

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**ESCUELA ACADÉMICA PROFESIONAL DE ENFERMERÍA**



**Análisis de los ensayos mínimos requeridos para la solicitud de inscripción de las especialidades farmacéuticas de acuerdo a la forma farmacéutica**

**Trabajo Académico**

Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en Derecho Farmacéutico y Asuntos Regulatorios

Autor

**Katty Lisbeth Chia Gonzales**

Tumbes – Perú

2019

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**ESCUELA ACADÉMICA PROFESIONAL DE ENFERMERIA**



**Análisis de los ensayos mínimos requeridos para la solicitud de inscripción de las especialidades farmacéuticas de acuerdo a la forma farmacéutica**

**Trabajo académico aprobado en forma y estilo por:**

Mg. José Miguel Silva Rodríguez (presidente)

Dra. Ana María Javier Alva (miembro)

Dr. Andy Kid Figueroa Cardenas (miembro)

Tumbes – Perú

2019

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**ESCUELA ACADÉMICA PROFESIONAL DE ENFERMERIA**



**Análisis de los ensayos mínimos requeridos para la solicitud de inscripción de las especialidades farmacéuticas de acuerdo a la forma farmacéutica**

Los suscritos declaramos que el trabajo académico es original en su contenido.

Katty Lisbeth Chia Gonzales (Autor)

Mg. Edinson Alberto Aleman Madrid (Asesor)

Tumbes – Perú

2019



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE ENFERMERIA**  
**PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD**

**ACTA DE SUSTENTACION DE TRABAJO ACADEMICO**

**LIMA, a dieciocho días del mes de diciembre del año dos mil veinte, se reunieron en el ambiente del CIEP en Santa Edivijes 486 - Cercado Lima** integrantes del Jurado Evaluador designados según el convenio celebrado entre la Universidad Nacional de Tumbes y el Consejo Intersectorial para la Educación Peruana, a las coordinadores de programa representantes de la Universidad Nacional de Tumbes el Mg. José Miguel Silva Rodríguez, un docente del programa la Dra. Ana María Javier Alva y un representante del “Consejo Intersectorial para la Educación Peruana el Dr. Andy Kid Figueroa Cárdenas, con el objeto de evaluar el trabajo académico de tipo monografía de dominado **“Análisis de los ensayos mínimos requeridos por la solicitud de la inscripción de las especialidades farmacéuticas de acuerdo a la forma farmacéutica .”** para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en Derecho Farmacéutico y Asuntos Regulatorios a la señora (o). **KATTY LISBETH CHIA GONZALES**

A las once horas, y de acuerdo a lo estipulado por el reglamento respectivo el presidente del jurado dio por iniciado el acto académico. Luego de la exposición del trabajo la formulación de las preguntas y la deliberación del jurado se declarado aprobado con el calificativo de 14.

Por tanto, **KATTY LISBETH CHIA GONZALES**, queda apta (o) para que el Consejo Universitario de la Universidad Nacional de Tumbes, le expida del Título de Segunda Especialidad Profesional en Derecho Farmacéutico y Asuntos Regulatorios.

Siendo las trece horas, el presidente del jurado dio por concluido el presente acto académico para mayor constancia de lo actuado firmaron en señal de conformidad los integrantes del jurado

Mg JOSE MIGUEL SILVA RODRIGUEZ

Presidente del jurado

Dra. LUZ JAVIER ALVA

Secretaria del Jurado

Dr. ANDY KID FIGUEROA CARDENAS

Vocal del Jurado

# Analisis de los ensayos minimos requeridos para la solicitud de inscripcion de las especialidades farmaceuticas de acuerdo a la forma farmaceutica

por Katty Lizbeth Chia Gonzales

---

**Fecha de entrega:** 28-nov-2024 05:37p.m. (UTC-0500)

**Identificador de la entrega:** 2534957310

**Nombre del archivo:** MONOGRAF\_A\_Katty\_Chia\_Gonzales.docx (2.47M)

**Total de palabras:** 7894

**Total de caracteres:** 46646



Mg. Edinson Alberto Aleman

DNI N° 40704918

Cod. ORCID N° 0000-0002-9493-655x

## Analisis de los ensayos minimos requeridos para la solicitud de inscripcion de las especialidades farmaceuticas de acuerdo a la forma farmaceutica

### INFORME DE ORIGINALIDAD

<b>20%</b> INDICE DE SIMILITUD	<b>20%</b> FUENTES DE INTERNET	<b>1%</b> PUBLICACIONES	<b>7%</b> TRABAJOS DEL ESTUDIANTE
-----------------------------------	-----------------------------------	----------------------------	--------------------------------------

### FUENTES PRIMARIAS

<b>1</b>	<a href="http://repositorio.ucv.edu.pe">repositorio.ucv.edu.pe</a> Fuente de Internet	<b>3%</b>
<b>2</b>	<a href="http://analesranf.com">analesranf.com</a> Fuente de Internet	<b>2%</b>
<b>3</b>	<a href="http://portal.facyt.uc.edu.ve">portal.facyt.uc.edu.ve</a> Fuente de Internet	<b>2%</b>
<b>4</b>	<a href="http://hdl.handle.net">hdl.handle.net</a> Fuente de Internet	<b>2%</b>
<b>5</b>	<a href="http://dokumen.tips">dokumen.tips</a> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>6</b>	<a href="http://vdocuments.site">vdocuments.site</a> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>7</b>	<a href="http://www.slideshare.net">www.slideshare.net</a> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>8</b>	<a href="http://cybertesis.unmsm.edu.pe">cybertesis.unmsm.edu.pe</a> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>9</b>	<a href="http://repositorio.untumbes.edu.pe">repositorio.untumbes.edu.pe</a> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>10</b>	<a href="http://www.scribd.com">www.scribd.com</a> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>11</b>	<a href="http://farmaciainformativa.com">farmaciainformativa.com</a> Fuente de Internet	<b>1%</b>
	<a href="http://dspace.unitru.edu.pe">dspace.unitru.edu.pe</a>	



Mg. Edinson Alberto Aleman  
DNI N° 40704918  
Cod. ORCID N°0000-0002-9493-655x

12	Fuente de Internet		1 %
13	<a href="http://d.documentop.com">d.documentop.com</a>	Fuente de Internet	1 %
14	<a href="http://zonasegura.seace.gob.pe">zonasegura.seace.gob.pe</a>	Fuente de Internet	1 %
15	<a href="http://doku.pub">doku.pub</a>	Fuente de Internet	<1 %
16	<a href="http://core.ac.uk">core.ac.uk</a>	Fuente de Internet	<1 %
17	<a href="http://es.slideshare.net">es.slideshare.net</a>	Fuente de Internet	<1 %
18	<a href="http://1library.co">1library.co</a>	Fuente de Internet	<1 %
19	<a href="http://tesis.ucsm.edu.pe">tesis.ucsm.edu.pe</a>	Fuente de Internet	<1 %
20	<a href="http://www2.paraguaygobierno.gov.py">www2.paraguaygobierno.gov.py</a>	Fuente de Internet	<1 %
21	Submitted to Universidad Técnica de Machala	Trabajo del estudiante	<1 %
22	<a href="http://www.aaba.org.ar">www.aaba.org.ar</a>	Fuente de Internet	<1 %
23	<a href="http://www.coursehero.com">www.coursehero.com</a>	Fuente de Internet	<1 %
24	<a href="http://www.ifcc.org">www.ifcc.org</a>	Fuente de Internet	<1 %
25	<a href="http://docobook.com">docobook.com</a>	Fuente de Internet	<1 %
26	<a href="http://view.genial.ly">view.genial.ly</a>	Fuente de Internet	<1 %



Mg. Edinson Alberto Aleman  
DNI N° 40704918  
Cod. ORCID N°0000-0002-9493-655x

---

Excluir citas      Activo  
Excluir bibliografía      Activo

Excluir coincidencias      < 20 words



Mg. Edinson Alberto Aleman  
DNI N° 40704918  
Cod. ORCID N°0000-0002-9493-655x

## **DEDICATORIA**

A Dios por todas sus bendiciones para mí y mi familia, a mí amado esposo y mis queridos padres, por todo su amor y apoyo incondicional, contribuyendo a lograr las metas y objetivos propuestos.

