

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA**

**UNAN- LEÓN**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**

**CARRERA DE FARMACIA**



**TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO**

**TEMA:**

Verificación de la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados en el Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos de la UNAN-León en el periodo 2013-2016.

**AUTORES:**

Br. Lía Renée Venerio Flores.

Br. Diesca María Zapata Espino.

**TUTORES:**

Lic. Tania Díaz Pérez.

Lic. Yader Salgado Mercado.

León, Nicaragua octubre 2017.

“A la libertad por la Universidad”



## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos primeramente a Dios por darnos sabiduría, en cada una de nuestras decisiones, por permitirnos culminar este estudio y ser el guía de nuestro caminar.

A nuestros padres, quienes son pilar fundamental de nuestros ánimos de salir adelante, siempre han estado ahí con su apoyo incondicional creyendo en nosotras.

A nuestros tutores, por habernos ayudado poniendo a su disposición sus conocimientos y sobre todo su tiempo, aun después de haber sido docentes de nuestra enseñanza durante la carrera, demostraron su disposición de ayudar.



## **DEDICATORIA**

Queremos dedicar este trabajo monográfico especialmente a nuestra familia, ya que sin ellos nada de esto podría haber sido posible, por su tiempo y dedicación para con nosotros, por darnos siempre lo mejor cuando lo necesitamos, por ser una mano amiga cuando nos sentíamos tristes y decepcionadas que no saldríamos adelante, sobre todo por cuidar de nosotras para que siguiéramos luchando por el sueño de crecer profesionalmente.

Hoy esta es una pequeña meta que culminamos gracias a ustedes, esperamos hacerlos sentir orgullosos de nuestro trabajo y dedicación.



## ÍNDICE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Introducción.....</b>                             | <b>1</b>  |
| <b>Objetivos .....</b>                               | <b>3</b>  |
| <b>Marco teórico .....</b>                           | <b>4</b>  |
| <b>Diseño Metodológico .....</b>                     | <b>27</b> |
| <b>Resultados y Análisis de los resultados .....</b> | <b>32</b> |
| <b>Conclusiones .....</b>                            | <b>38</b> |
| <b>Recomendaciones.....</b>                          | <b>39</b> |
| <b>Referencias bibliográficas .....</b>              | <b>40</b> |
| <b>Anexos .....</b>                                  | <b>42</b> |



## I. INTRODUCCIÓN

La calidad es el conjunto de características inherentes que posee un producto, que define y determina su aceptabilidad, desde la preparación de formas galénicas en pequeños establecimientos hasta la producción a gran escala; los productos farmacéuticos deben cumplir con especificaciones o normas sobre criterios físico, químicos, biológicos y de dosificación, que garanticen que él sea eficaz y seguro al ejercer su acción terapéutica, debe presentar una concentración de principio activo, sin contenido de otras sustancias, que puedan causar deterioro a la salud del consumidor.

La calidad de los productos farmacéuticos es un factor importante que asegura el restablecimiento de la salud de los individuos, bienestar y calidad de vida contribuyendo al uso racional de los mismos; por ello cada forma farmacéutica tiene controles de calidad específicos establecidos en los reglamentos y monografías oficiales que aseguren la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos y aceptar su posterior comercialización.

A pesar de las implicaciones directas que la industria farmacéutica tiene en la salud y vida de la sociedad en general el control de este sector en nuestro país es relativamente reciente. La existencia de un marco jurídico regulador en este ámbito no se produce hasta la entrada en vigor de la Ley 292, “Ley de medicamentos y farmacias”, cuya aprobación legislativa tiene como principal propósito regular todas las etapas de la vida útil de los medicamentos, es decir, desde su fabricación, selección, evaluación, control de calidad y registro sanitario. No obstante, los primeros registros de las actividades de verificación de la calidad de los productos farmacéuticos datan desde los años 60, por el programa de aseguramiento de la calidad en la carrera de Farmacia de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua de León, el cual a partir del año 2007 pasa a llamarse Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos (LCCM) de la UNAN-León.



En 2006, el programa de aseguramiento de la calidad en la carrera de Farmacia de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua de León llevó a cabo un estudio sobre la verificación de la calidad de los medicamentos en el que se identifican a las tabletas como la forma farmacéutica con mayores problemas de calidad y la prueba de disolución la causa principal de estos problemas.

Considerando la situación actual sobre la calidad de los medicamentos comercializados en el país, surge la pregunta de investigación: ¿Cómo ha sido el comportamiento de la calidad de los medicamentos analizados en el LCCM a través de los resultados de pruebas analíticas fisicoquímicas en el periodo 2013-2016?

Comprometido con el bienestar social en relación al uso racional de medicamentos, el LCCM, a través de los registros generados como resultado del análisis fisicoquímico de los diferentes productos farmacéuticos, fabricados por laboratorios nacionales y extranjeros que se comercializan en Nicaragua, evaluó el comportamiento de calidad que estos han tenido durante los últimos cuatro años. La evaluación se realizó en aquellos medicamentos que siguen una metodología y pruebas analíticas establecidas en las Farmacopeas Internacionales y el Reglamento Técnico Centroamericano de verificación de la calidad de los medicamentos (RTCA 11.03.47.07) con el fin de brindar una información relevante que permita a las entidades reguladoras e industria farmacéutica tomar acciones que den respuestas a la problemática de calidad que presentan los medicamentos comercializados en Nicaragua, para que garanticen que el medicamento que llega a la población sea seguro, eficaz y de calidad.

Cabe señalar que durante el estudio no se encontraron datos estadísticos oficiales sobre los principales problemas de calidad que presentan los productos farmacéuticos que se comercializa en el país.



## II. OBJETIVOS

### Objetivo General

Verificar la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados en el Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos de la UNAN-León en el período 2013-2016.

### Objetivos específicos

- Identificar los problemas de calidad de los medicamentos según su forma farmacéutica.
- Describir el comportamiento de los medicamentos que presentan problemas de calidad según su origen.
- Especificar el grupo farmacológico que presentó mayores problemas de calidad.



### III. MARCO TEÓRICO

#### 1. Aseguramiento de la calidad de los medicamentos

Según la norma ISO 9000:2005 calidad se define como el grado en el que un conjunto de características inherentes cumple con los requisitos.

Con el fin de proporcionar la confianza adecuada de que un producto cumpla con los requerimientos que le brindan calidad, nace lo que es el aseguramiento de la calidad.

El aseguramiento de la calidad de los medicamentos es un concepto amplio e integral, que comprende desde investigación y desarrollo, hasta la producción, control de calidad, almacenamiento, distribución, fármaco-vigilancia e información al profesional que prescribe al paciente. Cada uno de estos elementos del aseguramiento de la calidad es imprescindible para garantizar el acceso a medicamentos de calidad certificada.

En el mundo desarrollado, el aseguramiento de la calidad es un concepto absoluto: la calidad es una sola y se debe lograr una calidad inmejorable, mediante normas y procedimientos que se ejecutan y exigen con rigor. Tres entidades se encargan de que esto se cumpla: la FDA (*Food and Drug Administration*), en Estados Unidos, la Agencia Europea de Evaluación de los Medicamentos (EMA), y una entidad armonizadora, que es el ICH (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*). Las dos primeras son verdaderas entidades reguladoras: todo el mundo las observa y emula las disposiciones o pautas que de ellas emanan, sobre cualquier tema; la tercera, el ICH, es una iniciativa de armonización reguladora que reúne a las autoridades de Japón, Estados Unidos, la Unión Europea y Canadá, las que, junto



con la industria farmacéutica de investigación, generan una serie de pautas y orientaciones dirigidas a optimizar la calidad de los medicamentos, en aspectos que van desde la investigación y el desarrollo de fármacos, hasta guías sobre buenas prácticas de manufactura.

### 1.1 Parámetros que evalúan la calidad

Los parámetros establecidos para evaluar la calidad están dados según el reglamento técnico centroamericano de verificación de la calidad, el cual establece lo siguiente (COMIECO XL VII., 2007).

