

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

CARRERA DE FARMACIA

Desarrollo y validación de un método analítico para la evaluación de la uniformidad de contenido y el ensayo de disolución de tabletas de warfarina que se comercializan a nivel nacional, en el Laboratorio de química de la Universidad Internacional de las Américas, durante el II cuatrimestre del 2022.

MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA

NOMBRE DEL ESTUDIANTE

Gerald Badilla Estrella

TUTOR: Brayan Murillo Castillo

**SAN JOSÉ
Febrero, 2022**

Resumen.

En el presente trabajo se aplicará el conocimiento de cursos en donde la importancia básica es obtener datos de calidad, que evidencie una metodología controlada con el fin de determinar la calidad de un medicamento y si posee los parámetros, para ser acto para el consumo humano.

Se pretende validar un método analítico por medio del espectrofotómetro ultravioleta visible como instrumento analítico, tomando como base los parámetros determinados por la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP), donde se determinará la precisión, precisión intermedia y repetibilidad como parámetros de valides del método.

La importancia fundamental del trabajo es el procedimiento para la validación y la importancia que esto tiene para la investigación y el análisis de un medicamento que pregonan una calidad la cual se puede determinar por medio de los métodos analíticos, con el fin de asegurar que la persona que toma el medicamento que se distribuye a nivel nacional cuenta con la calidad que los reglamentos internacionales exigen.

Se tomo como medio de referencia el medicamento Warfarina 5 mg que se comercializa en el mercado nacional, el cual se sometió a diferentes pruebas determinada por la USP como el ensayo de disolución, potencia del medicamento y uniformidad. Todo esto aplicado en un trabajo de investigación fundamentalmente cuantitativo, con un paradigma positivista.

Agradecimientos

Primero que todo agradecerle a Dios la oportunidad de presentar este trabajo, a las personas que hicieron esto posible y confiaron en las propuestas dadas y me apoyaron en el proceso, a mis padres que son los que me impulsan a seguir adelante y ser mejor ser humano, a mi tutor Brayan Murillo Castillo porque a pesar de no conocerme confió en mí y me dio la oportunidad, y siempre estar disponible cuando nadie más lo estaba, gran profesor y tutor, a la vida por permitirme seguir adelante y seguir aprendiendo de mis errores.

Dedicatoria

Este logro se lo dedico a la familia que me da dado grandes valores, a mis padres que siempre han logrado que exprese mi mejor versión, a mi tío Jorge Badilla Delgado, que siempre confió en mí, vio cosas que nadie las hubiera visto y me motivo a seguir adelante, a mis amistades que no son muchas pero que marcan la diferencia y siempre están en las buenas o en las malas, aunque no lo sepan todos me dan fuerzas para ser mejor y por ultimo a Leydi Bustamante, que lo que tengo de conocerla siempre ha confiado en mí y ha hecho de mi persona más sincera y mejor ser humano, nada de esto no hubiese sido posible si no es por ustedes.

CONTENIDO

Capítulo I	7
Introducción	8
Planteamiento del problema	10
Objetivo general	11
Objetivos específicos	12
Justificación	13
Antecedentes	15
Capítulo II	19
Medicamento	20
Uso farmacoterapéutico	22
Almacenamiento	26
Comercialización	36
Economía	41
Regulación	43
Farmacia Industrial	50
Química Analítica	56
Método de validación	58
Instrumentalización	64
Control de calidad	74
Capítulo III	78
Diseño del análisis	85
Procedimiento	86
Capítulo IV	98
Resultados	99
Capítulo V	110
Conclusiones y recomendaciones	111
Capítulo VI	113
Referencia bibliográfica	114

Capítulo VII	121
Anexos	122

Capítulo I

1.1 Introducción

La importancia de este trabajo se basa en la actualización de procesos para la validación de un método analítico en donde se determinará si cuenta con diferentes características que establezca su calidad y cuál es la importancia de estos análisis en las personas, una parte fundamental es conocer la definición de lo que se analizara.

“Se define fármaco o medicamento a toda aquella sustancia que, al introducirla en el organismo, puede modificar una o más funciones de éste. Para que esto suceda, esta sustancia activa con determinada actividad intrínseca, debe lograr llegar a su sitio de acción en el organismo”¹.

Con respecto a la necesidad de la población en general es importante para un profesional en salud el grado de confianza para el despacho o el uso en un tratamiento medicamentoso, ya que esto determina la calidad de vida del paciente o de la persona con el padecimiento, los parámetros analíticos son medios que nos indican qué tan bien trabajan los fármacos en qué medio o qué los afecta, todo esto incrementa la confianza del profesional de salud y la de los pacientes. Ya que indican la calidad, eficacia y seguridad con la que cuenta los medicamentos dando satisfacción en su escogencia, pero al mismo tiempo de debe tener precaución con los medicamentos de un estrecho margen terapéutico, ya que una pequeña modificación puede ser útil o letal dentro de su función y puede indisponer a su uso o disminuye a la adherencia terapéutica acarreándole al paciente la posibilidad de las reacciones adversas o la muerte.

Dando así la importancia de asegurar la calidad, eficacia y seguridad del medicamento, no solo a nivel nacional, sino a nivel mundial procurando una calidad de vida mejor para las personas tratadas, con medicamentos que cumplan con las especificaciones que determinen su calidad y actos para el consumo humano.

La calidad del medicamento no depende únicamente de la presencia del principio activo en la forma farmacéutica, sino que depende de la forma de liberación, así como también de la forma de absorción del principio activo; siendo entonces muy importante la validación, ya que con este procedimiento se puede determinar qué tan buena manufactura le han desarrollado, esto con el fin de verificar la calidad del medicamento, con estos datos se

determina qué tan viables es un medicamento para el consumo humano y si tiene capacidad para eliminar síntomas o ayudar en padecimientos crónicos y, hasta, la cura de enfermedades.

1.2 Planteamiento del problema

Qué tan importante es establecer un método para determinar la calidad, seguridad y eficacia de un medicamento, así se considera qué tan viable es el uso del medicamento o si el medicamento es adecuado para el consumo humano. Todo esto se determina por medio de un análisis el cual le da viabilidad a la investigación presente, además del punto tratado ¿qué tan importante es el análisis?, también surgen preguntas como por ejemplo el almacenamiento en las condiciones deseables para su mantenimiento y no tener ninguna modificación físico química que pueda dar alteraciones en su uso. Con el fin de dar un producto de calidad, seguridad y eficacia, no solo por nombrar el limitante dinero, que evita que los pacientes no puedan acceder a fármacos de calidad, sino que ante todo lo citado es importante validar métodos para asegurar la calidad de los productos farmacéuticos que se consumen y comercializan en el país.

1.2.1 Objetivos

1.2.1 Objetivo general

- Desarrollar un método analítico para la evaluación de la uniformidad de contenido y el ensayo de disolución de tabletas de warfarina que se comercializan a nivel nacional, en el laboratorio de química de la Universidad Internacional de las Américas, durante el II cuatrimestre del 2022.

1.2.2 Objetivos específicos

1. Optimizar las condiciones de operación del espectrofotómetro de ultravioleta y el disolutor para la determinación de warfarina.
2. Validar la metodología para la determinación de warfarina por medio de los siguientes parámetros estadísticos: especificidad, límite de cuantificación y de detección, precisión, linealidad y exactitud.
3. Establecer la metodología y los criterios estadísticos estandarizados para el análisis de los datos experimentales de los estudios de uniformidad de unidades de dosificación.
4. Establecer la metodología y los criterios estadísticos estandarizados para el análisis de los datos experimentales del ensayo de disolución de las tabletas de warfarina.

1.3 Justificación

En Costa Rica es importante tener métodos de validación *in vitro*, ya que no se poseen los medios para realizarlos *in vivo*, esto con el fin de proveer medicamentos de calidad a las personas buscando el fin común en la medicación que es una mejor calidad de vida, ya sea para medio de diagnóstico, tratamiento o cura de una enfermedad.

En el presente trabajo provee un sistema para el análisis de un medicamento muy utilizado en patologías complejas, debido a que una dosificación errónea le puede costar la vida al paciente; esto ocurre cuando se utilizan medicamentos que tienen un rango terapéutico pequeño.

Este dato incrementa más la necesidad de los métodos de validación, considerando que estos métodos justifican la calidad de un fármaco y garantizan al profesional de la salud una buena recomendación o elección necesaria para el paciente, ya que el profesional tendría un argumento cuantitativo que lo respalde en la elección, dando así productos de calidad que son científicamente comprobados, los cuales tienen la misma cantidad del principio activo necesario o etiquetado.

Los anticoagulantes orales necesitan una estricta farmacovigilancia, esto debido a que tiene un estrecho techo terapéutico o un margen de dosis muy pequeño, por lo tanto, al prescribir y monitorizar la utilización de estos medicamentos se crean pautas y guías, las cuales recomiendan y advierten el uso de una terapia farmacológica, ofreciendo al personal de la salud medios para una utilización adecuada².

En este estudio los principales beneficiados son los asegurados y pacientes con un límite económico. Si bien es cierto la warfarina tiene muchos inconvenientes como el rango terapéutico pequeño y una gran cantidad de interacciones, sin embargo, se convierte viable

en un comercio cambiante, aun con la aparición de nuevas moléculas, debido al costo de adquisición accesible y que funciona con gran desempeño.

Desde el uso de los antagonistas de la vitamina K (AVK) han sido el tratamiento de elección de anticoagulantes orales en varias patologías, siendo la Warfarina (inhibidor de la síntesis de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K), el medicamento desarrollado con mayor importancia clínica desde su descubrimiento e implementación en la terapéutica, después de los nuevos anticoagulantes orales, los cuales tienen como función inhibir factores en la cascada de coagulación como el factor Xa (rivaroxabán) o IIa (trombina; dabigatran) el panorama ha cambiado².

La finalidad de este trabajo es brindar un apoyo a la población y al profesional de la salud en un tratamiento con medicamento de calidad o que contenga la cantidad del principio activo que indica el etiquetado.

1.4 Antecedentes

Como indican Sánchez F, Cárdenas A, mercado J, Domínguez G, Gomes H³ los efectos secundarios y la necesidad de mantener una vigilancia de calidad farmacéutica de los preparados que se encuentran en nuestro país por el uso deproporcionado, recientemente la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) emitió un reporte de evidencia de resultados no conformes para algunos productos farmacéuticos nacionales que tienen warfarina como principio activo. Es rol fundamental del profesional químico farmacéutico y de las entidades relacionadas, con el aseguramiento de la calidad de los medicamentos, garantizar y gestionar los sistemas de farmacovigilancia a nivel local y nacional, con el fin de mejorar aspectos que permitan optimizar y mantener la farmacoterapia en los pacientes.

Se denota la necesidad de parámetros que determinen la calidad y cantidad de producto prescrito, así también se podría analizar medicamentos que presentan una manipulación o almacenamiento inadecuado, ya que estos aspectos pueden modificar características físico químicas que alterarían la función farmacológica, que acarrearía problemas en el tratamiento de los pacientes. La importancia de un medicamento competitivo es que posee calidad y que tiene toda la capacidad para ser intercambiable y cumplir con las expectativas del prescriptor y con las necesidades del paciente, todos estos aspectos se pueden determinar por medios de parámetros analíticos, aquí es donde entra la importancia de un método y su respectiva validación, para determinar qué tan factible o bien fabricado está un medicamento y si cumple, o no, con las especificaciones establecidas para el consumo humano.

Por parte de Berrio M, Trujillo M, Margarita B, Barboza H⁴. A posibilidad de utilizar fármacos cumarínicos como la warfarina sódica, administrados por vía peroral, ha brindado tanto a los médicos como a los pacientes, una terapia eficaz como anticoagulante; sin embargo, este fármaco presenta una alta incidencia de efectos adversos, entre los cuales el sangrado es el más común y peligroso, llegando a ser fatal. El estrecho margen terapéutico del fármaco, la gran variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento, así como sus

numerosas interacciones farmacológicas, hacen de la warfarina un fármaco difícil de manejar. La importancia de una monitorización de un paciente que se está tratando con medicamentos que tienen un estrecho margen terapéutico, esto quiere decir que la dosis usual o de acción terapéutica se encuentra muy cercana al margen subterapéutico y al margen máximo del terapéutico, mostrando problemas al utilizar el medicamento sin ser determinado por un profesional en la salud y su seguimiento dando lugar a una dosis errónea, tóxica o se da una dosis subterapéutica dando reacciones adversas, o aun peor la muerte.

Castelhanos R, Ismael M, Segura L, Ojeda M, Alfonso M⁵ mencionan que la warfarina es el anticoagulante oral más usado en todo el mundo para la profilaxis de las complicaciones tromboembólicas que acompañan a diversas enfermedades cardiovasculares; la resistencia a este fármaco se convierte en un verdadero problema de salud para los pacientes que lo necesitan.

Asimismo, Castelhanos R, Ismael M, Segura L, Ojeda M, Alfonso M⁵. refiere que los pacientes tratados con este fármaco se monitorizan con el tiempo de protrombina, expresado como el International Normalized Ratio (INR), el que mide la actividad de los mencionados factores de coagulación, dependientes de la V_k. Actualmente existe consenso acerca de que el INR entre dos y tres, presenta la mejor relación de seguridad/eficacia para la mayoría de las indicaciones clínicas aprobadas con warfarina (fibrilación auricular, accidente cerebrovascular recurrente, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, cardiomiopatía, enfermedad coronaria).

La determinación del INR es un factor importante dentro de la terapéutica anticoagulante, debido a que indica cómo el medicamento está regulando el factor de regulación, en este caso la vitamina K, además determina si el paciente tiene alguna resistencia al tratamiento y verificar el posible problema.

Sierra R, Elias K, Capdevila J⁹. Comentan la prevención de las complicaciones tromboembólicas en pacientes con riesgo es una problemática en la práctica médica. Las heparinas y los antagonistas de la vitamina K, entre los que se encuentra la warfarina sódica,

han sido durante décadas los anticoagulantes más usados en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad tromboembólica. El hecho de que estos tratamientos hayan sido eficaces en la modificación del proceso de la coagulación, no significa que no tengan limitantes.

Como lo indica Castelhanos R, Ismael M, Segura L, Ojeda M, Alfonso M⁵. Muchos factores afectan la respuesta a la warfarina, hace que sea una terapia difícil que amerita gran colaboración por parte del paciente, quien debe recibir adecuada educación del equipo de salud. Estos factores pueden ser: fisiológicos, patológicos o medicamentosos, los que pueden aumentar o disminuir la respuesta anticoagulante a la warfarina. No se debe pasar por alto otro factor importante como es el equipo de salud (laboratoristas-médicos) encargados de guiar el control del paciente.

PALOMINO J¹⁰. basado en la ley N°. 29459 (Ley de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios), comenta que es importante cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), para poder asegurar la calidad de los medicamentos y la seguridad del paciente.

También se denota la importancia que juega el método analítico en el estudio de las formas farmacéuticas, para la comparación con el medicamento de referencia en un análisis comparativo. Como lo indica Contreras J, Jardines Y, Fonseca M, Águila B⁶. Al mencionar cualquier método analítico que se desarrolle debe validarse, es decir, se debe confirmar y documentar que los resultados por él producidos son confiables. En relación con los productos farmacéuticos, los métodos codificados en la USP1 (Farmacopea de los Estados Unidos de América) se consideran válidos y el único requerimiento es el cumplimiento de la prueba de adecuación indicada en cada monografía. Diferencias entre distintas formas farmacéuticas, tipo y calidad de las materias primas empleadas por cada fabricante, hacen necesario validar la metodología para cada producto en particular.

Rayo K, Rivera T⁷. Citan que en la industria farmacéutica las normas rigen la elaboración de los medicamentos y tienen el propósito de regular todas las etapas de la vida útil de los

mismo, es decir, desde su desarrollo, fabricación y como producto terminado, con el objetivo de obtener medicamentos con altos estándares de calidad.

Por otra parte, Cabrera M, Giron R⁸. Confirman que los parámetros de desempeño son estadísticamente aquellas características de la validación que necesitan ser evaluadas, para demostrar que un método es adecuado para la aplicación que se necesite y corresponde a la siguiente lista: precisión del sistema, linealidad del sistema, repetibilidad, precisión del método o precisión intermedia, especificidad, exactitud, estabilidad analítica de la muestra, límite de detención, límite de cuantificación, linealidad del método, tolerancia y robustez.

Capítulo II

Medicamento

Según Flores¹¹, se atiende a la terminología oficiosa de la legislación española, fármaco o sustancia medicinal es toda materia, cualquiera que sea su origen, a la que se le atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento; es decir, un fármaco es el principio activo del medicamento.

Un medicamento es una sustancia medicinal y sus derivaciones que se utilizan en personas o animales, que produzcan una propiedad, ya sea para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades, o que produzca modificaciones fisiológicas, para denotarlo en una forma resumida un medicamento es un principio activo o combinación de ellos formulado por técnicas farmacéuticas para su uso¹¹.

Dentro de la especificidad farmacéutica se determina que el medicamento de formación y composición definida, con una forma farmacéutica y medio de dosificación determinada, con una preparación para el uso medicinal para su distribución al público¹¹.

La salud se ha ido consolidando como de los factores de la sociedad de la salud pública, siendo una prioridad social y política, el medicamento es un método fundamental para mantener o mejorar la salud pública¹².

El medicamento, posee y ejerce un poder económico determinante que lo introduce al mundo del mercadeo. Las empresas farmacéuticas de la parte occidental son centros de poder científico e innovador, los ha vuelto indispensables para el desarrollo sanitario de la humanidad¹¹.

El conocimiento de las propiedades y el desempeño de los materiales farmacéuticos es un punto clave en la manufactura para la obtención de productos seguros y efectivos, el desempeño que se necesita en los medicamentos se encuentran dividido en niveles de importancia, el primero se encuentran las propiedades de los materiales y productos como la solubilidad, la velocidad de disolución, y la biodisponibilidad, el segundo se encuentran los

parámetros como la estabilidad y el tercero estaría las propiedades mecánicas de las formas farmacéuticas³².

Tomando en cuenta las propiedades de los excipientes y de los principios activos serán evaluados en cada uno de los siguientes niveles, teniendo en cuenta que el nivel de partículas individuales se evaluaría entre otros, la solubilidad, la velocidad de disolución, el polimorfismo y la cristalinidad; el polvo se evaluaría de acuerdo con el flujo de polvo y la capacidad de procesarse en forma de una tableta, el otro nivel que se tomaría en consideración es el de forma farmacéutica que con lleva a los efectos de las características de cristalinidad de los excipientes, sobre la disolución y la resistencia a la ruptura de las tabletas³².

Aunque el tamaño y la morfología de las partículas individuales, entre otras de sus propiedades, se puede tomar como indicativo de su funcionalidad física de los polvos, considerando que solo el efecto de las partículas es el que puede definir realmente el procesamiento y la manipulación del polvo³².

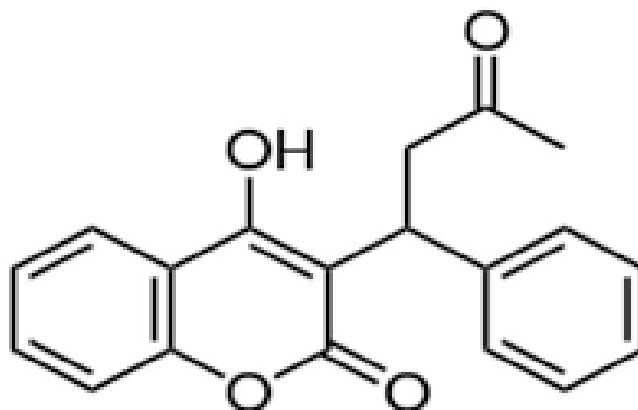
Las propiedades de los polvos se encuentran catalogadas en diferentes índices: dureza de las tabletas, muestra la capacidad de una tableta pueda soportar sin daño las diferentes manipulaciones no afectando su integridad física; compresibilidad es la capacidad de compresión de los polvos y está relacionado con el peso; el índice de adhesión indica la capacidad para adherirse a las paredes donde se vierte; velocidad de flujo es la capacidad de medir el flujo de un polvo a través de un recipiente y se podría relacionar con la capacidad de las tabletas al laminarse y variar el peso³².

Uso farmacoterapéutico de la warfarina

La warfarina fue registrada para uso como veneno para rata por primera vez en Estados Unidos en 1948 y debido a que en 1951 un soldado norteamericano intentó suicidarse sin éxito, se comenzó con los estudios y se determinó su acción como anticoagulante⁵.

El fármaco denominado warfarina utilizada para el tratamiento de patologías desde 1960, es un derivado sintético del producto natural extraído denominado cumarina que inhibe de forma competitiva la vitamina K¹⁴.

Figura V. Estructura química de la warfarina.

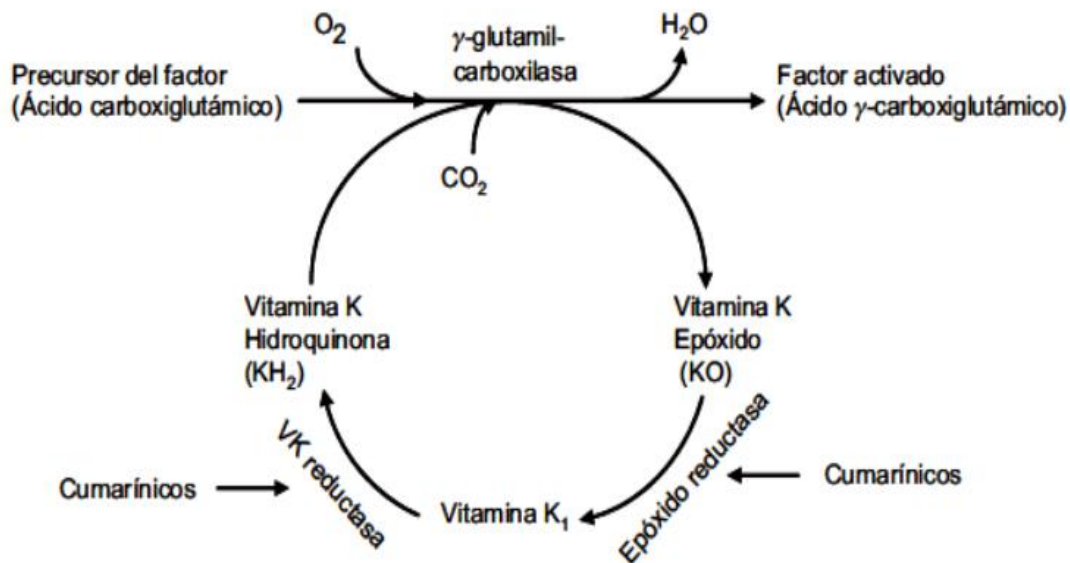


Fuente: tomado de la Revista científica Elsevier, anticoagulantes clásicos pág1.

Dentro del mecanismo de acción la warfarina actúa directamente en el hepatocito inhibiendo la activación de la vitamina K e inhibiendo las carboxilaciones necesarias para activar los factores de vitamina k dependientes de esas carboxilaciones (factores II, VII, IX, X) en la porción N terminal, formando productos inactivos incapaces de modificarse en presencia del calcio y además interfiere con la propiedad biológica de los anticoagulantes naturales las

proteínas C S, otorgándoles propiedades procoagulantes durante un lapso que se encuentra entre 36 y 48 horas después de haber administrado la primera dosis¹².

Figura VI. Mecanismo de acción de la warfarina.



Fuente: tomado de la Revista Científica Scielo. Cincuenta años del uso clínico de la warfarina pág 2.

Hoy en día es el anticoagulante oral con mayor prescripción para la prevención y tratamiento en alteraciones tromboembólicas arteriales y venosas, pese a ser un medicamento con una alta incidencia de efectos no deseados; su reacción adversa más común es el sangrado y de no detectarse a tiempo puede llegar a ser fatal⁵.

Este medicamento presenta una alta absorción vía oral aproximadamente 90%, además tiene un pico de acción anticoagulante a los tres días de inicio del tratamiento, una vez que se dé aclaramiento de los factores procoagulante biológicamente activos, en especial la protrombina tomando en cuenta que su vida media es largas aproximadamente 72 horas, comparándola con el factor VII cuya actividad se inhibe alrededor de 7 horas, los rangos

terapéuticos del INR (índice internacional normalizado) se obtienen cuando el valor de la actividad de los factores es menor al el 30 %, por esta razón en paciente con problemas agudos en problemas trombóticos se les indica el uso concomitante con heparina para que los valores lleguen al nivel deseado¹⁴.

La variabilidad es la respuesta inicial INR a la warfarina, la cual ha sido objetivo de estudio documentándose que las mutaciones genéticas, inciden de una manera notoria en esto, indica que la farmacocinética del medicamento se ve modificada por la mutación en el gen que codifica la enzima hepática P4502C9 del citocromo responsable de la oxidación del enantiómero S-warfarina¹⁴.

El más estudiado es el de los alelos 2C9*2 o 2C9*3 asociado una imposibilidad de metabolizar la S-warfarina pudiéndose obtener una o más combinaciones de este polimorfismo, otro dato importantes en la determinación genética son las mutaciones en el gen que codifica las isoformas del epóxido reductasa de a vitamina K (VKOR), situado en el brazo corto del cromosoma 16, específicamente en el halotipo A/A, que se encarga en la producción de enzimas con diferentes sensibilidades a la inhibición de la warfarina, explicando la resistencia hereditaria observada en grupos de familiares y en diferentes grupos étnicos, considerando las diferencia en dosis de inicio y de mantenimiento¹⁴.

Estas mutaciones son las que se han relacionado con los valores más elevados del INR durante la primera semana de tratamiento, lo que incrementa el peligro de un sangrado para estos individuos, cabe mencionar que está reportado un polimorfismo para el factor IX, lo que con lleva a una reducción en su actividad y modifica la farmacodinamia de la warfarina, sin embargo aunque estén reportadas esta alteraciones genéticas no existe reporte que respalden que sea de gran impacto clínico estandarizar el tamizaje poblacional para detectar estas mutaciones¹⁴.

Dentro del tratamiento como dosis inicial hay una completa claridad sobre cuál debería de ser la dosis inicial y tomando en cuenta las mutaciones genéticas que se vienen estudiando ampliamente como un determinante de la respuesta inicial en el tratamiento, no se recomienda tomarlo en cuenta para decidir la dosis de inicio, cuando se comparan dosis de inicio de 5 o 10 mg los resultados no han sido lo suficientemente estables para determinar la efectividad, por lo que se recomienda la individualización de la terapéutica, ya que las

complicaciones trombóticas pueden deberse a la heterogenicidad de las poblaciones que están en los estudios de modificaciones genéticas, por todo estos datos se debe tomar en cuenta los pacientes ancianos, desnutridos, polimedicados, con falla hepática o un déficit conocido de proteína C y S con un alto riesgo de sangrado se debe iniciar con dosis de 5 mg con modificaciones dependiendo el INR¹⁴.

La importancia de tener una buena terapéutica individualizada en estos pacientes se da por las complicaciones hemorrágicas, son variables en intensidad, siendo los sistemas gástrico y urinario, junto con el tejido blando, los sitios con una elevada incidencia de afección, aunque se tenga una estrecha relación del sangrado con la intensidad de la anticoagulación, múltiples factores del paciente entre ellos la presencia o no de comorbilidades han jugado un papel muy importante como determinantes en el riesgo de sangrado¹⁴.