Katty.

## INDICE

<b>DEDICATORIA</b>	ix
<b>INDICE</b>	x
<b>RESUMEN</b>	xii
<b>INTRODUCCIÓN</b>	14
<b>CAPÍTULO I. OBJETIVOS DE LA MONOGRAFÍA</b>	17
1.1. Objetivo General	17
1.2. Objetivos específicos	17
<b>CAPÍTULO II. REQUISITOS ESTABLECIDOS EN EL ARTÍCULO 40° DEL D.S. 016-2011-SA Y SUS MODIFICATORIAS PARA LA SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN DE LAS ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS</b>	18
2.1. Solicitud de Inscripción	18
2.2. Especialidad Farmacéutica	19
2.3. Especificaciones	20
2.4. Producto Terminado	20
2.5. Especificaciones Técnicas del Producto Terminado	21
2.5.1. Fuente de referencia	23
2.5.1.1. Farmacopea de referencia	23
2.5.1.2. Norma propia	26
2.5.2. Relación entre las normas de la Farmacopea y las especificaciones internas de los fabricantes	27
2.5.3. Importancia de las Especificaciones Técnicas del Producto Terminado	27
<b>CAPÍTULO III. FORMAS FARMACÉUTICAS DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS</b>	29
3.1. Tipos de Formas Farmacéuticas	29
3.1.1. Formas Farmacéuticas Sólidas	30
3.1.2. Formas Farmacéuticas Semisólidas	31
3.1.3. Formas Farmacéuticas Líquidas	31
3.1.4. Otras Formas Farmacéuticas	32

<b>CAPÍTULO IV. ENSAYOS MÍNIMOS CONSIGNADOS EN LAS ESPECIFICACIONES TÉCNICAS DEL PRODUCTO TERMINADO DE ACUERDO A LA FORMA FARMACÉUTICA</b>	33
4.1. Ensayos	34
4.1.1. Ensayos Generales	34
4.1.2. Ensayos Específicos	34
4.2. Importancia de consignar ensayos mínimos consignados en las especificaciones técnicas del producto terminado:	38
<b>CONCLUSIONES</b>	41
<b>REFERENCIAS CITADAS</b>	43
<b>ANEXOS</b>	46

## **RESUMEN**

La presente monografía tiene como objetivo general conocer la importancia del análisis de los ensayos mínimos requeridos para la Solicitud de Inscripción de Especialidades Farmacéuticas de acuerdo a la forma farmacéutica.

En la actualidad, la legislación peruana considera que para someter un producto farmacéutico a un proceso de solicitud de inscripción, es de exigencia indispensable ejercer lo estipulado en el artículo 40° del D.S. 016-2011-SA y sus modificatorias, en la que establece que uno de los requisitos para la inscripción de Especialidades farmacéuticas es la presentación de las especificaciones técnicas del producto terminado, las cuales contienen una lista de varios ensayos, la realización de dichos ensayos va a depender de la fuente de referencia a la cual se acoge, ya sea tanto de tipo monográfico por alguna farmacopea de referencia y/o como norma técnica propia, asimismo la legislación establece un listado de ensayos mínimos requeridos para la inscripción de Especialidades farmacéuticas de acuerdo a la forma farmacéutica, que se encuentra contenido en la Directiva Sanitaria N°031-Minsa/Digemid-V.0.1 “Directiva sanitaria que reglamenta los estudios de estabilidad de medicamentos”. Cabe precisar que la mayoría de empresas tanto nacionales como extranjeras no cumplen con remitir la información completa de los ensayos estipulados en dicha Directiva respecto a la forma farmacéutica trayendo consigo productos que en muchos casos no garantizan la calidad, seguridad y eficacia de los mismos.

**Palabras claves:** Especificaciones técnicas, Forma farmacéutica, Ensayos.

## **ABSTRAC**

The general objective of this monograph is to understand the importance of the analysis of the minimum tests required for the Application for Registration of Pharmaceutical Specialties according to the pharmaceutical form.

Currently, Peruvian legislation considers that to submit a pharmaceutical product to a registration application process, it is an essential requirement to exercise the provisions of article 40 of the D.S. 016-2011-SA and its amendments, which establishes that one of the requirements for the registration of Pharmaceutical Specialties is the presentation of the technical specifications of the finished product, which contain a list of various tests. The performance of said tests will depend on the reference source to which it is used, whether of a monographic type by some reference pharmacopoeia and/or as its own technical standard. Likewise, the legislation establishes a list of minimum tests required for the registration of Pharmaceutical Specialties. according to the pharmaceutical form, which is contained in Health Directive N°031-Minsa/Digemid-V.0.1 “Health directive that regulates drug stability studies”. It should be noted that the majority of companies, both national and foreign, do not comply with sending the complete information on the tests stipulated in said Directive regarding the pharmaceutical form, bringing with them products that in many cases do not guarantee their quality, safety and efficacy.

Keywords: Technical specifications, Pharmaceutical form, Tests.

## **INTRODUCCIÓN**

En el Perú, respecto a la legislación de productos farmacéuticos, hacemos un énfasis en el desarrollo de la normativa del D.S. 016-2011-SA y sus modificatorias, “*Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios*”, publicado el 30 de julio del 2011, en la que contempla que lo estipulado en el artículo 40° de la respectiva normativa, establece que uno de los requisitos para la inscripción de productos farmacéuticos son las Especificaciones Técnicas y Técnica Analítica del Producto terminado, cabe precisar que el artículo que tiene relación con dicho requisito es el artículo 31° de la presente norma y sus modificatorias, el cual sólo establece alcances generales respecto a las especificaciones técnicas del producto terminado entre otros, sin embargo no precisa y/o detalla cuales son los ensayos mínimos requeridos para la inscripción de especialidades farmacéuticas, como también los denominados medicamentos.

A nivel internacional, con el paso de los años, los destacados organismos reguladores de los productos farmacéuticos (Farmacopeas de referencia) exigen cada vez más en el desarrollo de sus monografías la aplicación de varios ensayos mínimos requeridos para el control de los productos farmacéuticos. Es por ello, que establecen entre otros, que en las especificaciones técnicas de los medicamentos se debe incluir además las impurezas provenientes de la síntesis, su identificación y las bases de la justificación de sus límites de aceptación.