**Tabla N° 1 Formas farmacéuticas y pruebas que se les realizan**

| Forma Farmacéutica                             | Prueba  |
|--|---|
| <p><b>Tabletas con o sin recubrimiento</b></p> | <p>Características organolépticas<br/>                     Peso promedio*<br/>                     Friabilidad<br/>                     Fuerza de ruptura*<br/>                     Desintegración<br/>                     Contenido de agua    Identificación de (los) principio(s) activo(s)<br/>                     Uniformidad de Unidades de Dosificación: Variación de Peso y Uniformidad de Contenido.<br/>                     Valoración, potencia, concentración o actividad del (o los) principio(s) activo(s)<br/>                     Disolución    Impurezas: productos de degradación o sustancias relacionadas<br/>                     Recuento microbiano</p> |



|  |  |
|--|--|
| <p><b>Cápsulas de gelatina dura y blanda</b></p>         | <p>Características organolépticas de la cápsula y de su contenido</p> <p>Peso promedio*</p> <p>Desintegración</p> <p>Contenido de agua    Identificación de (los) principio(s) activo(s)</p> <p>Uniformidad de Unidades de Dosificación: Variación de Peso y Uniformidad de Contenido.</p> <p>Valoración, potencia, concentración o actividad del (o los) principio(s) activo(s)</p> <p>Disolución    Impurezas: productos de degradación o sustancias relacionadas</p> <p>Recuento microbiano</p> |
| <p><b>Soluciones y emulsiones (orales y tópicas)</b></p> | <p>Características organolépticas</p> <p>Volumen de entrega</p> <p>pH</p> <p>Densidad relativa o peso específico</p> <p>Viscosidad*</p> <p>Contenido de alcohol    Identificación de (los) principio(s) activo(s)</p> <p>Uniformidad de Unidades de Dosificación    Valoración, potencia, concentración o actividad de l (o los) principio(s) activo(s)</p> <p>Impurezas: sustancias relacionadas o productos de degradación</p> <p>Recuento microbiano</p>  |



|   |  |
|---|--|
| <p><b>Suspensiones (orales y tópicas)</b></p>   | <p>Características organolépticas<br/>                 Volumen de entrega<br/>                 pH<br/>                 Densidad relativa o peso específico<br/>                 Viscosidad* Identificación de (los) principio(s) activo(s)<br/>                 Uniformidad de Unidades de Dosificación Valoración, potencia, concentración o actividad de I (o los) principio(s) activo(s)<br/>                 Disolución Impurezas: productos de degradación o sustancias relacionadas<br/>                 Recuento microbiano</p> |
| <p><b>Soluciones, emulsiones y Suspensiones (inyectable, oftálmicas y óticas estériles)</b></p> | <p>Características organolépticas<br/>                 Volumen en envase<br/>                 pH<br/>                 Identificación de (los) principio(s) activo(s) Valoración, potencia, concentración o actividad del (o los) principio(s) activo(s) Impurezas: productos de degradación o sustancias relacionadas Uniformidad de Unidades de Dosificación Esterilidad Endotoxinas bacterianas (sólo en inyectables)</p>  |
|   | <p>Características organolépticas (sin reconstituir y reconstituido)<br/>                 Contenido de agua Tiempo de reconstitución (indicado por el fabricante)</p>  |



|  |  |
|--|--|
| <p><b>Polvos y granulados (orales y tópicos) para reconstituir</b></p> | <p>Uniformidad de Unidades de Dosificación<br/>Llenado mínimo/ Volumen de entrega<br/>Variación de peso<br/>pH<br/>Identificación de (los) principio(s) activo(s)<br/>Valoración, potencia, concentración o actividad del (o los) principio(s) activo(s)<br/>Impurezas: productos de degradación o sustancias relacionadas<br/>Recuento microbiano</p>   |
| <p><b>Polvos para reconstituir (inyectables)</b></p>                   | <p>Características organolépticas (sin reconstituir y reconstituido)</p> <p>Contenido de agua<br/>Tiempo de reconstitución (indicado por el fabricante)<br/>pH<br/>Partículas visibles<br/>Volumen en envase<br/>Identificación de (los) principio(s) activo(s)<br/>Valoración, potencia, concentración o actividad del (o los) principio(s) activo(s)<br/>Impurezas: productos de degradación o sustancias relacionadas<br/>Esterilidad<br/>Endotoxinas bacterianas</p> |
| <p><b>Cremas, ungüentos, pastas y geles (tópicos)</b></p>              | <p>Características organolépticas<br/>Llenado mínimo<br/>pH</p>  |



|  |   |
|--|---|
|  | <p>Identificación de (los) principio(s) activo(s)<br/>                 Valoración, potencia o concentración del (o de los) principio(s) activo(s)<br/>                 Impurezas: productos de degradación o sustancias relacionadas<br/>                 Recuento microbiano</p>   |
| <p><b>Cremas, ungüentos y geles (oftálmicas)</b></p>   | <p>Características organolépticas<br/>                 Llenado mínimo<br/>                 pH<br/>                 Contenido de agua    Identificación de (los) principio(s) activo(s)<br/>                 Valoración, potencia o concentración del (o los) principio(s) activo(s)<br/>                 Impurezas: productos de degradación o sustancias relacionadas<br/>                 Partículas metálicas<br/>                 Esterilidad</p> |
| <p><b>Supositorios (rectales, uretrales y vaginales) y supositorios en tabletas o cápsulas vaginales</b></p> | <p>Características organolépticas<br/>                 Peso promedio*<br/>                 Desintegración<br/>                 Tiempo de fusión*    Identificación de (los) principio(s) activo(s)<br/>                 Uniformidad de Unidades de Dosificación: Variación de Peso o Uniformidad de Contenido.<br/>                 Valoración, potencia, concentración o actividad del (o los) principio(s) activo(s)</p>                            |



|   |   |
|---|---|
|   | <p>Disolución Impurezas: productos de degradación o sustancias relacionadas</p> <p>Recuento microbiano</p>  |
| <p><b>Aerosoles, atomizadores e inhaladores</b></p>                 | <p>Características organolépticas</p> <p>Llenado mínimo Número total de descarga por envase</p> <p>pH</p> <p>Identificación de (los) principio(s) activo(s)</p> <p>Valoración, potencia, concentración o actividad del (o los) principio(s) activo(s)</p> <p>Uniformidad de dosis liberada Impurezas: productos de degradación o sustancias relacionadas</p> <p>Velocidad de descarga Prueba de fuga (si la válvula es dosificadora)</p> <p>Cantidad descargada (si la válvula es de descarga continua)</p> <p>Prueba de presión (si la válvula es de descarga continua)</p> <p>Recuento microbiano</p> |
| <p><b>Sistemas transdérmicos y emplastos o cintas adhesivas</b></p> | <p>Características organolépticas</p> <p>Peso promedio* Identificación de (los) principio(s) activo(s)</p> <p>Valoración, potencia, concentración o actividad del (o los) principio(s) activo(s)</p> <p>Uniformidad de Unidades de Dosificación: Variación de Peso o Uniformidad de Contenido.</p>  |



|                         |   |
|-------------------------|---|
|                         | <p>Liberación de fármaco (Disolución, sólo en sistemas transdérmicos)</p> <p>Impurezas: productos de degradación o sustancias relacionadas</p> <p>Recuento microbiano</p>   |
| <p><b>Implantes</b></p> | <p>Características organolépticas</p> <p>Peso promedio* Uniformidad de Unidades de Dosificación. Identificación de (los) principio(s) activo(s)</p> <p>Valoración, potencia, concentración o actividad del (o los) principio(s) activo(s)</p> <p>Impurezas: productos de degradación o sustancias relacionadas</p> <p>Esterilidad</p> |

Fuente: RTCA 11.03.47:07

## 1.2 BPM

Se definen como el conjunto de procedimientos y normas destinados a garantizar la producción uniforme de los lotes de productos farmacéuticos que cumplan las normas de calidad (COMIECO., 2013).

Todo sistema integral de garantía sobre la calidad de los productos farmacéuticos debe basarse no solo en un sistema confiable de procedimientos para autorizar el registro y la comercialización, y en un análisis independiente del producto acabado, sino también en la seguridad lograda mediante una inspección independiente, de que todas las operaciones de fabricación que se realizan sean de conformidad con



normas aceptadas, comúnmente conocidas como "Buenas Prácticas de Manufactura".

En 1969, la 22a. asamblea mundial de la Salud aprobó las normas recomendadas para la fabricación y la inspección de calidad de los medicamentos. Estas prácticas comprenden normas reconocidas y respetadas internacionalmente cuya opción y aplicación se recomienda a todos los países miembros, las cuales sirven de base para el sistema OMS de certificación de calidad de los productos farmacéuticos objeto del comercio internacional.