La indicación de warfarina en la prevención de las complicaciones trombolíticas en diferentes entidades médicas y quirúrgicas han tenido un amplio estudio disminuyendo los eventos adversos que justifican su uso, por lo general los rangos de anticoagulación han sido muy bien estudiados y documentados, individualizándose para cada paciente y enfermedad a tratar, pero siempre buscando mantener el valor de INR que se ha demostrado que tiene una buena relación riesgo-beneficio para el paciente¹⁴.

Como se ha indicado el objetivo de anticoagulación se debe individualizar dependiendo de la enfermedad que se trata y con las características propias del paciente, ejerciendo siempre una valoración exhaustiva del riesgo de eventos adversos para cada caso; se han evaluado múltiples estrategias de anticoagulación en pacientes con tromboembolismo venoso, como regímenes de baja intensidad de anticoagulación definidos como rangos de INR de 1,5 a 2,0 que han tenido resultados efectivos en la disminución de recurrencia a largo plazo para fenómenos trombóticos, comparándolos con placebo, con una tasa de eventos de 2,6 por 100 pacientes/año y 7,2 por 100 pacientes al año respectivamente, una reducción del 76% al 81% en la recurrencia de trombosis a favor de la warfarina, al realizar una comparación de baja intensidad de anticoagulación (INR 1,5-2,0) con rangos usuales (definidos como un INR de 2,0-3,0) no se encontraron diferencias significativas en la tasa de sangrado mayor a 1,1 por cada 100 pacientes al año contra 0,9% por cada 100 pacientes al año, pero se demostró, que la obtención de un INR en rangos usuales es más efectiva para la prevención de fenómenos

tromboembólicos venosos, con tasa de recurrencia de 1,9 por cada 100 pacientes/año para rango bajo y de 0,7 por cada 100 pacientes/año para régimen usual¹⁴.

Los rangos que se mantienen como óptimos de anticoagulación (INR de 3,0- 4,0) no han mostrado eficacia superior para prevención de eventos trombóticos, pero han logrado establecer una relación con más presencia de eventos adversos en pacientes con reemplazos valvulares anticoagulados, la información disponible actual está a favor de rangos moderados de anticoagulación para casi todas las indicaciones de tratamiento con warfarina¹⁴.

Almacenamiento

La primera de las funciones que determinó la ley 16/1997 (de 25 de abril de Regulación de los servicios de oficinas de farmacia) fue que en farmacias se daba la adquisición, custodia y dispensación de los medicamentos y de productos sanitarios. Esta designación que dio origen a la ley 29/2006 de (26 de julio), sobre las garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, la cual encomienda en exclusiva junto a los servicios de farmacia de los hospitales y de estructuras la atención primaria del sistema nacional de salud¹⁵.

Los procesos en los que se desarrollan los aspectos relacionados con los que se da la adquisición, custodia y conservación de los medicamentos es de carácter autonómico, por lo que se determinan diferentes variaciones en los requisitos determinados en los establecimientos que se dan estos servicios, los requisitos están muy bien delimitados en la ley de ordenación y atención farmacéutica de la comunidad de Madrid¹⁵. Dentro de los requisitos se determina que las farmacias deben:

- Llevar un registro de temperatura diario.
- Comprobar que ha mantenido la cadena de frío cuando se recibe medicamentos termolábiles.
- Establecer un procedimiento para evitar la presencia de medicamentos caducados.

Dentro de la normativa de otras comunidades se denotan otros aspectos como la obligación de realizar la revisión de existencia o la toma de medición de temperatura del refrigerador, pero no determina los registros que deben realizarse¹⁵.

La logística del almacenamiento se encarga de controlar y mantener los procesos de requerimiento, recepción, almacenamiento, distribución y control de existencias; con el fin de garantizar que la manufactura de medicamentos sea de calidad. Dicho proceso dentro del almacén la llevara a cabo un profesional bioquímico-farmacéutico, químico farmacéutico o farmacéutico, que cuenta con la autoridad para diseñar, implementar y mantener un sistema que garantice el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Almacenamiento (BPA). La logística estará determinada de acuerdo con las políticas y necesidades de cada empresa respetando las normas nacionales e internacionales ya establecidas³³.

El encargado del almacén estará sujeto a cumplir con las funciones descritas en el manual de funciones y verificar que todo documento se cumpla a cabalidad, así como la actividad de almacenamiento de materias primas, la infraestructura del almacén responderá las necesidades de almacenamiento dependiendo del volumen que la industria necesita almacenar, a la racionalidad en el manejo y a los criterios de distribución de las materias primas; debe contar con estantes, tarimas, armarios o vitrinas que guardaran una distancia adecuada entre ellos y separados de la pared para facilitar el manejo y la limpieza de los ambientes del almacén³³.

La recepción de la materia prima se realiza bajo la verificación de la documentación que acredite las características de la materia prima requerida. Los muestreos, según corresponda, serán realizados únicamente por el personal de control de calidad, los registros de existencias (manuales o computarizados) se mantendrán de manera comprensiva, documentada y revisada periódicamente, las materias primas permanecerán en el área de cuarentena hasta su aprobación o rechazo por el departamento de control de calidad. Solo se despachará materia prima que cuente con la aprobación de control de calidad. Posteriormente se debe realizar el control de exigencias de acuerdo al nivel de rotación dentro del almacén³³.

Uno de los requerimientos el manejo de la materia prima es evitar el exceso de producto en una almacén o bodega, ni tener una cantidad debajo del límite del inventario, es un proceso que dependerá completamente del departamento de compras, el cual previamente coordinará

con gerencia general y directorio técnico para dar el visto bueno para realizar el pedido, los profesionales bioquímicos o químicos farmacéuticos, deberían aportar con su conocimiento, para poder determinar y seleccionar la mejor materia prima a adquirir, con respecto a las propiedades fisicoquímicas, estabilidad, compatibilidad, y no solamente tomar la decisión de la adquisición por el costo y tiempo de vencimiento que más le convenga a la empresa³³.

Con el fin de llevar este proceso se requiere una coordinación e integración de los proveedores, el cual se desarrollará de acuerdo con una planificación y previa programación cuando se reporte el saldo mínimo de materia prima en almacén, para que el proceso de requerimiento sea exitoso debe existir una estrecha relación de trabajo con los proveedores, los cuales deberán respetar los programas y las necesidades de la compañía con respecto a la cantidad, calidad y comunicación instantánea, deberá existir una coordinación directa entre el director técnico y el jefe de almacén, en la selección del proveedor, eso de acuerdo con las políticas y normas de la compañía³³.

Debe existir un compromiso de puntualidad con el programa de entrega acordado, en este proceso se deberá determinar la cantidad requerida por adquirir en el Departamento de Compras, donde se debe emplear un sistema que lleve un registro informático de datos de compras de materiales que refleje el comportamiento de estas de años anteriores o de los meses anteriores, este proceso permite una programación para las compras por un tiempo mayor a un año, además se debe considerar la implementación de un sistema informático en el área de almacén para que conlleven los datos necesarios con el departamento de compras, permitiéndole la revisión de los inventarios, donde se establezca el nivel mínimo de ellos, el requerimiento de la materia prima deberá recordarle a la compañía hacer un requerimiento oportuno, sin riesgo de llegar a cantidad cero en almacén, o disminución del capital de trabajo, ya que no se invertirá en existencias sin movimiento o movimiento esporádico, cumpliendo con el programa de fabricación y de llevar un control de existencias en conjunto³³.

Con el fin de dar inicio a todo lo citado se deberá realizar una solicitud de materia prima, en el que deberán considerar los siguientes puntos como: cantidad mínima en existencias, cantidad a pedir según movimiento de materia prima, estadísticas de compras anteriores, proveedor calificado, alguna eventualidad con la materia prima u observación de calidad³³.

Además, se debe considerar algunos aspectos en el requerimiento de materia prima no programada (licitaciones, proyectos, etc.), además de calcular la cantidad de materia prima requerida para la fabricación de cada producto requerido con base en el requerimiento emitido por la dirección técnica, será ejecutado cuando la materia prima existente en almacén no cubra la fabricación. Se lo realizará cuando se confirme la adjudicación; en otra instancia la materia prima nueva para la elaboración de lotes industriales de productos nuevos será requerida de acuerdo a las características definidas en la etapa de desarrollo del producto³³.

Dentro del control y manejo del almacén, se toman en cuenta cada uno de los aspectos de almacenamiento de materias primas dentro la industria farmacéutica debe de conllevar un amplio nivel de saneamiento e higiene, todos estos puntos deben de tomar en cuenta el personal, instalaciones, equipo e instrumentos, materiales y recipientes para el almacenamiento, productos de limpieza y desinfección, todo aquello que puede ser fuente de contaminación para la materia prima³³.

Dentro de la higiene personal y seguridad, el personal debe de ser capacitado previamente en las buenas prácticas de almacenamiento (BPA) y normas de seguridad, asegurando que debe conocer sus responsabilidades y lo que esto conlleva, además de las tareas según el manual de funciones de la compañía, también tendrá acceso a instrucciones, información y datos sobre el almacén³³.

El personal, antes de ser contratado y durante el tiempo de empleo, debe someterse a exámenes médicos. Si una persona da signos de enfermedad o sufre lesiones abiertas, no debe permitírsele la manipulación de materias primas, hasta que se considere que la condición ha desaparecido, para asegurar la protección de las materias primas contra la contaminación, el personal se le debe implementar vestir ropas adecuadas para las labores que se realiza, incluyendo cobertores para la cabeza³³.

Una vez usadas, las ropas que volverán a usarse deben colocarse en contenedores separados y cerrados hasta que sean lavadas y, si fuere necesario, desinfectadas o esterilizadas esto dependiendo de la materia prima que se esté manipulando, cada persona que entre en las áreas de almacén deberá llevar la vestimenta con la protección apropiada calzados con punta de acero, casco, protectores auditivos, guantes para el manejo de material pesado (superior a 50 Kg); se prohibirá estrictamente en las áreas de almacenamiento el comer, beber, fumar,

masticar y la medicación del personal. La vestimenta y calzado será ropa diferente a la de uso común y adecuada para el puesto de trabajo, con la finalidad de evitar la contaminación cruzada. Todos los objetos personales celulares, relojes, dinero, se guardarán fuera del área de almacén, en su respectivo casillero en el área de exclusiva. Deberán existir en las instalaciones con pictogramas recordando de prácticas prohibidas (prohibido comer, prohibido beber, prohibido fumar, etc.). Así como señales de advertencia (peligro alto voltaje, sustancias inflamables, etc.), precaución y de salidas de emergencia³³.

En contexto sólo las personas que trabajan en el almacén, así como director técnico, gerente general y personal del departamento de control de calidad están autorizadas a tener acceso a dichas instalaciones. Se prohibirá el ingreso de niños y mascotas al interior del almacén, los visitantes a los previos del almacén deberán contar con la vestimenta apropiada y con los accesorios de seguridad (gafas, casco, etc.), además deben ser guiados por personal capacitado durante su estancia al almacén, el responsable de almacén con el jefe de seguridad deben establecer y definir de las medidas de seguridad que debe brindarse a los almacenes de la empresa cuando se lleven a cabo trabajos realizados por terceros, sin perjuicio de ello³³.

Tomando en cuenta las instalaciones deben tener una ubicación, designadas, construidas, adaptadas, y mantenidas de cierta forma, apropiadas para las operaciones que se realizarán en ellas, es necesario que su planificación y diseño se reduzca al mínimo el riesgo de error, y de permitir una adecuada limpieza y mantenimiento del orden, a fin de evitar la contaminación cruzada, el polvo, la suciedad, y en general todas las condiciones que puedan influir negativamente en la calidad de los productos por elaborar³³.

En las instalaciones deben estar ubicadas en un ambiente que consideren un conjunto de medidas como: proteger las operaciones de fabricación, ofrecer el mínimo riesgo de contaminar materiales o productos, las instalaciones usadas para la fabricación de productos farmacéuticos deben estar diseñadas y construidas para facilitar el saneamiento adecuado para la industria como para la población en general³³.

Las instalaciones deben mantenerse en un muy buen estado de conservación, y se debe evidenciar que las operaciones de mantenimiento y reparación no alteren la calidad de los productos. Las instalaciones deben tener un protocolo de limpieza adecuadamente y, en caso necesario, desinfectarse de acuerdo a procedimientos detallados por el protocolo, la provisión

de electricidad y las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación deben ser certificadas, de tal manera que no modifiquen o alteren los materiales, ya sea directa o indirectamente en la estabilidad, además de que las instalaciones deben de tener un diseño y equipamiento de tal forma que ofrezcan la máxima protección contra el ingreso de insectos y animales³³.

En las áreas de almacenamiento para materias primas termo sensibles deben tener equipos de climatización que mantengan las condiciones de cadena de frío, así como infraestructura que permitan que los productos estén organizados y ubicados de tal forma que faciliten la distribución uniforme del aire y temperatura, además de evitar las confusiones y riesgos de contaminación, favoreciendo el inventario y una correcta rotación de las existencias³³.

En la instalación de un sistema de cadena de frío se deben tomar en cuenta algunos aspectos importantes, además de los que requiere las buenas prácticas de almacenamiento, dependiendo del tipo de instalación elegido (cámaras de refrigeración, refrigeradoras, conservadoras / cámaras de congelación, congeladores, etc.) tales como: debe tener la capacidad de mantener la temperatura dentro de los límites del rango especificado, los productos no deben de estar almacenados directamente en el piso, debe disponerse de una planta de energía con el fin mantener la unidad de refrigeración operativa en caso de fallas, deben tomarse las precauciones en la instalación eléctrica de los equipos para evitar desconexiones accidentales, debe contar con monitores de temperatura calibrados en forma periódica, los equipos de refrigeración deben de ser ubicados en una zona de poca variación de temperatura externa y protegida de la luz solar directa³³.

Como medio de registro de la temperatura de los cuartos fríos se emplean refrigeradoras y congeladoras usados para almacenar productos termos sensibles, los siguientes son requerimientos mínimos: los sensores con una exactitud mínima de $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$, los sensores deben de ser calibrados por lo menos una vez al año, los registros de temperatura deben de tener un control diario, para monitores de registro continuo, es necesario una frecuencia de registro de cada 8 horas³³.

Las áreas de descanso y alimentación del personal deben de ser completamente separadas de las demás instalaciones, como la que se encarga de cambio de ropa y su custodia, así como la de limpieza y arreglo personal deben de ser fácilmente accesible y con espacio adecuado

dependiendo del número de usuarios, los baños no deben de estar conectándose con las áreas de almacenamiento³³.

Con el fin de alcanzar un control ambiental se deben tomar en cuenta los siguientes puntos: limpieza y sanitización, control de plagas, controlando dichos procesos se mantienen la integridad y la calidad de las materias primas que se encuentran en el almacén³³.

Para poder minimizar las posibles fuentes de contaminación se deberá mantener las áreas, equipos e instrumentos libres de suciedad o agente contaminante, este proceso deberá proponer programas para la formación continua del personal sobre limpieza de instalaciones y equipos. Toda documentación debe ser escrita con la finalidad que el proceso sea realizado de la misma manera por el personal, debiendo existir inspecciones periódicas para comprobar el buen proceso de los programas de limpieza establecidos³³.

Los utensilios y productos de higiene deberán de estar almacenados en áreas independientes a los utilizados en los procesos de pesada o de almacenamiento, lo que respecta a la infraestructura se deben mantener las puertas cerradas y ventanas para evitar el ingreso de contaminantes externos, se debe contemplar que en el área donde se realizará la limpieza, no exista ninguna materia prima descubierta, las áreas deben estar con constante limpieza y sanitizadas, además de dedicar un tiempo exhaustivo en área de pesada³³.

Se debe evitar las plagas en las áreas de la planta, se deberán tomar medidas efectivas para eliminarlas en el caso de existir o para evitar su reproducción³³.

Las instalaciones y utensilios se deben conservar siempre en condiciones sanitarias adecuadas, los contenedores deben mantenerse cerrados de forma hermética y apartados del suelo, todas las áreas deben de estar en perfecto orden y limpieza, todos los materiales que ingresen al almacén deben de ser revisados de forma completa con el fin de evitar que entre alguna plaga³³.

Buscar medios para que los pisos se encuentren libre de humedad, preferiblemente en los sectores más críticos, tales como área de lavado, depósitos y baños, los techos falsos tienen que ser revisados periódicamente: estos sitios son especiales para refugiar roedores e insectos, es aconsejable monitorear las instalaciones de almacenamiento a diario antes de empezar las actividades laborales para asegurarse de que no haya plagas en las áreas de

manejo de materia prima un monitoreo completo debe de buscar señales de infestación de plagas como excrementos, señales de roce o marcas de mordedura, pelo, plumas u otros signos³³.

Las materias primas que posee o adquiera la empresa deben necesariamente ingresar a través del almacén. Excepción en las que tienen especial cuidado como: materia prima termo sensible, fotosensible, estupefacientes, sustancias controladas, que tengan que ser almacenados en otras instalaciones o enviados directamente al área de producción, el encargado de almacenamiento deberá efectuar la verificación directa y el trámite de la documentación correspondiente, con la finalidad de certificar la llegada de dicha materia prima³³.

Las infraestructuras de almacenamiento deben de tener características especiales como la capacidad suficiente para el acopio ordenado de materias primas de diferentes clases o categorías, es decir, materiales sólidos, líquidos y semisólidos, así como la materia prima en cuarentena. Las áreas de depósito deben de tener un diseño especial o adaptarse para el aseguramiento de las buenas condiciones de almacenamiento, en particular, deben estar limpias y secas, y mantenidas a temperaturas aceptables, en los casos de condiciones especiales (determinada temperatura y humedad, por ejemplo), estas deben establecerse, controlarse, y vigilarse³³.

Los lugares de la recepción y el despacho, los productos y materiales deben estar protegidos de las condiciones del tiempo. Las áreas de recepción deben estar diseñadas y equipadas de tal forma que los contenedores de materiales puedan limpiarse si fuere necesario antes de su almacenamiento, las áreas donde se acopian los productos sometidos a cuarentena deben estar claramente marcadas y el acceso debe limitarse solo al personal autorizado, todo el sistema destinado a sustituir a la cuarentena debe tener condiciones equivalentes de seguridad³³.

Normalmente existe un área de muestreo para las materias primas que esté separada de las demás, si el muestreo se efectúa en el área de almacenamiento, debe hacerse de tal forma que se impida la contaminación o la contaminación cruzada, los materiales activos, narcóticos, otros fármacos peligrosos, y las sustancias que presentan riesgos especiales de uso indebido,

incendio, o explosión deben almacenarse en áreas diferentes, las cuales deberán ser custodiadas por el responsable del almacén, este control y resguardo debe ser más estrictos cuando son sustancias controladas, las mismas deberían encontrarse bajo llave³³.

Las materias primas se dividen por sus características de tamaño, cantidad, empleo y compatibilidad con respecto a otras, la clasificación o división debe hacerse de tal modo que cada grupo de material ocupe un lugar específico y que no incurra a los errores, que facilite su identificación y localización en el almacén. El sistema alfabético es un medio muy bueno para su ubicación, cada una de las cuales identificará determinadas características y especificaciones de la materia prima almacenada³³.

Los pasillos deben de ser lo suficientemente anchos 1.70 m considerados los pasillos principales y pasillos secundarios o laterales de 1.50 m, los cuales separaran una estantería de otra, con el fin de permitir mejor la circulación del aire, y facilitar la limpieza y un mejor control de insectos y roedores, se debe dejar los espacios correspondientes entre paredes y estantes (0.50-0.80 m), deberá haber espacio aproximado entre el último nivel y el techo de los módulos (1.5-2.0 m)³³.

En la infraestructura, así como en oficinas, las instalaciones eléctricas estarán protegidas para evitar accidentes, también debe haber un plan de emergencia que muestre la ubicación de botiquines, extintores, salidas de emergencia, se debe generar un procedimiento operativo estándar en proceso de almacenamiento por el cuidado y las exigencias que presenta cada materia prima como por ejemplo: fragilidad, sensibilidad a factores externos como ser luz, temperatura, humedad, esto en relación a los productos de acuerdo a la forma farmacéutica, medicamentos sólidos, semisólidos, líquidos³³.

En cuando la materia prima, esta debe ser analizada y que esta cuente con el dictamen de aprobado, el cual se llevará al área de almacenamiento de acuerdo a sus características: volumen, tamaño, clasificación, asimismo se acomodaran de acuerdo a su volumen, donde los recipientes de mayor cantidad (barriles) están en el nivel inferior, los de mediana capacidad (baldes con un máximo de 50 kg) en el nivel intermedio y los de menor capacidad en las partes superiores, además se sugiere el almacenamiento de acuerdo con el sistema FIFO (del inglés *first in first out*) (lo primero que entra es lo primero que sale), en el caso que la materia prima sea rechazada debe ser identificada con una etiqueta que indique su

condición y debe ser colocada en el área de rechazados del almacén. Cuando un recipiente de materia prima quede vacío el responsable de almacén de materia prima deberá retirar las etiquetas de identificación (etiqueta de aprobación, cuarentena y etiqueta de proveedor) las mismas deben ser entregadas a la jefatura de producción para su destrucción, este procedimiento se registrará con el procedimiento y el acta pertinente³³.

La temperatura cinética media es una forma sencilla de expresar el efecto total de los cambios de temperatura durante el almacenamiento de productos sensibles al calor, por lo que la temperatura cinética media se considera como una temperatura de almacenamiento isotérmico que simula los efectos no isotérmicos de las variaciones de la temperatura de almacenamiento³³.

El proceso de pesado de materia prima seguirá siendo un procedimiento con normativa por los cuidados que se debe de tener al momento de realizar este paso, si no cuenta con los cuidados necesarios se ocasionaría contaminación de un producto a otro y /o equivocaciones, por lo tanto, para el proceso se seguirán los siguientes pasos: primero se deberá de contar con la orden de producción aprobada, tener una verificación de la calibración de la balanza, tener limpia y despejada el área de pesado, registro y verificación de la pesada de materias primas, y posteriormente una distribución de materias primas pesadas al área de producción³³.

Se debe verificar visualmente el nombre, número lote y número de análisis de la materia prima a ser pesada, toda esta información debe de ser aportada en la etiqueta de aprobado, emitida por el departamento de control de calidad, y también la etiqueta de identificación de la materia prima, se debe tener todos los utensilios requeridos para el procedimiento de pesado, los materiales que estén en contacto directo con la materia prima serán: medidas volumétricas, espátulas, bandejas, y recipientes; los mismos que serán de uso exclusivo para la materia prima y deben de ser seleccionados según la cantidad y materia prima a pesarse descrito en la orden de producción³³.

Terminado el proceso de pesado, las materias primas deben ser distribuidas a las áreas de producción en sus respectivos contenedores, los cuales deben estar cerrados e identificados; la materia prima correspondiente pesada para la producción de semisólidos; luego la producción de líquidos; y seguidamente la materia prima para la producción de sólidos a

través de la esclusa de materias primas, ya pesadas, esto dependiendo de las características para cada forma farmacéutica, el encargado del área debe verificar visualmente que durante la distribución de materias primas, que no hay tránsito de personas, productos terminados u otros materiales a través de las esclusas de la distribución de materias primas, en caso contrario se debe suspender la distribución de las materias primas³³.

Una vez realizadas las actividades anteriores se debe de mantener un control físico y escrito o archivado de las materias primas existentes en almacén, a razón de ello se aplicará el sistema de control ABC (A: Rotación elevada; B: Rotación media; C: rotación baja), realizar un control de inventario por grupos disminuirá el costo y el tiempo en la conciliación de materias primas, los productos con mayor rotación se sugiere realizarles pruebas de control cada tres meses; de rotación muy baja una vez por año esto con la finalidad de obtener datos fiables y oportunos con el objetivo de identificar materia prima a punto de vender, dañada, o que este siendo acción de hurto, dicho proceso se complementará con un archivo informático que podría ser implementado por la empresa³³.

Comercialización

Los medicamentos antes de su comercialización atraviesan etapas y una vez concluidos, se ponen en marcha el *marketing* farmacéutico. En las fases de preformulación se determinan una serie de parámetros fisicoquímicos y biológicos de los principios activos y excipientes que condicionará el diseño¹⁶.

Tras un plazo de tiempo largo y costoso se desarrolla el medicamento, finalmente llegará al mercado, en el cual deberá de darse a conocer, establecerse y diferenciarse de los productos existentes, en esta etapa interviene el Departamento Comercial, también tiene un papel fundamental el *marketing* farmacéutico, ya que es de suma importancia para el establecimiento de medicamento en el mercado y conocer las etiquetas del sector, las necesidades de la población consumidora y diseñar una correcta incursión¹⁶.

En el mercado de los medicamentos hay que tener en cuenta las bases éticas y legales que indica la información y los rangos de publicidad de los mismos, esto según la ubicación o la

tendencia del medicamento: si es innovador, genérico, publicitario o posee alguna restricción con receta, ya que esto modifica las posibilidades de publicidad y las ventas son diferentes, esto es una traba en el mercado farmacéutico, aunque hay suficientes herramientas la normativa impide que se le saque todo el poder comercial posible¹⁶.

El ente denominado Organización Mundial de la Salud (OMS), recomendó a los miembros, una implementación de diferentes medidas con las que se garantiza un acceso efectivo y equitativo a los medicamentos, así como un uso racional en armonía con el ambiente. En Latinoamérica el acceso a los medicamentos tiene una presencia mercantilista, donde la comercialización se realiza con fines de lucro, lo que altera los derechos de las personas que aspiran a un mejor bienestar³⁴.

Dentro de las dificultades para obtener los medicamentos están relacionadas con aspectos políticos, sociales y culturales, en consecuencia las personas que tienen una buena condición socioeconómica, pueden acceder con facilidad a la cantidad de insumos que necesitan y con la calidad requerida, esto provoca brechas de desigualdades entre los que tienen y los que no tienen, aun cuando ambos grupos necesitan recursos en condiciones muy diferentes³⁴.

Por lo tanto que el acceso a los fármacos no es solo la disponibilidad física de un producto, ya que se puede determinar como un proceso que involucra otros aspectos: persona, diagnóstico, medicamento, información y costo, lo que va más allá de los factores a su accesibilidad y a las modificaciones en comportamientos de las personas o de la comunidad con un fin en particular, porque está relacionado con las características de los sistemas de salud que suplen bienes y servicios que tienen muchas diferencia dependiendo del poder adquisitivo³⁴.

Hay personas con enfermedades o padecimiento tropicales (Las enfermedades tropicales abarcan todas las enfermedades que ocurren en los trópicos y el término se refiere a las enfermedades infecciosas que prosperan en condiciones de calor y humedad, las razones principales por las que se propagan las enfermedades infecciosas en esas regiones son factores ambientales y biológicos), sin una atención adecuada, esto debido a la visión económica y no a la protección a la salud, que no se interesa en la cantidad de personas enfermas y solo representan a un grupo pequeño, estos grupos de individuos, en su mayoría, se encuentran en países con bajo poder de adquisición y dependen del apoyo de

organizaciones y grupos no gubernamentales, a través de donaciones que logran amortiguar su atención. Lamentablemente no se invierte en el diseño y desarrollo de los productos que las personas necesitan, aunque existan lugares que puedan tener el potencial para hacerlo y, debido a limitaciones estructurales, no se realiza³⁴.