En la actualidad, la legislación peruana no ha profundizado como tal, una directiva sanitaria exclusiva que desarrolle lo estipulado en el artículo 31° del D.S. 016-2011-SA y sus modificatorias, en la que se establezca los parámetros o se consigne al detalle cuales son los ensayos mínimos requeridos que debe contener los diferentes productos farmacéuticos (especialidades farmacéuticas) y su importancia en el desarrollo de la fabricación de medicamentos, sin embargo para establecer el desarrollo de los ensayos respectivos, muchas de las empresas tanto nacionales como extranjeras,

se ven en la obligación o no, de sólo declarar en sus especificaciones técnicas de producto terminado ensayos que han sido estipulados en algunas farmacopeas de referencia a la cual dichas empresas se acogen para la inscripción de las especialidades farmacéuticas, sin embargo actualmente se puede visualizar que no todas las empresas someten las especificaciones técnicas de sus productos con todos los ensayos mínimos requeridos, ya que muchas de estas empresas prefieren someter sus productos bajo la fuente de referencia propia, excusándose de ello, no contemplan todos los ensayos que se requieren para analizar un medicamento y verificar la calidad, seguridad y eficacia del mismo, cabe precisar que en nuestra normativa local está estipulada la información del tema en discusión de la presente monografía en la Directiva Sanitaria N°031-Minsa/Digemid-V.0.1 “Directiva sanitaria que reglamenta los estudios de estabilidad de medicamentos”, en el ítem 5.5. Ensayos Generales por Forma Farmacéutica, en la que consigna puntualmente los ensayos mínimos requeridos para la inscripción de dicho productos, ya sea ensayos para sólidos, semisólidos, líquidos y otras formas farmacéuticas, sin embargo la información contemplada no ha sido en su totalidad clara, ya que la mayoría de los ensayos estipulados en dicha directiva presentan connotaciones que hace mención a que dichos ensayos deben realizarse de acuerdo a lo autorizado en su registro sanitario, o si la referencia es una farmacopea, debe ser la vigente a la fecha de inicio del estudio, entre otros), dando estas connotaciones a productos ya registrados, no siendo exclusivo para productos que recién se someten a un trámite de inscripción.

Por otro lado, otra de las problemáticas que resulta del desarrollo de la presente monografía es que muchas de las empresas someten sus especificaciones técnicas validando la información o justificándose de que dichos productos se encuentran contenidos en países de alta vigilancia sanitaria, acorde a la legislación vigente, establece que se acepten especificaciones técnicas, diferentes a las farmacopeas de referencia, siempre y cuando éstas sean aprobadas por los Países de alta vigilancia sanitaria (PAVS) y fabricados en uno de ellos. Lo que conlleva a generar controversias puesto que sólo declaran algunos ensayos generales.

Para desarrollar el presente trabajo se ha elaborado una exhaustiva revisión bibliográfica respecto a diferentes fuentes, para lo cual se ha empleado algunas referencias sobre ítems y artículos relacionados con el tema de la monografía con la finalidad de conocer la importancia que conlleva el declarar los ensayos mínimos requeridos para la solicitud de inscripción de especialidades farmacéuticas para garantizar que se cumplan todos los controles de calidad y se asegure que dichos ensayos cumplan los óptimos resultados a fin de obtener productos que sean de calidad, seguros y eficaces para el uso y consumo de la población peruana.

Por lo mencionado anteriormente, el presente trabajo tiene como Objetivo General: Determinar el análisis de los ensayos mínimos requeridos para la solicitud de inscripción de especialidades farmacéuticas de acuerdo a la forma farmacéutica y objetivos específicos: 1. Identificar uno de los requisitos establecidos en el artículo 40° del D.S. 016-2011-SA y sus modificatorias para la Solicitud de Inscripción de Especialidades Farmacéuticas, respecto a la presentación de las especificaciones técnicas del producto terminado. 2. Describir las diferentes formas farmacéuticas de las Especialidades Farmacéuticas. 3. Conocer la Importancia de los ensayos mínimos consignados en las especificaciones técnicas del producto terminado de acuerdo a la forma farmacéutica.

Finalmente, quisiera expresar mi agradecimiento a todos los catedráticos de la Universidad Nacional de Tumbes por compartir sus sólidos conocimientos y haberme brindado las herramientas necesarias para seguir desarrollando mi crecimiento profesional abriéndome en el campo de la investigación de este presente trabajo.

## CAPITULO I

### OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

#### **1.1 Objetivo General**

Determinar el análisis de los ensayos mínimos requeridos para la Solicitud de Inscripción de Especialidades Farmacéuticas de acuerdo a la forma farmacéutica.

#### **1.2 Objetivos Específicos:**

- 1.2.1.** Identificar uno de los requisitos establecidos en el artículo 40° del D.S. 016-2011-SA y sus modificatorias para la Solicitud de Inscripción de Especialidades Farmacéuticas, respecto a la presentación de las especificaciones técnicas del producto terminado.
- 1.2.2.** Describir las diferentes formas farmacéuticas de las Especialidades Farmacéuticas.
- 1.2.3.** Conocer la Importancia de los ensayos mínimos consignados en las especificaciones técnicas del producto terminado de acuerdo a la forma farmacéutica.

## CAPÍTULO II

### **2. Requisito establecido en el artículo 40° del D.S. 016-2011-SA y sus modificatorias para la Solicitud de Inscripción de Especialidades Farmacéuticas**

De conformidad con las disposiciones legales, acorde a lo contemplado en la normativa peruana artículo 40° del D.S. 016-2011-SA y sus modificatorias, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios la cual está reglamentada por el Decreto Supremo N° 016-2011-SA, Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, publicado el 30 de julio del 2011, precisa que para registrar una especialidad farmacéutica, uno de los requisitos estipulados en dicho artículo es someter el documento de Especificaciones Técnicas del Producto Terminado.

#### **2.1.Solicitud de Inscripción:**

Los registros Sanitarios en el Perú son regulados a través del Ministerio de Salud y dentro de este a través de su unidad orgánica: La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Para que el propietario de una especialidad farmacéutica tenga el derecho de fabricación, comercialización e importación de este, es necesario que obtenga un Registro Sanitario ante la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas DIGEMID.

La Solicitud de Inscripción es un registro administrativo y legal que se realiza para inscribir un medicamento, con la finalidad de obtener el registro sanitario de una especialidad farmacéutica, asimismo es un proceso necesario, debido a que el registro de un medicamento tiene por finalidad asegurar que el medicamento que se va a comercializar es seguro, eficaz y que se elabora con unas garantías de calidad adecuadas para su uso, es por ello que el laboratorio fabricante del medicamento garantiza la fabricación del mismo.

Además Vásquez, Salas, Figueroa, Gutiérrez Sonia, afirman la importancia de los estándares de calidad, con normas internacionales y donde el Perú establece en el 2009. “A nivel internacional los productos farmacéuticos son autorizados luego de evaluar el balance riesgo-beneficio, teniendo en cuenta parámetros de eficacia, seguridad y calidad. A partir del 2009, en el Perú se ha establecido que todo Producto Farmacéutico por comercializar deberá contar con evidencia de eficacia y seguridad” (pag.545).