La Norma de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) es un instrumento administrativo en virtud del cual el estado se compromete, a petición de una parte interesada a certificar que:

- Está autorizada la venta o distribución del producto.
- Las instalaciones industriales donde se fabrica el producto están sometidas a inspecciones regulares para comprobar si el fabricante se ajusta a las buenas prácticas de manufactura e inspección de la calidad.

Es así que se hace necesario que la Industria Farmacéutica Nacional elabore medicamentos, sujetándose a normas de BPM, las que facilitarán el control y garantía de la calidad de las mismas; dando seguridad y confiabilidad para su uso, administración, expendio y dispensación al paciente y a los profesionales de salud.

Los productos farmacéuticos autorizados deben ser producidos solamente por fabricantes registrados (que posean autorización de fabricación), cuyas actividades sean inspeccionadas regularmente por las autoridades nacionales. Las BPM deberán usarse como patrón indispensable en el cumplimiento de las condiciones exigidas, lo cual constituye uno de los elementos esenciales del Sistema de



certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional, y como base para la evaluación de las solicitudes de autorización de fabricación y para la inspección de las instalaciones de producción.

Dicha guía puede usarse también para la capacitación de funcionarios encargados de la inspección de medicamentos, y la del personal de producción y control de calidad en la industria farmacéutica. Puede aplicarse a la producción en gran escala de medicamentos en su forma farmacéutica terminada, incluyendo los procesos en gran escala empleados en los hospitales, y la preparación de materiales para ensayos clínicos.

Dentro del concepto de garantía de la calidad, las Buenas Prácticas de Manufactura constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. Las reglamentaciones que rigen las BPM tienen por objeto principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica que no pueden prevenirse completamente mediante el control definitivo de los productos. Esencialmente, tales riesgos son de dos tipos: contaminación cruzada (en particular, por contaminantes imprevistos) y confusión (causada por la colocación de etiquetas equivocadas en los envases).

El texto de las BPM exige:

a) Que todos los procesos de fabricación se definan claramente, se revisen sistemáticamente a la luz de la experiencia, y se compruebe que son el medio de fabricar productos farmacéuticos que tengan la calidad adecuada para cumplir con las especificaciones.



- b) Que se comprueben las etapas críticas de los procesos de fabricación y todo cambio significativo que se haya introducido en dichos procesos.
- c) Que se disponga de todos los medios necesarios, incluyendo los siguientes:
  - i) Personal adecuadamente calificado y capacitado.
  - ii) Infraestructura y espacio apropiados.
  - iii) Equipos y servicios adecuados.
  - iv) Materiales, envases y etiquetas correctos.
  - v) Procedimientos e instrucciones aprobados.
  - vi) Almacenamiento y transporte apropiados.
  - vii) Personal, laboratorios y equipos adecuados para efectuar los controles durante el proceso de producción, bajo la responsabilidad de la gerencia de producción.
- d) Que las instrucciones y procedimientos se redacten en un lenguaje claro e inequívoco, que sea específicamente aplicable a los medios de producción disponibles.
- e) Que los operadores estén capacitados para efectuar correctamente los procedimientos.
- f) Que se mantengan registros (en forma manual o por medio de aparatos de registro) durante la fabricación, para demostrar que todas las operaciones exigidas por los procedimientos e instrucciones definidas han sido en realidad efectuados y



que la cantidad y calidad del producto son las previstas; cualquier desviación significativa debe registrarse e investigarse exhaustivamente.

g) Que los registros referentes a la fabricación y distribución, los cuales permiten averiguar la historia completa de un lote, se mantengan de tal forma que sean completos y accesibles.

h) Que el almacenamiento y distribución de los productos sean adecuados para reducir al mínimo cualquier riesgo de disminución de la calidad.

i) Que se establezca un sistema que haga posible el retiro de cualquier producto, sea en la etapa de suministro o de venta.

j) Que se estudie toda queja contra un producto ya comercializado, como también que se investiguen las causas de los defectos de calidad, y se adopten medidas apropiadas con respecto a los productos defectuosos para prevenir que los defectos se repitan (Ministerio de salud y deportes., 1997).

### **1.3 Control de calidad**

El control de calidad se define como parte de la gestión de la calidad orientada al cumplimiento de los requisitos de la calidad, siendo la gestión actividades coordinadas para dirigir y controlar una organización en lo relativo a la calidad.

El control de calidad es la parte de las BPM que se refiere al muestreo, especificaciones, y ensayo, como también a los procedimientos de organización, documentación, y autorización que aseguren que los ensayos necesarios y pertinentes realmente se efectúen; y que no se permita la circulación de los materiales, ni se autorice la venta o suministro de los productos, hasta que su calidad haya sido aprobada como satisfactoria. El control de calidad no se limita a



las operaciones de laboratorio, sino que debe estar presente en todas las decisiones concernientes a la calidad del producto.

Todo poseedor de una autorización de fabricante debe contar con un departamento de control de calidad. Debe contar con recursos suficientes para asegurar que los procedimientos de control de calidad puedan efectuarse con eficacia y confiabilidad.

Los requisitos básicos del control de calidad son los siguientes:

a) Se debe contar con instalaciones adecuadas, personal capacitado, y procedimientos aprobados, a fin de llevar a cabo el muestreo, la inspección, y el ensayo de materias primas, materiales de envasado, y productos intermedios, a granel, y acabados y, en caso que sea apropiado, para efectuar el control de las condiciones ambientales en relación con las BPM.

b) Deben obtenerse muestras de materias primas, materiales de envasado, y productos intermedios, valiéndose de métodos y de personal aprobados por el departamento de control de calidad.

c) Los métodos de ensayo deben ser validados.

d) Deben mantenerse registros (manualmente o mediante instrumentos registradores) que sirvan para demostrar que se han llevado a cabo todos los procedimientos de muestreo, inspección y ensayo, y que cualquier desviación ha sido plenamente registrada e investigada.

e) Los productos terminados deben contener ingredientes que se adecuen a la composición cualitativa y cuantitativa del producto, conforme a su descripción en la autorización de comercialización; los ingredientes deben tener la pureza exigida, los envases apropiados y las etiquetas correspondientes.



f) Deben registrarse los resultados de la inspección y ensayo de materiales y de productos intermedios, a granel y terminados, para verificar si cumplen con las especificaciones; el examen de un producto debe incluir la revisión y evaluación de la documentación de producción pertinente y un estudio de las desviaciones de los procedimientos especificados.

g) No se debe autorizar la venta o suministro de ningún lote de productos antes de su certificación por la(s) persona(s) autorizada(s) en el sentido de que el lote esté conforme los requisitos de la autorización de comercialización. La legislación exige que la autorización de circulación del lote deberá provenir conjuntamente de la persona autorizada del departamento de producción y de la persona autorizada del departamento de control de calidad.

h) Debe retenerse un número suficiente de producto para posibilitar un examen de éste en el futuro si fuere necesario; los productos retenidos deben guardarse en el paquete final, a menos que dicho paquete sea excepcionalmente voluminoso.

i) Debe mantenerse la documentación que respalde la calidad de la materia prima.

El departamento de control de calidad tendrá también otras atribuciones, tales como establecer, comprobar y poner en práctica todos los procedimientos de control de calidad, evaluar, mantener y almacenar las sustancias de referencia estandarizadas, asegurar el correcto etiquetado de los envases de materiales y productos, asegurar que se controle la estabilidad de los principios farmacéuticos activos, participar en la investigación de las quejas relacionadas con la calidad del producto, y participar en la vigilancia del medio ambiente. Todas estas operaciones deben efectuarse conforme a los procedimientos escritos y, en los casos en que sea necesario, deben registrarse.



La evaluación del producto terminado debe abarcar todos los factores pertinentes, incluyendo las condiciones de producción, los resultados de los ensayos realizados durante el proceso de producción, la fabricación (incluyendo el envasado), la documentación, el cumplimiento de las especificaciones del producto terminado, y el examen del paquete final.

El personal encargado del control de calidad debe tener acceso a las áreas de producción para llevar a cabo, como sea apropiado, los trabajos de muestreo e investigación (Ministerio de salud y deportes, 1997).

#### **1.4 Medicamentos**

Los medicamentos se definen como una sustancia simple o compuesta, natural, sintética, o mezcla de ellas, con forma farmacéutica definida, empleada para diagnosticar, tratar, prevenir enfermedades o modificar una función fisiológica de los seres humanos.

Podemos clasificar a los medicamentos según su forma farmacéutica, siendo ésta la forma física que se le da a un medicamento, la cual facilita la dosificación del o de los principios activos para que puedan ejercer su acción en el lugar y tiempo.

