento	Responsable	Firma	Fecha

Informe aprobado por			
Departamento	Responsable	Firma	Fecha

Para la confección del protocolo de estudio de estabilidad para Esterilix Ambientes fue consultado el RTCA 11.01.04:10, el cual establece tres periodos específicos para el análisis los cuales se encuentran descritos en el punto 5 del protocolo, estos periodos son durante el primer año, el segundo año y el tercer año hasta un máximo de cinco años de tiempo de análisis, ya que este es el periodo máximo por el cual puede optar un producto para una fecha de caducidad. En cada uno de estos periodos de análisis se tienen que analizar los distintos parámetros establecidos en el apartado 7 del protocolo de estudio de estabilidad para Esterilix Ambientes, en el momento en el que una de estas pruebas se salga de las especificaciones establecidas según sus criterios de aceptación, se va a detener el estudio y es definida una fecha la cual indica el periodo durante el cual el desinfectante de alto nivel va a ser estable y seguro para su distribución.

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En este capítulo van a ser expuestas las principales conclusiones y recomendaciones del proyecto de investigación.

### Conclusiones

1. Se generó la documentación del proceso de calificación del equipo Shimadzu UV mini-1240, el cual establece los pasos a seguir para el proceso de calificación de instalación y operación del espectrofotómetro.
2. La aplicación del protocolo de calificación del espectrofotómetro Shimadzu UV mini-1240 va a darle a los datos generados por el espectrofotómetro una mayor confiabilidad al demostrar que el equipo es apto para el análisis del producto y que no va a representar una amenaza para los atributos de calidad de este.
3. Mediante la revisión del espectrofotómetro para la confección del protocolo se detectó la ausencia de la lámpara de deuterio, lo que impide la lectura ultravioleta del equipo.
4. Se determinó que la ausencia de una respectiva calificación de los equipos analíticos repercute en el crecimiento de la empresa, ya que al no contar con la calificación del espectrofotómetro Shimadzu UV mini-1240 se retrasan procesos de registro en otros países.
5. Se consultó la Farmacopea de los Estados Unidos de América para llevar a cabo el desarrollo del protocolo de validación del método analítico de glutaraldehído, logrando así, conforme al diagnóstico, desarrollar una metodología apropiada para la realización de las etapas de potencia, linealidad y especificidad del método.
6. Se creó un protocolo adecuado para la validación del método analítico de glutaraldehído, el cual contiene todos los parámetros necesarios para la validación de este tipo de productos.
7. Se consultó el RTCA 11.01.04:10 para la confección de un protocolo de estudio de estabilidad a largo plazo, el cual permite calificar las propiedades del producto respecto a los tiempos establecidos para un estudio de estabilidad de este tipo.
8. Se concluye que los requisitos para el registro de desinfectantes de alto nivel en Costa Rica, en comparación con una de las autoridades reguladoras más importantes del

mundo como la FDA no se encuentran alineados según los requerimientos de este ente regulatorio.

9. Es factible el registro del desinfectante de alto nivel en Guatemala y Panamá cumpliendo con la validación del método analítico del glutaraldehído, la calificación del espectrofotómetro UV-VIS y la ejecución de un estudio de estabilidad que establezca el periodo de caducidad del producto.
10. Laboratorios Químicos no cuenta con los estándares de calidad adecuados para cumplir con los requisitos para el registro de desinfectantes de alto nivel que exigen Panamá y Guatemala, en cuanto se cumplan con estos estándares va a ser factible el registro sanitario del desinfectante Esterilix Ambientes.

### **Recomendaciones**

1. Cumplir con los requisitos planteados en el análisis comparativo para cada país, de esta forma se va a lograr el registro del desinfectante de alto nivel, tanto en Guatemala como en Panamá.
2. Plantear metas más objetivas, las cuales ayuden a la empresa a que antes de comercializar un producto en determinado país se estudien sus reglamentaciones para evitar atrasos en el registro en función a la denominación de los productos en los distintos países, lo que representa un gasto innecesario de recursos, el cual se podría evitar con un estudio de las legislaciones de cada país.
3. Laboratorios Químicos ARVI S.A debe valorar la viabilidad de un registro por reconocimiento mutuo.
4. Aplicar el protocolo que fue confeccionado para la calificación del espectrofotómetro Shimadzu UV mini-1240, ya que para que el método analítico del glutaraldehído (y el del cualquier principio activo) sea validado tiene que ser analizado con equipos calificados.
5. Se recomienda adquirir e instalar la lámpara de deuterio espectrofotómetro UV-VIS la cual permita hacer lecturas en el rango ultravioleta.
6. Aplicar en cinco años nuevamente el proceso de calificación del equipo Shimadzu UV mini-1240 para su recalificación, ya que esta clase de equipos analíticos deben de ser evaluados permanentemente.