Chia, Katty (2018), refiere que la evaluación de las solicitudes de inscripción de los medicamentos tienen los siguientes plazos: Categoría 1: comprendido hasta sesenta (60) días calendario. Categoría 2: no menor de cuarenta y cinco (45) hasta 90 días calendarios y Categoría 3: hasta doce meses, por lo cual muchas veces no se cumplen con la reglamentación vigente debido a los tiempos en la evaluación. (Decreto Supremo N° 001-2009-SA: Reglamento del artículo 50° de la Ley N° 26842, Ley General de Salud. Ministerio de Salud, Lima Perú (2009)).

## **2.2.Especialidad Farmacéutica:**

En el artículo 38° del D.S. 016-2011-SA y sus modificatorias, *Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios la cual está reglamentada por el Decreto Supremo N° 016-2011-SA, Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, publicado el 30 de julio del 2011*, precisado en el capítulo II De los Medicamentos, establece la Clasificación de los medicamentos, el cual consigna dentro de dicho listado a las Especialidades farmacéuticas.

Lo consignado en la D.S. 016-2011-SA precisa que la Especialidad farmacéutica es un medicamento de síntesis química las cuales son definidas como compuestos de estructura química definida, de bajo peso molecular empleado para la prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o estado patológico o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien le fue administrado y designado con su Denominación Común internacional DCI u otra denominación o nombre comercial. Incluye a la especialidad farmacéutica multifuentes e innovadores.

En el artículo 38° del D.S. 016-2011-SA, estipula la Codificación del registro sanitario para especialidades farmacéuticas el cual consta de dos tipos de especialidades farmacéuticas tanto de origen nacional como extranjera.

### **2.3.Especificaciones:**

En temas generales, una especificación es un conjunto de atributos o características tangibles e intangibles bajo una forma fácilmente reconocible e identificable que el comprador puede aceptar para satisfacer sus necesidades.

Bajo el término farmacéutico, es un documento que describe detalladamente las condiciones que deben reunir los productos o materiales usados u obtenidos durante la fabricación. Las especificaciones sirven de base para la evaluación de la calidad.

“Documento técnico que define los atributos de una materia prima, material, producto, servicio u otro y que determina las variables que deben ser evaluadas en éstos, describiendo todas las pruebas, ensayos y análisis utilizados para su determinación y estableciendo los criterios de aceptación o rechazo”.

Las especificaciones deben incluir todos los ensayos requeridos para para la forma farmacéutica solicitada, indicados en la farmacopea de referencia.

El Documento Técnico No. 6 Buenas prácticas de la OMS para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos - Guía de autoevaluación de BPL - Red PARF, precisa que la especificación, es una lista de requisitos detallados (criterios de aceptación para los procedimientos de ensayo establecidos) con los que la sustancia o producto farmacéutico tiene que cumplir para asegurar una calidad adecuada.

### **2.4.Producto terminado:**

Es un producto que ha sido sometido por todas las etapas de producción y acondicionamiento, es decir incluyendo el envase final y el etiquetado. Después de liberado el producto terminado constituye el medicamento listo para la venta.

Otra de las definiciones encontradas respecto al Producto terminado es la de Diana Duran (2011) quien afirma que “un Producto farmacéutico ha pasado por todas las fases de producción y acondicionamiento (llenado, empacamiento y rotulación). El producto terminado constituye un medicamento que se pone a la venta. (p.32).

Producto terminado es un producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción, incluyendo el envasado en el envase final y el rotulado.

Lo estipulado en el D.S. 016-2011-SA hace referencia al Producto terminado como un producto o dispositivo que ha sido sometido a todas las etapas de manufactura incluyendo el empaque.

### **2.5. Especificaciones Técnicas del Producto Terminado:**

Chia, Katty (2018), conceptualiza que las Especificaciones Técnicas son documentos técnicos que definen los atributos y variables que se evalúan en un medicamento terminado, en el cual se establecen criterios de aceptación o rechazo. Contiene todos los parámetros analíticos que el producto debe cumplir en su periodo de vida útil.

Cabe precisar que el desarrollo de las especificaciones Técnicas del Producto Terminado según lo descrito en los textos oficiales, como en el caso de las farmacopeas oficiales, hace una descripción completa del producto terminado en la que incluye una serie de ensayos tales como: aspecto físico, pH, ensayos de disolución, uniformidad de contenido, ensayos microbiológicos, densidad, viscosidad, entre otras, esto dependerá de la forma farmacéutica del producto materia de inscripción.

Lo citado en el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios m aprobado con D. S. N° 016-2011-SA Anexo N° 1, numeral 26, expresa que las especificaciones son definidas como una lista de ensayos, referencias de procedimientos analíticos y criterios apropiados de aceptación que tienen límites numéricos, rangos u otros criterios para los ensayos descritos.

Establece el conjunto de criterios con los cuales los Ingrediente(s) Farmacéutico(s) activo(s) -IFAS, excipientes, producto terminado y material de empaque deben tener conformidad para ser considerado aceptable para su uso previsto. Son estándares de calidad que son propuestas y justificadas por el fabricante y aprobadas por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.

Las especificaciones son las características de un producto farmacéutico. Estas características no se limitan únicamente al producto en sí, sino que deben incluir aspectos del servicio e, incluso, los relativos al proceso de fabricación del proveedor.

Otra de las definiciones encontradas que definen las especificaciones Técnicas del Producto Terminado, es un documento que describe detalladamente las condiciones que deben reunir los productos o materiales usados u obtenidos durante la fabricación. Las especificaciones sirven de base para la evaluación de la calidad.

Las especificaciones para productos terminados incluirán, como mínimo: a. Nombre del producto y código de referencia interno. b. Aplicación. c. Presentación. d. Lista de componentes, si procede. e. Características funcionales. g. Trazabilidad de los materiales de referencia correspondientes, si procede. f. Condiciones de almacenamiento y período de validez o vida útil en condiciones de origen y en uso. g. Precauciones. h. Instrucciones para el muestreo y referencia a los procedimientos e instructivos correspondientes.

“Archivo de referencia que contiene toda la información necesaria para dar las instrucciones detalladas por escrito sobre el procesado, envasado, pruebas de control de calidad, liberación del lote y envío de un medicamento de investigación.

### **2.5.1. Fuente de referencia:**

Una fuente de referencia es el material de donde se extrae la información para incorporarla a un trabajo.

El Diccionario de la lengua española de la Real Academia, (1992:1.001), lo define como documento, obra o materiales que sirven de información o de inspiración a un autor.

Domingo Buonocore (1976:229), en su Diccionario de Bibliotecología define fuente como “...todo aquello que nos proporciona el material para la reconstrucción del pasado. La fuente, como principio o fundamento de una cosa, representa la originaria materia de conocimiento...”.

En el ámbito regulatorio, la definición de fuente de referencia es el compendio de información técnica y científica para el desarrollo y conocimiento de un medicamento.

Dentro de la legislación peruana cabe precisar que se contemplan dos fuentes de referencia las cuales se desglosan en Farmacopea de referencia y Norma propia.