Tomando como referencia lo establecido en el RTCA 11.03.47:07 Productos farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Verificación de la calidad, se clasifican los medicamentos según su forma farmacéutica en:

- Tabletas con o sin recubrimiento
- Cápsulas de gelatina dura y blanda
- Soluciones y emulsiones (orales y tópicos)
- Suspensiones (orales y tópicos)



- Soluciones, emulsiones y suspensiones (inyectables, oftálmicas y óticas estériles)
- Polvos para reconstituir (inyectables)
- Cremas, ungüentos, pastas y Geles (tópicos)
- Cremas, ungüentos y geles (oftálmicas)
- Supositorios (rectales, uretrales y vaginales) y supositorios en tabletas o cápsulas vaginales.
- Aerosoles, atomizadores e inhaladores.
- Sistemas transdérmicos y emplastos o cintas adhesivas.
- Implantes.

#### **1.4.1 Ensayos fisicoquímicos que evalúan la calidad de los medicamentos**

##### **Cuantificación**

Este ensayo tiene como finalidad la determinación exacta de la cantidad de principio activo presente en un determinado medicamento con acción terapéutica, es específico para cada medicamento, sus parámetros están establecidos en las diferentes normas internacionales como lo son las farmacopeas (estadounidense, francesa, etc.). Es de suma importancia ya que evalúa la calidad y eficacia con que se verá el efecto farmacoterapéutico en el paciente.

##### **Disolución**

El ensayo de disolución evalúa formas farmacéuticas orales sólidas, cada método de disolución es específico para cada producto.



Al evaluar este parámetro de disolución se pretende predecir la biodisponibilidad del medicamento in vivo, permitiendo al analista concluir, si el medicamento alcanza el nivel terapéutico en el tiempo adecuado.

### Importancia de la prueba de disolución

- Provee evidencia sobre la consistencia física del producto y el proceso de fabricación
- Es una herramienta de aseguramiento de calidad en la evaluación de lotes de medicamentos.
- Utilizado ampliamente para aprobar la estabilidad del producto.
- Permite a entidades reguladoras tomar decisión de aprobar cambios menores en la formulación y fabricación.
- Requisito regulatorio en las pruebas de evaluación de formas farmacéuticas sólidas.

### Interpretación de resultados

Se establece una tabla de aceptación, para lo cual se debe definir el valor Q: Cantidad de ingrediente activo (fármaco) disuelto expresado como un porcentaje del contenido declarado o teórico especificado en la monografía, los valores típicos de Q están en el rango del 70 al 80%.

### **Desintegración**

La prueba de desintegración es la determinación del tiempo necesario para que una forma farmacéutica sólida llegue a un estado en el cual los fragmentos de las capas insolubles o de las cápsulas sea una masa suave sin núcleo palpable. La desintegración no implica la disolución completa de sus compuestos activos. El tiempo de desintegración es necesario para que una forma sólida llegue a ese



estado. El objeto de esta prueba es simular la desintegración de la forma farmacéutica en el estómago humano.

### **Determinación de pH**

Es bien sabido que el pH del cuerpo humano es neutro y que las funciones biológicas del mismo se realizan a este nivel de pH. En la farmacia el pH puede influir en la solubilidad de los fármacos, en algunos casos este favorece la precipitación. La relación entre el pH y la solubilidad de los solutos ionizados tiene una importancia capital en relación con la ionización de fármacos débilmente ácidos y alcalinos a su paso por el tubo digestivo. Es importante controlar el pH de las soluciones y suspensiones para garantizar la absorción correcta del principio activo. El pH se mide con un pHmetro que determina la concentración de iones hidronios.

### **Friabilidad**

Es un test aplicable a tabletas comprimida, el cual se mide la friabilidad de las tabletas lo que suplementa otras mediciones de fuerza física, tales como la fuerza de ruptura.

### **Uniformidad de unidades de dosificación**

Es un procedimiento destinado a establecer la variabilidad de la masa de las unidades de dosificación que componen la muestra de determinado lote. Aplica a formas farmacéuticas sólidas, incluidas las tabletas cápsulas y preparaciones que deben reconstituirse antes de la administración parental. (Kasture A. et al., 2008, p. 7.1-7.11).



## **Características Organolépticas**

Esta prueba se evalúa mediante tres parámetros específicos para cada medicamento y su presentación farmacéutica, ya que algunos de los parámetros son establecidos por la monografía oficial o bien son determinados por el fabricante. Dichos parámetros son color olor y sabor; son de suma importancia ya que forman parte esencial en la identificación propia de un fármaco.

### **1.5 Laboratorios de control de calidad de medicamentos**

La verificación de la calidad de los medicamentos se puede realizar a través de laboratorios de primera, segunda y tercera parte. En Nicaragua el control de calidad de medicamentos está regulado por la ley 292, la cual establece que la calidad de estos será verificada por el laboratorio del Ministerio de salud, el cual podrá apoyarse en el Laboratorio de análisis de medicamentos de la facultad de Ciencias Químicas de la UNAN-León.

#### **1.5.1 Laboratorio de control de calidad de medicamentos (LCCM)**

En el actual mundo de la globalización, el control de calidad de los medicamentos es de vital importancia para garantizar que la sociedad consuma un producto que cumpla con las especificaciones requeridas. Esto implica una contribución para obtener una sociedad saludable, motor fundamental para el desarrollo del país.

Atendiendo a la demanda nacional y centroamericana, la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua (UNAN-León) en conjunto con Farmacéuticos Mundi (FARMAMUNDI), la Agencia de Cooperación Española (AECID) y la Agencia Catalana de Cooperación de Desenvolupamente, han creado el Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos UNAN-León (LCCM) con el fin de ofrecer un servicio basado en la calidad ISO/ IEC 17025: 2005.



La visión de dicho laboratorio es ser líderes en la región Centroamericana, a través de la búsqueda continua por la excelencia para constituirse como laboratorio de referencia en el control de calidad de medicamentos, requisito fundamental en el actual mundo competitivo.

#### Servicios que ofrecen:

Los ensayos físicos - químicos que ofrecen para las formas farmacéuticas sólidas, líquidas o semisólidas son los siguientes:

- Identificación de los componentes.
- Cuantificación del o de los principios activos presentes.
- Ensayos de disolución
- Perfiles de disolución.
- Volumen de entrega.
- Medida de la viscosidad.
- Dureza de formas farmacéutica sólidas y semisólidas.
- Uniformidad de unidades de dosificación.
- Medida del pH de líquidos.
- Estudio de estabilidad de formas farmacéuticas líquidas y sólidas.
- Desarrollo y validación de métodos analíticos.

Ensayos microbiológicos:

- Límite microbiano.
- Potencia microbiana de antibióticos.

Cuentan con los siguientes equipos instrumentales: absorción atómica, disolutor, espectrofotómetro, cromatógrafo líquido de alta resolución, pHmetro, Conductímetro (Editorial universitaria, UNAN-León, 2011, p. 13-14).



## **2. Impacto de los problemas de calidad de medicamentos en la población**

Los fármacos, cualquiera sea su origen, natural o sintético, son entes químicos dotados de ciertas propiedades que se manifiestan a través de los medicamentos que los incluyen cuando se administran a pacientes que padecen alguna enfermedad o a individuos sanos con un objetivo profiláctico. Las propiedades curativas o preventivas están relacionadas o dependen de la estructura molecular de los fármacos. El efecto de éstos se puede optimizar, así como disminuir el riesgo asociado creando formas farmacéuticas adecuadas.

Los medicamentos implican la confiabilidad por parte del sistema de salud y el paciente en obtener el efecto terapéutico deseado, cuando estos no son regulados debidamente se llega al fracaso de tratamientos, aumento de la morbilidad, desarrollo de resistencia a los fármacos y recursos malgastados. Los efectos de los medicamentos falsos y de baja calidad son devastadores, y su impacto se siente mucho más en países en desarrollo, donde los recursos para combatirlos son limitados.

Los requisitos básicos que deben cumplir los medicamentos son calidad, eficacia y seguridad la eficacia comprobada y la seguridad garantizada y la calidad acreditada. La calidad de un medicamento es un aspecto social de primera importancia, debe ser acreditada, ya que no se puede admitir que no cumplan este requisito básico aquellos productos destinados a atender una necesidad tan esencial como es la salud.