Estos grupos de poblaciones que experimentan necesidades de acceso a medios diagnósticos y medicamentos se encuentran en su gran mayoría en Latinoamérica, que se caracteriza por residir en medio de una inestabilidad social, económica, política y de mercados desiguales, estos factores dificultan el acceso y la atención con equidad³⁴.

Hay algunos lugares donde existe ausencia total o parcial de políticas nacionales de medicamentos, las herramientas muy valiosas para la orientación sobre los aspectos relacionados con el ciclo de los medicamentos. En estos territorios gobierna de cierta manera, la influencia de la industria farmacéutica que trabaja arduamente para aumentar sus intereses comerciales dejando de lado la ética³⁴.

En los países latinoamericanos se tiene poca inversión en investigación y desarrollo, lo que se convierte en una gran desventaja respecto a los países desarrollados que tienen todas las capacidades económicas, aunque aumente el porcentaje del Producto Interno Bruto (PIB) que se destine a ese rubro, que pasó del 0,57 % al 0,8 %, y que sigue siendo menor al 2,5 %-2,8 % que se invierte en los países miembros de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), lo cual conlleva a una mayor facilidad para la comercialización y adquisición de los medicamentos, lo que hace que disminuya en la baja inversión en salud, ya que algunos países de Latinoamérica le destinan menos del 6 % del PIB³⁴.

Se requiere realizar mejoras en diversos aspectos en algunos países especialmente como en este caso Latinoamérica y en los países de pocos recursos donde también gobierna la desigualdad social económica disminuyendo la esperanzas de obtener un estado de salud completo, como lo es la limitada capacidad técnica del recurso humano para diseñar y producir productos biotecnológicos; buscar la mejora de regulación e información de los precios de los medicamentos que se comercializan a altos precios y que generan altos porcentajes de pago por parte de las personas, esto se ve reflejado en el 49% del desembolso en México y el 36 % en Argentina. También se precisa diversificar las políticas de contención

de gastos, ya que con estas alteran el bolsillo o el poder de adquirir medicamentos aumentando más la brecha de desigualdad no solo en el tema salud si no social³⁴.

Con los avances de la ciencia y la tecnología ha crecido la oferta y demanda de los medicamentos a nivel mundial, en Latinoamérica solo presenta un 4% de la producción, considerando que no todos los productos está disponibles en todas la comunidades, esto demuestra que varias comunidades o países son sujetos a desigualdades lo que se relaciona con el problema para acceder a los servicios de salud, la afectación se da para las personas que no tienen mucho poder económico para satisfacer sus necesidades por medicamentos específicos y que solo se consiguen en otros países y esto aumenta el costo del fármaco convirtiéndolo inaccesible³⁴.

Es necesario que entren en participación entes sociales y del estado, para la formación, diseño o estrategia que implemente procesos que contribuyan y faciliten que todas las personas, sin distinción alguna, puedan acceder a los recursos de interés sanitarios como los medicamentos, lo que es parte de un derecho de cada individuo para mejorar su estado de salud³⁴.

En muy pocas naciones como lo es en México y Perú es un derecho fundamental, desde la constitución política, el acceso a medicamentos, en el caso de Brasil es un derecho integral de la salud y su acceso es racional forma parte de la política nacional de asistencia farmacéutica en el Sistema Único de Salud (SUS), en México, aunque no hay una política nacional, se crean estrategias con la intención de aumentar su disponibilidad y accesibilidad desde el sector público³⁴.

Cuando los individuos tienen limitaciones económicas que les impide acceder al servicio de salud o invertir en la compra de medicamento, salen a la luz otras opciones que no son las mejores como lo es el mercado negro, ya sea por internet o físicamente, con el fin de obtenerlo a un menor precio y con esto están atentando contra su vida, esto por que corren el riesgo de adquirir productos adulterados, falsificados o almacenados en malas condiciones que alteran el medicamento³⁴.

Cuando se realizan los ensayos clínicos se buscan las poblaciones de países en vías de desarrollo por las limitaciones económicas para conseguir los medicamentos y los inscriben como participantes en el estudio, dentro de estos ensayos hay investigadores que lucran con este negocio, aunque estén ocupando cargos administrativos gubernamentales donde son cubiertos los gastos en infraestructura y recursos humanos o provienen de comités éticos fantasmas que permiten violaciones éticas y ciertas ocurrencias de conflictos en nombre de la ciencia en la búsqueda de ciertas mejoras para la población, pero lo que realmente hacen es jugar con la salud de individuo y con sus necesidades de salud³⁴.

Con este medio se aprueban los medicamentos, por parte de las entidades reguladoras, que aceptan los ensayos que son realizados con personas con diferentes tipos de enfermedades, sin embargo, no hay una revisión de las condiciones de los individuos durante el desarrollo de las investigaciones, ni interceden por los participantes en especial aquellos que sufren de enfermedades crónicas y que al menos deberían recibir la medicación gratis por parte de las industrias farmacéuticas, luego de haber participado en los ensayos clínicos³⁴.

Se condiciona a los países que albergan estos ensayos de recibir los medicamentos a un menor precio, debido a que sus habitantes participaron en el ensayo clínico, lo que permite su posterior comercialización, y en el caso de la aparición de reacciones adversas las personas deben de ser indemnizadas y deben de recibir asistencia adecuada según sea el caso, sin la necesidad de procesos judiciales³⁴.

Los medicamentos son tecnologías sanitarias, el uso debe ser universal, efectivo y equitativo, pero estos aspectos no están generalizados, en los países con menos desarrollo se invierte en medicinas cuyos resultados no han sido tan beneficioso o se comercializan a precios inaccesibles, o no se invierte en el desarrollo de nuevos fármacos para tratar los problemas de una determinada región³⁴.

Los países con un poco de desarrollo económico tienen un financiamiento con un límite bajo, lo cual atenta en contra de la compra de medicación, por esto en algunos países crean diversas estrategias como: las compras compartidas, negociaciones, cooperaciones, comparación e información relacionadas con el precio de los medicamentos, el análisis de las distintas tecnologías sanitarias, con la intención de una mejora de la toma de decisiones que aseguren la accesibilidad y disponibilidad de los recursos, aunque se han hecho varios esfuerzos

no se ha logrado generar un control a los precios de los fármacos, creando desigualdades en muchos ámbitos³⁴.

Un dicho muy popular dice que la salud no tiene precio, pero como se ve en las evidencias, hay problemas en el acceso y la accesibilidad, como en los servicios de salud y en los medicamentos, en diferentes partes de Latinoamérica tienen y dependen de un valor económico, lo que forma una de las principales causas de la desigualdad que atacan a miles de personas. La problemática se da en el poder de muchos individuos que tienen y quieren más, ya que muchos tienen demasiadas carencias y no tienen la adecuada atención, no se establecen relaciones humanas, ni canales de apoyo necesario y adecuados para una mejora continua, la despreocupación y la falta de atención por las necesidades específicas en los grupos de la población con mayor riesgo, todos sufriremos las consecuencias de esa falta de atención y por la necesidad desmesurada por el poder y el lucro³⁴.

Economía

La industria farmacéutica realizaba un mercadeo con la salud de la población, el precio de los medicamentos y de sus derivados es elevado, el gasto farmacéutico marca el crecimiento del sistema nacional de salud, esta es una de tantas opiniones que se generan al hablar de la industria farmacéutica y para ser atacada como medio con visión de poder autoritario y de buscar el bien de la industria más no el de la población¹⁷.

Cabe indicar que falta mucho para que la balanza se incline al nivel nacional, la industria sigue siendo un medio completamente importador, con un saldo negativo de 3.044 millones de euros en 2016, en varios casos y viendo las tendencias de las exportaciones crecen con una rapidez mayor de lo que aumentan las importaciones¹⁷.

El constante avance de la ciencia ha permitido nuevos descubrimientos científicos y tecnológicos, dando lugar a la invenciones y desarrollo de medicamentos innovadores con mejor calidad, actividad terapéutica y una notable disminución de los efectos secundarios, en este medio se determina que la investigación en el campo de la Biología Molecular, Química

y Farmacología obtienen medicamentos con mayor actividad y especificidad en el cuerpo humano, en beneficio de los pacientes¹⁸.

La industria farmacéutica está formada por diversos factores dinámicos, científicos, sociales y económicos, ciertas compañías se desarrollan en el ámbito interno y externo, como consecuencia sus dinámicas deben de cumplir con ciertas regulaciones y políticas, se dan tanto como al desarrollo, aprobación de medicamentos, fabricación, control de calidad y finamente comercialización¹⁸.

Cabe señalar que las investigaciones para el descubrimiento y desarrollo de los fármacos normalmente está en custodia de instituciones educativas, en este medio la industria de la biotecnología se ha convertido en un sector de mucho desarrollo de investigación farmacéutica innovadora¹⁸.

Las compañías con medicamentos innovadores protegen sus desarrollos por medio de sistema general de protección de los derechos de propiedad intelectual, sin embargo, hay casos en que la protección está limitada o no existe, hay compañías que se dedican a la fabricación y comercialización de tratamientos genéricos¹⁸.

En la actualidad las industrias farmacéuticas se encuentran en la elaboración de nuevas formulaciones con el fin de suministrar fármacos, por ende, obtener mejoras en el mercado, así como la reducción de los precios en la venta de genéricos de los productos de marca y poder marcar una competencia más fuerte, con esto las compañías que fabrican genéricos buscan continuamente el desarrollo de alternativas y de esta manera patentar sus formulaciones, las industrias y distribuidores de materias primas ofrecen continuamente nuevos y mejores excipientes que ayudan con el desarrollo de estos medicamento y nuevas formas de dosificación, con esto mejorando la eficiencia y disminuyendo el costo de estos³².

El mercado mundial de los excipientes es considerado que se divide en dos partes, por una se encuentran los mercados que tienen un desarrollo moderado en los Estados Unidos y Europa, con un crecimiento en nuevos mercados, y por otra parte tomando en cuenta los productos, los fabricantes de excipientes se desarrollan en la elaboración de productos con un mejor desempeño y en materiales con una mayor funcionalidad en la industria, ambos

lados del mercado de los excipientes son diferentes con múltiples desafíos para los proveedores³².

Tomando en cuenta que estos mercados poseen diferentes expectativas y están en un punto diverso en su ciclo de vida, la experiencia de los mercados de Estados Unidos y Europa marca una pauta de liderazgo que vienen emergiendo, como consecuencia la mezcla de productos, las bases de suministros y los métodos de producción en estas regiones presentan diferencias, tomando en cuenta el factor común que sus dinámicas de crecimiento están aumentando oportunidades para los proveedores³².

Obtener un resultado satisfactorio en la manufactura de medicamentos es dependiente que se apliquen sistemas de control robustos en todos los aspectos, utilizando productos de calidad aumentado el valor en la manufacturación y en el coste de distribución, regularmente muchos de los aspectos de la manufactura de un fármaco se pueden controlar, sin embargo, es común que los fármacos y los excipientes son los que pueden provocar las variaciones de la calidad³².

Regulación

El medicamento es uno de los productos más controlados por las administraciones de los países, todo comienza por la regulación al entrar al mercado de productos farmacéuticos con el único fin de garantizar calidad, eficacia, y seguridad, todo esto es una constante incluso en países donde el estado interviene poco¹⁹.

El fármaco forma una de las tecnologías terapéuticas más utilizada, pero frecuentemente de forma ineficiente, este es problema, que afecta a todos los ámbitos a nivel sanitario, modifica la calidad de la asistencia, la seguridad de los pacientes decae y aumenta el gasto de recursos facultativos de la salud. Se encuentran con una amplia y creciente oferta de medicamentos que sobrepasa la capacidad de conocimientos para su uso debido a falta de información o por la apuesta de las compañías por incrementar en el mercado patentes, para alcanzar una terapéutica racional, es importante una adecuada selección de los medicamentos con pruebas de eficacia y seguridad que aporten beneficios a los pacientes al menor precio posible³⁵.

Los que se encargan de la selección de medicamentos son los distintos niveles como: el sistema de salud, las organizaciones, los centros sanitarios y profesionales, pero las características deben ser siempre las mismas, como el mercado y el conocimiento sobre el fármaco están siempre en evolución, la información y selección de medicinas deben de ser un proceso continuo y multidisciplinario³⁵.

El sistema de salud de los distintos países son los potenciales clientes de las industrias farmacéuticas, en ellos el profesional en farmacia, de atención primaria, actúa como un investigador de proveedores, el cual analiza qué ventajas aportan los fármacos ofrecidos; el resultado del proceso de selección de medicamentos puede ser un medio farmacoterapéutico que ayude al médico en la elaboración de su formulario personal³⁵.

Las garantías que certifican las agencias reguladoras de medicamentos son las siguientes: la eficacia como un parámetro que evalúa el funcionamiento del fármaco y qué tan efectivo es para tratar las indicaciones clínicas para el cual es destinado y establece las condiciones específicas de su uso; en cuanto a la seguridad se valora cuándo el medicamento es autorizado, debido a que los beneficios superan por mucho a los riesgos que pueda presentar este con su uso; la calidad, por su parte, determina que todos los componentes del medicamento poseen una calidad establecida por la normativa y que sigue con todos los procesos de manufacturación de forma idónea, otorgando lo mejor a los pacientes. Todos estos parámetros son importantes, pero además se ocupa una buena fuente de información, ya que un medicamento puede ser el más eficaz y seguro, sin embargo, si utiliza de mala forma de nada sirve la eficacia, calidad y seguridad³⁵.

La legislación que regula la profesión farmacéutica y la dispensación se ve cada vez más frágil e inestable, si la profesión fuera más artesanal seguramente tendrían que cerrar la compañía, pero a la hora de conocer los rendimientos de los fármacos se hace fundamental conocer la responsabilidad, así como el riesgo que corre el desarrollo de la actividad farmacéutica, por lo que es de suma importancia conocer la legislación que rige la profesión³⁶.

La industria de especialidades farmacéuticas para el consumo humano es un mercado muy regulado y sometido a muchos controles; de hecho, el transporte aéreo, es el que se encuentra

más regulado. Por esto, el farmacéutico a veces desconoce la legislación, que debió estudiar durante la licenciatura, para evitar ser engañados³⁶.

La ley cada vez ha perdido su fuerza y ha sido inoperante esto a que no cumple con las perspectivas deseadas, todo se ha ido complementando con disposiciones de las comunidades autónomas, al final son los magistrados que implementan las leyes y dirigen los conflictos, las prácticas que no son bien vistas, son toleradas por el mismo régimen³⁶.

Dentro del proceso de despacho hay cuatro tipos de responsabilidades: penal, disciplinaria, civil y administrativa. La diferencia entre la civil y las otras es que la penal, la administrativa y disciplinaria corresponde a una sanción, y la civil es una reparación, aunque es normal que una acción se le puede interponer una sanción por falta civil y una sanción penal³⁶.

Según el artículo 16.2 del Real Decreto (RD) 1410/77, que guía las faltas y sanciones del farmacéutico en su relación con la seguridad social dispone: “Cuando de lo actuado se deduzca la existencia de posibles responsabilidades penales, se remitirá a la jurisdicción competente testimonio de las actuaciones”, el decreto determina las sanciones del farmacéutico en su práctica con la seguridad social, en su estrecho lazo con la dispensación de recetas y otras obligaciones que conforman las normas de las funciones que el farmacéutico debe tener con la entidad a la que le brinda los servicios y con los propios pacientes³⁶.

Ay fármacos con la señalización dispensación con receta médica, pero ahora es habitual el despacho sin la prescripción, siendo así que cualquier persona puede comprar un antibiótico sin la necesidad de una prescripción médica afectando la salud pública, por un lado, se está haciendo un uso desmedido a la racionalización de medicamentos y aumentando el índice de resistencia que generan los microorganismos, aspecto que se ha determinado hace mucho tiempo y no se toma en consideración³⁶.

El organismo encargado de la reglamentación es una agencia encargada de desarrollar y aplicar la mayoría de las leyes y reglas, todo lo relacionado a los fármacos, con el objetivo de asegurar calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos, garantizando que cumplen con los criterios impuestos para su despacho; otra función es la regulación y control, este se refiere a productos médicos como: los fármacos, vacunas, productos sanguíneos y los

dispositivos médicos, los cuales estimulan la promoción y protección de la salud pública, dando calidad, seguridad y eficacia³⁶.

La función que nombra el mandato de la Organización Mundial de la Salud (OMS) consiente en la desarrollar, establecer y promover normas internacionales, en este aspecto se apoya la implementación de sus políticas, además ayuda con orientación al soporte a través de la evaluación de sus sistemas regulatorios, con asesoría técnica y posibilidades de capacitación para la estandarización de las normas³⁷.

La calificación para los sistemas regulatorios se realiza por medio de la herramienta de recolección de datos, para la revisión de los sistemas reguladores, con base a los parámetros estandarizados, determinando sus deficiencias y adelantos estratégicos, también tiene una guía para hacer las evaluaciones, cada una se basa en 16 puntos de análisis, además va a depender mucho de los objetivos que se estén trabajando³⁷.

El proceso de la regulación y la vigilancia sanitaria en América se ha ido forjando por varias fases de desarrollo, no hay que olvidar que la zona tiene muchas diferencias donde persiste la desigualdad entre poblaciones pobres y con un alto nivel de vulnerabilidad, y que existen debilidades en el sistema que garantice el acceso a servicio de salud³⁷.

El proceso de coordinación está determinado por el comité coordinador que tiene como objetivo principal la planeación estratégica, con la objetividad de controlar y supervisar las actividades dadas para el periodo³⁷.

Se ha realizado cinco reuniones en Cuba (2010 y 2011), Argentina (2012), México (2014) y Colombia (2015), y tres de esas reuniones fueron con presencia de directiva de la Organización Panamericana de Salud (OPS), en estas reuniones se han invitado empresas que tienen algún interés o pueden aportar ideas sobre certificación y mejoras en temas de certificación, además de cómo facilitar el despacho de medicamentos a grupos con una desigualdad en el acceso a servicios de salud³⁷.

Algunos resultados obtenidos estos años, desde el inicio de la regulación de medicamentos, se han dado por prioridades determinadas anualmente. Se ha logrado el reconocimiento en la certificación en la Buenas Prácticas de Manufacturación, en esta área se ha alcanzado con un nivel bilateral, en donde las autoridades de Cuba y Argentina, Cuba y Brasil, Colombia y

México intercambian sus informes de inspección con un acuerdo de emitir certificaciones que satisfagan los requerimientos de cada autoridad, con la necesidad de facilitar los procesos, que no se mueven con la habilidad requerida³⁷.

En febrero del 2015 se desarrolló un taller de trabajo para los equipos de inspectores de todas las autoridades, en donde se presentaron y discutieron sus puntos de trabajo, así como los requisitos y legislaciones, dado como resultado este taller; se constituyó un grupo de trabajo de inspectores encargados del desarrollo de documentos técnicos comunes, además de un procedimiento para la realización de inspecciones internacionales conjuntas, obteniendo como ventajas racionalizar los recursos empleados³⁷.

Asimismo, se han desarrollado y aprobados estrategias de difusión de este mecanismo que se ha puesto en práctica desde el 2016, además se trabaja por el desarrollo de la regulación sanitaria en la región, a través de actividades de cooperación con el Caribe y Centroamérica, con la finalidad de fortalecer el sistema de regulación sanitario³⁷.

La organización Mundial de la salud (OMS) ha indicado a los miembros que trabajen en el proceso de formulación, implementación y evaluación de políticas nacionales de medicamentos (PNM), las cuales deben estar acorde con las políticas sanitarias de cada país y con base a las necesidades particulares de cada región, con miras a un aumento en la oportunidad de acceder a los beneficios de los medicamentos, respetando la vida que cada individuo y la dignidad humana³⁸.

La Política Nacional de los Medicamentos (PNM) es un sistema que permite ordenar, priorizar, planificar, controlar y evaluar los puntos relacionados con el ciclo del medicamento, este proceso involucra; producción, investigación, distribución y almacenaje. En cada país se establece que el producto de una investigación en donde los interesados en utilizar los datos, realizan objetivos, aspiraciones y se consolida bajo los valores políticos, económico, culturales, e históricos, donde siempre está la consigna del bien común, lo que se espera con este sistema es que se obtengan beneficios para la población a partir de toda la evidencia científica³⁸.

Es por medio de esta política que las autoridades gubernamentales pueden enfocarse en el establecimiento de prioridades y definir a dónde quieren llegar estableciendo metas, ya sea

de menor a mayor plazo, además coordina todo lo relacionado con los medicamentos, también se forja un medio para promover en las personas más confianza en el uso de los medios de salud y provisiones desde entonces se toman en cuenta la igualdad, mantenimiento financiero, accesibilidad, calidad y eficiencia en el uso de los recursos brindados³⁸.

La Política Nacional de Medicamentos (PNM) debe ser un instrumento que dirige el campo de los medicamentos y los medios sociales involucrados deben de enfrentar muchos retos por ejemplo el cómo integrar al sector privado, en estos asuntos que tomen un papel importante en el bienestar social, por el bien de las poblaciones o los efectos de la globalización y los cambios de la morbilidad y mortalidad³⁸.

Debe de existir una política basada en medicamentos esenciales, lo que puede fomentar una oferta de medicamentos efectivos, seguros y de calidad a la población que tienen los medios para adquirirlo, al considerar cambios en el perfil epidemiológico, en los demográficos, tecnológicos, en una busca continua sobre mejorar el uso de recursos disponibles³⁸.

Hay sistemas de salud que no tienen una legislación adecuada en el recurso de los medicamentos, en donde se puede encontrar productos falsificados, o simplemente no son medicamentos, o medicinas que pierden su actividad farmacológica por su manipulación, el almacenaje, o su distribución³⁸.

En el uso de esos fármacos de dudosa procedencia pueden recibir medicamentos o dosis inadecuadas, obtener un producto que no se ajusta a sus necesidades, utilizar varios fármacos cuando en realidad solo ocupaba uno aumenta la posibilidad de reacciones adversas, intoxicación o simplemente la muerte³⁸.

Es importante conocer todo lo que rodea el medio farmacéutico que prevalece en un determinado país, en donde se consume los medicamentos, como también se debe saber cuáles son las actitudes y el comportamiento de las autoridades reguladoras del sistema de salud y de los que participan en el ámbitos de la sociedad, quiénes prescriben o dispensan, sobre los consumidores y la industria farmacéutica; con esto se puede comprender cuál ha sido la evolución que ha sufrido el sistema sanitario, las reformas económicas como impactan el medio o aumentan las modas hacia la liberalización y los acuerdos comerciales a nivel mundial³⁸.

Las etapas del diseño de una Política Nacional de Medicamentos (PNM) incluye una fase de formulación, la cual es un proceso activo, donde sobresale un plan estratégico y se necesita mayor actividad de los medios interesados, por eso la entidad reguladora debe de producir negociaciones hasta conseguir un acuerdo que aplique la política, después hay un plan para la aplicación que puede extenderse de 3 a 5 años³⁸.

En Costa Rica desde 1982 y después de la reunión número 35 de la Organización Mundial de Salud (OMS) se utiliza una lista de medicamentos esenciales en la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), se le denomina Lista Oficial de Medicamentos (LOM)³⁸.

Desde el 2004 se ha intentado formular un documento de Política Nacional de Medicamentos (PNM), pero siempre surgen nuevas limitantes³⁸.

En muchas partes se ha podido dar avances en la salud aun cuando se mantienen grandes desafíos entre las enfermedades crónicas degenerativas no transmisibles, las enfermedades nuevas o reemergentes y las inequidades en salud; en este proceso, los medicamentos han tenido un significado muy determinante en algunos aspectos un recurso muy importante³⁸.

En algunos de los países de Latinoamérica se han realizado esfuerzos en el campo de los medicamentos, para facilitar el acceso a quienes que no tenían, aunque paradójicamente continúan existiendo otras personas sin acceso a ellos o quienes, teniéndolo, no hacen un uso racional de los recursos; lo que demanda de planes estratégicos que permitan conseguir resultados efectivos a corto y mediano plazo de forma más homogénea³⁸.

La formulación, implementación, control y evaluación de una Política Nacional de Medicamentos (PNM) es el resultado de una cooperación con un acuerdo de una población en relación con su situación. El dónde está y hacia dónde quiere ir, en el campo de los medicamentos, se vuelve en un gran desafío para los responsables y dirigentes que tienen que tomar decisiones³⁸.

En Costa Rica, la propuesta de la Política Nacional de Medicamentos (PNM) no ha llegado alcanzar el éxito que algunos esperaron tener, esto por diversas causas y una de ellas, la más importantes, es la falta de liderazgo por parte del ente director, en materia de políticas sobre medicamentos, el país cuenta con grandes avances desde hace mucho tiempo, en este medio

existe una política de medicamentos esenciales, presentes en el Formulario Terapéutico Nacional³⁸.

Existe un sistema de seguridad social con una determinada cobertura en el territorio nacional que utiliza una política de medicamentos genéricos, hay centros y recursos humanos con especialización en muchos aspectos del ciclo del medicamento, se basa en el descubrimiento de una molécula con potencial farmacológico, una formulación, la investigación, la comercialización, el uso y el manejo de los desechos³⁸.

Farmacia Industrial

Aproximadamente en 1982 hubo un real decreto que regula las especialidades en Farmacia especialmente en Europa, dividiéndolas en las que requieren formación hospitalaria, como lo son la Farmacia Hospitalaria, los análisis clínicos, la Microbiología y la Parasitología o la Bioquímica Clínica, o la que no requieren formación hospitalaria son la Farmacia Industrial y la Galénica, el Análisis de Medicamentos y Drogas, la Farmacología Experimental, la Microbiología Industrial, la Sanidad Ambiental y Salud Pública, la Tecnología e Higiene Alimentaria, y la Toxicología Experimental y Analítica²⁰.

Después de la aparición del real decreto, la Farmacia Hospitalaria se desarrolló de inmediato, los Análisis Clínicos, la Microbiología y la Bioquímica Clínica tuvieron que esperar al año 1989 para poder abrirse camino al desarrollo, aunque no fueron bien recibidas de parte de las autoridades del Ministerio de Educación, ya que los médicos les ejercían presión para que no hubiera un desarrollo de estas especialidades²⁰.

Sin olvidar que en 1988 hubo manifestaciones de farmacéuticos que ejercían de analistas, que se mantuvieron firmes para el desarrollo de la especialidad, alcanzando la formación de la comisión promotora, en el pasado quedaron muchos años de lucha que buscaban demostrar que el análisis que los farmacéuticos brindaban eran de tanta calidad con la de un médico, las

discriminaciones en las entidades de seguros y la poca comprensión de las autoridades de salud, además de la poca seguridad de los farmacéuticos en sus recintos de trabajo²⁰.

En este medio, la Unión Europea va mucho más retrasada que nosotros, porque sólo ha admitido la especialidad de farmacia hospitalaria, aunque de forma pasiva, y esto puede modificar sobre una situación que hasta ahora ha sido privilegiada en nuestro entorno, pero que puede perderse²⁰.