7. Cambiar de espectrofotómetro, debido a que el equipo actual según las especificaciones de su fabricante cumplió su periodo de vida útil, ya que este fue fabricado y entregado en el año 2011 a la empresa y en el pasado 2021 se cumplieron los 10 años de vida útil que son establecidos.
8. Dar un mantenimiento preventivo y correctivo a cada uno de los equipos que se vayan adquiriendo en la empresa.
9. Aplicar las pruebas de potencia, linealidad y especificidad presentes el protocolo de validación del método analítico de glutaraldehído, para lograr demostrar que el método es exacto, preciso, específico y lineal.
10. Apoyarse con los proveedores de materias primas para solicitar monografías de métodos analíticos y especificaciones del producto, lo que permita adaptar tanto los métodos como las especificaciones a los estándares de la empresa.
11. Estudiar los requisitos para los otros dos principios activos del producto, de ser necesario para el registro en Guatemala y Panamá, preparar y validar los métodos analíticos para el Bardac 208M y el alcohol isopropílico.
12. Implementar más métodos, los cuales se analicen mediante el cromatógrafo de gases con el que cuenta la empresa, ya que este es más adecuado según el tipo de muestras que se manejan dentro de la industria.
13. Aplicar el protocolo confeccionado para el estudio de estabilidad a largo plazo.

## Bibliografía

- Abril, N., Bárcena, A., Fernández, E., Galván, A., Jorrín, J., Peinado, J., Toribio, F., & Túñez, I. (2010). Espectrofometría: Espectros de absorción y cuantificación colorimétrica de biomoléculas. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. <https://www.uco.es/organiza/departamentos/bioquimica-biol-mol/practicasgenerales.htm>
- Abrutzky, R., Bramuglia, C., Godio, C. (2015). El perfil de la industria farmacéutica de la Argentina. Interrogantes a mediano plazo. *Universidad Nacional de Entre Ríos*, 26(51), 102-130.
- Acosta, S., & Stempliuk, V. (2008). Manual de esterilización para centros de salud. Organización Panamericana de la Salud. [https://www1.paho.org/PAHO-USAID/dmdocuments/AMR-Manual\\_Esterilizacion\\_Centros\\_Salud\\_2008.pdf](https://www1.paho.org/PAHO-USAID/dmdocuments/AMR-Manual_Esterilizacion_Centros_Salud_2008.pdf)
- Amenábar, A. (2004, 1 diciembre). El negocio de los medicamentos - Información - Empresas en Costa Rica. Empresas en Costa Rica. <https://www.empresas.co.cr/informacion/noticias/prensa/2004-12-01.html>
- Aronson, J. (2015). Meyler's side effects of drugs: The international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions (16th Revised ed.). Elsevier Science.
- Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria [AEFI]. (2001). Validación de Métodos Analíticos. Barcelona, España.
- Bilbao, N. (2009). Antisépticos y desinfectantes. Elsevier. <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-antisepticos-desinfectantes-13139886>
- Bin Saleh, G., Rezk, N. L., Laika, L., Ali, A., & El-Metwally, A. (2015). Pharmacist, the pharmaceutical industry and pharmacy education in Saudi Arabia: A questionnaire-based study. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 23(5), 573–580. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.02.019>
- Braslavsky, S. (2007). GLOSSARY OF TERMS USED IN PHOTOCHEMISTRY 3rd EDITION. IUPAC. <http://publications.iupac.org/pac-2007/2007/pdf/7903x0293.pdf>