En el cumplimiento de estos requisitos el farmacéutico ejecuta un papel fundamental. Disposiciones reglamentarias sitúan al farmacéutico como responsable de la ejecución de acciones destinadas a otorgar la certificación de la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos. Para ello el farmacéutico efectúa



mediciones y comprobaciones de orden químico, físico, fisicoquímico, biológico, bioquímico y, eventualmente, clínico. Está habilitado para ello y la sociedad confía en su competencia. Cuando hace mediciones y comprobaciones le está dando el visto bueno o rechazando un producto, protegiendo así a la salud de la población.

La calidad de un medicamento es un aspecto social de primera importancia. No se puede admitir que no cumplan este requisito básico aquellos productos destinados a atender una necesidad tan esencial como es la salud. Siendo la calidad un objetivo central, ella se acredita con otras dos exigencias fundamentales: la eficacia probada y la seguridad acreditada. Ambas exigencias, al ser satisfechas, le otorgan al medicamento una condición indispensable para el cumplimiento de su función social.

La existencia de medicamentos deficientes daña tanto a pacientes individuales como a sistemas de salud en su conjunto. Débiles sistemas de regulación de los medicamentos, exponen especialmente a comunidades pobres, extremadamente vulnerables a fármacos tóxicos y de mala calidad.

### **3. Marco de legal y normativo de los medicamentos.**

Es necesario un marco legislativo para aplicar y hacer cumplir los distintos componentes de una política farmacéutica nacional, así como para reglamentar las actividades de los diferentes actores, en los sectores tanto público como privado. Permitir que en un país circulen productos de baja calidad e ineficaces e ingredientes perjudiciales repercute en la salud de la población y en la economía nacional.

La legislación y la reglamentación aseguran que las responsabilidades, las calificaciones, los derechos y los cometidos de cada participante sean definidos y



reconocidos (incluidos los de los facultativos médicos, los farmacéuticos y el organismo de reglamentación farmacéutica). Establecen asimismo la base jurídica que hace posible el control normativo de actividades tales como la fabricación, la importación, la exportación, la comercialización, la prescripción, la dispensación y la distribución de medicamentos, y la exigencia del cumplimiento de las propias leyes y reglamentos (Organización Mundial de la Salud, 1988).

En Nicaragua existe un marco jurídico establecido que norma el comportamiento de los distintos actores que pertenecen a la cadena de valor del sector de medicamentos:

- Ley General de Salud N°423
- La Ley 292 de Medicamentos y farmacias y su reglamento
- RTCA 11 .01. 02:03 Productos farmacéuticos. Etiquetado de productos farmacéuticos para uso humano
- RTCA 11.03.39:06 Productos farmacéuticos. Validación de métodos analíticos para la evaluación de la calidad de los medicamentos.
- RTCA 11.03.42:07 Reglamento Técnico Centroamericano sobre Buenas Prácticas de Manufactura para la industria farmacéutica. Productos farmacéuticos y medicamentos de uso humano
- RTCA 11.03.47:07 Productos farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Verificación de la calidad.
- RTCA 11.03.59:11 Productos farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Requisitos de registro sanitario.



## **IV. DISEÑO METODOLÓGICO**

### **4.1 Tipo de estudio**

El estudio es de tipo retrospectivo, de corte transversal, descriptivo, ya que especifica características y rasgos importantes referentes a la calidad de los medicamentos.

### **4.2 Población de estudio**

La población de estudio está conformada por 567 registros de resultados de análisis de medicamentos fisicoquímicos realizados en el Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos (LCCM) de la UNAN-León durante los años 2013-2016.

### **4.3 Método e instrumento de recolección de datos**

Para la búsqueda de la información se realizó una revisión exhaustiva de la bibliografía y selección de los registros de informes de los resultados de los ensayos. Como instrumento se elaboró una matriz de recolección de datos pertinentes al estudio.

### **4.4 Análisis y procesamiento de la información**

Para la búsqueda y selección de los datos se utilizó el programa File Maker Pro Advance. Ink y el procesamiento de los datos se llevó a cabo en el programa estadístico Microsoft Office Excel 2016.

### **4.5 Unidad de análisis**

Las unidades de análisis del estudio fueron los informes de los resultados de ensayos fisicoquímicos.



#### **4.6 Variables**

- Problema de calidad.
- Forma farmacéutica.
- Comportamiento de los medicamentos.
- Origen del laboratorio fabricante.
- Grupo farmacológico.

#### **4.7 Cruce de variables**

- Forma farmacéutica vs problema de calidad.
- Origen del laboratorio fabricante vs problema de calidad vs Comportamiento de los medicamentos.
- Grupo farmacológico vs problema de calidad.

#### **4.8 Criterios de inclusión**

- Medicamentos con número de registro sanitario.
- Medicamentos con sus resultados de ensayos fisicoquímicos.
- Resultados de ensayos que cumplan con la forma farmacéutica y pruebas analíticas descritas en el RTCA de verificación de la calidad y monografías oficiales.

#### **4.9 Criterios de exclusión**

- Medicamentos sin registro sanitario.
- Resultados de ensayos que no cumplan con la forma farmacéutica y pruebas analíticas descritas en el RTCA de verificación de la calidad y monografías oficiales.



#### 4.10 Operacionalización de variables

| Variable                   | Dimensión   | Definición  | Indicador   | Unidad de medida |
|----------------------------|---|---|---|------------------|
| <b>Problema de calidad</b> | No cumplimiento de las pruebas analíticas establecidas por el RTCA de Verificación de la calidad y monografías oficiales. | Medicamentos que no cumplen con los ensayos fisicoquímicos descritos en el RTCA de Verificación de la Calidad.  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cuantificación</li> <li>▪ pH</li> <li>▪ Disolución</li> <li>▪ Desintegración</li> <li>▪ Identificación</li> <li>▪ Friabilidad</li> <li>▪ Otras pruebas (consistencia, partículas extrañas, dureza).</li> </ul> | %                |
| <b>Forma farmacéutica</b>  | Las diferentes formas farmacéuticas establecidas en el RTCA de Verificación de la calidad.                                | Es la forma física que se le da a un principio activo y excipientes, para facilitar su dosificación y que pueda ejercer su acción en el lugar y tiempo. | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tabletas con o sin recubrimiento</li> <li>▪ Cápsulas de gelatina dura y blanda</li> <li>▪ Soluciones y Emulsiones (orales y tópicos)</li> </ul>  | %                |



|   |   |   |  |   |
|---|---|---|--|---|
|   |   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Suspensiones (orales y tópicas)</li> <li>▪ Polvos para reconstituir (orales, inyectables)</li> <li>▪ Cremas, Ungüentos, Pastas y Geles (tópicos)</li> </ul> |   |
| <b>Comportamiento de la calidad de los medicamentos .</b> | Ensayos fisicoquímicos que verifican la calidad del medicamento.          | Manera en que un producto desempeña determinados atributos y propiedades bajo condiciones específicas.                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cumple</li> <li>▪ No cumple</li> </ul>  | % |
| <b>Origen del laboratorio fabricante.</b>                 | Procedencia del laboratorio fabricante                                    | Lugar donde se manufactura el medicamento.  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nacional</li> <li>▪ Extranjero</li> </ul>   | % |
| <b>Grupo Farmacológico</b>                                | Grupos Farmacológicos según Clarke's analysis of drugs and Poisons y FNM. | Nombre del grupo al que pertenece una molécula de principio activo que está destinado a ejercer una acción farmacológica. | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AINE</li> <li>▪ Antihipertensivo</li> <li>▪ Antimicrobianos</li> <li>▪ Antihelmíntico</li> <li>▪ Hipoglucemiante oral</li> </ul>                            | % |