La publicación de una gran directiva en el mes de septiembre de 2005 sobre un grado de licencia o años de experiencia sobre profesiones aplicables a los farmacéuticos, y a otras profesiones, se podría haber dado alguna esperanza de que se resolvieran algunos de los problemas que se presentan a la formación para obtener el título de licenciado en Farmacia y se ampliase el campo legal del desarrollo profesional de los farmacéuticos con las especializaciones²⁰.

Desde el año 1985 muy poco se ha avanzado para conseguir la libre circulación y la homologación de títulos en el espacio europeo, que no reconoce muchos de los avances llevados a cabo y que en otras cuestiones va a mantener los problemas que se están viviendo en el diseño de la nueva carrera de Farmacia a raíz de las reformas de la educación superior en Europa, pero tiene la ventaja de que es específica y afecta también a los médicos, odontólogos y otras profesiones sanitarias, lo que nos aleja de un tratamiento uniforme con los demás estudios superiores²⁰.

El programa de estudios para farmacéuticos, exactamente el mismo que en 1985, sin que nada parezca haber cambiado en el ejercicio profesional, e igual forma, entre las actividades profesionales no hay ninguna referencia a la atención farmacéutica, para Europa nuestras valiosas especializaciones no existen, resumiendo la nueva directriz indica que poco beneficia a los estudios de farmacia y a las especializaciones, se reconoce el título de especialista en farmacia hospitalaria en los países francófonos, mientras que otras especialidades ya conseguidas en España brillan por su ausencia en los demás países europeos²⁰.

En Italia está prohibido a los farmacéuticos realizar análisis clínicos, en general, las especialidades de microbiología, parasitología, bioquímica clínica y ortopedia son únicamente de los médicos en la mayoría de los países²⁰.

Para los farmacéuticos, la Ley de Ordenación de las Profesiones Sanitarias, que se estableció en el año 2003 puede ser un retroceso, en el texto las funciones del farmacéutico se ven reducidas a la mínima expresión, indica que a los farmacéuticos les corresponden las actividades de la producción, conservación y dispensación de los medicamentos, así como la colaboración en los procesos analíticos, farmacoterapéuticos y la farmacovigilancia²⁰.

La tendencia de los estudios en Farmacia podría ser acortados, la consideración social de los farmacéuticos disminuiría y se verían obligados a volver a realizar una lucha desde cero en sus actividades profesionales²⁰.

El establecimiento de la gestión del conocimiento, como factor determinante en la competitividad en las áreas de la industria farmacéutica en un mundo globalizado donde se ha cuestionado la implementación de nuevos conceptos de aseguramiento de la calidad, desarrollo del producto y productividad⁴⁰.

El desarrollo de la Farmacia Industrial se ha acrecentado en la calidad y el diseño, el cual ha abierto en todas las áreas de desempeño farmacéutico, la formación de estudios de diseños de principios activos, el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas, su escalamiento, y su manufactura, además de la formación de metodologías para el análisis, limpieza y control en los procesos⁴⁰.

Estos nuevos objetivos mejoran las oportunidades y retos en términos de la productividad, al igual que los conceptos de calidad que han prevalecido por la calidad y el diseño, para lo cual ha logrado la relación entre la innovación, requisitos de productos y la satisfacción de los clientes, es necesario poner en marcha programas de aseguramiento de calidad que involucren calidad por diseño como uno de sus pilares esenciales⁴⁰.

En el caso de Colombia la implementación de calidad por diseño significó un aporte sustancial para la Farmacia Industrial a la vanguardia de las nuevas demandas mundiales, además de ser competitiva en el aspecto de apertura económica, aunque se posicione como la cuarta a nivel latinoamericano, a esto se le atribuye su baja capacidad de innovación con

base a los problemas tecnológicos de diferente medio en el sistema de aseguramiento de la calidad, el área de desarrollo e innovación y el perfil exportador de los laboratorios⁴⁰.

El proceso de la calidad desde el diseño ha tomado elementos desarrollados en décadas atrás por varios expertos en calidad y de la gestión del conocimiento, asimismo comparte principios con otras metodologías de desarrollo de producto y de gestión de la calidad, estos elementos han evolucionado hasta lograr una visión nueva de la calidad⁴⁰.

En los inicios la calidad se limitaba a la inspección del producto; sin embargo, fue complementada con el concepto de control sistemática y estadística, esto modificó una novedosa definición del aseguramiento de la calidad, en donde la documentación se construye en un aspecto más estructurada, surgieron estándares internacionales como las normas ISO 9000, ISO 2000, ISO 2005, ISO 2008, en las que se aumentó la calidad a todos los miembros de la empresa con el objetivo centralizado en el cliente, los procesos y su integración en sistemas⁴⁰.

Con Edward Deming surgió el concepto de gestión total de la calidad, buscando la necesidad de satisfacer al consumidor por medio de una mejora. Por su parte Joseph Juran en 1992 postula la trilogía de planeamiento, el control y la mejora de la calidad, dando a entender que la desviación estándar está relacionada con la presentación farmacéutica y con la calidad, esta es dada desde el inicio, es decir desde su diseño y progresando desde el interior de la empresa debido a la mejora de estrategia para mejorar la calidad del producto, todo este proceso evidencio la necesidad de trabajar desde el entendimiento y la experiencia todo asociándolo al producto y a su fabricación, lo que en este tiempo se le denomina gestión del conocimiento y las gestión del riesgo y que al final se conocen como calidad por diseño⁴⁰.

Como se ha indicado el objetivo de la gestión del conocimiento es obtener la información determinada para las personas adecuadas, en el momento necesario, de forma que pueda ser manejada eficientemente, además sobresalen varios aportes en el entendimiento de la información tanto del producto como de los procesos tales como los de Nonaka y Takeuchi (1995), quienes identifican la importancia del conocimiento como un activo intangible en el diseño de estrategias, sobre la teoría de la creación del conocimiento que desarrolla las bases de la transformación del entendimiento tácito y la relación de este con la calidad⁴⁰.

También se deben de tomar en consideración los trabajos de Henderson y Clark en 1990, donde exponen sobre la necesidad de dos tipos de conocimiento en el desarrollo de productos: el de los componentes y el de la interacción entre componentes (arquitectural), y de Chandy y Tellis (1998) determina la relación entre el conocimiento y desarrollo de nuevos productos teniendo en cuenta la tecnología y el mercado, lo que exige tener un componente novedoso en el producto y que el grado de cumplimiento sean las requeridas por el mercado⁴⁰.

La gestión del conocimiento es un instrumento de ayuda a los diseñadores y productores de medicamentos, así como en la implementación de calidad por diseño. En la actualidad la transferencia de conocimiento al interior de las empresas encuentra muchas barreras entre sus departamentos y la información documentada no se puede acceder fuera de la función para la que ha sido diseñada⁴⁰.

Por esto con la complejidad de los productos farmacéuticos, y las restricciones de presupuesto y de tiempo, se necesita establecer el conocimiento de diversas fuentes como la experiencia de la propia empresa en sus procesos y de productos similares, en las etapas previas de desarrollo⁴⁰.

Se debe tener en cuenta el conocimiento obtenido en las investigaciones de eventos asociados a no conformidades. Así mismo se debe reconocer que los avances en tecnología han permitido la generación rutinaria de volúmenes importantes de información, su procesamiento, interpretación y divulgación deben optimizarse por medio del empleo de diferentes herramientas de análisis de datos incluyendo los estadísticos y el diseño de estrategias para comunicarlos de forma efectiva en la empresa⁴⁰.

En la Farmacia Industrial el concepto de calidad por diseño se ha consolidado gracias a la coincidencia de cuatro factores, en primer lugar, la presencia de guías sobre desarrollo farmacéutico y sobre la aplicación del concepto crítico para clasificar la aceptabilidad de las variaciones⁴⁰.

En segundo lugar, se encuentra la evolución del concepto de vigilancia de organismos como la Federación de Drogas y Alimentos (FDA) hacia un modelo autorregulado donde la función de aseguramiento de la calidad de cada empresa actúe como la agencia regulatoria primaria⁴⁰.

En tercer lugar, la Estadística y la Tecnología Informática han desarrollado herramientas sistemáticas encargadas en la interpolación de datos empíricos con un poder predictivo robusto⁴⁰.

Finalmente, en cuarto lugar, la aceptación de los datos por parte de las entidades regulatorias a nivel mundial, y la toma de decisiones impulsadas por la Federación de Administración de Drogas y Alimentos (FDA) en 2001⁴⁰.

Para promover la implementación de calidad por diseño, en el sector industrial farmacéutico colombiano, el primer paso fue en entender tanto su terminología como su metodología, para eso se realizaron capacitaciones sobre calidad por diseño desde la perspectiva del diseño, visualizando cómo la calidad se construye en la formación de un producto farmacéutico al responder a las preguntas ¿qué se quiere alcanzar? y ¿cómo se puede alcanzar? estas preguntas busca los cuatro dominios de la teoría del diseño axiomático (dominio del consumidor, dominio funcional, dominio físico y dominio del proceso) en donde se necesita analizar la transformación de las necesidades del cliente en requerimientos funcionales, parámetros de diseño y variables de proceso⁴⁰.

Se debe considerar que durante el desarrollo de productos lo importante, de los cuatro dominios, es el proceso creativo que conlleva un diseño, asimismo el conocimiento sobre los materiales es una de las bases, pero su importancia radica en las interacciones y sus procesos de transformación con los que debe contar un diseñador a la hora de determinar qué producto farmacéutico esta trabajando⁴⁰.

A diferencia del diseño basado en calidad por prueba, calidad por diseño busca disminuir la rigidez y la dependencia en las especificaciones que evalúan el desempeño de un producto a través de sus datos históricos⁴⁰.

Esto facilita la identificación de los parámetros críticos de un proceso y sus limitantes de control en la etapa de desarrollo y contribuye a diseñar un producto que cumpla con los parámetros críticos de calidad previamente determinados, al predecir eficientemente el impacto de las variables del proceso en las determinaciones del producto, es posible un mejor aseguramiento de la calidad del medicamento⁴⁰.

Química Analítica

La metrología es la base de la analítica, ya que es la ciencia que se encarga de las mediciones, por medio de estas se obtienen la información del comportamiento de la materia analizada y lo que se produce en su transformación, la metrología se ocupa básicamente en estudiar, diseñar y establecer las técnicas necesarias para la medición para obtener la incertidumbre necesaria en los resultados de las mediciones, con el fin de determinar qué tan cerca se encuentra el dato alcanzado y qué tan cercano se encuentra de la exactitud y precisión.²⁷

Se encarga también de la investigación, experimentación y establecer los patrones de referencia primarios en el ámbito internacional, con el fin de mantener los patrones nacionales de los demás países o mantener los instrumentos de referencia que se usan en el ámbitos de la industria, en el cual se busca el proceso denominado trazabilidad, el último instrumento que se utilizó en el ámbito industrial está referido al patrón internacional, como consecuencia si en los diferentes países se siguen cadenas de trazabilidad, se tendrán mediciones que se mantendrán aproximadamente cercana, independientemente de los instrumentos que se utilicen mientras estén determinadas con su incertidumbre y medición constatada.²⁷

La Química Analítica es la ciencia de la medición que consiste en un amplio conjunto de ideas y métodos poderoso con aplicación en todos los campos científicos y médicos, su importancia se mostró con todo su esplendor en el año de 1997, cuando el transbordador *Pathfinder* se estacionó en el valle de Ares en marte, con el propósito de liberar al vehículo *sojourner* en la superficie del planeta rojo, para así recolectar información de los minerales e identificarlos con los terrestres, el experimento clave fue el uso de espectrómetro de rayos x de protones alfa, donde se combinaron tres técnicas instrumentales avanzadas del espectroscopio Rutherford de retrodispersión, emisión de protones, y la fluorescencia de rayos x, es un ejemplo que ilustra la aplicación de la química analítica a problemas diarios²¹.

Esta disciplina siempre ha jugado un papel relévate en el desarrollo de la ciencia, así lo indica Friedrich Wilhelm Ostwald en 1984:

La Química Analítica, o el arte de reconocer diferentes sustancias y determinar sus componentes, ocupa un lugar destacado en las aplicaciones de la ciencia, ya que nos permite contestar las preguntas que surgen al emplear cualquiera de los procesos químicos para fines técnicos o científicos. Por su gran importancia, la Química Analítica se cultiva desde los inicios de la historia de la Química, y sus logros abarcan gran parte del trabajo cuantitativo en todos los ámbitos de la ciencia²¹.

Desde este punto esta disciplina ha ido evolucionando hasta dejar de considerarse un arte, se convirtió en una ciencia con aplicaciones en la industria, la medicina y en todas las ciencias²¹.

La Química Analítica se puede dividir en química analítica cuantitativa y química analítica cualitativa, en la cual la química analítica cuantitativa es la que se utiliza para determinar parámetros detallados de importancia en un método analítico, como la concentración o la proporción de uno o varios compuestos de la muestra, cuantifica la muestra²⁹.

Como se determina anteriormente se utiliza para identificar qué componentes forman la muestra que se analiza, en este punto la Química Analítica es la que se encarga del análisis de la muestra con el propósito de realizar una separación de los componentes por analizar, al cual se le denomina analito, a este se le hará la medición correspondiente dependiendo el análisis que se quiera determinar²⁹.

Asimismo, esta disciplina se dio a partir de la idea moderna de la composición química de la materia, que surgió en el siglo XVIII, pero la intervención de los métodos analíticos que inician a la comprensión más exacta de la materia y su composición, que avanzó con el desarrollo científico y tecnológico, con este precedente la Química Analítica se estableció completamente en el siglo XX²⁹.

Método de validación

¿Qué es una validación? Para un mejor entendimiento, el principio de un laboratorio clínico es aportar datos que contribuyan a un diagnóstico, prevención y terapéutica, para poder llegar a este objetivo es necesario utilizar un método analítico confiable, preciso y adecuado para el fin deseado, para la determinación de un analito, cualquiera que sea el método por utilizar, se necesita la optimización de las condiciones experimentales que puedan determinar la eficiencia del ensayo, tomando en cuenta las variaciones propias de cada equipo y de los requerimientos operacionales del laboratorio donde se realizara las mediciones pertinentes para la validación.²⁸

Se han efectuado y emitido guías, normas y reglamentos que intentan buscar e imponer condiciones estandarizadas para la ejecución de métodos analíticos, y una gran cantidad presenta con un sesgo muy amplio entre los laboratorios que trabajan con la misma muestra y el mismo método llegando así a obtener resultados confiables.²⁸

Con el fin de asegurar la mayor confiabilidad en los resultados, los datos analíticos se deben analizar en un proceso de validación, de hecho, los métodos utilizados en un laboratorio están validados, con esto se busca garantizar que los resultados obtenidos son de calidad, según la norma ISO/IEC: 17025. Los laboratorios tienen el deber de validar todos los métodos o procedimientos que se utilicen en el laboratorio, como los desarrollados por ellos mismos como lo que se utilizan extraídos de fuentes bibliográficas o realizados por otros laboratorios.²⁸

Para obtener el desarrollo de un medicamento o para el simple hecho de analizar su contenido es necesario la utilización de un método analítico, que permita cuantificar el producto en forma de materia prima o principio activo de un medicamento para obtener una confiabilidad los procesos químicos se someten a una validación²².

En el proceso de validación, ya sea de características prospectivas, retrospectivas o una revalidación, se analiza si el método es lo suficientemente confiable y si los resultados obtenidos están dentro de los parámetros o datos definidos. La validación de los métodos se fundamenta en la determinación de parámetros que son aplicables dependiendo de la categoría a la que pertenezca²².

Con el fin de obtener una validación se han emitido una serie de guías, normas y reglamentos que intentan obtener condiciones normalizadas para la realización de métodos analíticos y evitar que los laboratorios que trabajan con material químico y médicos cuenten con la misma metodología analítica y personal capacitado, lleguen a obtener resultados con una varianza muy amplia²⁸.

La importancia de una validación es que permite que el resultado obtenido en la validación del método sea lo más cercano posible al dato de referencia, se debe tomar en cuenta que para lograr una validación existen criterios con sus valores, los cuales indican qué límites tiene la validación³⁰.

Dentro de los criterios que se deben validar están:

LD: límite de detección, esta indica la concentración más pequeña de la sustancia que se está analizando o sea el analito que se puede detectar, pero no se puede cuantificar en las condiciones experimentales descritas por el método³⁰.

LQ: límite de cuantificación, esta indica la concentración más pequeña de la sustancia que se está analizando o sea el analito que puede ser cuantificada con una incertidumbre aceptable en las condiciones experimentales descritas por el método³⁰.

Precisión: este punto determina la diferencia entre el valor promedio obtenido a partir de una gran serie de resultados de ensayo y un valor de referencia, este dato se determina con un material de referencia certificado³⁰.

Fidelidad: este aspecto expresa la concordancia entre varios resultados del ensayo de una misma muestra homogénea en las condiciones determinadas³⁰.

Repetibilidad: son condiciones donde los resultados de ensayo independientes se obtienen por el mismo método, analito, laboratorio, analista y con el mismo equipo durante un corto intervalo³⁰.

Reproductibilidad: esta determina las condiciones donde los resultados obtenidos del ensayo se obtienen por el mismo método, en diferentes laboratorios, con diferentes analistas y utilizando equipos diferentes³⁰.

Linealidad: esta se determina con la capacidad del método analítico para que en un intervalo de datos tenga la capacidad de obtener una respuesta instrumental, o resultados proporcionales de la concentración del analito en la muestra del laboratorio³⁰.

Especificidad: este aspecto permite determinar o se dice que es específico cuando se permite garantizar que la señal medida proviene de solo el analito, esto para demostrar que el analito buscado dentro de la matriz son las sustancias buscadas por el ensayo³⁰.

Incertidumbre: este dato está asociado al resultado de las mediciones que caracterizan la dispersión de los valores que razonablemente³⁰.

Robustez: esta es la capacidad de un método de ofrecer resultados de una exactitud y de una precisión aceptable dentro de las condiciones diversas³⁰.

Los procesos de validación de un método, es un escalón fundamental que asegura que los datos obtenidos por el método son confiables, la validación de un método por parte de un laboratorio, su principal aporte es determinar con fundamento estadístico que el método es adecuado⁴⁶.

Es de suma importancia que el proceso se le asigne al personal más responsable, de tal manera se efectúe en forma metódica, ordenada, trazable y confiable, parte esencial es que el laboratorio sepa a donde se dirige para obtener los alcances de la validación⁴⁶.

En el laboratorio se deben validar los métodos no normalizados, son los desarrollados por el laboratorio, método nuevo o métodos que tradicionalmente se han utilizado en el laboratorio pero que no ha sido normalizados y los métodos normalizados con alguna modificación significativa⁴⁶.

Cuando se emplea un método empleado tradicional por un laboratorio no normalizado, se puede realizar una validación retrospectiva, esta se basa en los datos experimentales que el laboratorio dispone, para la cual se realiza la recopilación de la mayor cantidad de datos históricos posibles, con el fin de realiza un ordenamiento y selección de datos, estos datos pueden ser: curvas de calibración, resultados de ensayo cartas de control y ensayos de actitud⁴⁶.

En el caso de ser un método nuevo o uno antiguo del que no se disponga de datos suficientes se debe realizar una validación prospectiva, generado a través de análisis datos experimentales⁴⁶.

En los siguientes casos se puede realizar una validación menor o verificación:

- Métodos normalizados.
- Métodos normalizados utilizados en procedimientos fuera de su alcance.
- Ampliaciones o modificaciones de métodos normalizados.
- En el caso de un método que fue validado, y le van hacer alguna alteración significativa por lo que se tiene que evaluar⁴⁶.

El proceso de la verificación de datos, tienen como objetivo, el comprobar que el laboratorio maneja el método de ensayo normalizado y que se utilice correctamente, en caso que se trate de un método normalizado modificado para su verificación se requiere solo realizar aquellas pruebas que indiquen que la variación no afecta el ensayo⁴⁶.

La validación lo que busca es demostrar que un método es equivalente a otro, el objetivo de una validación y la verificación es determinar que el método utilizado es adecuado para la aplicación que se plantea, así como determinar que las modificaciones que se realizaron no afectan su desempeño, ni altera la confiabilidad de los datos⁴⁶.

El establecer un plan para la validación o documento (protocolo) en el cual se define previamente a la experiencia; las pruebas que se realizaran, parámetros de validación necesarios y un diseño experimental que se desarrollara en el transcurso del proceso de la validación⁴⁶.

El plan de validación debe de contemplar los siguientes puntos, el alcance de la validación (método, analito, matrices y requerimiento del método), el diseño experimental (donde se toma en cuenta, la muestra analizar, reactivos, blanco matriz), materiales y responsable de la validación⁴⁶.

En el desarrollo de las pruebas de validación, en este caso los analistas que están a cargo deben conocer método de ensayo a terminar y el número de mediciones a realizar de acuerdo a lo determinado en el plan de validación⁴⁶.

Los resultados en cada prueba tienen que llevar un registro y ser almacenadas, los ensayos o mediciones elaboradas serán con el fin de poder realizar las siguientes pruebas selectividad, linealidad, sensibilidad, límites, exactitud, precisión, robustez, aplicabilidad⁴⁶.

Se deben analizar los datos obtenidos para cada parámetro de validación, los datos obtenidos de las pruebas son satisfactorio, es decir, cumple con los criterios de aceptación establecidos en el plan, se considera que el método trabajado es aceptable⁴⁶.

Dentro de los conceptos que se deben tomar en cuenta en un método de validación es son los siguientes:

Método de ensayo validado: método aceptado, el cual se han llevado estudios de validación (desempeño del método), para determinar la precisión y fiabilidad para su objetivo específico⁴⁶.

Método oficial: es el método determinado por los organismos pertinentes de cada país, con el fin de aplicaciones de normas como el reglamento sanitario de alimentos⁴⁶.

Método normalizado: método verificado como el apropiado para el ensayo trabajado, publicado por organismos de normalización internacional, nacional o regional (ISO, EN, NM, ASTM, BS, DIN, IRAM) o por organizaciones reconocidas en diferentes ámbitos (AOAC, FIL-IDF, EPA, USP)⁴⁶.

Método cualitativo: este método permite analizar la muestra y determinar la presencia del analito en la muestra o matriz⁴⁶.

Método cuantitativo: método que permite determinar la concentración del analito con la que cuenta la muestra analizada⁴⁶.

Todo este proceso de la validación tiene un procedimiento en el cual se pueden tener datos de fármacos nuevos y determina si son aptos para su consumo y si estos tienen una farmacología pertinente para el tratamiento, cura y diagnóstico, todo conlleva a más parámetros para asegurar la calidad esperada de los medicamentos. Un paso importante que lleva todo fármaco para ser utilizado por vía oral es la absorción del principio activo, pero para que esta suceda debe haber un paso previo que es uno de los parámetros para que la validación de un método sea complementada y es el de la disolución³⁰.

Después de la absorción del principio activo, en su forma farmacéutica, administrado por vía oral, se lleva a cabo la liberación, y luego la disolución del principio activo en los jugos gástricos y la permeabilidad del principio activo a través de las membranas digestivas³¹.

La importancia de los puntos citados anteriormente conlleva a la prueba de disolución *in vitro*, la cual tiene como relevancia dar una orientación más adecuada del comportamiento del fármaco *in vivo*. El papel que juega este método de disolución se fundamenta en que para llegar al punto adecuado de absorción del medicamento se requiere que el medicamento esté disuelto en el fluido y tejido biológico del sitio de absorción, esto independientemente del mecanismo en el que este suceda³¹.

En ciertos casos, dependiendo de la forma farmacéutica orales en los cuales el principio activo posee algunas características de solubilidad y permeabilidad, el criterio de similitud entre perfiles comparativos en ensayo de disolución *in vitro* estará orientado a la equivalencia terapéutica del producto de prueba comparando el producto de referencia, el que ha sido determinado de acuerdo a la normativa aun vigente³¹.

Instrumentación

La industria tiene una gran dependencia de los instrumentos y procesos que deben brindar una función a la perfección, esto por el rendimiento que debe de proporcionar al fabricante y al usuario como la integridad de las personas²³.

Por eso es importante tener instrumentación confiable que permita identificar, de manera oportuna, posibles o eventuales peligros para las personas y fallos o alteraciones en la línea de producción, causados por altas presiones, temperaturas inestables, flujo, niveles, peso entre tantas variables, así como poder garantizar la obtención de un producto final con las especificaciones necesarias²³.

Los instrumentos analíticos o de análisis tienen una longevidad limitada, si se realiza un análisis detenido se obtiene que es una combinación mecánica y funcional de componentes ópticos, circuitos electrónicos y algoritmos de computación, los cuales con el pasar del tiempo y el constante uso o el mal uso brindado, los componentes sufren deterioro y desgaste o se vuelven obsoletos cuando entra en vigencia tecnología más avanzada, es común que suceda que durante su mantenimiento puedan tener problema de escasez de partes o por un continuo descomposturas que va disminuyendo su vida útil²⁵.

Dentro de la instrumentalización que se utiliza en el presente trabajo será el espectro fotómetro, que es un método de análisis que se basa en la medición de luz y otras formas de radiación electromagnéticas, son uno de los medios más utilizados en Química Analítica, la espectroscopia es la ciencia que se encarga del estudio que se dan entre la radiación y la materia, los métodos espectroscópicos analizan y miden la cantidad de radiación absorbida por especies atómicas o moleculares, las cuales son analizadas, los métodos son clasificados dependiendo en el rango de **onda** que se trabaje, estas regiones se clasifican de la siguiente manera incluyen los rayos γ (gamma), equis, ultravioleta, visible, infrarrojo, las microondas y radiofrecuencia²¹.

El importante papel de la espectroscopia se basa en el desarrollo de la teoría atómica moderna, los métodos espectroscópicos han complementado con mayores capacidades a los

analistas para aclarar dudas sobre estructuras moleculares, también para identificarlas y obtener composición cuantitativa y cualitativa de sustancias orgánicas e inorgánicas²¹.

La energía se representa en radiación electromagnética, la cual se transmite por el espacio a velocidades muy altas, a la radiación electromagnética del ámbito UV/visible, y se le denomina luz, se puede describir como una onda a la radiación electromagnética que posee propiedades de longitud de onda, frecuencia, velocidad y amplitud, la diferencia de una onda sonora a una onda luminosa se da porque la luminosa no requiere un medio para transmitirse y se propagan más fácilmente en el vacío, y la luz se propaga más rápido que el sonido²¹.

Las ondas no explican con mucha claridad los procesos asociados a la absorción y la emisión de la energía radiante, para comprender los procesos es importante considerar la radiación electromagnética como ondas de partículas denominado fotones, este concepto de radiación, como de partícula y como onda no se excluyen, más bien son complementarias, esto debido a que la energía que posee un fotón es directamente proporcional a su frecuencia con este comportamiento de onda puede producir efecto de interferencia y difracción²¹.

Dentro de la importancia de interacción de la radiación y la materia es muy relevante en la espectroscopia, ya que indican transiciones entre los diferentes niveles de energía de las especies analizadas, otros tipos de interacciones están estrechamente relacionados a sus propiedades de materia específica como las siguientes: la reflexión, refracción, dispersión elástica, la interferencia y la difracción, cada especie analizada tiene su propia absorción o su propia frecuencia caracterizada, este es un proceso en el cual se transfiere energía a la molecular analizada que lleva a una disminución en la intensidad de la radiación incidente obteniendo una señal de específica de la molécula²¹.