- Burgess, C. (2007). Chapter 1 The basics of spectrophotometric measurement. *Techniques and Instrumentation in Analytical Chemistry*, 1–19. [https://doi.org/10.1016/s0167-9244\(07\)80003-5](https://doi.org/10.1016/s0167-9244(07)80003-5)
- Burns, R. (2011). *Fundamentos De Quimica* (5.a ed.). Pearson Educación.
- Camacho, M. (2019). *Elaboración y análisis de una guía para el uso adecuado de los espectrofotómetros IR-UV, del estudiante de farmacia de la Universidad Internacional de las Américas. (Tesis de licenciatura)*. Universidad Internacional de las Américas, Costa Rica.
- Cáñez-Carrasco, M., y García-Alegría, A. (2015). VALIDACIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO PARA LA DETERMINACIÓN DE FÓSFORO POR ESPECTROFOTOMETRÍA ULTRAVIOLETA-VISIBLE. *BIOtecnia*, 17(1), 32. <https://doi.org/10.18633/bt.v17i1.15>
- Casares, C y Unfried, E. (2020). Boletín Terapéutico Institucional. CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL. Disponible en <https://www.binasss.sa.cr/27.pdf>
- Cha, J., Gilmor, T., Lane, P., & Ranweiler, J. S. (2011). Stability Studies. *Handbook of Modern Pharmaceutical Analysis*, 459–505. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-375680-0.00012-7>
- Choudhary, A. (2022). Operational Qualification (OQ) in Pharmaceuticals. *Pharmaceutical Guidelines*. <https://www.pharmaguideline.com/2017/04/operational-qualification-oq-in-pharmaceuticals.html>
- Dailey, J. (2018). Pharmaceutical industry - transitions in drug discovery. *Encyclopedia Britannica*. <https://www.britannica.com/technology/pharmaceutical-industry/Transitions-in-drug-discovery>
- Daste, C. (2015). *Control de Calidad en la Industria Farmacéutica. (Tesis de licenciatura)*. Universidad Católica del Ecuador, Ecuador.
- del Río, L. (2015). *La fabricación industrial de medicamentos. Razones de un cambio en España*. CEU. [https://repositorioinstitucional.ceu.es/bitstream/10637/7837/1/Lecci%C3%B3nMagistralFarmacia\\_LuisdelRio\\_2015.pdf](https://repositorioinstitucional.ceu.es/bitstream/10637/7837/1/Lecci%C3%B3nMagistralFarmacia_LuisdelRio_2015.pdf).

- Delgado, M. (2017). Enfoque para la gestión de la I+D+i en la Industria Biofarmacéutica cubana: *Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud*, 28(3), 1-16
- Díaz, N., Bárcena, J., Fernández, E., Galván, A., Jorrín, J., Peinado, J., Meléndez, F., & Túñez, I. (2006). . Espectrofometría: Espectros de absorción y cuantificación colorimétrica de biomoléculas. . . Espectrofometría: Espectros de absorción y cuantificación colorimétrica de biomoléculas, 1–8. [https://www.uco.es/dptos/bioquimica-biol-mol/pdfs/08\\_ESPECTROFOTOMETRIA.pdf](https://www.uco.es/dptos/bioquimica-biol-mol/pdfs/08_ESPECTROFOTOMETRIA.pdf)
- Diseños Karlson. (2015). Perfil de la empresa. Laboratorios Químicos Arvi S.A. <http://www.arvicr.com/nosotros.html>
- Eurolab España. P.P. Morillas y colaboradores. Guía Eurachem: La adecuación al uso de los métodos analíticos – Una Guía de laboratorio para la validación de métodos y temas relacionados (1ª ed. 2016). Disponible en [www.eurachem.org](http://www.eurachem.org)
- Food and Drug Administration. (2000). *Content and Format of Premarket Notification [510(k)] Submissions for Liquid Chemical Sterilants/High Level Disinfectants - Guidance for Industry and FDA Reviewers*. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/content-and-format-premarket-notification-510k-submissions-liquid-chemical-sterilantshigh-level>
- Fuentes, E., & Arguimbau, L. (2008). I+D+I: UNA PERSPECTIVA DOCUMENTAL. Universidad Autónoma de Barcelona, 1–14. <http://eprints.rclis.org/3903/1/ad1103.pdf>
- García Aponte, O. F., Vallejo Díaz, B. M., & Mora Huertas, C. E. (2015). La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica. *Estudios Gerenciales*, 31(134), 68–78. <https://doi.org/10.1016/j.estger.2014.09.005>
- García, C., Campoverde, J., y Jaramillo, C. (2015). Control de Calidad de los Medicamentos. Universidad Técnica de Machala. Volumen I. [https://www.researchgate.net/profile/Carlos\\_Garcia\\_Gonzalez4/publication/328028495\\_2\\_3\\_CONTROL\\_DE\\_LA\\_CALIDAD\\_DE\\_LOS\\_MEDICAMENTOS\\_VOL\\_I/links/5bb397d345851574f7f53d31/23-CONTROL-DE-LA-CALIDAD-DE-LOS-MEDICAMENTOS-VOL-I.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Carlos_Garcia_Gonzalez4/publication/328028495_2_3_CONTROL_DE_LA_CALIDAD_DE_LOS_MEDICAMENTOS_VOL_I/links/5bb397d345851574f7f53d31/23-CONTROL-DE-LA-CALIDAD-DE-LOS-MEDICAMENTOS-VOL-I.pdf)