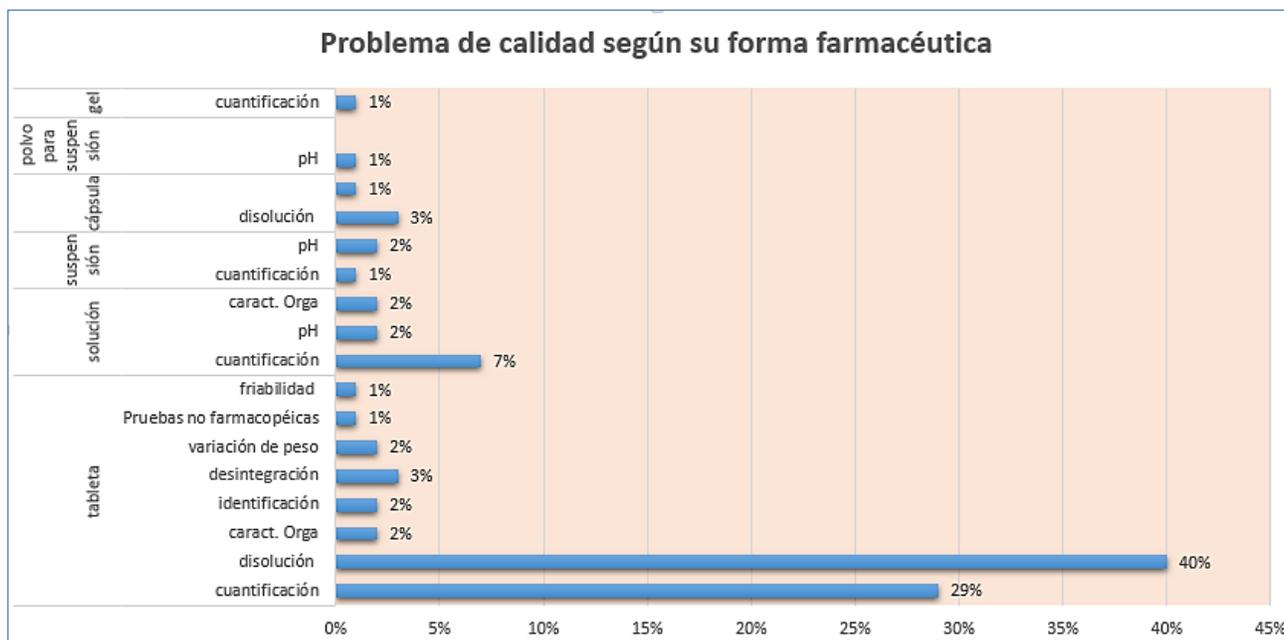
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Antihistamínico</li><li>o</li><li>▪ Vitaminas y minerales</li><li>▪ Antiséptico</li><li>▪ Antiácido</li><li>▪ Estrógenos</li></ul> |  |
|--|--|--|--|--|

Fuente: Elaboración Propia



## V. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

**Gráfico 1. Problemas de Calidad de los medicamentos según su forma farmacéutica durante el período 2013-2016.**



Fuente: Elaboración propia

En relación a los problemas de calidad según la forma farmacéutica, las tabletas fueron las que presentaron mayores problemas, los más frecuentes la disolución y cuantificación, con un 40% y un 29% respectivamente del total de casos encontrados.

Los resultados obtenidos en este estudio muestran similitud con los obtenidos en un estudio de verificación de la calidad llevado a cabo en el laboratorio en el año 2006, en el cual se identifican las tabletas como la forma farmacéutica con mayores problemas de calidad y la prueba de disolución la causa principal de estos problemas.

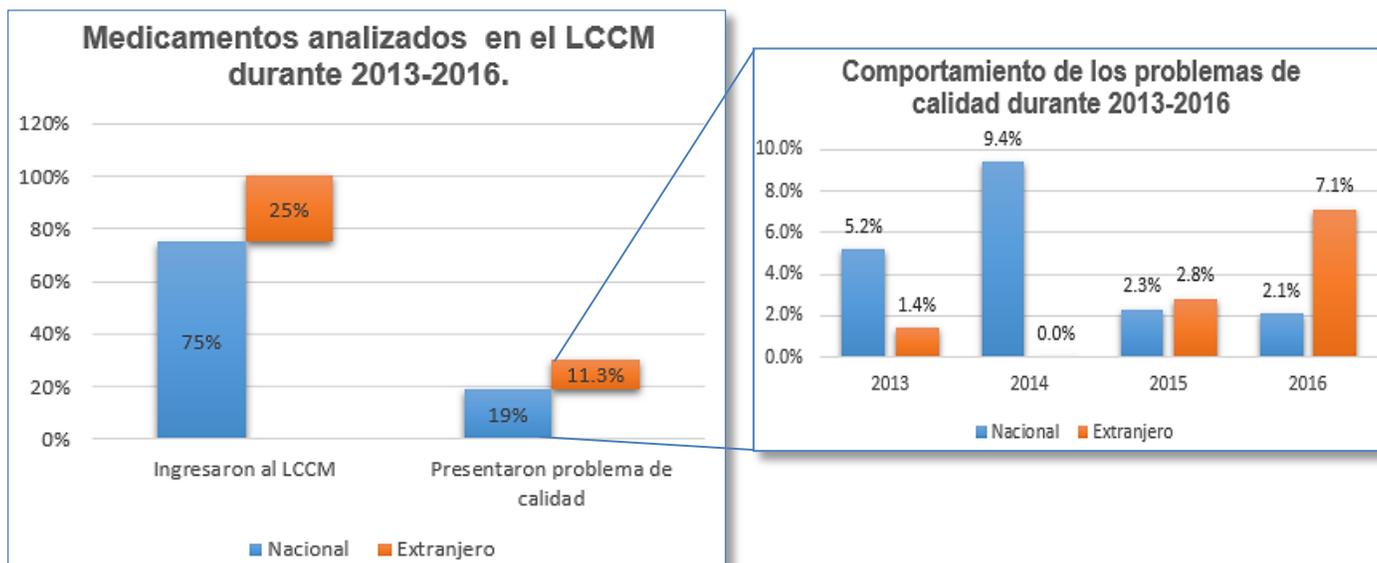


Considerando que la vía oral es una de las alternativas de administración de los medicamentos más utilizada por la población y de estos, las tabletas son la forma farmacéutica más frecuente, el cumplimiento del parámetro de disolución es fundamental para garantizar condiciones biofarmacéuticas óptimas, de lo contrario, si el medicamento no logra disolverse en el tiempo requerido, no llegará a la concentración adecuada para alcanzar el efecto terapéutico deseado.

Otro problema de calidad encontrado y de igual importancia, es la cuantificación, la cual determina la cantidad exacta del principio activo destinada a ejercer un efecto terapéutico, cabe señalar que en base a dicha concentración se determina la posología de administración para una patología, si el medicamento no cumple con las especificaciones, da como resultado ineficacia en el tratamiento para el tiempo previsto de curación por el médico y el paciente.



**Gráfico2. Calidad de los medicamentos según su origen durante el período 2013-2016.**



Fuente: Elaboración propia

De los medicamentos analizados en el LCCM durante el periodo de estudio se encontró que el 75% eran de origen nacional y el 25%, extranjero. Así mismo, el 19% de los nacionales presentaron problemas de calidad, en comparación con el 11.3 % de los medicamentos de origen extranjero.

En la gráfica también se observa la tendencia de los problemas de calidad de los medicamentos analizados por cada año en el periodo de estudio, es así, que los medicamentos nacionales a inicios del año 2013, presentaron un 5.2% de problemas de calidad, porcentaje que disminuyó en el último año de estudio a un 2.1%, de igual forma los productos extranjeros, a inicios del periodo de estudio presentaron 1.4% de problemas, no obstante, a finales del 2016 estos se incrementaron en un 7.1%.