La ley de Beer, o llamada ley de Lambert y Beer o simplemente ley de la absorción determina la información cuantitativa de cómo es que la atenuación del rayo de incidencia depende de la concentración de las moléculas que la absorben y de la distancia que recorre el radio en el medio absorbente, cuando el haz de luz atraviesa una solución de la molécula que se analiza, la intensidad de ese haz de luz disminuye como consecuencia de la excitación de las moléculas, a mayor trayectoria del haz que inciden en la sustancia, con la molécula analizada a un concentración determinada, habrá mayor cantidad de especies que puedan absorber la radiación y obteniendo una disminución o atenuación más pronunciada²¹.

Dentro de las limitaciones reales que tiene la ley de Beer está en que describe el comportamiento de haz de luz absorbido en soluciones diluidas, con concentraciones superiores a 0.01 M, además tiene una distancia promedio entre iones o moléculas de la especies absorbentes y se disminuye a tal punto que cada partícula afecta la distribución de carga de las demás partículas, como la concentración es un punto importante en la interacción de con el haz de luz emitido esto ocasiona desviaciones entre concentración y absorbancia²¹.

Las desviaciones químicas se presentan cuando las moléculas absorbentes experimentan una asociación, disociación o reaccionan con el solvente formando productos que posee una absorción diferente al que tiene el analito de referencia, y dentro de las limitaciones instrumentales cabe señalar el estado del equipo, la calibración o la forma que se tome la muestra, esto debido a que se obtienen modificaciones importantes en la absorbancia y obteniendo datos erróneos en el análisis²¹.

En el ensayo de disolución se simula la liberación de un medicamento *in vitro* donde se establece el medio donde se disuelve y a un movimiento simulando el sistema digestivo y sus condiciones para finalmente determinar la cantidad de fármaco disuelto (Q), esta prueba se proporciona para determinar el cumplimiento de los requisitos de disolución donde se establezca en la monografía individual para las formas de dosificación administradas por vía oral⁴⁴.

Cuando la etiqueta indique que un artículo tiene recubrimiento entérico y una prueba de disolución o desintegración no establece específicamente que debe aplicarse a artículos de liberación retardada y se incluye en la monografía individual, el procedimiento y la interpretación que se dan para las formas farmacéuticas de liberación retardada se aplican, a menos que se especifique lo contrario en la monografía individual⁴⁴.

Si la forma de dosificación contiene gelatina no cumple con los criterios de la tabla de aceptación correspondiente, debido a la evidencia de la presencia de una interacción, el procedimiento de disolución debe repetirse con la adición de enzimas al medio, como se describe a continuación, y los resultados de la disolución deben evaluarse comenzando en la primera etapa de la Tabla de Aceptación correspondiente. No es necesario continuar con las pruebas hasta la última etapa (hasta 24 unidades), cuando no se cumplen los criterios durante la prueba de la primera etapa y se observa evidencia de alguna interacción⁴⁴.

La gelatina, en presencia de ciertos compuestos o en diferentes condiciones de almacenamiento, incluidas, entre otras, alta humedad y temperatura, puede presentar entrecruzamiento o alteración en su estructura de forma farmacéutica. Se puede dar una formación de una película en la superficie externa o interna de la cubierta de la cápsula de gelatina o en la forma de dosificación que evita que el fármaco se libere durante la prueba de disolución⁴⁴.

En un ensayo de disolución se debe de tomar en cuenta los medios de disolución los cuales determinan cómo y la velocidad en la que se disuelve un medicamento entre ellos se tiene: el medio de disolución con $\text{pH} \leq 4,0$, enzima: pepsina, actividad determinada por el procedimiento en pepsina purificada, en la sección especificaciones del reactivo, cantidad, una cantidad de pepsina que resulta en una actividad de no más de 750,000 unidades/l de medio de disolución⁴⁴.

Medio de disolución con $\text{pH} >4,0$ y $<6,8$, enzima: papaína, actividad determinada por la prueba de ensayo en la monografía para papaína o bromelina, actividad determinada por el procedimiento en bromelina, en la sección especificaciones del reactivo, empleando una cantidad de papaína que resulte en una actividad de no más de 550 000 unidades/l de medio de disolución, o una cantidad de bromelina que no conduzca en una actividad de no más de 30 unidades de digestión de gelatina (GDU)/l de medio de disolución⁴⁴.

En un medio de disolución con $\text{pH} \geq 6,8$, la enzima pancreatina, con una actividad de proteasa determinada por el procedimiento en un ensayo de actividad de proteasa (poder digestivo de la caseína) en la monografía para pancreatina, una cantidad de pancreatina que resulta en una actividad de proteasa de no más de 2000 unidades/L de medio de disolución⁴⁴.

Si el medio de disolución que contiene tensoactivo u otros ingredientes conocidos por desnaturalizar la enzima, esto debido a que contiene surfactante u otros ingredientes que se sabe que desnaturalizan la enzima utilizada se puede aplicar un paso de uso anticipado en la prueba de disolución de la forma de dosificación⁴⁴.

En el paso previo al uso se realiza utilizando el medio de disolución especificado, sin el tensoactivo o el ingrediente y con la adición de la cantidad adecuada de enzima según el pH del medio, la cantidad de enzima añadida es adecuada al volumen de medio de disolución

utilizado en el preuso, para lograr el volumen de medio especificado para la prueba de disolución final, el paso de pretratamiento se puede realizar con un volumen menor de medio sin el ingrediente, de modo que el volumen final se obtenga cuando se agregue el ingrediente al final del paso de pre tratamiento.

Sistema de disolución de canasta.

El sistema consta de lo siguiente: un recipiente que puede estar cubierto, y echo de vidrio u otro material inerte y transparente; un motor un eje de transmisión metálico; y una cesta cilíndrica⁴⁴.

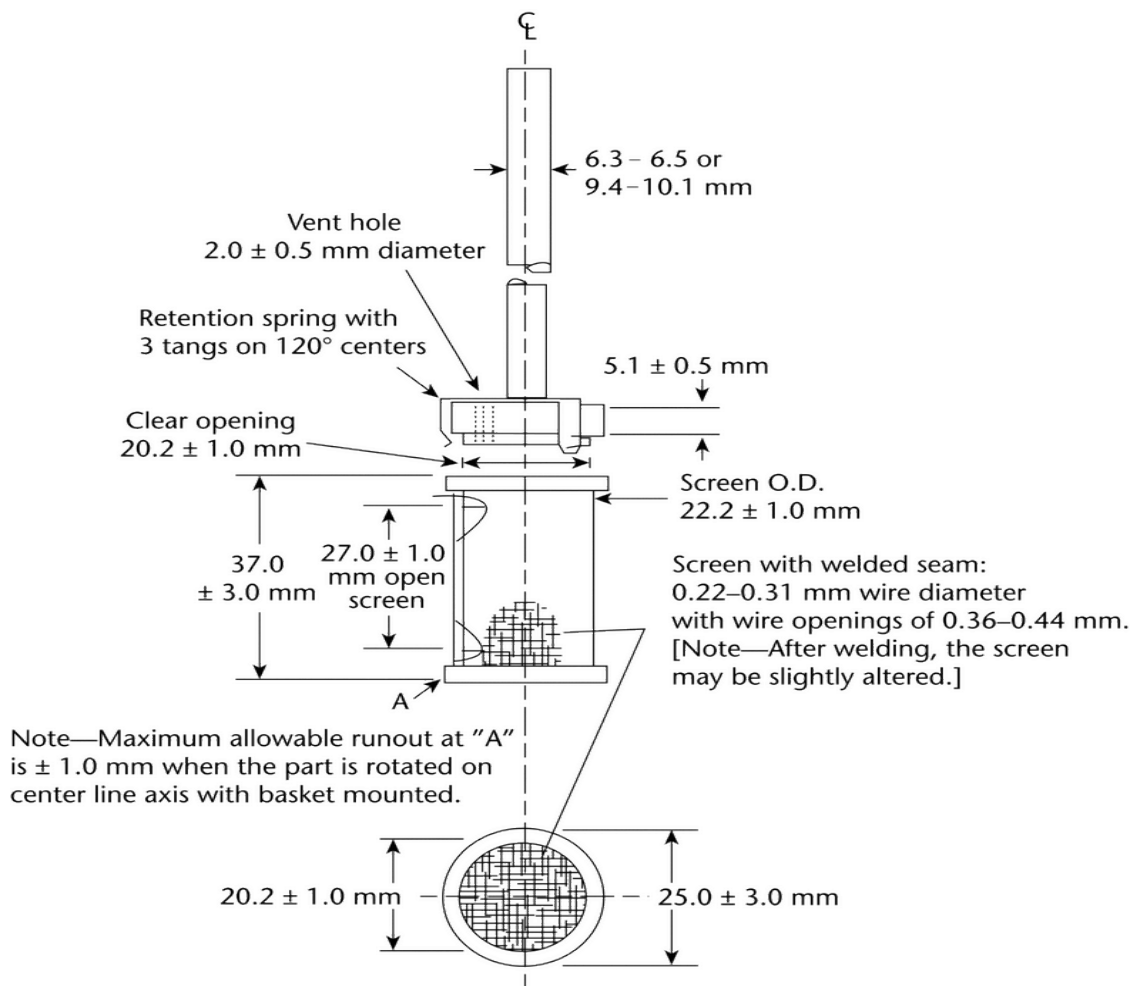
El recipiente de capacidad determinada por la monografía se sumerge parcialmente en un baño de agua, o se calienta con un dispositivo adecuado, como con un sistema de calefacción, el baño de agua o dispositivo de calentamiento permite mantener la temperatura dentro del recipiente a $37 \pm 0,5^\circ$ Celsius durante la prueba y mantiene el fluido del baño en constante movimiento suave, ninguna parte del conjunto, incluido el entorno en el que se coloca, contribuye con un movimiento, agitación o vibración significativos más allá de los debidos al elemento de agitación que gira suavemente⁴⁴.

Es preferible un aparato que permita la observación de la muestra y del elemento de agitación durante la prueba, el recipiente es cilíndrico, con fondo hemisférico y con una de las siguientes dimensiones y capacidades: para una capacidad nominal de 1 L, la altura es de 160 a 210 mm y su diámetro interior es de 98 a 106 mm, sus lados están rebordeados en la parte superior⁴⁴.

Se puede usar una cubierta ajustada para retardar la evaporación, además el eje se coloca de modo que no esté a más de 2 mm en ningún punto del eje vertical del recipiente y gire suavemente y sin oscilaciones significativas que puedan afectar los resultados. Se utiliza un dispositivo de regulación de velocidad que permite seleccionar y mantener la velocidad de rotación en la tasa especificada dada en la monografía dentro de $\pm 4\%$.

Los componentes del eje y la cesta del elemento de agitación están fabricados con acero inoxidable, tipo 316 u otro material inerte, según las especificaciones que se piden en la USP, se puede utilizar una cesta con un revestimiento de oro de aproximadamente 0,0001 pulgadas (2,5 μ m) de espesor, se coloca una unidad de dosificación en una canasta seca al comienzo de cada prueba, la distancia entre el fondo interior del recipiente y el fondo de la cesta se mantiene a 25 ± 2 mm durante la prueba⁴⁴.

Figura I. sistema de disolución de canasta.



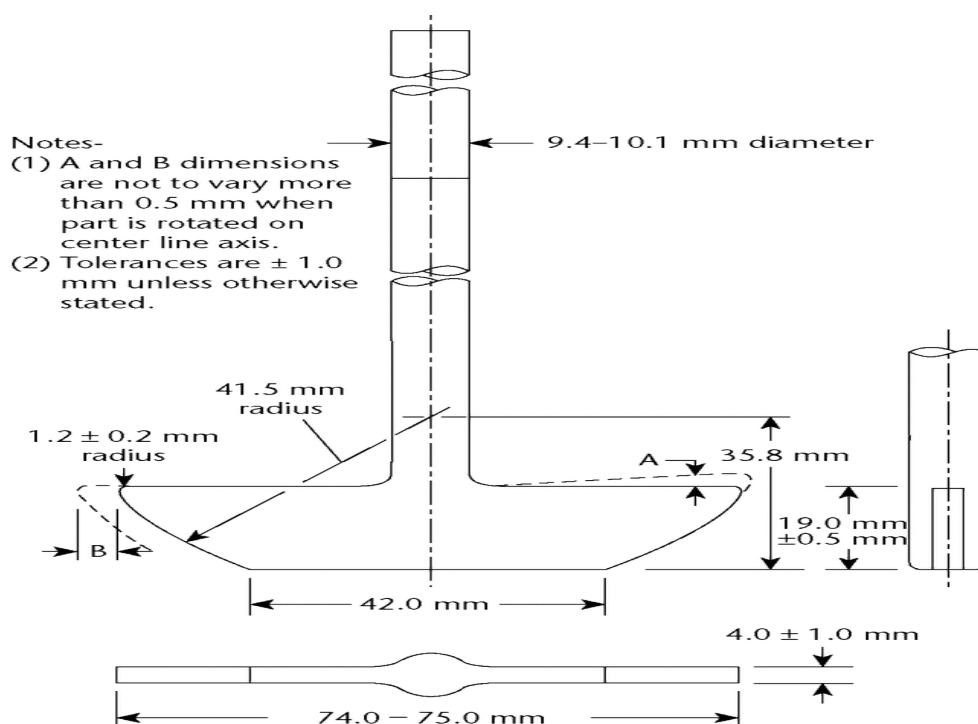
Fuente: Farmacopea de los Estados Unidos de América.

Sistemas de disolución de paleta.

Es el mismo del sistema de canasta, excepto que se usa una paleta formada por una cuchilla y un eje como elemento agitador, el eje se coloca de manera que no esté a más de 2 mm del eje vertical del recipiente en cualquier punto y gire suavemente sin oscilaciones significativas para que no afecte los resultados, la línea central vertical de la hoja pasa a través del eje, la paleta se ajusta a las especificaciones que se determinan en el procedimiento, la distancia de 25 ± 2 mm entre la parte inferior de la paleta y el fondo interior del recipiente se mantiene durante la prueba⁴⁸.

La cuchilla y el eje rígidos, metálicos o convenientemente inertes, componen una única entidad, se puede usar un diseño desmontable de dos partes adecuado, siempre que el conjunto permanezca firmemente acoplado durante la prueba, la paleta y el eje de la paleta se pueden recubrir con un revestimiento adecuado para que ambos sean inertes, Se permite que la unidad de dosificación se hunda hasta el fondo del recipiente antes de que comience la rotación de la hoja⁴⁴.

Figura II. Sistema de disolución de paleta.

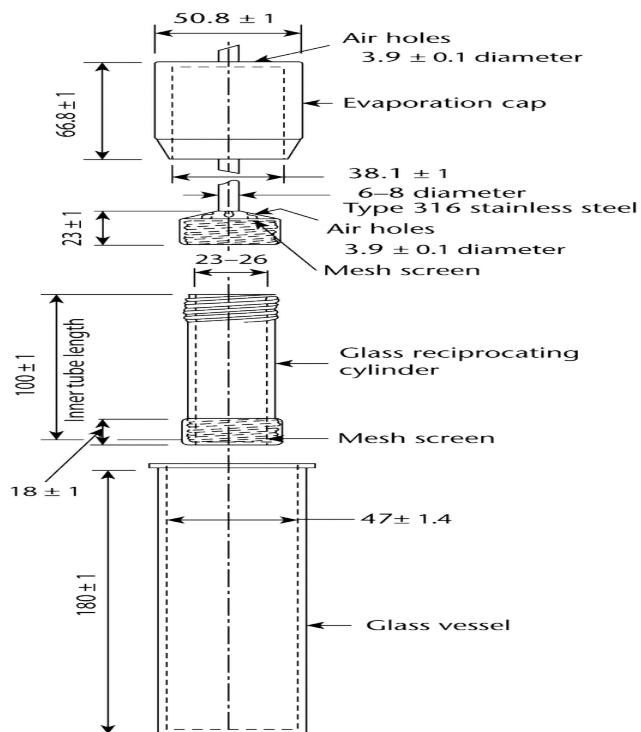


Fuente: Farmacopea de los estados Unidos de América.

Sistema de disolución de cilindro alternativo.

El conjunto consta de un grupo de recipientes de vidrio cilíndricos de fondo plano; otro de cilindros alternativos de vidrio; accesorios inertes (acero inoxidable tipo 316 u otro material adecuado) y filtros que estén hechos de un material adecuado que no absorba ni reaccione, y que estén diseñados para encajar en la parte superior e inferior de los cilindros alternativos; y un conjunto de motor y accionamiento para mover alternativamente los cilindros verticalmente dentro de los recipientes⁴⁴.

Los contenedores se sumergen parcialmente en un baño de agua adecuado de cualquier tamaño, conveniente que permita mantener la temperatura a $37 \pm 0,5^\circ$ durante la prueba, ninguna parte del conjunto, incluido el entorno en el que se coloca, contribuye con un movimiento, una agitación o una vibración significativos más allá de los debidos al cilindro liso de movimiento alternativo vertical. Se utiliza un dispositivo que permite seleccionar y mantener la tasa de reciprocidad en la tasa de caída especificada dada en la monografía dentro de $\pm 5\%$ ⁴⁴. Figura III. Sistema de disolución de cilindro alternativo.



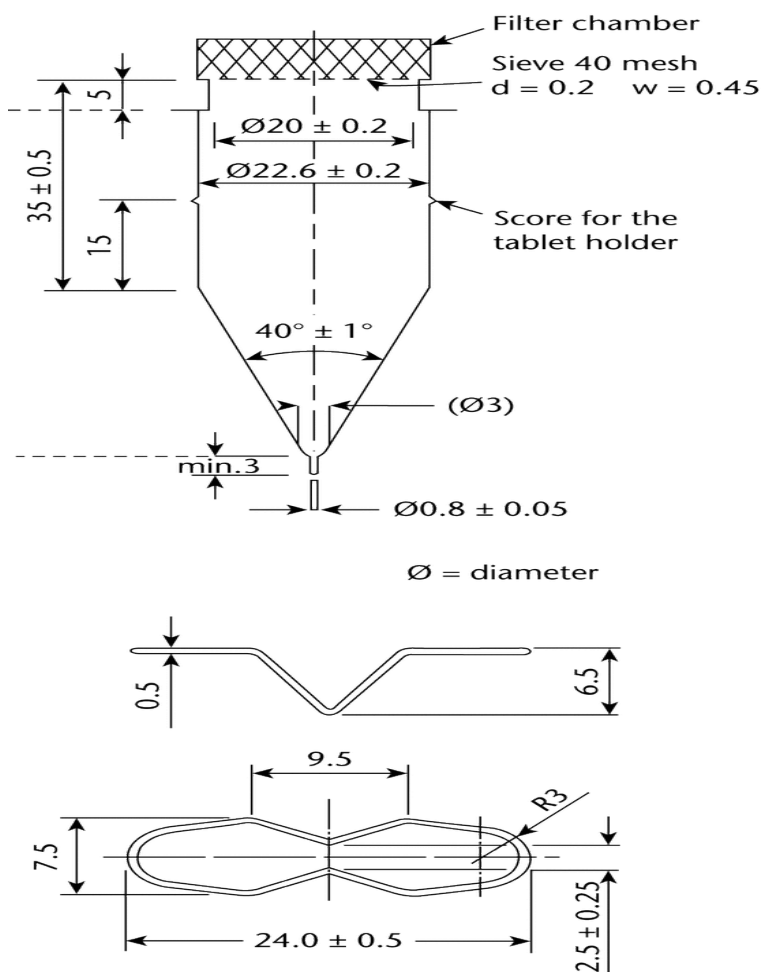
Fuente: Farmacopea de los Estados Unidos de América.

Sistema de disolución de celda de flujo continuo.

El conjunto consta de un depósito y una bomba para el medio de disolución; una celda de flujo continuo; y un baño de agua que mantiene el medio de disolución a $37 \pm 0,5^\circ$ Celsius, use el tamaño de celda especificado, como se indica en la monografía individual⁴⁴.

La bomba fuerza el medio de disolución hacia arriba a través de la celda de flujo continuo, la bomba tiene un rango de suministro entre 240 y 960 mL/h, con caudales estándar de 4, 8 y 16 mL/min, debe entregar un caudal constante ($\pm 5\%$ del caudal nominal); el perfil de flujo es sinusoidal con una pulsación de 120 ± 10 pulsos/min. También se puede utilizar una bomba sin pulsación⁴⁴.

Figura IV. Sistema de disolución de celda de flujo continuo.



Fuente: Farmacopea de los Estados Unidos de América.

La determinación de la especificidad de un conjunto de prueba para realizar la prueba de disolución debe incluir la conformidad con las dimensiones y tolerancias del aparato, como se indicó anteriormente, además, los parámetros de prueba críticos que deben monitorearse periódicamente durante el uso incluyen el volumen y la temperatura del medio de disolución, la velocidad de rotación⁴⁴.

En lo que determina la uniformidad de la forma farmacéutica vía oral, para garantizar la consistencia de las unidades de dosificación, cada unidad en un lote debe tener un contenido de sustancia farmacológica dentro de un rango estrecho alrededor de la afirmación de la etiqueta⁴⁸.

Las unidades de dosificación se definen como formas de dosificación que contienen una sola dosis o una parte de una dosis de sustancia farmacológica en cada unidad, la uniformidad de la especificación de unidades de dosificación no pretende aplicarse a suspensiones, emulsiones o geles en envases de dosis unitaria destinados a la administración cutánea externa⁴³.

El término “uniformidad de la unidad de dosificación” se define como el grado de uniformidad en la cantidad de la sustancia farmacológica entre las unidades de dosificación, por lo tanto, los requisitos de este procedimiento se aplican a cada sustancia farmacológica que esté comprendida en unidades de dosificación que contengan una o más sustancias farmacológicas, a menos que se especifique lo contrario en otra parte de la farmacopea⁴³.

En la determinación de la uniformidad, la farmacopea da una fórmula de determinar el valor y costar si está dentro de los parámetros establecidos denominado valor aceptado.

Valor de Aceptación (VA) = $|M - X| + ks$ (USP) X: contenido individual medio; k: constante de aceptabilidad; s: desviación estándar de la muestra; M Valor de referencia⁴³.

Control de calidad

El fin existencial de un laboratorio es alcanzar y producir datos relevantes y confiables para la posterior toma de decisiones, estos datos son obtenidos con técnicas analíticas confiables, precisas, y adecuada para su uso, aunque esto no se demuestra, se ha comprobado en múltiples estudios de laboratorios, que utilizando la misma técnica metodológica y personal experimentado, analizando una misma muestra, se llegan a obtener resultados diferentes con un rango de variabilidad²⁴.

Para comprender y atender estas diferencias, y especialmente para los laboratorios reguladores, se ha creado una serie de reglamentos que establecen condiciones normalizadas de operación, como en Estados Unidos de América se estableció una ley de mejoramiento de laboratorios clínicos, en Costa Rica aun no existen normativas tan específicas, se emitió en el año 1993, el decreto ejecutivo N^o.22 269-MEIC, EN 45001:1993, criterios generales sobre el funcionamiento de los laboratorios de ensayo, en el que se rigen requisitos de un sistema de aseguramiento de calidad analítica en un laboratorio de calibración o pruebas, basado en una normativa europea²⁴.

No se encuentra en el tiempo de los grandes aportes científicos, la formación o creación de los instrumentos analíticos, estos han cambiado mucho conforme va modificando la necesidad del tiempo, por lo tanto, hay empresas muy lucrativas y multidisciplinarias que se unen para generar instrumentos que disminuyan errores y sea cada vez más aptos para el ámbito científico analítico²⁶.

El mundo, en general está viviendo muchas modificaciones no solo a nivel social si no también en la digitalización, todo esto es de interés común, así como la creciente complejidad de los procesos de laboratorio que requieren soluciones y automatización y una digitalización para llegar a un análisis con menor sesgo en datos acarreando mejores resultados para el análisis de estos²⁶.

Dentro de las exigencias y factores que son una necesidad para mejorar los resultados en los análisis de laboratorio y que se deben mejorar en los instrumentos modificando su calidad,

están: mejor resolución, sistema de análisis con la capacidad de comunicación, soluciones de automatización y calidad²⁶.

El control de calidad es el encargado, por medio de procedimientos que monitoriza la calidad de los resultados de establecer, aceptar o rechazar las series analíticas o lo que se esté analizando, ya sea medicamentos, alimentos o textiles⁴⁰.

Existen dos variedades en el proceso de calidad, el modelo de gestión interna, es donde el tratamiento estadístico de los resultados se obtiene por el propio laboratorio; y el control interno con gestión externa, donde el procesamiento estadístico se realiza con los datos obtenidos por el propio laboratorio y por otros laboratorios. Ambos tratamientos sirven para calcular la precisión analítica, pero no sirve para calcular el error total ni el sesgo⁴¹.

Hay tres modelos, los dos primeros: se basan en la evaluación externa de la calidad y ensayo de aptitud, los cuales tienen muchas similitudes, y se centran en las prestaciones analíticas; mientras que el tercero, denominado garantía externa de la calidad, tiene en cuenta todas las fases del laboratorio⁴¹.

Con el control externo de la calidad, en cualquiera de sus modelos, se mide el error total de cada análisis, porque la muestra de control, que es ciega para el analista, se analiza una única vez, a largo plazo, cuando se dispone de todos los resultados del análisis, se puede medir el error sistemático o sesgo⁴¹.

A la luz de los requisitos legales vigentes, las buenas prácticas del laboratorio y los artículos de referencia internacionales, el control interno de la calidad no es ni sustituye al control de la calidad externo⁴¹.

La finalidad de un laboratorio es producir datos relevantes y confiables para la toma de decisiones, estos datos deben ser obtenidos con técnicas analíticas confiables, precisas y adecuadas para su fin⁴².

Este proceso, no es tan fácil de lograr en la realidad, como se ha demostrado en múltiples estudios entre laboratorios, los cuales muestran que, utilizando una misma metodología analítica y personal experimentado, analizando una misma muestra, obtienen resultados con una amplia variabilidad⁴².

Para entender lo que sucede especialmente para laboratorios reguladores se han emitido reglamentos que buscan imponer condiciones normalizadas de trabajo en Estados Unidos de América surgió la Ley de Mejoramiento de Laboratorios Clínicos (1976) , el reglamento de Buenas Prácticas de Laboratorio en Laboratorios no Clínicos (1979), las Buenas Prácticas de Laboratorio (1977), publicadas inicialmente por el Departamento de Agricultura y posteriormente adoptadas por la Agencia de Protección Ambiental (1983) y las Enmiendas para el Mejoramiento de los Laboratorios Clínicos de 1988. En Costa Rica, aunque no existe normativa tan específica, se emitió en el año 1993, el Decreto Ejecutivo N^o.22 269-MEIC en 45 001:1993. Criterios generales sobre el funcionamiento de los laboratorios de ensayo, en el que se dan los requisitos de un sistema de aseguramiento de la calidad analítica en un laboratorio de calibración o pruebas, basado en la normativa europea⁴².