- García, C., Iraizoz, A., y Martínez, V. (2010). Estudio de estabilidad de tabletas de risperidona 3 mg. *Estudio de estabilidad de tabletas de risperidona 3 mg*, 44(2), 1–9. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152010000200008#:~:text=Los%20resultados%20del%20estudio%20de%20frasco%20en%20uso%20de%20las,tratamiento%2C%20cuando%20se%20almacena%20a](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152010000200008#:~:text=Los%20resultados%20del%20estudio%20de%20frasco%20en%20uso%20de%20las,tratamiento%2C%20cuando%20se%20almacena%20a)
- García, R. (2018). Instrumentos que revolucionaron la química: la historia del espectrofotómetro. *Instrumentos que revolucionaron la química: la historia del espectrofotómetro*, 1–4. [https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/87008/CONICET\\_Digital\\_Nro.14279992-2fa1-48b5-93d6-7674ea150cf9\\_A.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/87008/CONICET_Digital_Nro.14279992-2fa1-48b5-93d6-7674ea150cf9_A.pdf?sequence=2&isAllowed=y)
- Godínez, R., & Aceves, P. (2014). El surgimiento de la industria farmacéutica en México (1917–1940). *El surgimiento de la industria farmacéutica en México (1917–1940)*, 45(2), 55–68. [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-01952014000200007](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952014000200007)
- González, A., Dada, H., Trejo, R., Páramo, L., Solórzano, O. (2010). Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso Humano. Verificación de la calidad: Reglamento Técnico Centroamericano. (RTCA 11.01.04:10)
- González, O., Martínez, L., Canal, L., Turner, L., & Vázquez, E. (2011). Estabilidad del producto farmacéutico Compvit-B® inyectable. *Estabilidad del producto farmacéutico Compvit-B® inyectable*, 1–10. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=33814#:~:text=Compvit%2DB%C2%AE%20es%20un,5%20000%20%CE%BCg%20de%20B12.&text=Los%20estudios%20de%20estabilidad%20realizados,formulaci%C3%B3n%20reconstituida%20por%2072%20h>.
- Hernández, A. (2014). Farmacología general. Una guía de estudio. McGraw-Hill Education.

- Huerta, O. (2018). Modo de acción de los desinfectantes. Engormix. <https://www.engormix.com/porcicultura/articulos/modo-accion-desinfectantes-t42398.htm>
- Hurd, D. (2020). *The Difference Between Prospective, Concurrent and Retrospective Validation*. Learnaboutgmp: Accredited Online Life Science Training Courses. <https://learnaboutgmp.com/good-validation-practices/the-difference-between-prospective-concurrent-and-retrospective-validation>
- Invima. (2019). GUÍA VALIDACIÓN DE PROCESOS. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. <http://qualitycompliance.com.br/wp-content/uploads/2019/03/Guia-Valida%C3%A7%C3%A3o-de-processo-INVIMA-fev2019.pdf>
- Iñesta, A., & Oteo, L. (2011). La industria farmacéutica y la sostenibilidad de los sistemas de salud en países desarrollados y América Latina. *Ciência & Saúde Coletiva*, 16(6), 2713–2724. <https://doi.org/10.1590/s1413-81232011000600010>
- Jenck S.A. (s. f.). Compartimiento de Muestras Alternativo para UV-1200, UV Mini-1240/1280 y MultiSpec-1500. JENCK S.A. <https://store.jenck.com/shop/product/206-60184-07-compartimiento-de-muestras-alternativo-para-uv-1200-uv-mini-1240-1280-y-multispec-1500-919>
- Jisc. (2012). What is a record? <https://www.jisc.ac.uk/guides/records-management/what-is-a-record>
- Lao, J., Ruiz, S., Ortega, M., Ramírez, F. (2004). Estudio de Mercado – Costa Rica, Sector de Productos Farmacéuticos. Proexport, pp. 1-356.
- Malerba, F., & Orsenigo, L. (2015). The evolution of the pharmaceutical industry. *Business History*, 57(5), 664–687. <https://doi.org/10.1080/00076791.2014.975119>