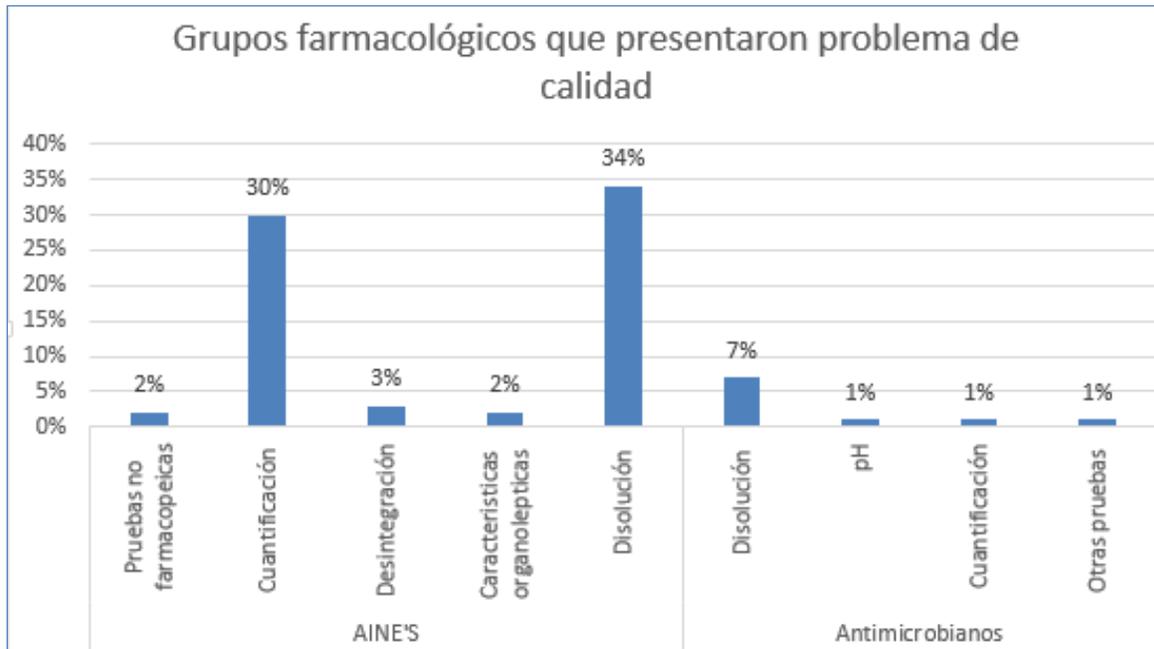


En este sentido es importante mencionar que el mercado nacional de medicamentos se cubre principalmente a través de la importación, afirmación que se corrobora con las estadísticas del Banco Central de Nicaragua, las que indican que las importaciones de medicinas y productos farmacéuticos se han incrementado aproximadamente en un 24% desde el año 2013 al año 2016 (BCN, 2016).

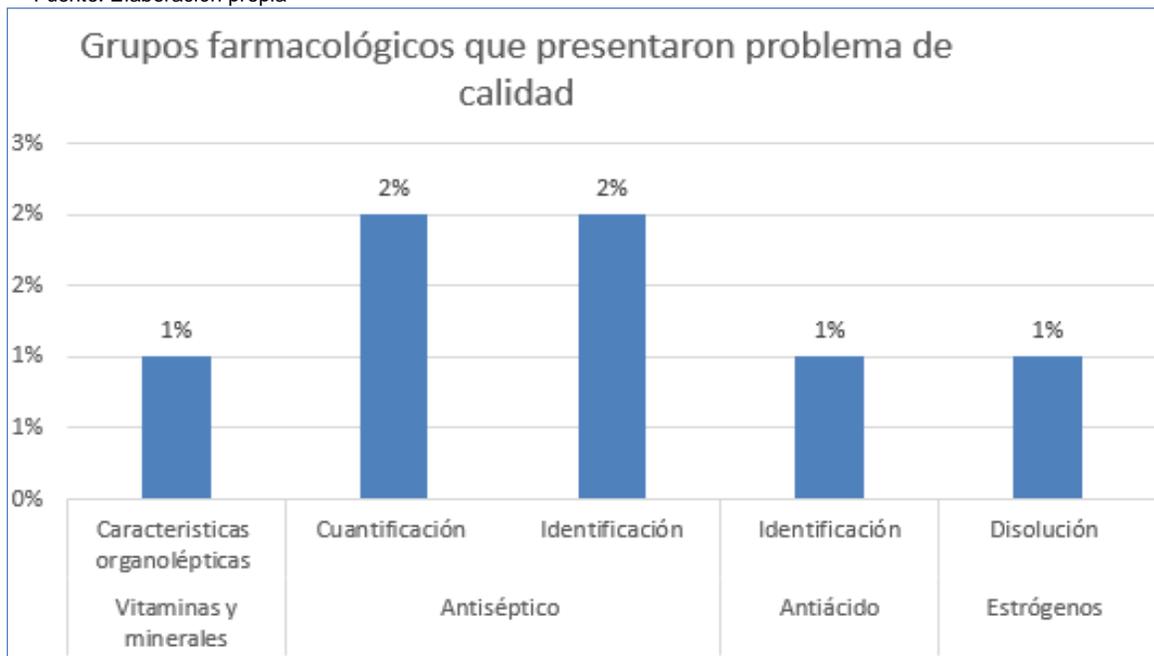
Por otro lado, la verificación de la calidad de los medicamentos comercializados en el país, a pesar que es una exigencia legal, se limita casi exclusivamente al control obligatorio que se realiza con fines de registro sanitario y al control de los medicamentos destinados a los diferentes establecimientos públicos del MINSA, es decir, que el monitoreo sistemático de la calidad de medicamentos post comercialización es escaso.



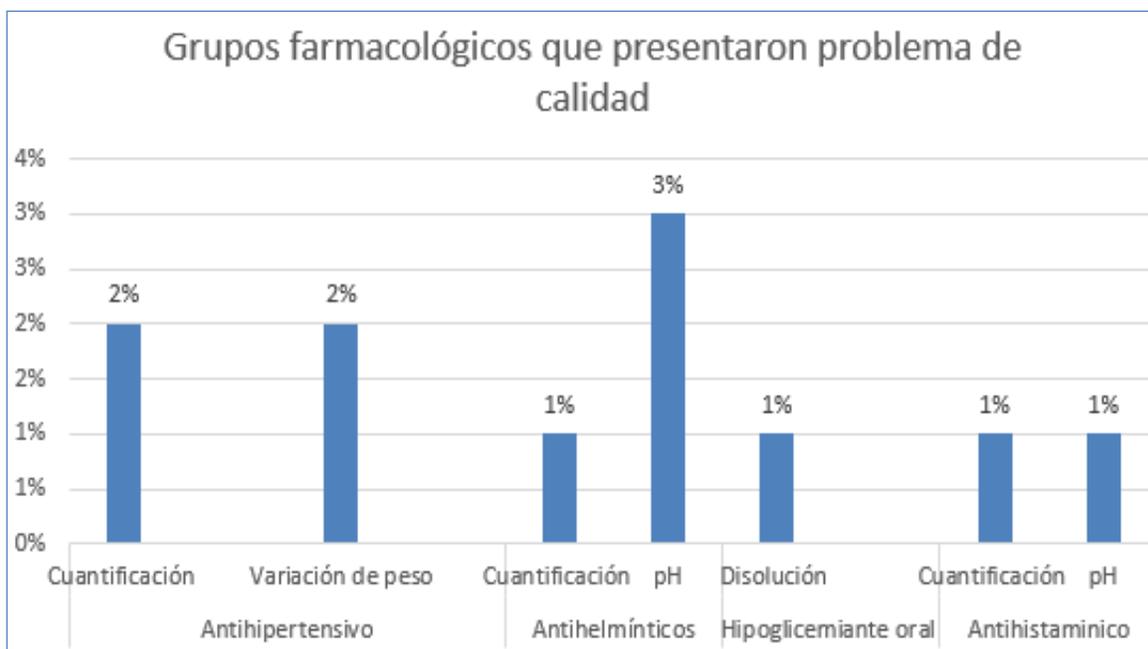
**Gráfico 3. Calidad de los medicamentos según su grupo farmacológico durante el período 2013-2016.**



Fuente: Elaboración propia



Fuente: Elaboración propia



Fuente: Elaboración propia

Durante el estudio se encontró que los grupos farmacológicos que presentaron mayores problemas de calidad fueron los AINE'S y los antimicrobianos con un frecuencia de 71% y 10% respectivamente, del total de medicamentos no conformes (ver anexo).

Considerando que los AINE'S y los antimicrobianos son los grupos farmacológicos mayormente utilizados en los diferentes establecimientos de salud y que además forman parte de la lista básica de medicamentos esenciales de Nicaragua, el cumplimiento de los diferentes parámetros de calidad es fundamental para garantizar la eficacia del tratamiento.

La trascendencia de estos resultados se relaciona con dos aspectos importantes, el primero es que al menos un 90% del total de la población ha ingerido un AINE'S como tratamiento principal o coadyuvante (OMS, 1988), y segundo, el incremento sostenido de la resistencia microbiana a los antibióticos debido, entre otros factores, a la mala calidad de los medicamentos.



## VI. CONCLUSIONES

Al finalizar el presente estudio se concluye:

- La forma farmacéutica con mayores problemas de calidad fueron las tabletas, principalmente problemas de cuantificación y disolución.
- Según su origen los medicamentos que presentaron mayores problemas de calidad fueron los nacionales, sin embargo, se muestra cierta tendencia al incremento en los medicamentos extranjeros.
- Los AINE'S y los antimicrobianos fueron los grupos farmacológicos que presentaron mayores problemas de calidad.