La importancia de todo el proceso para el comercio internacional de mercancías, productos y servicios fue reconocida en la mayoría de los países desarrollados como una posible barrera no arancelaria, Estados Unidos junto con otros 23 países que conforman de la Organización para la Cooperación Económica y el Desarrollo (OCED) aplicaron reglamentos similares, acogiendo en 1981 la decisión de que los datos obtenidos en un país serían aceptables en cualquier otro, si se obtenían de acuerdo a las Guías de Prueba y los Principios de Buenas Práctica de Laboratorio de la OECD, con el fin de facilitar el comercio entre los miembros⁴².

Con la formación de la Organización Mundial del Comercio, en 1995, aplicaron las mismas medidas citadas en el párrafo anterior, en el Acuerdo de Medidas Sanitarias y Fitosanitaria, y en Acuerdo de Obstáculos Técnico al Comercio, convenciendo a los miembros de aceptar los datos de las inspecciones y pruebas realizadas por instituciones con las certificaciones pertinentes del país exportador, esto siempre y cuando tengan todo lo que indique que las

normas del producto y de los procedimientos de evaluación de la conformidad sean equivalentes a los suyos propios⁴².

Para alcanzar lo anterior en los acuerdos, es necesario el uso de las normas internacionales, tanto del Codex Alimentarius como la Organización Internacional de Normalización (ISO), en este medio se utilizan las guías y normas de la ISO (guía ISO 25 y norma ISO 17025, desde diciembre de 1999) con el objetivo de dar las características y requisitos de un sistema de calidad aceptado internacionalmente⁴².

Los laboratorios clínicos no son la excepción, debido a que en el Acuerdo General Sobre el Comercio de Servicios los toman en cuenta como individuos de comercio entre países, y les aplican las mismas medidas que al comercio de bienes, por ejemplo el reconocimiento de servicios de laboratorios clínicos internacionalmente tienen que cumplir con las mismas normas internacionales generales aplicables a otros laboratorios, aunque se dé esta necesidad no hay una normativa institucional de la Caja Costarricense de Seguro Social que aplique requisitos que debe de cumplir un laboratorio clínico para que se considere que posea un adecuado sistema de aseguramiento de calidad⁴².

Capítulo III

Tipo de estudio

La investigación presente es fundamentada cuantitativamente, con un paradigma positivista, dándose un enfoque correlacional y diseño cuasi experimental.

El principal punto analizado en este trabajo se basa en el desarrollo de un procedimiento analítico, con el fin de validar una metodología analítica que permita la identificación, cuantificación de un principio activo y su comparación con la información suministrada en la etiqueta del medicamento. Además de conocer la calidad del producto a través de un ensayo de disolución.

Fuente de información:

Para fortalecer la confiabilidad, validez y actualización de este trabajo se utilizaron artículos científicos, libros analíticos y farmacológicos, fichas técnicas sobre validación de métodos analíticos, y guías sobre procesos de un método analítico.

Criterios de la búsqueda de investigación:

En la siguiente tabla se determinan los criterios de búsqueda utilizados. Lo conforma los periodos de búsqueda, de estudio e idioma, según el objetivo del estudio.

Tabla 1. Criterios de búsqueda utilizados.

Objetivo	Descriptor	Motores de búsqueda	Periodo de búsqueda	Idioma
Desarrollar método analítico para la valoración de la warfarina	Método	Reciquifar	2013-2022	
		Scielo	2013-2022	
	Analítica	Scielo	2013-2022	

		Elsevier	2013-2022	Español – inglés
	Warfarina	Elsevier	2013-2022	
Importancia de la validación en la terapéutica y en la industria	Validación	Scielo	2013-2022	Español - inglés
		Medigraphic	2013-2022	
	Importancia terapéutica	Elsevier	2013-2022	
		Scielo	2013-2022	
		Importancia industrial	Scielo	

Fuente: elaboración propia 2022

Criterios de exclusión e inclusión

En la siguiente tabla se determinan los datos o los criterios que se excluyen de la investigación y lo que se incluyen.

Tabla 2. Criterios de exclusión e inclusión para la valoración de artículos.

Criterio exclusión	Criterio inclusión
Metodología por espectrofotómetro infrarrojo	Análisis de importancia de espectrofotómetro ultra violeta visible
Medición de pacientes que consumen el medicamento	Importancia del método analítico para los pacientes y el profesional de salud

Fuente: elaboración propia 2022.

Clasificación de la información según nivel de evidencia.

Los artículos utilizados en la investigación se clasificaron según su nivel de evidencia y la escala de Sackett, tomando en cuenta que la evidencia se da por niveles siendo el nivel, 1 el de mayor fiabilidad del artículo y 5 es malo en el nivel de evidencia.

Tabla 3. Cantidad de artículos según el nivel de evidencia.

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	Porcentaje %
5	Revisión bibliográfica	20	20	42.22%
3	Estudio analítico	3	24	51.11%
	Estudios de enfoque mixtos	6		
	Estudios cuasi experimentales	5		
	Estudios cuantitativos	10		
4	Estudio de caso individual	4	4	6.67%
total		48	48	100%

Fuente: elaboración propia

Variables de la investigación

Tabla 4. Operacionalización de variables

Objetivo	Variable	Concepto	Indicador	Instrumento
Determinar la importancia del método analítico en la industria farmacéutica.	Método analítico.	La importancia del método analítico para determinar qué proporciones hay en el medicamento.	Proporción de medicamento en análisis.	Revistas científicas de métodos analíticos.
Desarrollar la operación del cromatógrafo y el disolutor para la determinación de warfarina en tabletas.	Procedimiento para el manejo del cromatógrafo y disolutor.	En los análisis o procedimientos analíticos, es muy importante el uso de los instrumentos para la valoración o identificación de los compuestos químicos, es de	Guía para el uso de los instrumentos analíticos.	Guías estipuladas por la farmacopea.

		suma importancia un correcto manejo para evitar datos erróneos.		
Determinar los parámetros analíticos (especificidad, límite de detención, precisión, linealidad y exactitud), para la validación del procedimiento analítico en el análisis de la warfarina.	Parámetros analíticos.	Los parámetros para la validación son de suma importancia, con estos datos determinan que tan factible es el proceso a validar con las especificaciones ya determinadas en otros estudios.		
Establecer la metodología y los criterios estadísticos estandarizados para el análisis de los datos experimentales de los estudios de ensayos de disolución comparativos de la warfarina.	Verificación de datos experimentales contra los teóricos.	Toda validación de un método se deben comparar datos experimentales con los estandarizados con el que se determina qué tan buen criterio tiene el análisis, para ser tomado en cuenta.	Datos experimentales.	Guía de validación de métodos analíticos, estipulados por el Ministerio de Salud.

Fuente: Elaboración propia

Procedimiento de recolección y análisis de datos

En este análisis se utiliza como método la observación experimental, en donde se elaborarán datos, un procedimiento analítico y realizados por un analista, a condiciones permisibles (ambiente) en un laboratorio, con base a monografías determinadas por la farmacopea y por guías nacionales e internacionales de validación de métodos analíticos.

Instrumentos y técnicas

En el análisis del medicamento los instrumentos utilizados son las monografías obtenidas de la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP por sus siglas en inglés), las técnicas son prácticamente analíticas, donde se obtendrán datos que se analizan para determinar si se encuentran en los parámetros establecidos para la validación del método.

Materiales, equipos y condiciones.

Las condiciones que se mantienen en el análisis son las ambientales, pues son las que brinda el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas.

Se utiliza como equipo un espectrofotómetro ultravioleta-visible, baño ultrasónico y un disolutor.

Equipo:

- Balanza analítica.
- Probeta.
- Beaker.
- Balones aforados.
- Pipetas aforadas.
- Cubeta de cuarzo de 1 cm.
- Mortero y pistilo.
- Gotero.
- Piseta.
- Espátula.
- micro espátula.

- Papel aluminio.
- Espectrofotómetro.

Componentes reactivos.

- Hidróxido de sodio 0.1 mg/ml
- Estándar de warfarina (lote: BCBV7416, pureza 99%).
- warfarina en tableta (lote: TJ3468).

Diseño del análisis

Rango de longitud de onda por trabajar

El rango que se trabaja en el sistema de validación, es de 200 nm a 400nm.

Preparación soluciones

Estándar

- Pesar aproximadamente 25 mg de warfarina sódica.
- Verter en un balón volumétrico de 250 ml, agregar 50 ml de NaOH 0.1 M.
- Se lleva al baño ultrasónico por 20 minutos aforar con hidróxido de sodio 0.1 M.
- Tomar una alícuota de 0.5, 1, 2, 3, 4, 5 mL a un balón volumétrico de 25 mL y aforar con hidróxido de sodio 0.1 M.

Blanco

En el sistema de análisis el blanco es hidróxido de sodio 0.1 M.

Solución muestra

- Pesar en una balanza analítica 90 mg de polvo de tableta de warfarina de 5mg en un balón de 100 mL.
- Llenar a la mitad del aforo del balón con el blanco.
- colocar en baño de ultrasonido por 20 minutos luego llevar el balón a la marca de aforo.
- Tomar la alícuota de 10 mL, llevar a un balón de 25 mL, y llevarla aforo.

Validación del sistema

Procedimiento

- A) Prepare tres soluciones madre del estándar de warfarina a una concentración de 0.1mg/mL
- B) disponer las muestras del estándar a partir de la solución madre del estándar según la tabla I, usando como diluyente hidróxido de sodio 0.1 M.

Tabla I. Preparación de patrones

Porcentaje del estándar con respecto al etiquetado	Concentración (mg/mL)	Volumen de la solución madre	Volumen final de la disolución
25	0.002	0.5	25
50	0.004	1	25
100	0.008	2	25
150	0.012	3	25
200	0.016	4	25
250	0.02	5	25

Fuentes: elaboración propia.

- C) Utilizar hidróxido de sodio 0.1 M, como blanco.
- D) Verificar la longitud de onda de máxima absorción realizando un espectro de absorción con la solución blanco de la curva en un rango de 300 a 310 nm.
- E) Medir la absorbancia de las soluciones a la longitud de onda de máxima absorción (306 nm), utilizando una celda de cuarzo.
- F) Calcular el coeficiente de correlación y el coeficiente de determinación.

Se determina la linealidad del sistema si cumple los siguientes criterios:

- La homocedasticidad, debe cumplir con la prueba F-max de Hartley⁴⁷.
- El análisis de varianza de la regresión lineal debe demostrar: el paso del intercepto en cero, mediante una prueba de t con un nivel de probabilidad del 5%, la desviación no significativa con respecto a la regresión, mediante una prueba de t con un nivel de probabilidad del 5%⁴⁷.
- El coeficiente de correlación (r) de la regresión lineal debe estar entre 0.98 y 1, el coeficiente de determinación (r^2) de cada una de las curvas debe ser mayor de 0.995⁴⁷.
- La distribución aleatoria de los residuos, sin presencia de la tendencia sistemática indicadas de no linealidad⁴⁷.

Precisión y exactitud del sistema.

Repetibilidad del sistema

Procedimiento:

- Preparar los patrones a concentraciones 25%,100%, 250% de la concentración nominal, por triplicado cada uno.
- Medir la absorbancia de los patrones según las condiciones de linealidad.
- Calcular el promedio, la desviación estándar, la desviación estándar relativa y el porcentaje de error relativo de cada medición.

Criterio de aceptación:

Para evaluar la precisión la desviación estándar relativa debe ser igual o menor al 2%⁴⁷.

Para evaluar la exactitud el error relativo no debe ser mayor al 2%⁴⁷.

Precisión intermedia del sistema.

Procedimiento:

- Utilizar las soluciones patrones realizada en el punto 1 de la repetibilidad intermedia (concentraciones 25%, 100%,250%) y hacer tres lecturas de absorbancia individuales para cada una de las diluciones, durante tres días continuos, con una condición constante.
- Terminadas las lecturas de cada día se deberá almacenar las muestras, según el procedimiento a continuación:

Cubrir y cerrar bien los balones aforados, con papel parafina o un tapón.

Envolver por completo cada balón aforado con papel aluminio.

- Almacenar los balones aforados y protegidos por el papel aluminio en refrigeración, con temperatura entre 2 a 8 °C. Cuando se hagan las lecturas de los días posteriores, se debe permitir que las soluciones patrón alcancen una temperatura ambiente.

Criterio de aceptación

Para evaluar la precisión la desviación estándar relativa debe ser igual o menor al 2%.

Para evaluar la exactitud el error relativo no debe ser mayor al 2%⁴⁷.

Límite de detención (LOD) y límite de cuantificación (LOQ)

- Usar el valor de la pendiente (M) y del error estándar para el eje y (s_{y/x}), resultados obtenidos con el análisis de regresión lineal. Calcular el límite de detención (LOD) y límite de cuantificación (LOQ)
- Expresar ambos resultados en términos de concentración de warfarina (mg/ml).

$$\text{LOD} = \frac{3SD}{m}$$

$$\text{LOQ} = \frac{10SD}{m}$$

LOD: límite de detención.

X: promedio

LOQ: límite de cuantificación.

S.D: error estándar de la linealidad.

Criterio de aceptación

El límite de detención tiene que ser menor al límite de cuantificación, y este, con respecto al último, debe ser inferior a la concentración menor utilizada en el intervalo de la curva de calibración⁴⁷.

Validación del método

Linealidad del método

- Pesar 20 tabletas de warfarina de 5 mg en una balanza analítica.
- Pulverizar las tabletas con el mortero y pistilo.
- Pesar por triplicado el equivalente de warfarina (25 mg) y verter en un balón de 250 ml, agregar 50 mL de hidróxido de sodio 0.1 M.
- Llevarlo a baño de ultrasonido por 30 min
- Una vez disuelta la tableta llevar a aforo con hidróxido de sodio 0.1M, para obtener una concentración aproximada de 5mg/mL.
- Filtrar una parte de cada solución a través de un filtro, descartar los primeros mililitros y recolectar el resto del filtrado.
- Preparar los estándares de la muestra a partir de la solución madre.

Tabla II. Preparación de muestras

Porcentaje del estándar con respecto al etiquetado	Concentración mg/mL	Volumen de solución muestra	Volumen de solución madre estándar	Volumen final de la disolución
25	0.1	0.5	250	25
50	0.2	1	250	25
100	0.4	2	250	25
150	0.6	3	250	25
200	0.8	4	250	25
250	1	5	250	25

Fuente: elaboración propia.

- Realizar un espectro de absorción con una solución de concentración media, con el objetivo de verificar la longitud de onda de máxima absorción.
- Hacer una medición de las soluciones a la longitud de onda de 306nm.
- Realizar un análisis de varianza de la regresión lineal
- Calcular el coeficiente de correlación y el coeficiente de determinación.
- Calcular y graficar los residuos.

Criterio de aceptación

La homocedasticidad, debe cumplir con la prueba F-max de Hartley⁴⁷.

El análisis de varianza de la regresión lineal debe demostrar: el paso del intercepto en cero, mediante una prueba de t con un nivel de probabilidad del 5%, la desviación no significativa con respecto a la regresión, mediante una prueba de t con un nivel de probabilidad del 5%⁴⁷.

El coeficiente de correlación (r) de la regresión lineal debe estar entre 0.98 y 1, el coeficiente de determinación (r^2) de cada una de las curvas debe ser mayor de 0.995⁴⁷.

La distribución aleatoria de los residuos debe mostrarse sin presencia de la tendencia sistemática indicadas de no linealidad⁴⁷.

Precisión y exactitud del método.

Repetibilidad del sistema.

Procedimiento:

- Preparar las muestras a estas concentraciones 25%,100%, 250% de la concentración nominal, por triplicado cada uno.
- Medir la absorbancia de las muestras según las condiciones de linealidad.
- Calcular el promedio, la desviación estándar, la desviación estándar relativa y el porcentaje de error relativo de cada medición.

Criterio de aceptación

Para evaluar la precisión la desviación estándar relativa debe ser igual o menor al 2%⁴⁷.

Para medir la exactitud: el error relativo no debe ser mayor al 2%⁴⁷.

Precisión intermedia del método.

Procedimiento:

- Utilizar las soluciones patrones realizada en el punto 1 de la repetibilidad intermedia (concentraciones 25%, 100%,250%) y realizar tres lecturas de absorbancia individuales para cada una de las diluciones, durante tres días continuos, con una condición constante.
- Terminadas las lecturas de cada día, se deberá almacenar las muestras, según el procedimiento a continuación:
 - Cubrir y cerrar bien los balones aforados con un tapón.
 - Envolver por completo cada balón aforado con papel aluminio.
- Almacenar los balones aforados y protegidos por el papel aluminio en refrigeración con temperatura entre 2 a 8 °C. Cuando se hagan las lecturas de los días posteriores, se debe permitir que las soluciones patrón alcancen una temperatura ambiente.

Criterio de aceptación

Para evaluar la precisión la desviación estándar relativa debe ser igual o menor al 2%.

Para evaluar la exactitud el error relativo no debe ser mayor al 2%⁴⁷.

Procedimiento de Uniformidad

- Utilizar las soluciones patrones realizada en el punto 1 de precisión intermedia, realizar una curva que determine la linealidad.
- Colocar 10 tabletas de forma independiente, en un balón de 200 ml, agregar 50 ml de hidróxido de sodio 0.1 M. (repetir este procedimiento por 10 balones).
- Llevar los balones a baño de ultrasonido por 20 minutos.
- Si el baño altera la temperatura de las muestras se debe esperar a que vuelva a su temperatura ambiente y aforar.

- Una vez aforado se filtra con un embudo espiga media y con papel filtro cualitativo se filtra cada uno de los 10 balones y de la muestra se toma alícuotas de 10 mL y se lleva a balones de 25 mL.
- Ya aforados los balones de 25 ml, se lleva a lectura en el espectro ultravioleta visible a la longitud de onda 306 nm.
- Tomar las lecturas de los 10 balones.

Criterio de aceptación.

Tabla III. Criterios de aceptación del método de la uniformidad

Variable	Definición	Condiciones	Valor
X	Media de los contenidos individuales (x1, x2, ..., xn), expresada como porcentaje de la declaración de la etiqueta		
X1, X2, ...Xn	Contenido individual de las unidades probadas, expresado como porcentaje de la afirmación de la etiqueta		
n	Tamaño de la muestra (número de unidades en una muestra)		
k	Constante de aceptabilidad	Cuando n=10, k= Cuando n= 30, k=	$\frac{2.4}{2.0}$
S	Desviación estandar		$\left[\frac{\sum_{i=1}^n (\chi_i - \bar{X})^2}{n-1} \right]^{\frac{1}{2}}$

RSD	Desviación estándar relativa (la desviación estándar de la muestra expresada como porcentaje de la media)		$100s/X$
M (caso 1) a aplicar cuando $T \leq 101,5$	Valor de referencia	Si $98.5\% \leq X \leq 101.5\%$, entonces	$M = X$ (AV = ks) $M = 98.5\%$
		Si $X < 98.5\%$, entonces	$(AV = 98.5 - X + ks)$ $M = 101.5\%$
		Si $X > 101.5\%$, entonces	$(AV = X - 101.5 + ks)$
M (caso 2) a aplicar cuando $T > 101,5$	Valor de referencia	Si $98.5 \leq X \leq T$, entonces	$M = X$ (AV = ks)
		Si $X < 98.5\%$, entonces	$M = 98.5\%$ (AV = $98.5 - X + ks$)
		Si $X > T$, entonces	$M = T\%$ (AV = $X - T + ks$)
Valor aceptado (AV)			$ M - \bar{X} + ks$
L1	Valor de aceptación máximo permitido		L1 = 15,0 a menos que se especifique lo contrario
L2	Rango máximo permitido para la desviación de cada unidad de dosificación probada del valor calculado de M	En el lado bajo, ningún resultado de unidad de dosificación puede ser inferior a $[1 - (0.01)(L2)]M$, mientras que en el lado alto, ningún resultado de unidad de dosificación puede ser mayor que $[1 + (0.01)(L2)]M$. (Esto se basa en un valor L2 de 25,0).	L2 = 25,0 a menos que se especifique lo contrario

T	<p>Contenido objetivo por unidad de dosificación en el momento de la fabricación, expresado como porcentaje de lo declarado en la etiqueta. A menos que se indique lo contrario, T es 100,0 % o T es el contenido objetivo aprobado por el fabricante por unidad de dosificación.</p>		
---	---	--	--

Fuente: Farmacopea de los Estados Unidos de América.

Criterios de Aceptación de USP, VA de las primeras 10 unidades de dosificación debe ser L1% (VA L1%) 1ª. Etapa Si $VA > L1\%$, testear 20 unidades más y calcular el nuevo VA. El VA final de las 30 unidades de dosificación debe ser L1% y el contenido individual de cada una de las unidades de dosificación testeada debe estar dentro del siguiente intervalo: $(1 \pm L2 * 0,01) M$ 2ª. Etapa L1 = máximo valor de aceptación permitido y L2 = máximo rango permitido para la desviación de cada unidad de dosificación testeada con respecto al valor calculado de M. A menos que se especifique en la monografía individual L1 = 15,0 y L2 = 25,0

Valor de Aceptación (VA) = $|M - X| + ks$ (USP) X: contenido individual medio; k: constante de aceptabilidad; s: desviación estándar de la muestra; M Valor de referencia⁴³.

Ensayo de disolución:

- Verter en cada vaso del disoluto 900 ml del medio indicado por la USP, en este caso agua (el volumen debe ser exacto, ya que está determinado en el procedimiento de la USP).
- Establecer los parámetros de temperatura a 37°C y la velocidad de las paletas a 50 a rpm y por 45 min.
- Esperar que los vasos alcancen la temperatura deseada, poner una tableta en cada vaso del disolutor y poner a correr el tiempo.
- Una vez transcurridos los 30 minutos se toman las muestras con jeringas de 10 ml con una cánula con su respectivo filtro.
- Las muestras tomadas se llevan a lectura en el espectrofotómetro ultravioleta visible, a la longitud de onda 306 nm.
- Con las absorbancias determinar el valor de Q.

Criterio de aceptación:

Determinar la cantidad de Q, esto es la cantidad de principio activo disuelto, especificada en la monografía correspondiente, expresada como un porcentaje del contenido declarado.

Etapa 1: unidades en el ensayo 6, cada unidad no debe ser menor de $Q + 5\%$.

Etapa 2: unidades en el ensayo 6, el promedio de 12 unidades ($E1 + E2$) debe ser igual o mayor de Q y ninguna unidad menor de $Q - 15\%$.

Etapa 3: unidades en el ensayo 12 el promedio de 24 unidades ($E1 + E2 + E3$) debe ser igual o mayor de Q, no más de 2 unidades menores de $Q - 15\%$ y ninguna unidad menor de $Q - 25\%$ ⁴⁴.

Potencia del medicamento.

- Pesar 20 tabletas, obtener el promedio de ellas y pulverizar con un mortero y un pistilo.
- Una vez realizado el promedio se deben pesar 90 mg del polvo de tableta.
- Llevar a un balón aforado de 100 ml y agregar 50 ml de hidróxido de sodio.
- Colocarlo a baño ultrasónico por 20 minutos.
- Dejar que alcance su temperatura ambiente y aforar.
- Filtrar con embudo de vidrio y con papel filtro cualitativo.
- Tomar una alícuota de 10 ml, llevar a un balón aforado de 25 ml y aforar.
- Leer las absorbancias.
- Repetir el procedimiento 4 veces más.

Criterio de aceptación:

Las tabletas de warfarina deben de contener no menos de 95.0% y no más de 105.0% del de lo etiquetado⁴⁵.

Especificación del método.

- Realizar un barrido en el espectrofotómetro con el medicamento analizado, en una longitud de onda de 200 nm a 400 nm.
- Comparar el espectro obtenido con el del estándar de warfarina.

Criterio de aceptación:

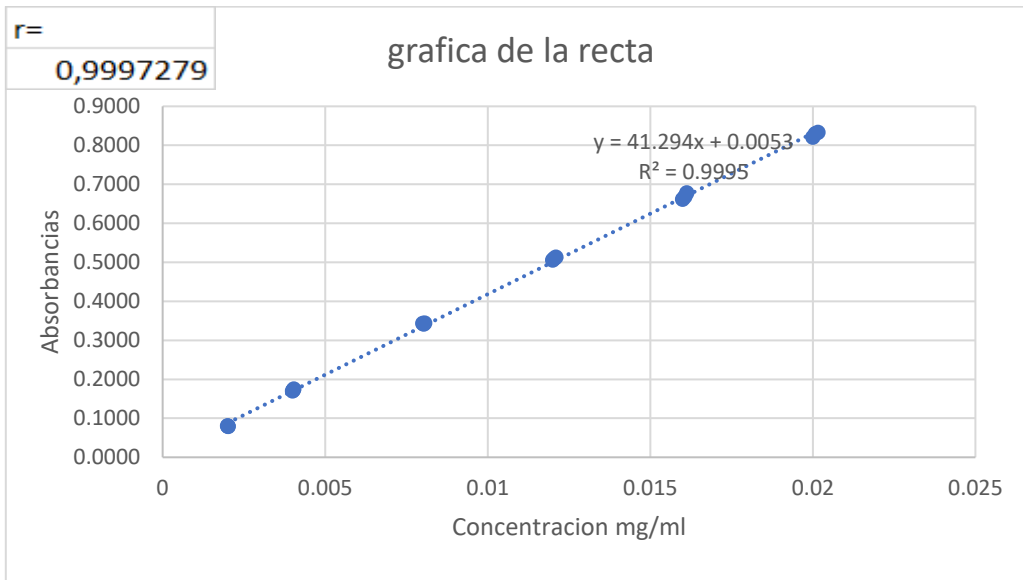
Los espectros de la muestra y el estándar se corresponden a los máximos y mínimos, además no se observan otras señales analíticas a la longitud de onda trabajada⁴⁷.

Capitulo IV

Discusión y resultados

Validación del sistema.

Cuadro V. Gráfica de linealidad de los patrones.



Fuente: elaboración propia.

Está conforme con los requisitos para la validación del sistema, el cual indica que se debe tener un coeficiente de correlación entre 98 y 1, y el coeficiente de determinación entre 99 y 1, la prueba F con un 95% de confianza determina que no ha desviación estadística significativa en la regresión lineal.

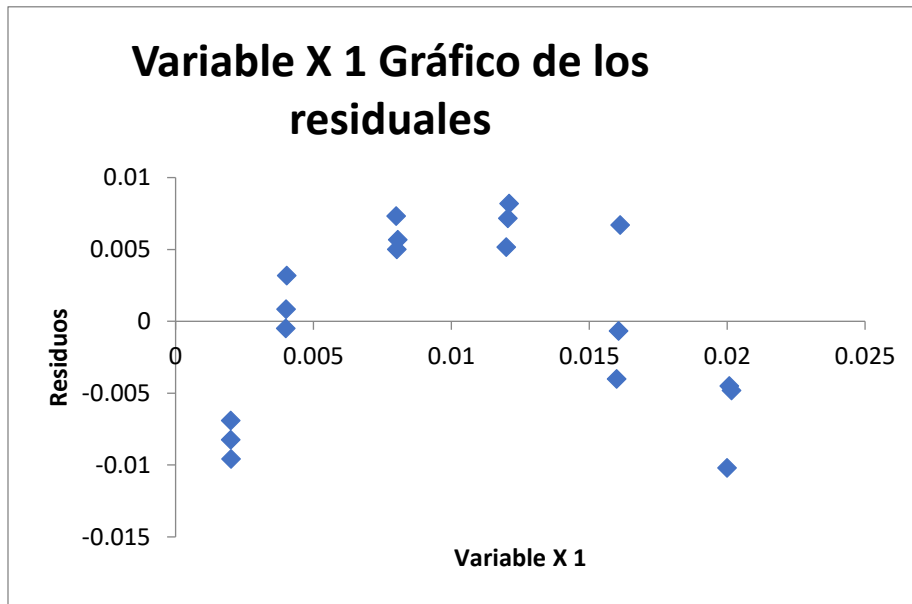
Cuadro XXX. Determinación de la homocedasticidad con la prueba de hartley en el sistema.