- Mayerhöfer, T. G., Pahlow, S., & Popp, J. (2020). The Bouguer-Beer-Lambert Law: Shining Light on the Obscure. *ChemPhysChem*, 21(18), 2029–2046. <https://doi.org/10.1002/cphc.202000464>
- McDonnell, G., & Russell, A. (2001). Antiseptics and Disinfectants: Activity, Action, and Resistance. *American Society for Microbiology*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC88971/>
- McElroy, J. (2018). Writing Compliant IQ/OQ/PQ Protocols — Meeting FDA Expectations. *Pharmaceutical Online*. <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/writing-compliant-iq-oq-pq-protocols-meeting-fda-expectations-0001>
- Medina, R., Chávez, J., Ramírez, B., Rivera, L., & García, R. (2014). Estabilidad fisicoquímica de tres marcas genéricas de metformina en solución. *Estabilidad fisicoquímica de tres marcas genéricas de metformina en solución*, 35(2), 1–7. [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0186-23912014000200003](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-23912014000200003)
- Mesa, D y Rodríguez, A. (2019). Aporte a la certificación de las buenas prácticas de laboratorio mediante el mejoramiento de la gestión documental. Bogotá. (Tesis de Licenciatura) Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales, Colombia.
- Ministerio de Salud de Panamá. (2019). Decreto Ejecutivo N° 95 QUE REGLAMENTA LA LEY 1 DE 10 DE ENERO DE 2001, SOBRE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA.
- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (2014). Dirección general de regulación, vigilancia y control de la salud a través del departamento de regulación y control de productos farmacéuticos y afines.
- Ministerio de Salud. (2002). *GUIA DE VALIDACIÓN DE METODOS ANALITICOS*. <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos/tramites/registro-de-productos-de-interes-sanitario/medicamentos-1/documentos-de-interes-3/guias-de-registro-medicamentos/2472-guia-de-validacion-de-metodos-analiticos/file>

- Montenegro, C. (2012). Calificación del Espectrofotómetro UV-VIS y el pH-metro en el laboratorio de control de calidad de la empresa “BAGO”. (Tesis de licenciatura). Universidad Mayor de San Andrés, Bolivia.
- Moreno, A., Zaragosa, F., & Porras, A. (2010). Tratado de Medicina Farmacéutica. Madrid: Editorial Panamericana.
- Nathan, W., & Mendoza, A. (2020). Design Review/Design Qualification. ISPE | International Society for Pharmaceutical Engineering. <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/ispeak/design-reviewdesign-qualification>
- Núñez, A. (2013). Propuesta de implementación de buenas prácticas de Manufactura en el área de producción de sólidos de la planta Piloto de tecnología farmacéutica de la facultad de ciencias Químicas. [Tesis título profesional]. Universidad Central del Ecuador, Ecuador. <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/2166/1/T-UCE-0008-27.pdf>
- OMS. (2009). Directrices para las pruebas de estabilidad de productos farmacéuticos que contienen sustancias medicamentosas bien establecidas en formas farmacéuticas corrientes. Organización Mundial de la Salud.
- Organización Panamericana de la Salud. (2010). Control de calidad. Pan American Health Organization / World Health Organization. [https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=7931:2013-control-calidad&Itemid=39747&lang=es](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=7931:2013-control-calidad&Itemid=39747&lang=es)
- Pérez, E., Rojas, A. (2016). Validación de un método para cuantificación de acetaminofén en tabletas de 500 mg por espectrofotometría ultravioleta para la prueba de uniformidad de contenido: Revista UCR, 17(35), 1-15.
- Perez, G., & Hernandez, H. (2004). Introduccion Al Analisis Instrumental (Spanish Edition). Ariel Publications.