## VII. RECOMENDACIONES

Dirigidas al MINSA:

- Gestionar los recursos necesarios para garantizar el cumplimiento de la ley 292 en lo relacionado a la inspección, verificación y control de calidad de los medicamentos comercializados en el país.
- Gestionar el fortalecimiento de los Laboratorios Oficiales de Control de Calidad de Medicamentos.
- Desarrollar un programa que permita darle seguimiento a la calidad de los medicamentos.

Dirigidas al LCCM:

- Mejorar el vínculo LCCM-MINSA para facilitar el intercambio de información, fortalecer la investigación que se realiza desde los laboratorios, y colaborar con la educación y capacitación del personal técnico.
- Continuar con los estudios de verificación de la calidad de los medicamentos encontrados en los diferentes puntos de comercialización.



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Onwujekwe, O., Kaur, H., & Dike, N.,. (febrero 10, 2009). Quality of anti-malarial drugs provided by public and private healthcare providers in south-east Nigeria. marzo 16, 2017, de Malaria Journal Sitio web: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2875-8-22>.
2. COMIECO XL VII. (2007). Productos farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Verificación de la calidad. Descarga. marzo 16, 2017, de MINSA Sitio web: [http://www.minsa.gob.ni/index.php/repository/Descargas-MINSA/Direcci%C3%B3n-General-de-Regulaci%C3%B3n-Sanitaria/Direcci%C3%B3n-de-Farmacia/Resoluciones-COMIECO/Resoluci%C3%B3n-214-2007-\(COMIECO-XL-VII\)-Verificaci%C3%B3n-Calidad-Medicamentos/Productos-farmac%C3%A9uticos.--Medicamentos-para-uso-humano.--Verificaci%C3%B3n-de-la-calidad./](http://www.minsa.gob.ni/index.php/repository/Descargas-MINSA/Direcci%C3%B3n-General-de-Regulaci%C3%B3n-Sanitaria/Direcci%C3%B3n-de-Farmacia/Resoluciones-COMIECO/Resoluci%C3%B3n-214-2007-(COMIECO-XL-VII)-Verificaci%C3%B3n-Calidad-Medicamentos/Productos-farmac%C3%A9uticos.--Medicamentos-para-uso-humano.--Verificaci%C3%B3n-de-la-calidad/)
3. COMIECO. (2013). Productos Farmacéuticos, medicamentos de uso humano, Requisitos de Registro Sanitario. Panamá: SIECA
4. Stenson, B., Lindgren, B., Syhakhang, L. & Tomson, G.. (1998). The quality of drugs in private pharmacies in the Lao People's Democratic Republic. IOS Press Content Library, vol. 11, no. 4, pp. 243-249. 2017, marzo 16, De International Journal of Risk and Safety in Medicine Base de datos.
5. KASTURE A., MAHADIK K., WADODKAR S. & MORE H. (2008) PhamaceuticalAnalysis. Volume 1. NiraliPrakashan. India. Pag 7.1 –7.11
6. Ministerio de salud y deportes. (1997). Normas de Buenas Prácticas de Manufactura. Marzo 16, 2017, de Organización Mundial de la Salud Sitio web: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/m/abstract/Js18835es/>
7. ISO. (2005). Sistemas de Gestión de Calidad. Ginebra: Secretaria Central ISO.
8. Organización Mundial de la Salud. (1988). Cómo desarrollar y aplicar una política farmacéutica nacional. Ginebra: Renata KerrDesign.



9. Volonté, M & Quiroga, P.. (2013). Análisis Farmacéutico. Buenos Aires, Argentina :Eduulp.
10. Parisi, J., Cairatti, D., & Castro, J.. (2016). Fortalecimiento de la Red Panamericana de Laboratorios Oficiales de Control de Medicamentos. marzo 16, 2017, de Organización Mundial de la Salud Sitio web: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/28527>
11. Organización Mundial de la Salud. (1988). Cómo desarrollar y aplicar una política farmacéutica nacional. Ginebra: Renata KerrDesign.
12. Editorial univesitaria, UNAN-León . (2011). Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos (LCCM).. Catálogo de laboratorios y centros de investigación 2011, vol. 1, pp. 13-14.
13. Olmo, G.. (2015). Ensayos Fisicoquímicos .España :Sintesis S.A.
14. Fuentes Martinez, Carlos. 2007. Implementación del programa de garantía de calidad de los medicamentos distribuidos por las Ventas Sociales: Línea de base del sistema de garantía de calidad, Junio 2007. Presentado a la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional por el programa RationalPharmaceutical Management Plus. Arlington, VA: Management SciencesforHealth.
15. Informe del estado de la economía al cierre del 2016 y perspectiva 2017. BCN. Recuperado de [http://www.bcn.gob.ni/divulgacion\\_prensa/notas/2016/np181216.pdf](http://www.bcn.gob.ni/divulgacion_prensa/notas/2016/np181216.pdf).



## IX. ANEXOS

### Anexo 1. Problemas de calidad según su forma farmacéutica durante el periodo 2013-2016.

| Forma Farmacéutica           | Problemas de calidad           | Frecuencia |
|------------------------------|--------------------------------|------------|
| <b>Tableta</b>               | Cuantificación                 | 28         |
|                              | Disolución                     | 39         |
|                              | Características organolépticas | 2          |
|                              | Identificación                 | 2          |
|                              | Desintegración                 | 3          |
|                              | Variación de peso              | 2          |
|                              | Pruebas no farmacopéicas       | 1          |
|                              | Friabilidad                    | 1          |
| <b>Solución</b>              | Cuantificación                 | 7          |
|                              | pH                             | 2          |
|                              | Características organolépticas | 2          |
| <b>Suspensión</b>            | cuantificación                 | 1          |
|                              | pH                             | 2          |
| <b>Cápsula</b>               | Disolución                     | 3          |
| <b>Polvo para suspensión</b> | pH                             | 1          |
| <b>Gel</b>                   | Cuantificación                 | 1          |
| <b>Total</b>                 |                                | <b>97</b>  |



**Anexo 2. Medicamentos analizados en el LCCM según su origen durante el periodo 2013- 2016.**

| <b>Medicamentos/ Origen</b>            | <b>Nacional (frecuencia)</b> | <b>Extranjero (frecuencia)</b> | <b>Total</b> |
|--|------------------------------|--------------------------------|--------------|
| <b>Ingresaron al LCCM</b>              | 426                          | 141                            | 567          |
| <b>Presentaron problema de calidad</b> | 81                           | 16                             | 97           |

**Comportamiento de los medicamentos analizados en el LCCM durante el periodo 2013- 2016.**

| <b>Medicamentos/Año</b> | <b>2013</b> | <b>2014</b> | <b>2015</b> | <b>2016</b> | <b>Total</b> |
|-------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| <b>Nacional</b>         | 22          | 40          | 10          | 9           | 81           |
| <b>Extranjero</b>       | 2           | 0           | 4           | 10          | 16           |
| <b>Total</b>            | 24          | 40          | 14          | 19          | 97           |



**Anexo 3. Grupo farmacológico que presentaron problemas de calidad durante el periodo 2013-2016.**

| <b>Grupo Farmacológico</b>   | <b>Problema de calidad</b>     | <b>Frecuencia</b> |
|------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| <b>AINE'S</b>                | Pruebas no farmacopéicas       | 2                 |
|                              | Cuantificación                 | 29                |
|                              | Desintegración                 | 3                 |
|                              | Características organolépticas | 2                 |
|                              | Disolución                     | 33                |
| <b>Antihipertensivo</b>      | Cuantificación                 | 2                 |
|                              | Variación de peso              | 2                 |
| <b>Antimicrobianos</b>       | Disolución                     | 7                 |
|                              | pH                             | 1                 |
|                              | Cuantificación                 | 1                 |
|                              | Pruebas no farmacopéicas       | 1                 |
| <b>Antihelmínticos</b>       | Cuantificación                 | 1                 |
|                              | pH                             | 3                 |
| <b>Hipoglucemiante oral</b>  | Disolución                     | 1                 |
| <b>Antihistamínico</b>       | Cuantificación                 | 1                 |
|                              | pH                             | 1                 |
| <b>Vitaminas y minerales</b> | Características organolépticas | 1                 |
| <b>Antiséptico</b>           | Cuantificación                 | 2                 |
|                              | Identificación                 | 2                 |
| <b>Antiácido</b>             | Identificación                 | 1                 |
| <b>Estrógenos</b>            |                                | 1                 |
|                              | Disolución                     | 1                 |
| <b>Total</b>                 |                                | <b>97</b>         |