#### **2.5.1.1. Farmacopea de referencia:**

La palabra farmacopea literalmente, significa «preparación de medicamentos», cabe precisar que es una colección de normas oficiales tanto para principios activos como para medicamentos, en la que incluye una serie de monografías generales sobre la fabricación de los medicamentos, los métodos de análisis generales y los requisitos generales para la formulación de las diferentes formas farmacéuticas (comprimidos, cápsulas, inyecciones, entre otros).

Lo citado en el artículo de la Farmacopea Europea: normas de calidad para medicamentos, última actualización: 2015/09/30, expresa que la mayoría de los países tienen una farmacopea oficial y todos los fabricantes de medicamentos o sustancias para uso farmacéutico deben cumplir sus normas de calidad y seguridad. Es por ello que las farmacopeas proporcionan la base legal y científica para el control de calidad durante el desarrollo, la producción y la comercialización de medicamentos.

Gómez Saavedra, Víctor Ignacio (2016), refiere que el término “farmacopea” parece tener su origen en Grecia en el siglo II o III A.C y deriva de  $\phi\alpha\rho\mu\alpha\kappa\omicron\nu$  que significa hechizo, veneno o droga y  $\pi\omicron\upsilon\epsilon\acute{\iota}\nu$  que significa hacer. Nace de la necesidad de disponer de un texto que estableciera normas y materiales de referencia para satisfacer los requerimientos de calidad, seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos. En el transcurso de más de 500 años desde la aparición de las primeras farmacopeas, se generó trabajo en conjunto entre médicos y farmacéuticos, con predominio posterior del farmacéutico, armonización de los contenidos entre los diferentes textos, tanto nacionales como regionales para cubrir el mercado global. También se ha efectuado una actualización continua y modernización de los contenidos, transitando desde lo natural a lo químico y en la actualidad a lo químico-natural-biológico, en conjunto hoy en día con la incorporación de nuevas y sofisticadas metodologías que generan monografías, más modernas y completas.

El Reglamento del artículo 50 de la ley N° 26842, Ley general de salud, en su artículo 1° estipula que para la inscripción de medicamentos, el administrado deberá presentar entre otros, Especificaciones técnicas del producto terminado, utilizando como referencia las siguientes farmacopeas vigentes: Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP), Farmacopea británica, Farmacopea europea (Unión Europea), Farmacopea japonesa, Farmacopea OMS, Farmacopea alemana, Farmacopea helvética y Farmacopea belga.

En el Portal de Digemid, conceptualiza al Formulario Nacional (USP – NF) en su versión actualizada, como un documento técnico de referencia en nuestro País para el otorgamiento del registro y control de calidad de los productos farmacéuticos”.

“Las normas de los compendios USP-NF tienen fundamento científico y se establecen a través de un proceso transparente y fiable. Sus monografías y normas públicas son una referencia para el control de calidad de medicamentos, productos biológicos, formas farmacéuticas, preparaciones magistrales, excipientes, dispositivos médicos y suplementos dietéticos”.

Gómez Saavedra, Víctor Ignacio (2016), hace hincapié que la Pharmacopoeia of the United States of America (USP) (Figura 1) publicada por primera vez en 1820, nace como una necesidad de estandarizar y armonizar fórmulas y nomenclatura, y así eliminar las diferencias que existían en los Estados respecto a la información de los medicamentos.

La Ph. Eur nace en 1964 bajo el auspicio del Consejo de Europa y constituye un documento normativo cuyas monografías, tanto específicas como generales, son mandatorias para los 36 estados miembros, es decir, todos los países de la Unión Europea, con excepción de Polonia que actúa solo como observador al igual que 22 países y la Organización Mundial de la Salud (OMS) (3,22,23). Este texto es aceptado en un número importante de países y tiene como objetivo establecer los métodos de control, distribución, manufactura y especificaciones que deben cumplir los medicamentos y sus ingredientes que ahí aparecen.

La elaboración y aprobación de las monografías de la Ph. Eur provienen de un proceso eficiente, continuo y transparente basado en una cooperación científica tecnológica entre miembros de varios grupos de expertos provenientes de la industria, academia, autoridades regulatorias y laboratorios.

La Ph. Eur constituye un documento de referencia a nivel mundial en el campo del control de calidad de drogas y extractos vegetales y, tanto por su calidad como por el elevado número de productos que aborda en comparación con otros documentos normativos.

La Farmacopea Internacional (Ph. Int), publicada por la OMS, se remonta a 1874 (27), cuando la necesidad de estandarizar la terminología y conseguir una amplia armonización mundial de las especificaciones de calidad de los productos farmacéuticos, excipientes y formas farmacéuticas llevó a la idea de producir una farmacopea internacional, a causa del aumento de los costos de la atención de salud, incremento de los costos en investigación y necesidad de cumplir con las expectativas del público.

La selección de las monografías de la Ph. Int se basa en un análisis de prevalencia e incidencia de las enfermedades y los medicamentos relacionados a éstas, dando prioridad a aquellos medicamentos que se utilizan ampliamente en todo el mundo, con énfasis en su valor terapéutico (29). Esta selección se lleva a cabo en colaboración con los miembros del Cuadro de Expertos sobre la Farmacopea Internacional y Preparados Farmacéuticos, especialistas de diversos países y del Comité de Expertos en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. El proceso implica la consulta y la participación de los estados miembros de la OMS y las autoridades reguladoras de medicamentos, los centros colaboradores y de los laboratorios nacionales de control de calidad de los medicamentos en las seis regiones de la OMS (África, Las Américas, Asia Sudoriental, Europa, Mediterráneo Oriental y Pacífico Occidental), organizaciones de normalización, incluyendo las farmacopeas nacionales, y con los fabricantes de todo el mundo (25). Actualmente la Ph. Int se encuentra en su cuarta edición (2006) dividida en dos volúmenes (29).

#### **2.5.1.2. Norma propia:**

Una norma técnica es un documento aprobado por un organismo reconocido que establece especificaciones técnicas basadas en los resultados de la experiencia y del desarrollo tecnológico, que hay que cumplir en determinados productos, procesos o servicios.

Las normas resultan fundamentales para programar los procesos de producción. Se crean con el consenso de todas las partes interesadas e involucradas en una actividad (fabricantes, administración, consumidores, laboratorios, centros de investigación).

En la legislación peruana, se entiende como normativa propia, a la descripción y desarrollo de un listado de ensayos los cuales dicha información está respaldada por el desarrollo y los estudios que han sido realizados por el laboratorio fabricante del producto teniendo como base lo estipulado en las farmacopeas de referencia.

### **2.5.2. Relación entre las normas de la Farmacopea y las especificaciones internas de los fabricantes**

En el 35° informe técnico del comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, los miembros del comité consideraron necesario elaborar un documento en el que se explicase el papel de las directrices de la farmacopea y su lugar en el sistema general de garantía de la calidad. Esa orientación interpretativa tenía por objeto facilitar el diálogo entre los fabricantes y los servicios de reglamentación.

La OMS debería estudiar la posibilidad de ofrecer directrices más detalladas sobre la elaboración de especificaciones de los fabricantes para productos establecidos una vez que la Conferencia Internacional de Armonización hubiera ultimado las directrices correspondientes sobre nuevas sustancias químicas y productos de biotecnología.