- Pharmaapproach. (2020). Understanding Pharmaceutical Liquid Dosage Forms. Pharmapproach.Com. <https://www.pharmaapproach.com/understanding-pharmaceutical-liquid-dosage-forms/>
- PROCOMER. (2006). Estudio de oferta y demanda del sector farmacéutico en Costa Rica. pp. 1-70.
- Proexport Colombia. (2004). *Estudio de Mercado – Costa Rica Sector de Productos Farmacéuticos*. <https://bitacorafarmaceutica.files.wordpress.com/2008/08/la-industria-farmaceutica-en-costa-rica.pdf>
- QbD. (2021). Calificación de Diseño. Quality By Design. <https://www.qbd.lat/califiacion-de-disenio/?v=42983b05e2f2>
- Ramírez, M., Castineira, M., & Nieto, O. (2009). Desarrollo de un método y su validación para la determinación de melatonina en tabletas. *Desarrollo de un método y su validación para la determinación de melatonina en tabletas*, 1–4. <http://www.scielo.org.mx/pdf/sv/v22n3/v22n3a7.pdf>
- Red PARF. (2013). Red Panamericana de Laboratorios Oficiales de Control de Medicamentos. <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/red-panamericana-armonizacion-regulacion-farmaceutica-Antecedentes.pdf>
- Reglamento para el registro, clasificación, importación y control de equipo y material biomédico N° 34482-S. (2008). Importación y control de equipo y material biomédico.
- Rodríguez, A. (2006). La desinfección-antisepsia y esterilización en instituciones de salud. Atención primaria. *Revista Cubana de Medicina General Integral*. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252006000200005](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252006000200005)
- Ruiz, M., Cuevas, M., Mayora, Y., Rosa, J., Arguello, A. (2006). Productos farmacéuticos. Validación de métodos analíticos para la evaluación de la calidad de los medicamentos:

Reglamento Técnico Centroamericano. (RTCA 11.03.39:06).  
[http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm\\_texto\\_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=59896&nValor3=75461&strTipM=TC](http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=59896&nValor3=75461&strTipM=TC)

Rutala, W. A., & Weber, D. J. (2015). Disinfection, Sterilization, and Control of Hospital Waste. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 3294–3309.e4. <https://doi.org/10.1016/b978-1-4557-4801-3.00301-5>

Ryan, K., Anmad, N., Alspaugh, J., Lawrence, Q., Lagunoff, M., Pottinger, P., Barth, L., Reller, M., Sterling, C., & Weissman, S. (2018). *Sherris Microbiología médica*. McGraw-Hill Education.  
<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3057&ionid=255427713>

Salazar, A., Cruz, E., Lloveras, J., & Urriolagoitia, G. M. (2015). Proceder de la innovación en la industria farmacéutica. El caso de España. *Revista Colombiana de Biotecnología*, 17(1), 131–142. <https://doi.org/10.15446/rev.colomb.biote.v17n1.50691>

Saldaña, L., & Sáenz, E. (2005). ANTISÉPTICOS Y DESINFECTANTES. *ANTISÉPTICOS Y DESINFECTANTES*, 15(2), 1–22.  
[https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v15\\_n2/pdf/a02.pdf](https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v15_n2/pdf/a02.pdf)

Sanabria, N. (2011). Universidad Autónoma del Caribe. Investigación y desarrollo (I+D) en la productividad\*, 9(1). <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/3797753.pdf>

Sánchez, A., Gutiérrez, M., Calderón, S., Durán, M. (2019). Estudio del mercado privado de medicamentos a nivel detallista en Costa Rica. Dirección de Investigaciones Económicas y de Mercados, 1-87.

Schuhmacher, A., Germann, P., Trill, H., & Gassmann, O. (2013). Models for open innovation in the pharmaceutical industry. *Drug Discovery Today*, 18(23–24), 1133–1137.  
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.07.013>