Promedio Absorbancias	DS	Varianza
0.080	0.00100	0.000001
0.170	0.00252	0.000006
0.340	0.00100	0.000001
0.510	0.00351	0.000012
0.670	0.00808	0.000065
0.830	0.00624	0.000039

Fuente: elaboración propia.

Homocedasticidad: Esta conforme debido a que los valores obtenidos con la prueba de Hartley, tienen una varianza constante de los errores a lo largo del método.

Cuadro XXVIII. Grafica de dispersión de residuos del sistema.



Fuente: Elaboración propia.

Residuos: esta conforme debido a que la distribución de los residuos es aleatoria y sin tendencia sistemática indicando una distribución normal.

Precisión y exactitud del sistema.

Cuadro XXIV. Determinación de la repetibilidad en la validación del sistema, concentraciones bajas, medias y altas.

Concentración baja (mg/mL) para n=6	% de error relativo	Concentración media (mg/mL) para n=6	% de error relativo	Concentración alta (mg/mL) para n=6	% de error relativo
0,02064	0.344	0,12384	0.052	0,2064	0.016
0,02064	2.406	0,12384	0.104	0,2064	0.180
0,02064	0.344	0,12384	0.209	0,2064	0.180
0,02064	0.688	0,12384	0.104	0,2064	0.410
0,02064	0.688	0,12384	0.104	0,2064	0.016
0,02064	1.719	0,12384	0.052	0,2064	0.082
Promedio	1.031		0.104		0.148
DSR 1.410		DSR 0.130		DSR 0.220	

Fuente: elaboración propia.

De acuerdo con la validación del sistema, está conforme con lo determinado en el análisis que con los valores de la desviación estándar relativa que debe ser igual o menor a 2%, en la exactitud el error relativo no debe ser mayor al 2%.

Precisión intermedia del sistema

Cuadro XXV. Determinación de la precisión intermedia del sistema, concentraciones bajas, medias y altas, concentración corregida, % de error relativo, desviación estándar y relativa.

Cn baja (mg/mL) para n=9	% de error relativo	Cn media (mg/mL) para n=9	% de error relativo	Cn alta (mg/mL) para n=9	% de error relativo
0.002024	1.165	0.012144	0.108	0.02024	0.317
0.002024	1.165	0.012144	0.108	0.02024	0.317
0.002024	0.187	0.012144	0.094	0.02024	0.441
0.002024	2.112	0.012144	0.486	0.02024	0.589
0.002024	0.563	0.012144	0.686	0.02024	0.589
0.002024	2.112	0.012144	0.686	0.02024	0.712
0.002024	1.036	0.012144	0.727	0.02024	0.230
0.002024	2.385	0.012144	0.727	0.02024	0.354
0.002024	2.385	0.012144	0.525	0.02024	0.230
Promedio	1.457		0.461		0.420
DSR 1.750		DSR 0.560		DSR 0.480	

Fuente: elaboración propia.

La precisión intermedia está conforme con los parámetros dado a que está dentro el rango que indica que la desviación estándar relativa debe ser menor o igual a 2 y para evaluar la exactitud el error relativo no debe ser mayor al 2%.

Límite de cuantificación (LOQ) y de detección (LOD).

Cuadro XXII. Determinación del límite de cuantificación y de detención.

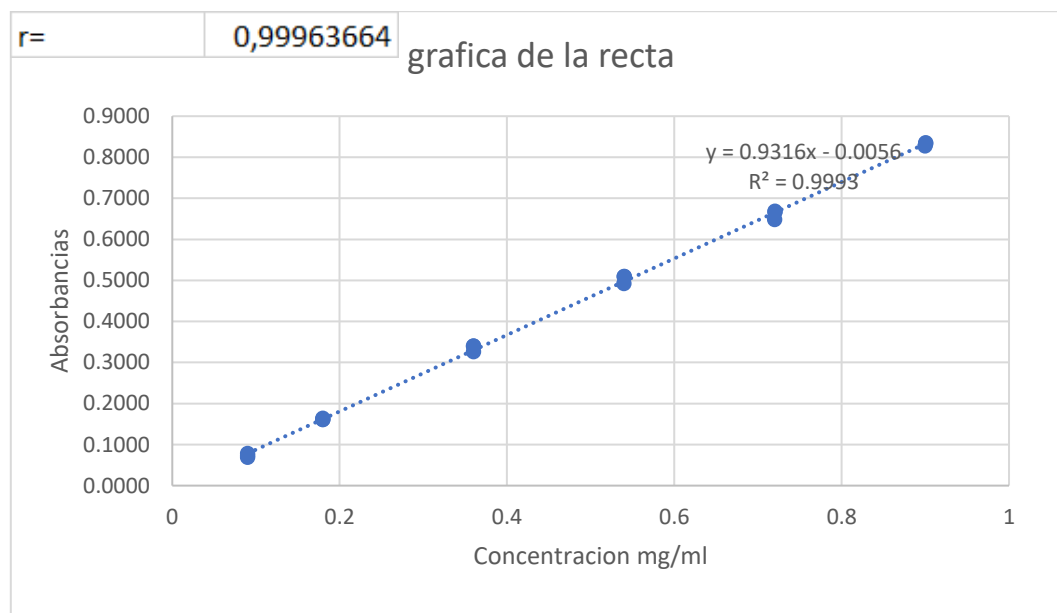
LOD	0,00047472	Concentración mínima utilizada 0,002016 mg/ml
LOQ	0,00158238	

Fuente: Elaboración propia.

Esta conforme, esto porque cumple en que el límite de detención es menor al de cuantificación y este mismo es menor a la concentración mínima utilizada.

Validación del método.

Cuadro XII. Gráfica de linealidad de las muestras.



Fuente: elaboración propia.

Está conforme con los requisitos para la validación del sistema debido a que se debe tener un coeficiente de correlación entre 98 y 1, y el coeficiente de determinación entre 99 y 1, la prueba F con un 95% de confianza determina que no ha desviación estadística significativa en la regresión lineal.

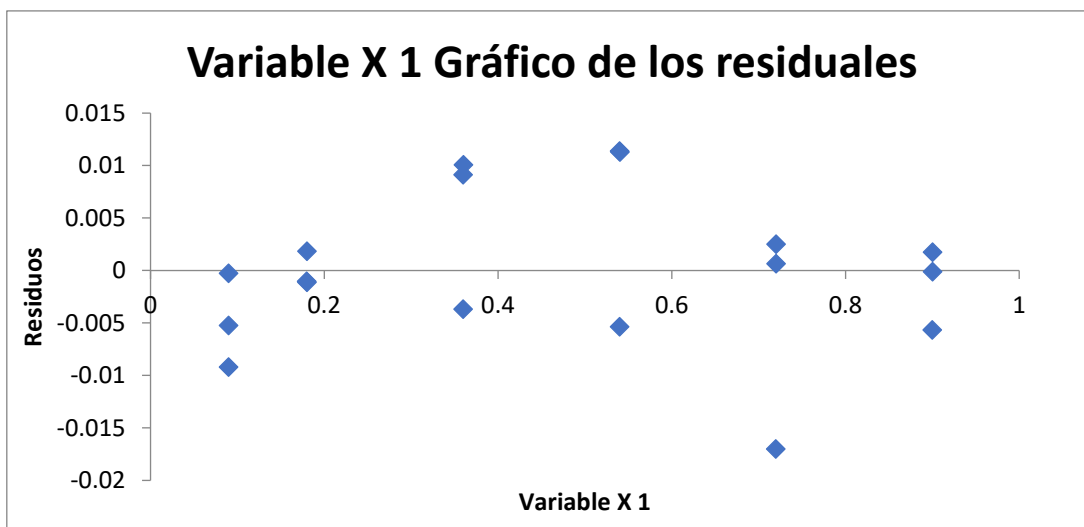
Cuadro XXXI. Determinación de la homocedasticidad con la prueba de hartley en el método.

Promedio de absorbancia	DS	Varianza
0.070	0.00451	0.000020
0.160	0.00173	0.000003
0.330	0.00896	0.000080
0.500	0.00981	0.000096
0.660	0.01102	0.000121
0.830	0.00416	0.000017

Fuente: Elaboración propia.

Homocedasticidad: Esta conforme debido a que los valores obtenidos con la prueba de Hartley, tienen una varianza constante de los errores a lo largo del método.

Cuadro XXIX. Grafica de dispersión de residuos de la muestra.



Fuente: elaboración propia.

Residuos: esta conforme debido a que la distribución de los residuos es aleatoria y sin tendencia sistemática indicando una distribución normal.

Precisión y exactitud del método

Cuadro XXVI. Concentraciones bajas, medias y altas, desviación estándar y desviación relativa para la determinación de la repetibilidad del método.

Concentración baja (mg/mL) para n=6	% de error relativo	Concentración media (mg/mL) para n=6	% de error relativo	Concentración alta (mg/mL) para n=6	% de error relativo
0.08998	0.772	0,53990	0.068	0,8998	0.020
0.08998	0.772	0,53990	0.137	0,8998	0.020
0.08998	0.772	0,53990	0.068	0,8998	0.020
0.08998	0.772	0,53990	0.068	0,8998	0.101
0.08998	0.772	0,53990	0.068	0,8998	0.020
0.08998	0.772	0,53990	0.137	0,8998	0.020
Promedio	0.772		0.091		0.034
DSR 0.850		DSR 0.110		DSR 0.050	

Fuente: elaboración propia.

Está conforme con los parámetros dado a que está dentro el rango que indica que la desviación estándar relativa debe menor o igual a 2 y para evaluar la exactitud el error relativo no debe ser mayor al 2%.

Precisión intermedia del método:

Cuadro XXVII. Determinación de la precisión intermedia del método concentraciones bajas, medias y altas, concentración corregida, % de error relativo, desviación estándar y relativa.

Cn baja (mg/mL) para n=9	% de error relativo	Cn media (mg/mL) para n=9	% de error relativo	Cn alta (mg/mL) para n=9	% de error relativo
0.090032	1.534	0.540192	0.681	0.90032	0.504
0.090032	2.492	0.540192	0.681	0.90032	0.504
0.090032	2.492	0.540192	0.542	0.90032	0.504
0.090032	0.857	0.540192	0.108	0.90032	0.089
0.090032	0.048	0.540192	0.108	0.90032	0.089
0.090032	0.048	0.540192	0.024	0.90032	0.007
0.089984	2.728	0.539904	0.699	0.89984	0.479
0.089984	1.514	0.539904	0.699	0.89984	0.479
0.089984	1.514	0.539904	0.699	0.89984	0.369
Promedio	1.470		0.471		0.336
DSR 1.860		DSR 0.580		DSR 0.410	

Fuente: Elaboración propia.

Está conforme con los parámetros dado a que está dentro el rango que indica que la desviación estándar relativa debe menor o igual a 2 y para evaluar la exactitud el error relativo no debe ser mayor al 2%.

Uniformidad:**Cuadro XXI.** Determinación del valor aceptado para la uniformidad del medicamento.

Prom	109,26439
M	101,5
k	2,4
s	0,564737
AV	$(M-X)+k*s$
AV	9,1197561

Fuente: elaboración propia.

El ensayo de uniformidad para las tabletas de Warfarina comercializadas en Costa Rica, están conforme con el valor de aceptación.

Ensayo de disolución:**Cuadro XVI.** Valor de Q en el ensayo de disolución del medicamento.

vaso	abs	cn	cantidad	%Q
1	0,256	0,0062214	5,5992564	111
2	0,260	0,0063236	5,6912396	113
3	0,256	0,0062214	5,5992564	111
4	0,256	0,0062214	5,5992564	111
5	0,259	0,006298	5,6682438	113
6	0,255	0,0061958	5,5762606	111
Promedio				112

Fuente: elaboración propia.

En el ensayo de disolución esta conforme con respecto al valor dado por la USP para la cantidad disuelta (Q).

Potencia del medicamento:

Cuadro XVII. Determinación de la potencia del medicamento.

Muestra	Abs	Cn1	Cn2	mg	masa muestra	mg tableta	% Et
1	0,398	0,00877 25	0,02193 12	2,19312 4	0,0946	5,21388 57	104,277 71
2	0,376	0,00821 04	0,02052 59	2,05259 41	0,0921	5,01225 21	100,245 04
3	0,389	0,00854 25	0,02135 63	2,13563 45	0,0945	5,08258 41	101,651 68
4	0,386	0,00846 59	0,02116 47	2,11647 13	0,0929	5,12372 88	102,474 58
5	0,381	0,00833 81	0,02084 53	2,08453 27	0,0926	5,06275 82	101,255 16
Promedio						101,98084	
DS						1,5138816	
DSR						1,4844766	

Fuente: elaboración propia.

Las tabletas de warfarina comercializada en Costa Rica estan confomen con las especificaciones dadas por USP para la determinacion de potencia de la warfarina.

Especificidad del método:

Cuadro XXII. Barrido y grafica de estándar contra medicamento a la longitud de onda de 200 a 400 nm.



Fuente: elaboración propia.

La especificidad está conforme con el criterio de aceptación, ya que se ve un pico en la longitud de onda determinada, y no se ven señales que demuestren interacción alguna.

Capítulo V

Conclusiones.

- Se optimizó las condiciones del espectrofotómetro ultravioleta visible para determinar la longitud de onda de trabajo para obtener datos confiables. Además se optimizó el equipo de disolución para asegurar las condiciones de análisis del ensayo de disolución de las tabletas de Warfarina Sódica.
- El método propuesto es lineal en el intervalo de 0,0020 mg/mL a 0,0200 mg/mL con coeficientes de determinación de 0,993. Presentando además resultados de homocedasticidad en el rango de concentración analizado.
- El método propuesto es exacto y preciso en todo el rango de concentración analizado, reportando datos de desviación estándar y error relativo menores a 2,0 % para el nivel bajo, medio y alto de concentración.
- Tomando como base las guías internacionales de validación de métodos analíticos de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para la validación del método propuesto para la cuantificación de Warfarina Sódica, se obtienen resultados conformes según las especificaciones establecidas. Esto para el intervalo de concentración analizado de 0,0020 mg/mL a 0,0200 mg/mL
- El método validado propuesto permitió el análisis del ensayo de potencia, el ensayo de disolución y el ensayo de uniformidad de unidades de dosificación de las tabletas de Warfarina Sódica. Obteniendo en todos los ensayos resultados conformes según lo establecido en la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP).

Recomendaciones.

- A la carrera de Farmacia de la Universidad Internacional de las Américas (UIA) fomentar en el estudiantado la posibilidad de realizar validaciones analíticas como proyecto de tesis para el aseguramiento de la calidad de los medicamentos. Los cuales permitirán promover el conocimiento respecto a las guías de validación (nacionales e internacionales) y de los ensayos de calidad según las farmacopeas oficiales en el país, ya que es un ámbito en el que un profesional en Farmacia podría desempeñarse.
- A los estudiantes de la carrera de Farmacia de la Universidad Internacional de las Américas (UIA) explorar la posibilidad de escalar este método propuesto y realizar la validación de un método bioanalítico que permita optimizar la terapia de pacientes que consumen Warfarina Sódica.
- A la Universidad Internacional de las Américas (UIA) realizar un esfuerzo económico para actualizar los equipos del Laboratorio de Química para obtener datos confiables y reproducibles. Además, realizar mantenimientos continuos para asegurar que los equipos sean viables para utilizar en métodos de validación.

Capítulo VI

Referencias:

- 1-Esteban Castiglioni Barrantes. Evaluación del Impacto de resultados en las pruebas de disolución farmacopeica de fármacos multiorigen presentes en la lista de medicamentos priorizados y que deben demostrar equivalencia [Tesis de grado académico Maestría Académica en Análisis y Control de Calidad de Medicamentos]. Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica.2019.
- 2-Chaverri J, Rojas C, Yeung A, Zavaleta E, Caracterización farmacoterapéutica de los anticoagulantes orales utilizados en pacientes hospitalizados. Acta méd. Costarric [Internet]. 2015[citado el 16 de febrero de 2022]; 57 (1): 1-2. https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022015000100003
- 3- Sanchez F, Cardenas A, mercado J, Dominguez G, Gomez H. Validación de una metodología analítica USP por HPLC para la cuantificación de warfarina sódica en tabletas. Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm [internet]. 2016 [5 de febrero de 2022]. 45 (3):470. DOI:<https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v45n3.62053>
- 4- Berrio M, Trujillo M, Margarita B, Barboza H. Desarrollo y validación de una metodología analítica por HPLC-DAD para la cuantificación de Warfarina Sódica en una preparación extemporánea. Rev. colomb. cienc. quim. Farm [Internet].2013[05 de febrero de 2022];.42 (1:2). http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74182013000100008
- 5- Castelhanos R, Ismael M, Segura L, Ojeda M, Alfonso M. Resistencia y sensibilidad a la warfarina. Rev. Ach. Med [Internet]. 2014[07 de febrero de 2022]; vol.18 no.2: 1-3 http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552014000200009
- 6- Contreras J, Jardines Y, Fonseca M, Águila B. Validación de un método analítico por HPLC para la cuantificación del principio activo en tabletas de Controfilina-200. Revista CENIC. Ciencias Químicas [Internet].2005[09 de febrero de 2022]; vol. 36, núm. 2: 2. <https://www.redalyc.org/pdf/1816/181620581002.pdf>

- 7- Rayo K, Rivera T. VALIDACION DEL MÉTODO ANALÍTICO DE CUANTIFICACION DE IBUPROFENO EN TABLETAS DE 600 mg POR CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN. [Tesis de Licenciado Químico-Farmacéutico]. León Nicaragua. 2014.
- 8- Cabrera M, Giron R. Determinación de parámetros de desempeño del método analítico para la cuantificación de losartan potásico tableta de 50 mg por espectrofotometría ultravioleta. [Tesis de licenciatura química y farmacia]. San Salvador, salvador, Universidad del Salvador. 2012.
- 9- Sierra R, Elias K, Capdevila J. Predicción de la probabilidad de sangrado por el uso de warfarina sódica. Revista Cubana de Farmacia [Internet]. 2019 [11 de febrero de 2022]; vol.52no.3: 1. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubfar/rcf-2019/rcf193b.pdf>
- 10- PALOMINO J. VALIDACIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO PARA LA VALORACIÓN DE CLORHIDRATO DE TERBINAFINA EN GEL 1% POR CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA PERFORMANCE (H.P.L.C.) [Tesis de Químico Farmacéutico y Bioquímico]. Lima, Perú, FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICA. 2017.
- 11-Flores Beledo J, Farmacología Humana, Barcelona España: Mansson S.A, 2003
- 12- Esteve Cruella A, LA Influencia del Medicamento en el Desarrollo Económico y social de un país. Anales de la Real Academia de Doctores de España. 2012; Vol 16 (n.º 1): 87-90. <https://www.radoctores.es/doc/1V16N1-esteveninfluenciadelmedicamento.pdf>
- 13-Moya C, Montero C. Anticoagulantes Clásico. [Internet]. 2012 [20-2-2022]; Vol. 10 (Núm. 2):50-56. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmaceuticos-atencion-primaria-317-articulo-anticoagulantes-clasicos-X2172376112656193>
- 14-Yurgahy J, Rodriguez F. Warfarina: uso contemporáneo. Revista med [Internet]. 2009 [21-02-2002]; vol 17 (1): 106-114 disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/med/v17n1/v17n1a15.pdf>
- 15-Del arco J, Seisedos N. Almacenamiento, custodia y conservación de productos en la farmacia. Actualización. Elsevier [Internet]. 2009 [25 de febrero de 2022]; Vol.23(Núm.1):

44-47. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-almacenamiento-custodia-conservacion-productos-farmacia--13132074>

16-Marketing Farmaceutico [Internet]. Maracena Granada: Vivancos Gomez V; 2016 [26 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://revistadigital.inesem.es/biosanitario/marketing-farmaceutico-publicidad/>

17-Ruiz Tagle J. Gacetamedica [Internet]. San José, Costa Rica: Gaceta Medica; 2018 [26 de febrero de 2022]. El retorno económico de los medicamentos; 1-3. Disponible en: <https://gacetamedica.com/mas/eds-economia-de-la-salud/el-retorno-economico-de-los-medicamentos-bc1703157/>

18-Marveya Márquez R. Configuración económica de la industria farmacéutica. Universidad de los Andes [Internet]. 2018 [26 de febrero del 2022]; vol. 22 (núm 38): 61-80. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/257/25757716005/html/>

19-Zara C, Segú T, Font M, Rovira J. La regulación de los medicamentos: teoría y práctica. Elsevier [Internet]. 1997 [27 de febrero del 2022]; Vol 12 (1): 39-48. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213911198764416#!>

20- Granda Abaurre E. Farmacia industrial y galénica: una especialidad necesaria. Elsevier [Internet]. 2007 [27 de febrero de 2022]; Vol. 21 (Núm 2):10-14. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-farmacia-industrial-galenica-una-especialidad-13099504>

21- Skoog D, West D, James F, Stanley R. Química Analítica. Séptima edición. México: McGraw-Hill; 2001.

22-Castillo B, González R. Protocolo de validación de métodos analíticos para la cuantificación de fármacos. Rev cubana Farm [Internet]. 1996 Abr [citado 2022 Mayo 18]; 30(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75151996000100009&lng=es.

- 23-Ordetec [Internet]. Heredia: Ordetec Industrial; 2021[28 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.ordetec.com/blog/instrumentacion-industrial-para-la-medicion-de-variables-de-proceso/>
- 24-Rodriguez G, Blanco R. Aseguramiento de la calidad analítica y norma ISO 17 025 en laboratorios clínicos y químicos. Rev. costarric. cienc. Méd [Internet]. 2001[1 de marzo de 2022] 1-4. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-29482001000100009
- 25-Quiminet [Internet]. México: Quiminet; 2012 [2 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.quiminet.com/articulos/importancia-de-la-instrumentacion-de-analisis-quimico-2667214.htm>
- 26-Analitek [internet]. México: Analitek; 2018 [2 de marzo de 2022]. Disponible en: <http://blog.analitek.com/equipo-e-instrumentacion-analitica-para-la-ciencia-del-futuro-0-1>
- 27- Llamosa L, Meza L, Villareal M. Investigación en el área de la metrología presentación de un proyecto exitoso. Redalyc.Org [Internet]. 2007 [citado el 1 de mayo del 2022, 13 (35): 403-404. <https://www.redalyc.org/pdf/849/84903569.pdf>
- 28-Ustáriz F, Linares L, Arévalo E, Hernández G, Suárez R. Validación de un método analítico para la determinación de magnesio eritrocitario. Avances en Química [Internet]. 2009[citado el 5 mayo del 2022];4(2):53-62. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=93313204001>
- 29- Concepto [Internet]. Argentina.Concepto;15 de junio del 2021 [9 de mayo del 2022]. Disponible en: <https://concepto.de/quimica-analitica/>
- 30-Phytocontrol laboratorio de análisis [Internet].Francia: Phytocontrol laboratorios de análisis; 6 de abril del 2018[24 de mayo del 2022]. Disponible: <https://www.phytocontrol.com/es/noticias/criterios-de-validacion-de-un-metodo-de-analisis/>
- 31- Ministerio de salud de Costa Rica [Internet]. Costa Rica: Ministerio de salud de Costa Rica; 4 de agosto del 2005 [26 de mayo del 2022]. Disponible: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/ministeriodesaludbk/index.php/biblioteca-de->

archivos/regulacion-de-la-salud/bioequivalencia/guias-oficiales/2173-guia-tecnica-para-la-presentacion-y-evaluacion-de-los-estudios-de-perfiles-de-disolucion-comparativos/file

32- Villafuerte Robles L. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. Rev. mex. cienc. farm [Internet]. Marzo del 2011. [26 de mayo del 2022] ; 42(1): 18-36. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952011000100003&lng=es.

33- PAZA PACO J, CHÁVEZ LIZÁRRAGA G, HERRERA CHOQUE V. Logística de almacenamiento de materia prima en la industria farmacéutica. Rev.Cs.Farm. y Bioq [Internet]. Julio del 2015 [citado Junio del 2022] ; 3(1): 101-113. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2310-02652015000100011&lng=es.

34- Jiménez Herrera L.El acceso a medicamentos en Latinoamérica, una mirada al caso de Costa Rica. Rev. cub. salud pública [internet]. 29 de junio del 2020. [30 de mayo del 2022]; 45(4): 3-8. Disponible: <https://www.scielosp.org/article/rcsp/2019.v45n4/e1635/es/#ModalArticles>

35- Garjón Parra J. Evaluación y selección de medicamentos. Elsevier [internet] septiembre del 2011 [2 de junio del 2022]; 9(3): 89-94. Disponible: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmaceuticos-atencion-primaria-317-articulo-evaluacion-seleccion-medicamentos-X2172376111012370>

36- Agustín López S. Normas en la dispensación de medicamentos. Elsevier [internet].2002 [2 de junio del 2022]; 16(7): 12-19. Disponible: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-normas-dispensacion-medicamentos-i-riesgo-13034804>

37- Pérez Ojeda L, Pérez Cristiá R. Fortalecimiento de la regulación sanitaria en las Américas: las autoridades reguladoras de referencia regional. Scielo [internet]. 2016 [4 de junio del 2022]; 39(5): 9-15. Disponible: <https://www.scielosp.org/article/rpsp/2016.v39n5/294-298>

38- Jimenez Herrera L. La política nacional de medicamentos en el contexto de América Latina. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2018 [citado 24 junio 2022]; 44(2): 398-421.

Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662018000200398&lng=es.

39- Ríos E, Contreras I. Rendimientos a escala en la industria farmacéutica mundial. Anál. Econ [Internet]. 2019 [27 de mayo del 2022]; 34 (85): 17-22. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-66552019000100095

40- García O, Vallejo B, Mora C. La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica. Est. Ger [Internet]. 2015 [25 de mayo del 2022]; 68-78. Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.estger.2014.09.005>

41- Prada E, Blazquez R, Gutierrez G, Morancho J, Josep M, Ramon F et al. Control interno de la calidad vs control externo de la calidad. Elsevier [Internet]. 2016 [28 de mayo de 2022]; 54-59. Disponible: DOI: [10.1016/j.labcli.2016.04.003](https://doi.org/10.1016/j.labcli.2016.04.003)

42- Rodríguez G, Blanco R. Aseguramiento de la calidad analítica y norma ISO 17 025 en laboratorios clínicos y químicos. Rev. costarric. cienc. méd [Internet]. 2001 [26 de mayo del 2022];22(1-2):83-97. Disponible: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-29482001000100009&lng=en.