### **2.5.3. Importancia de las Especificaciones Técnicas del Producto Terminado:**

Las especificaciones son dinámicas y están sometidas a constante revisión, y por lo tanto, sujetas a diversos cambios o actualizaciones, de acuerdo a las modificaciones que sufran las farmacopeas vigentes y a los avances científicos y desarrollos tecnológicos que puedan venir en el futuro.

Al momento de registrar un producto farmacéutico, se aprueban las Especificaciones Técnicas del Producto Terminado, que es parte fundamental del registro y que contiene todos los parámetros analíticos con los que un producto farmacéutico debe cumplir a lo largo de toda su vida útil, constituyendo, por lo tanto, un elemento de garantía de la calidad de los medicamentos, ya que sirven de base para la evaluación de dicha calidad. Cabe precisar que las Especificaciones Técnicas del Producto Terminado son un importante componente del aseguramiento de la calidad, pero no el único, ya que ésta es determinada también por el diseño del producto farmacéutico, su desarrollo, los controles del proceso, las buenas prácticas de manufactura (PBM), lo que en conjunto contribuyen a la producción consistente de medicamentos y, por lo tanto, a entregar un producto en óptimas condiciones de calidad a la población.

El medicamento debe cumplir cada una de las características de calidad según los requisitos establecidos en la farmacopea vigente a la cual se acoge, cuando la forma farmacéutica del medicamento no se encuentre en las farmacopeas aceptadas por la normativa vigente, el medicamento deberá cumplir con las especificaciones técnicas de calidad declaradas en la técnica analítica propia del fabricante a fin de verificar la calidad de un medicamento bajo una forma farmacéutica definida que no se encuentre comprendida en la farmacopea de referencia.

## CAPÍTULO III

### **3. FORMAS FARMACÉUTICAS DE LAS ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS**

La forma en las cuales un fármaco o principio activo se presenta como medicamento es conocida como formas farmacéuticas. La forma farmacéutica lleva el fármaco hasta el organismo. En las formas farmacéuticas, los fármacos y los auxiliares de formulación pueden ser escogidos y combinados de varias maneras de tal modo que ofrezcan el mejor resultado.

De acuerdo a lo estipulado en el Catálogo Formas Farmacéuticas Detalladas de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (Digemid,) existen 159 Denominaciones de Formas Farmacéuticas.

La Serie Red PARF Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica - Documento Técnico N° 10 - Requisitos para el registro de medicamentos en las Américas define el término de Forma farmacéutica como Forma o estado físico en el cual se prepara un producto para facilitar su fraccionamiento, dosificación, administración o empleo.

Diana Duran (2011), indica que la Forma farmacéutica, es conocida como preparado farmacéutico, forma medicamentosa, o forma de dosificación. Es un producto elaborado a partir de una o varias drogas que es confeccionado por el farmacéutico o la industria farmacéutica, la cual es transformada por uno o más procedimientos para facilitar su administración y la acción farmacológica. Existen en estado sólido, semisólido, líquido, gaseoso, soluciones, suspensiones, emulsiones o dispersiones coloidales.

#### **3.1. Tipos de Formas Farmacéuticas:**

De acuerdo a lo consignado en la Directiva Sanitaria N°031-Minsa/Digemid-V.0.1 “Directiva sanitaria que reglamenta los estudios de estabilidad de medicamentos”, en el ítem 5.5 estipula las formas farmacéuticas generales, los cuales se dividen en sólidos semisólidos, líquidos y otras formas farmacéuticas.

### **3.1.1. Formas Farmacéuticas Sólidas:**

La Directiva Sanitaria N°031-Minsa/Digemid-V.0.1, respecto al ítem 5.5 estipula que las formas farmacéuticas sólidas están comprendidas en: Tabletas, Cápsulas, Polvo para reconstituir de uso oral, Polvo para reconstituir de uso parenteral, Polvo para uso tópico, Polvo para inhalación.

Dentro de las principales formas farmacéuticas sólidas, las que actualmente son de mayor demanda para las solicitudes de inscripción en el registro sanitario son las que se desarrollan a continuación:

#### **a) Tableta:**

Diana Duran (2011), señala que es una forma farmacéutica sólida que depende de las propiedades fisicoquímicas de la droga así como su vía de absorción, entre las cuales se puede encontrar tabletas que se tragan enteras (se disuelven en el estómago), efervescentes, masticables, recubiertas, bucales o sublinguales, y de liberación controlada. Las tabletas recubiertas pueden poseer una capa en forma de película, capa de azúcar, capa de gel, o recubrimiento entérico (Polímeros: CAT, HPMCP, CP, PVAP) que son resistentes a los jugos gástricos pero se disuelven en el intestino delgado. Las tabletas masticables son usadas cuando se desea una rápida disolución o una absorción bucal.

#### **b) Cápsulas:**

Cuerpo hueco obtenido por molde o de gelatina, dura o blanda; dentro de la cual se dosifica el o los fármacos y aditivos en forma sólida (mezcla de polvos o microgránulos) o líquida. Las cápsulas duras están constituidas por dos secciones que se unen posteriormente a su dosificación (se pueden volver a abrir con facilidad); las cápsulas blandas están constituidas por una sola sección y son selladas después de su dosificación (éstas no se abren después de haber sido selladas). Se fabrican en varios tamaños y formas (oral o vaginal).

Son formas farmacéuticas sólidas de dosificación única, permiten la administración de polvos, granulados, suspensiones, pastas, micro esferas y soluciones; los cuales se encuentran contenidos en una cubierta generalmente de gelatina blanda o dura.

### 3.1.2. Formas Farmacéuticas Semisólidas:

Las Formas farmacéuticas semisólidas están comprendidas en Supositorios y Óvulos, Gel, Cremas y Ungüento tópico, Gel, Crema y Ungüento ótico u oftálmico.

### 3.1.3. Formas Farmacéuticas Líquidas:

Entre ellas comprende a:

- Solución oral, tópica y nasal
- Solución oftálmica, ótica y parenteral
- Emulsión oral y tópica
- Emulsión parenteral
- Suspensión oral, tópica y nasal
- Suspensión oftálmica y parenteral

#### a) Soluciones:

Diana Duran (2011), lo define como mezclas homogéneas de uno o más solutos dispersos en un medio disolvente (solvente). Las soluciones acuosas que contienen azúcar o sustitutos de azúcar, que puede contener o no agentes saborizantes y drogas son clasificados como jarabes. Las soluciones hidroalcohólicas endulzadas son llamadas elixir. Las soluciones que son preparadas en medio estériles, libres de pirógenos e indicados para administración parenteral son clasificadas como inyectables.

**Las soluciones inyectables:** son preparaciones líquidas que son sistemas homogéneos.

Entre ellas tenemos a:

- **Para inyección:** Sólidos que al agregarles vehículos apropiados forman soluciones que cumplen con todos los requisitos generales aplicables a las soluciones inyectables.
- **Emulsión inyectable:** Preparaciones líquidas que son emulsiones de fase externa acuosa u oleosa.
- **Suspensión inyectable:** Preparaciones líquidas de sólidos suspendidos en medios líquidos apropiados. No deben emplearse para la administración intravenosa o intratecal.
- **Para suspensión inyectable:** Sólidos que mediante el agregado de vehículos apropiados resultan en preparaciones que cumplen con todos los requisitos generales aplicables a las Suspensiones inyectables.