- Sehmi, S., Allan, E., MacRobert, A., & Parkin, I. (2016). The bactericidal activity of glutaraldehyde-impregnated polyurethane. *MicrobiologyOpen*, 5(5), 891–897. <https://doi.org/10.1002/mbo3.378>
- Shimadzu Corporation. (2006). *Shimadzu UV visible spectrophotometer UVmini-1240 instruction manual*. Shimadzu Corporation. [http://www.phywe.fr/index.php/fuseaction/download/lrn\\_file/bedanl.pdf/35655.93/e/3565593e.pdf](http://www.phywe.fr/index.php/fuseaction/download/lrn_file/bedanl.pdf/35655.93/e/3565593e.pdf)
- Singh, R. (2018). Top 10 Regulatory Challenges in the Healthcare Environment. Navex Global. <https://www.navexglobal.com/blog/article/top-10-regulatory-challenges-in-the-healthcare-environment/>
- Skoog, D., West, D., Holler, J., & Crouch, S. (2014). *Fundamentos de química analítica* (9.a ed.). Cengage Learning.
- Taverniers, I., Van Bockstaele, E., & De Loose, M. (2010). Analytical Method Validation and Quality Assurance. *Pharmaceutical Sciences Encyclopedia*. Published. <https://doi.org/10.1002/9780470571224.pse396>
- Todde, S., Peitl, P., Elsinga, P., Kozirowski, J., Ferrari, V., Ocak, E., Hjelstuen, O., Patt, M., Mindt, T., & Behe, M. (2017). Guidance on validation and qualification of processes and operations involving radiopharmaceuticals. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*, 2(1). <https://doi.org/10.1186/s41181-017-0025-9>
- USP43-NF38. (2020a). <857> Ultraviolet-Visible Spectroscopy. United States Pharmacopeia, 7166. [https://doi.org/10.31003/uspnf\\_m3209\\_03\\_01](https://doi.org/10.31003/uspnf_m3209_03_01)
- USP43-NF38. (2020b). <1058> Analytical Instrument Qualification. United States Pharmacopeia, 7522. [https://doi.org/10.31003/uspnf\\_m1124\\_01\\_01](https://doi.org/10.31003/uspnf_m1124_01_01)
- USP43-NF38. (2020c). <1151> Pharmaceutical Dosage Forms. United States Pharmacopeia, 7929. [https://doi.org/10.31003/uspnf\\_m99860\\_08\\_01](https://doi.org/10.31003/uspnf_m99860_08_01)

- USP43-NF38. (2020d). (1191) Stability Considerations in Dispensing Practice. United States Pharmacopeia, 8044. [https://doi.org/10.31003/uspnf\\_m99910\\_03\\_01](https://doi.org/10.31003/uspnf_m99910_03_01)
- USP43-NF38. (2020e). (1225) Validation of Compendial Procedures. United States Pharmacopeia, 8166. [https://doi.org/10.31003/uspnf\\_m99945\\_04\\_01](https://doi.org/10.31003/uspnf_m99945_04_01)
- Vargas, L. (2013). Creación y validación de un método analítico para la determinación de Parabenos en la crema infantil 1540040. (Tesis de licenciatura). Universidad Internacional de las Américas, Costa Rica.
- Varntanian, S. (2018). The role of R & D in the modern pharmaceutical industry-challenges and benefits. *The role of R & D in the modern pharmaceutical industry-challenges and benefits*, 1–12.  
[https://www.researchgate.net/publication/331844283\\_The\\_role\\_of\\_R\\_D\\_in\\_the\\_modern\\_pharmaceutical\\_industry-challenges\\_and\\_benefits](https://www.researchgate.net/publication/331844283_The_role_of_R_D_in_the_modern_pharmaceutical_industry-challenges_and_benefits)
- Vázquez, A. (2008). Validación de Métodos Analíticos. <https://tesis.ipn.mx/bitstream/handle/123456789/14634/aydedvazquezmoreno.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Vidal, L., & Vargas, C. (2014). Medición de la absorbancia óptica de soluciones acuosas mediante la instrumentación virtual y el control. *Scientia et Technica*, 19(1), 1–5.  
<https://doi.org/10.22517/23447214.8897>
- Vinagre, J. (2007). CALIDAD DE METODOS ANALITICOS. FAO.  
<https://www.fao.org/3/ah833s/Ah833s15.htm>
- Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, Sajed T, Johnson D, Li C, Sayeeda Z, Assempour N, Iynkkaran I, Liu Y, Maciejewski A, Gale N, Wilson A, Chin L, Cummings R, Le D, Pon A, Knox C, Wilson M. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res.* 2017 Nov 8. doi: 10.1093/nar/gkx1037

World Health Organization. (2004). Laboratory Biosafety Manual (3rd ed.). World Health Organization.

World Health Organization. (2011). WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. World Health Organization. [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/GMPPharmaceuticalProductsMainPrinciplesTRS961Annex3.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GMPPharmaceuticalProductsMainPrinciplesTRS961Annex3.pdf)

Zeledón, P. (2020). Desarrollo y validación de un método analítico para la determinación cuantitativa de pseudoefedrina clorhidrato 120 mg y cetirizina clorhidrato 5 mg en un producto de una industria farmacéutica nacional en el periodo de Mayo a Agosto del 2020. (Tesis de licenciatura). Universidad Internacional de las Américas, Costa Rica.