43- Farmacopea de Estados Unidos [internet]. Estados Unidos: Farmacopea de los Estados Unidos. 2022 [consultado el 14 de junio del 2022]. Disponible en: https://doi.org/10.31003/USPNF_M99694_01_01

44- Farmacopea de Estados Unidos [internet]. Estados Unidos: Farmacopea de los Estados Unidos. 2022 [consultado el 14 de junio del 2022]. Disponible en: https://doi.org/10.31003/USPNF_M99470_02_01

45- Farmacopea de Estados Unidos [internet]. Estados Unidos: Farmacopea de los Estados Unidos. 2022 [consultado el 1 de julio del 2022]. Disponible en: https://doi.org/10.31003/USPNF_M88790_03_01

46- Instituto de salud pública de Chile [internet]. Santiago de Chile: salud ambiental y de alimentos. 2010 [consultado el 12 de junio del 2022]. Disponible en: https://www.ispch.cl/sites/default/files/documento_tecnico/2010/12/Guia%20T%C3%A9cnico

[ica%201%20validaci%C3%B3n%20de%20M%C3%A9todos%20y%20determinaci%C3%B3n%20de%20la%20incertidumbre%20de%20la%20medici%C3%B3n_1.pdf](#)

47- Administración de alimentos y medicamentos [internet]. New Hampshire. Estados Unidos de América: FDA. 2015 [consultado el 23 de mayo del 2022]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

48- Ministerio de salud pública de Costa Rica [internet]. San José, Costa Rica: MINSAL. 2022 [consultado el 04 de junio del 2022]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/regulacion-de-la-salud?layout=edit&id=56>

Capítulo VII

Anexos

Tabla IV. Clasificación de artículos según el nivel de evidencia

Autor ¹ /Revista ² / Año ³	Re ⁴	Título de artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Esteban Castiglioni Barrantes/ Tesis/2019	1	Evaluación del Impacto de resultados en las pruebas de disolución farmacopeica de fármacos multiorigen presentes en la lista de medicamentos priorizados y que deben demostrar equivalencia	Estudio cuantitativo	4	Medicamento analizado	Validación de proceso analítico	El método analítico mostró los datos pertinentes para el uso experimental e industrial
Chaverri J, Rojas C, Yeung A, Zavaleta E/ Acta méd. Costarric/2015	2	Caracterización farmacoterapéutica de los anticoagulantes orales utilizados en pacientes hospitalizados	Estudio correlacional	3	Pacientes tratados con Warfarina	Revisión sistemática de estudios observacionales	Los pacientes hospitalizados tienen mayor capacidad de una mejor evolución al ser constantemente monitorizados
Sanchez F, Cardenas A, mercado J, Dominguez G, Gomez H./ Rev. Colomb. Cienc. Quím/2016	3	Validación de una metodología analítica USP por HPLC para la cuantificación de warfarina sódica en tabletas	Estudio cuantitativo	1	Medicamento analizado	Meta análisis	La validación del método analítico por HPLC mostró los datos necesarios para usarlo a nivel medico
Berrio M, Trujillo M, Margarita B, Barboza H/ Rev. colomb. Cienc. quim. Farm/2013	4	Desarrollo y validación de una metodología analítica por HPLC-DAD para la cuantificación de Warfarina		1	Medicamento analizado	Meta análisis	La validación de HPLC en el medicamento mostró datos relevante en las modificaciones químicas

		Sódica en una preparación extemporánea	Estudio cuantitativo				
Castelhanos R, Ismael M, Segura L, Ojeda M, Alfonso M/ Rev. Ach. Med/2014	5	Resistencia y sensibilidad a la warfarina	Estudio correlacional	3	Pacientes tratados con Warfarina por tiempo prolongados	Revisión de artículos relacionados	La resistencia se vio favorecida por modificaciones en la alimentación o consumo de medicamentos
Contreras J, Jardines Y, Fonseca M, Águila B/ Revista CENIC/2005	6	Validación de un método analítico por HPLC para la cuantificación del principio activo en tabletas de Controfilina	Estudios experimentales	2	Medicamento analizado	Revisión sistémica	La validación del HPLC determina su afin con la medición en medicamentos
Rayo K, Rivera T/tesis licenciatura/2014	7	VALIDACION DEL MÉTODO ANALÍTICO DE CUANTIFICACION DE IBUPROFENO EN TABLETAS DE 600 mg POR CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN	Estudios experimentales	2	Medicamento analizado	Revisión sistémica	La cromatografía líquida de alta resolución pasa a ser en el análisis un aliado en las validaciones.
Sierra R, Elias K, Capdevila J/ Revista Cubana de Farmacia/2019	8	Predicción de la probabilidad de sangrado por el uso de warfarina sódica. Revista Cubana de Farmacia	Estudio correlacional	3	Pacientes con problemas de hemorragias	Revisión sistémica	El paciente con problemas en la adherencia en la terapéutica lleva mas riesgo en el sangrado digestivo.
Esteve Cruella A / Anales de la Real Academia de Doctores de España/2012	9	LA Influencia del Medicamento en el Desarrollo Económico y social de un país	Estudio explicativo	5	Historia de cómo ha evolucionado el medicamento la economía	Revisión bibliográfica	El medicamento ha ido evolucionando conforme la demanda y la necesidad del consumidor
Del arco J, Seisdedos N/ Elsevier/2009	10	Almacenamiento, custodia y conservación de productos en la	Estudio descriptivo	5	Almacenes de medicamentos	Revisión bibliográfica	La importancia de una correcta manipulación de los medicamentos

		farmacia. Actualización					almacenamiento contribuyen a un medicamento que cumple con su tempo de vida estipulada
Granda Abaurre E/Elsevier/2007	11	Farmacia industrial y galénica	Estudio descriptivo	5	Historia de evolución de la farmacia industrial	Revisión bibliográfica	La farmacia industrial y galénica han ido desarrollando conforme se experimenta más y se desarrollan más métodos de análisis.

Fuente. Elaboración propia.

Análisis del sistema

Cuadro I. Peso y concentración del patrón #1 en la validación del sistema.

				Alícuota	Concentración Aparente (mg/mL)
Nombre	Masa (mg)	Volumen (mL)	Concentración (mg/mL)	0,5000	0,0020
P 1	25,2000	250,0000	0,1008	1,0000	0,0040
				2,0000	0,0081
				3,0000	0,0121
				4,0000	0,0161
				5,0000	0,0202

Fuente: elaboración propia.

Cuadro II. Peso y concentración del patrón #2 en la validación del sistema.

				Alícuota	Concentración Aparente (mg/mL)
Nombre	Masa (mg)	Volumen (mL)	Concentración (mg/mL)	0,5000	0,0020
				1,0000	0,0040
P 2	25,0000	250,0000	0,1000	2,0000	0,0080
				3,0000	0,0120
				4,0000	0,0160
				5,0000	0,0200

Fuente: elaboración propia.

Cuadro III. Peso y concentración del patrón #3 en la validación del sistema

				Alícuota	Concentración Aparente (mg/mL)
Nombre	Masa (mg)	Volumen (mL)	Concentración (mg/mL)	0,5000	0,0020
				1,0000	0,0040
				2,0000	0,0080
P3	25,1000	250,0000	0,1004	3,0000	0,0120
				4,0000	0,0161
				5,0000	0,0201

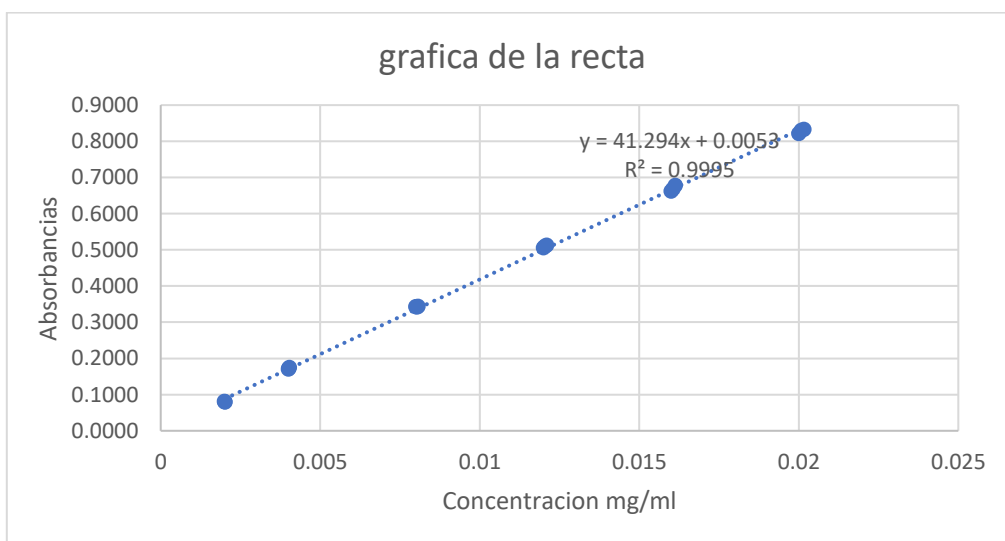
Fuente: elaboración propia.

Cuadro IV. Concentraciones y absorbancia de los 3 patrones.

Alícuota	Concentración Real (mg/ml)	ABS
0,5000	0,002016	0,0790
	0,002	0,0810
	0,002008	0,0800
1	0,004032	0,1750
	0,004	0,1700
	0,004016	0,1720
2	0,008064	0,3440
	0,008	0,3430
	0,008032	0,3420
3,0000	0,012096	0,5130
	0,012	0,5060
	0,012048	0,5100
4	0,016128	0,6780
	0,016	0,6620
	0,016064	0,6680
5,0000	0,02016	0,8330
	0,02	0,8210
	0,02008	0,8300

Fuente: elaboración propia.

Cuadro V. Grafica de linealidad de los patrones.



Fuente: elaboración propia.

Cuadro VI. Determinación de la repetibilidad en la validación del sistema.

#	Concentración (ug/mL)	Absorbancia (UA)	Cn corregida	Error Absoluto	Error Relativo	% de Error Relativo
1	0,02064	0,102	0,00234	0,00001	0,00344	0,344
2	0,02064	0,104	0,00239	0,00006	0,02406	2,406
3	0,02064	0,102	0,00234	0,00001	0,00344	0,344
4	0,02064	0,101	0,00232	0,00002	0,00688	0,688
5	0,02064	0,101	0,00232	0,00002	0,00688	0,688
6	0,02064	0,100	0,00230	0,00004	0,01719	1,719
	Promedio		0,00234			1,031
	DS		0,0000			
	DSR		1,41			
1	0,12384	0,644	0,01540	0,00001	0,00052	0,052
2	0,12384	0,643	0,01538	0,00002	0,00104	0,104
3	0,12384	0,645	0,01543	0,00003	0,00209	0,209
4	0,12384	0,643	0,01538	0,00002	0,00104	0,104
5	0,12384	0,643	0,01538	0,00002	0,00104	0,104
6	0,12384	0,644	0,01540	0,00001	0,00052	0,052
	Promedio		0,01540			0,104
	DS		0,0000			
	DSR		0,13			
1	0,2064	1,021	0,02449	0,00000	0,00016	0,016
2	0,2064	1,023	0,02454	0,00004	0,00180	0,180
3	0,2064	1,023	0,02454	0,00004	0,00180	0,180
4	0,2064	1,017	0,02439	0,00010	0,00410	0,410
5	0,2064	1,021	0,02449	0,00000	0,00016	0,016
6	0,2064	1,022	0,02451	0,00002	0,00082	0,082
	Promedio		0,02449			0,148
	DS		0,0001			
	DSR		0,22			

Fuente: elaboración propia.

Cuadro VII. Determinación de la precisión intermedia del sistema.

#	Concentración (ug/mL)	Absorbancia (UA)	Cn corregida	Error Absoluto	Error Relativo	% de Error Relativo
1	0,002024	0,063	0,00182	0,00002	0,01165	1,165
2	0,002024	0,063	0,00182	0,00002	0,01165	1,165
3	0,002024	0,064	0,00184	0,00000	0,00187	0,187
4	0,002024	0,073	0,00180	0,00004	0,02112	2,112
5	0,002024	0,075	0,00185	0,00001	0,00563	0,563
6	0,002024	0,073	0,00180	0,00004	0,02112	2,112
7	0,002024	0,086	0,00186	0,00002	0,01036	1,036
8	0,002024	0,087	0,00188	0,00004	0,02385	2,385
9	0,002024	0,087	0,00188	0,00004	0,02385	2,385
	Promedio		0,00184			1,457
	DS		0,0000			
	DSR		1,75			
1	0,012144	0,485	0,01231	0,00001	0,00108	0,108
2	0,012144	0,485	0,01231	0,00001	0,00108	0,108
3	0,012144	0,484	0,01229	0,00001	0,00094	0,094
4	0,012144	0,502	0,01236	0,00006	0,00486	0,486
5	0,012144	0,503	0,01239	0,00008	0,00686	0,686
6	0,012144	0,503	0,01239	0,00008	0,00686	0,686
7	0,012144	0,503	0,01221	0,00009	0,00727	0,727
8	0,012144	0,503	0,01221	0,00009	0,00727	0,727
9	0,012144	0,504	0,01224	0,00006	0,00525	0,525
	Promedio		0,01230			0,461
	DS		0,0001			
	DSR		0,56			
1	0,02024	0,799	0,02012	0,00006	0,00317	0,317
2	0,02024	0,799	0,02012	0,00006	0,00317	0,317
3	0,02024	0,8	0,02015	0,00009	0,00441	0,441
4	0,02024	0,810	0,01994	0,00012	0,00589	0,589
5	0,02024	0,810	0,01994	0,00012	0,00589	0,589
6	0,02024	0,809	0,01992	0,00014	0,00712	0,712
7	0,02024	0,821	0,02011	0,00005	0,00230	0,230
8	0,02024	0,822	0,02013	0,00007	0,00354	0,354
9	0,02024	0,821	0,02011	0,00005	0,00230	0,230
	Promedio		0,02006			0,420
	DS		0,0001			
	DSR		0,48			

Fuente: elaboración propia.

Cuadro VIII. Peso y concentración de la muestra#1 de Warfarina para la validación del método.

				Alícuota	Concentración Aparente (mg/mL)
Nombre	Masa (mg)	Volumen (mL)	Concentración (mg/mL)	0,5000	0,0900
muestra 1	1124,8000	250,0000	4,4992	1,0000	0,1800
				2,0000	0,3599
				3,0000	0,5399
				4,0000	0,7199
				5,0000	0,8998

Fuente: elaboración propia.

Cuadro IX. Peso y concentración de la muestra#2 de Warfarina para la validación del método.

				Alícuota	Concentración Aparente (ug/mL)
Nombre	Masa (mg)	Volumen (mL)	Concentración (mg/mL)	0,5000	0,0900
				1,0000	0,1801
muestra 2	1125,4000	250,0000	4,5016	2,0000	0,3601
				3,0000	0,5402
				4,0000	0,7203
				5,0000	0,9003

Fuente: elaboración propia.

Cuadro X. Peso y concentración de la muestra#3 de Warfarina para la validación del método.

				Alícuota	Concentración Aparente (ug/mL)
Nombre	Masa (mg)	Volumen (mL)	Concentración (ug/mL)	0,5000	0,0900
				1,0000	0,1801
				2,0000	0,3602
muestra 3	1125,6000	250,0000	4,5024	3,0000	0,5403
				4,0000	0,7204
				5,0000	0,9005

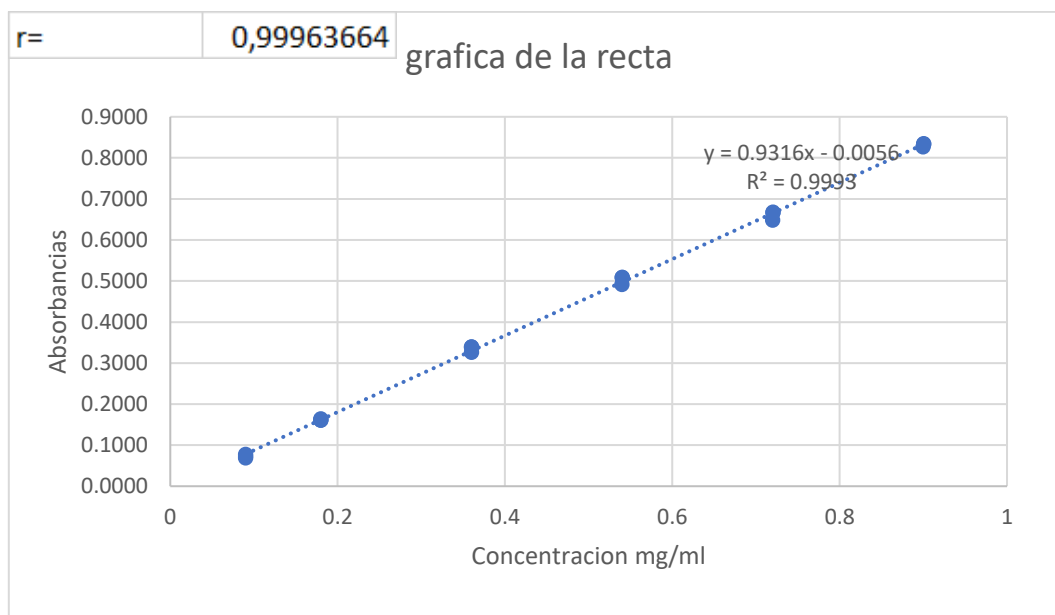
Fuente: elaboración propia.

Cuadro XI. Concentraciones y Absorbancias, de las muestras para determinar la linealidad del método.

Alícuota	Concentración Real (mg/mL)	ABS
0,5000	0,089984	0,0690
	0,090032	0,0730
	0,090048	0,0780
1	0,179968	0,1610
	0,180064	0,1610
	0,180096	0,1640
2	0,359936	0,3260
	0,360128	0,3390
	0,360192	0,3400
3,0000	0,539904	0,4920
	0,540192	0,5090
	0,540288	0,5090
4	0,719872	0,6480
	0,720256	0,6660
	0,720384	0,6680
5,0000	0,89984	0,8270
	0,90032	0,8330
	0,90048	0,8350

Fuente: elaboración propia.

Cuadro XII. Grafica de linealidad de las muestras.



Fuente: elaboración propia.

Cuadro XIII. Concentraciones, absorbancias, desviación estándar y desviación estándar relativa para determinar la repetibilidad del método.

#	Concentración (mg/mL)	Absorbancia (UA)	Cn corregida	Error Absoluto	Error Relativo	% de Error Relativo
1	0,08998	0,069	0,00155	0,00001	0,00772	0,772
2	0,08998	0,070	0,00157	0,00001	0,00772	0,772
3	0,08998	0,069	0,00155	0,00001	0,00772	0,772
4	0,08998	0,069	0,00155	0,00001	0,00772	0,772
5	0,08998	0,070	0,00157	0,00001	0,00772	0,772
6	0,08998	0,070	0,00157	0,00001	0,00772	0,772
	Promedio		0,00156			0,772
	DS		0,0000			
	DSR		0,85			
1	0,53990	0,492	0,01174	0,00001	0,00068	0,068
2	0,53990	0,493	0,01177	0,00002	0,00137	0,137
3	0,53990	0,492	0,01174	0,00001	0,00068	0,068
4	0,53990	0,492	0,01174	0,00001	0,00068	0,068
5	0,53990	0,492	0,01174	0,00001	0,00068	0,068
6	0,53990	0,493	0,01177	0,00002	0,00137	0,137
	Promedio		0,01175			0,091
	DS		0,0000			
	DSR		0,11			
1	0,8998	0,827	0,01981	0,00000	0,00020	0,020
2	0,8998	0,827	0,01981	0,00000	0,00020	0,020
3	0,8998	0,827	0,01981	0,00000	0,00020	0,020
4	0,8998	0,826	0,01979	0,00002	0,00101	0,101
5	0,8998	0,827	0,01981	0,00000	0,00020	0,020
6	0,8998	0,827	0,01981	0,00000	0,00020	0,020
	Promedio		0,01981			0,034
	DS		0,0000			
	DSR		0,05			

Fuente: elaboración propia.

Cuadro XIV. Cuadro de concentraciones, absorbancias, desviación estándar, desviación estándar relativa para determinar la precisión intermedia del método.

#	Concentración (ug/mL)	Absorbancia (UA)	Cn corregida	Error Absoluto	Error Relativo	% de Error Relativo
1	0,090032	0,181	0,07868	0,00123	0,01534	1,534
2	0,090032	0,18	0,07792	0,00199	0,02492	2,492
3	0,090032	0,18	0,07792	0,00199	0,02492	2,492
4	0,090032	0,181	0,08060	0,00069	0,00857	0,857
5	0,090032	0,180	0,07987	0,00004	0,00048	0,048
6	0,090032	0,180	0,07987	0,00004	0,00048	0,048
7	0,089984	0,094	0,08209	0,00218	0,02728	2,728
8	0,089984	0,093	0,08112	0,00121	0,01514	1,514
9	0,089984	0,093	0,08112	0,00121	0,01514	1,514
	Promedio		0,07991			1,470
	DS		0,0015			
	DSR		1,86			
1	0,540192	0,801	0,55333	0,00374	0,00681	0,681
2	0,540192	0,801	0,55333	0,00374	0,00681	0,681
3	0,540192	0,8	0,55257	0,00298	0,00542	0,542
4	0,540192	0,830	0,55018	0,00059	0,00108	0,108
5	0,540192	0,830	0,55018	0,00059	0,00108	0,108
6	0,540192	0,829	0,54946	0,00013	0,00024	0,024
7	0,539904	0,572	0,54575	0,00384	0,00699	0,699
8	0,539904	0,572	0,54575	0,00384	0,00699	0,699
9	0,539904	0,572	0,54575	0,00384	0,00699	0,699
	Promedio		0,54959			0,471
	DS		0,0032			
	DSR		0,58			
1	0,90032	1,222	0,87563	0,00443	0,00504	0,504
2	0,90032	1,222	0,87563	0,00443	0,00504	0,504
3	0,90032	1,222	0,87563	0,00443	0,00504	0,504
4	0,90032	1,287	0,88085	0,00078	0,00089	0,089
5	0,90032	1,287	0,88085	0,00078	0,00089	0,089
6	0,90032	1,286	0,88012	0,00006	0,00007	0,007
7	0,89984	0,921	0,88428	0,00421	0,00479	0,479
8	0,89984	0,921	0,88428	0,00421	0,00479	0,479
9	0,89984	0,92	0,88331	0,00324	0,00369	0,369
	Promedio		0,88007			0,336
	DS		0,0036			
	DSR		0,41			

Fuente: elaboración propia.

Cuadro XV. Determinación de la uniformidad de las tabletas del medicamento.

Muestra	alícuota	abs	Conc	cantidad	% Et
1	10	0,457	0,0108375	5,4187741	108,37548
2	10	0,461	0,0109391	5,4695687	109,39137
3	10	0,463	0,0109899	5,494966	109,89932
4	10	0,457	0,0108375	5,4187741	108,37548
5	10	0,462	0,0109645	5,4822673	109,64535
6	10	0,462	0,0109645	5,4822673	109,64535
7	10	0,459	0,0108883	5,4441714	108,88343
8	10	0,461	0,0109391	5,4695687	109,39137
9	10	0,46	0,0109137	5,45687	109,1374
10	10	0,463	0,0109899	5,494966	109,89932
				desvest	0,564737
				promedio	109,26439
				DSR	0,5168537

Fuente: elaboración propia.

Cuadro XVI. Valor de Q en el ensayo de disolución del medicamento analizado.

vaso	abs	cn	cantidad	%Q
1	0,256	0,0062214	5,5992564	111,98513
2	0,26	0,0063236	5,6912396	113,82479
3	0,256	0,0062214	5,5992564	111,98513
4	0,256	0,0062214	5,5992564	111,98513
5	0,259	0,006298	5,6682438	113,36488
6	0,255	0,0061958	5,5762606	111,52521
			Promedio	112,44504

Fuente: elaboración propia.

Cuadro XVII. Determinación de la potencia del medicamento analizado.

Muestra	Abs	Cn1	Cn2	mg	masa muestra	mg tableta	% Et
1	0,398	0,00877 25	0,02193 12	2,19312 4	0,0946	5,21388 57	104,277 71
2	0,376	0,00821 04	0,02052 59	2,05259 41	0,0921	5,01225 21	100,245 04
3	0,389	0,00854 25	0,02135 63	2,13563 45	0,0945	5,08258 41	101,651 68
4	0,386	0,00846 59	0,02116 47	2,11647 13	0,0929	5,12372 88	102,474 58
5	0,381	0,00833 81	0,02084 53	2,08453 27	0,0926	5,06275 82	101,255 16
Promedio						101,98084	
DS						1,5138816	
DSR						1,4844766	

Fuente: elaboración propia

Cuadro XVIII. Determinación de la uniformidad del medicamento de venta ilegal.

MUESTRA	ALICUOTA	ABS	CONC	CANTIDAD	% ET
1	10	0,144	0,0028882	1,4440972	28,881945
2	10	0,145	0,0029136	1,4567959	29,135917
3	10	0,149	0,0030152	1,5075905	30,151809
4	10	0,152	0,0030914	1,5456864	30,913728
5	10	0,154	0,0031422	1,5710837	31,421674
6	10	0,155	0,0031676	1,5837824	31,675647
7	10	0,147	0,0029644	1,4821932	29,643863
8	10	0,151	0,003066	1,5329878	30,659755
9	10	0,141	0,002812	1,4060013	28,120026
10	10	0,144	0,0028882	1,4440972	28,881945
				desvest	1,2020194
				promedio	29,948631
				DSR	4,013604

Fuente: elaboración propia

Cuadro XIX. Determinación del valor de Q en el ensayo de disolución del medicamento de venta ilegal.

vaso	abs	cn	cantidad	%Q
1	0,076	0,0018336	1,6502622	33,005244
2	0,064	0,001536	1,3823744	27,647488
3	0,053	0,0012631	1,1368106	22,736212
4	0,057	0,0013623	1,2261065	24,52213
5	0,069	0,00166	1,4939943	29,879886
6	0,049	0,0011639	1,0475147	20,950293
Promedio				26,456876

Fuente: elaboración propia.

Cuadro XX. Determinación de la potencia del medicamento de venta ilegal.

Muestra	Abs	Cn1	Cn2	mg	masa muestra	mg tableta	% Et
1	0,117	0,00159	0,00399	0,39960	0,0873	1,02944	20,5889
		84	6	34		78	56
2	0,108	0,00136	0,00341	0,34190	0,0851	0,90358	18,0716
		76	91	75		4	8
3	0,111	0,00144	0,00361	0,36113	0,0853	0,95217	19,0434
		46	14	95		19	38
4	0,113	0,00149	0,00373	0,37396	0,0863	0,97455	19,4910
		58	96	08		13	25
Promedio						19,298775	
DS						1,0444276	
DSR						5,4118854	

Fuente: elaboración Propia.

Cuadro XXI. Determinación del valor aceptado para la uniformidad del medicamento.

Prom	109,26439
M	101,5
k	2,4
s	0,564737
AV	$(M-X)+k*s$
AV	9,1197561

Fuente: elaboración propia.

Cuadro XXII. Barrido y grafica de estándar contra medicamento a la longitud de onda de 200 a 400 nm.



Fuente: elaboración propia.