#### **b) Suspensión:**

Diana Duran (2011), precisa que son dispersiones de partículas de sólido de una droga finamente divididas, en un medio líquido en el cual la droga no se disuelve fácilmente. Los agentes de suspensión son a menudo coloides hidrofílicos (derivados de celulosa o goma arábiga) adicionados a la suspensión para incrementar su viscosidad, inhibir su aglomeración y disminuir la sedimentación. Las altas viscosidades pueden reducir el tiempo de vaciado gástrico, disminuir la disolución de la droga y disminuir la tasa de absorción.

#### **3.1.4. Otras Formas Farmacéuticas:**

Existen diversidad de Formas farmacéuticas, y en esta sección están comprendidas en:

- Aerosol para inhalación
- Spray nasal: solución o suspensión
- Aerosol tópico
- Transdérmicos
- Implantes de aplicación subcutánea, dispositivos vaginales e intrauterinos que liberan fármaco.

## CAPÍTULO IV

### **4. ENSAYOS MÍNIMOS CONSIGNADOS EN LAS ESPECIFICACIONES TÉCNICAS DEL PRODUCTO TERMINADO DE ACUERDO A LA FORMA FARMACÉUTICA**

Para analizar un producto terminado, se requieren determinar varios ensayos que son aplicables a las diferentes formas farmacéuticas ya sean sólidas, líquidas, semisólidas, entre otras, es por ello que la calidad de un medicamento es determinada por las características del propio producto y por el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación.

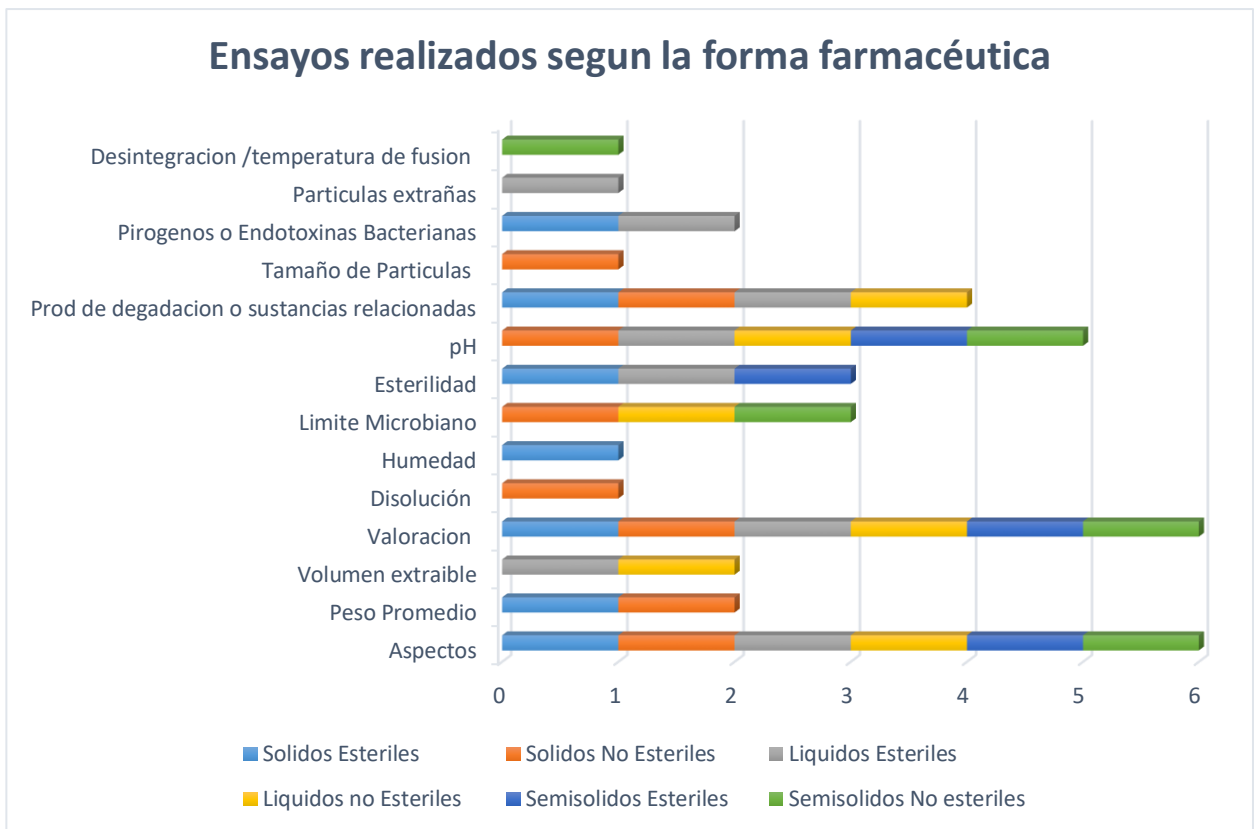
Cuando se habla del análisis de formas farmacéuticas solidas involucra los siguientes ensayos a realizar tales como: aspecto, peso promedio, dureza, uniformidad de contenido, identificación, sustancias relacionadas, cuantificación del p.a., disolución y análisis microbiológico.

En relación al análisis de formas farmacéuticas líquidas no estériles, los ensayos a realizar son: aspecto, color, densidad, pH, identificación, cuantificación del p.a., volumen de llenado y análisis microbiológico.

Asimismo, respecto al análisis de formas farmacéuticas semi-sólidas no estériles, los ensayos a realizar corresponden a: aspecto, color, densidad, pH, identificación, cuantificación del p.a., volumen de llenado, análisis microbiológico.

A continuación, en la Tabla N°1 se puede visualizar los ensayos realizados acorde a la forma farmacéutica.

**Tabla N°1**



#### **4.1. Ensayos:**

El Instituto De Salud Pública de Chile, Guía Técnica N°1, Edición 2010, respecto a “Aspectos generales sobre la validación de métodos”, define el término ensayo como la operación técnica realizada de acuerdo a un procedimiento específico, que consiste en la determinación cualitativa y/o cuantificación de una o más características (propiedades o analitos) en un determinado producto, proceso o servicio.

#### **4.1.1. Ensayos Generales:**

Existen ensayos generales, aplicables a todas las formas farmacéuticas, tales como la Descripción, la Identificación y la Valoración, que serán exigidos en todos los casos, y las sustancias relacionadas o Impurezas o también denominados Productos de degradación, cuando corresponda.

El estudio de cualquier activo debe comenzar con la determinación de identidad y pureza. Tales pruebas son necesarias para identificar degradantes, contaminantes y pueden incluirse pruebas organolépticas como color, olor y sabor. Otras pruebas aparte de la valoración que pueden ayudar a determinar la pureza de los compuestos, son: Punto de fusión, rotación específica, pH, metales pesados, residuo de ignición, etc. Las impurezas pueden ocasionalmente afectar la estabilidad.

De acuerdo a lo consignado en la Directiva Sanitaria N°031-Minsa/Digemid-V.0.1 “Directiva sanitaria que reglamenta los estudios de estabilidad de medicamentos”, en el ítem 5.5 estipula los ensayos generales por forma farmacéutica, los cuales dentro de los principales se describen a continuación:

**a) Ensayo de Descripción:**

Se trata de realizar una descripción cualitativa sobre el producto, tanto si es materia prima como producto acabado o intermedio. Se comprueban distintas características del producto como pueden ser: apariencia (sólido, líquido, suspensión), color, forma, tamaño, etc.

**b) Ensayo de Identificación:**

Los ensayos de identificación deben establecer la identidad del producto analizado y ser capaces de discriminar entre compuestos parecidos o de estructura relacionada que pueden formar parte de la muestra. Este ensayo debe ser lo más específico posible. La falta de especificidad de un método de identificación puede ser resuelta mediante combinación de varios métodos.

**c) Ensayo de Valoración:**

Consiste en una determinación cuantitativa del producto, para establecer su grado de pureza o bien para determinar el contenido de uno o más componentes.

**d) Ensayo de Sustancias relacionadas:**

Bajo este nombre se recogen posibles impurezas que puede contener una muestra, tanto derivadas de la degradación de algunos de los componentes de la muestra como del proceso de producción.

**4.1.2. Ensayos Específicos:**

Dentro de los ensayos específicos más desarrollados en la industria farmacéutica tenemos: Disolución, Dureza/Friabilidad, Uniformidad de dosis unitaria, Contenido de agua, Control microbiológico, Variación de peso, pH, Contenido de alcohol, Endotoxinas bacterianas, Disolventes residuales.

**a) Dureza/Friabilidad:**

Se relaciona con la capacidad de las tabletas para resistir los golpes y abrasión sin que se desmorone durante el proceso de manufactura, empaque, transporte y uso por parte del paciente.

Estos defectos hacen perder elegancia, y aceptación por parte del consumidor creando suciedad en las áreas de recubrimiento y empaque además de problemas de uniformidad de dosis.

Antiguamente la prueba de friabilidad se hacía agitando las tabletas por pocos segundos dentro de un recipiente y estas no debían mostrar los orillos gastados.

**b) Uniformidad de dosis unitaria:**

Este término incluye un control que puede ser mediante el peso o la uniformidad de contenido, dependiendo de los distintos criterios que aparecen en las farmacopeas. Debe señalarse los límites de aceptación y la referencia utilizada (farmacopea). En el caso de los polvos para reconstituir, sólo se realiza si el producto tiene presentaciones en dosis unitaria.

**c) Variación de peso:**

La prueba de variación de peso es buena para hallar la uniformidad de dosis si el contenido del fármaco dentro de las tabletas comprende del 50-100% del peso de tabletas. La variación de peso se debe a problemas de granulación y problemas mecánicos, es decir si el tamaño del gránulo es muy grande influye negativamente en el llenado de las matrices, asimismo si el granulado tiene un amplio tamaño de distribución de partícula, tendrán localizadas no uniformidades y estratificación (poco mezclado o mucha vibración) en la tolva. Las pequeñas diferencias en la longitud del punzón, y suciedad interior puede causar también variación de peso. Otras causas de la variación de peso son: Tamaño y forma irregular del granulado, exceso de finos, humedad excesiva, exceso de velocidad de compresión, punzón inferior flojo.

Como el peso se relaciona con las dimensiones de las tabletas, y como las tabletas contienen una cantidad de fármaco con respecto a la fórmula maestra, se puede revisar la cantidad de fármaco verificando durante el proceso el peso de un número establecido de tabletas (10 según la U.S.P) en forma individual (las utilizas para el content uniformity), y en forma grupal (las utilizas para el ensayo) hallando la media y comparando los pesos individuales con esta.

No más de 2 tabletas deben quedar por fuera del límite de %, y ninguna tableta debe diferir en más del doble del límite de porcentaje.

La variación de peso puede deberse a la falta de uniformidad de los gránulos ya que el llenado siempre es volumétrico.

**d) Contenido de agua:**

Debe ser incluido cuando las monografías oficiales lo requieran y cuando los productos sean muy higroscópicos. También puede utilizarse la pérdida por secado, pero es preferible una técnica específica para determinación de agua.

#### **4.2.Importancia de consignar ensayos mínimos consignados en las especificaciones técnicas del producto terminado:**

La calidad de un medicamento se mide por la capacidad de ejercer el efecto terapéutico que de él se espera. Esa capacidad es determinada por las propiedades que influyen en los resultados, como su identidad, pureza, contenido o potencia, las propiedades químicas, físicas y biológicas o de su proceso de fabricación.

Los controles y los análisis en el producto terminado tienen como objetivo dar seguridad al fabricante, al sistema de salud y al paciente sobre la calidad del medicamento. Por todo esto, el fabricante debe asumir la responsabilidad por la calidad de los medicamentos que produce, pues solamente él puede observar y controlar los procedimientos adecuados de fabricación.

Otro de los factores resaltantes a mencionar es la falsificación de medicamentos, entre los años 2005 y 2008, la falsificación de medicamentos en el país registró una variación promedio anual del 45% donde se comprobó el predominio de la falsificación de medicamentos de producción nacional, representando un peligro serio para la salud pública, por tal motivo los esfuerzos por combatir la elaboración y comercialización de medicamentos falsos requiere la participación de varios actores, al ser un problema sumamente complejo, por ello necesita políticas, estrategias y regulaciones conjuntas tanto a nivel nacional e internacional, donde el estado es el principal actor. Moreno, Rodríguez y Sayritupac (2010).

Además Vásquez, Salas, Figueroa, Gutiérrez Sonia, afirman la importancia de los estándares de calidad, con normas internacionales y donde Perú establece en el 2009. “A nivel internacional los productos farmacéuticos son autorizados luego de evaluar el balance riesgo-beneficio, teniendo en cuenta parámetros de eficacia, seguridad y calidad. A partir del 2009, en el Perú se ha establecido que todo PF por comercializar deberá contar con evidencia de eficacia y seguridad” (pag.545).

En la Asamblea Mundial de la Salud de 1996, una de las preocupaciones expresadas se refería a la persistencia de los problemas relativos a la garantía de la calidad de las medicinas. La asamblea había instado a los Estados miembros a apoyar mecanismos para vigilar y controlar la eficacia, la calidad y la inocuidad de los medicamentos. En particular, la incidencia cada vez mayor de la producción, la distribución y la venta de productos farmacéuticos falsificados, adulterados o de calidad inferior en los países tanto desarrollados como en desarrollo era motivo de preocupaciones para la OMS. La Asamblea también había pedido a la OMS en su resolución WHA49.14 que prosiguiese el desarrollo, la armonización y la promoción de normas para mejorar los mecanismos reglamentarios y de control de la calidad de los fármacos y que promoviese energéticamente el uso del Sistema OMS de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional.

El control microbiológico en los productos parenterales es importante ya que en su administración, los mecanismos de defensa primarios no actúan y se requiere que el fármaco sea inocuo asegurando que no se ponga en riesgo al paciente por causa del medicamento.

Las pruebas microbiológicas que se realizan para los productos parenterales como productos finales son dos: 1) La esterilidad: que garantiza la ausencia de bacterias, hongos y levaduras, y 2) Endotoxinas bacterianas: Cumplimiento del límite de endotoxinas indicado en la farmacopea para cada producto. Ambas pruebas son requerimientos microbiológicos exigidos por las entidades regulatorias nacionales e internacionales. Las endotoxinas bacterianas son sustancias pirogénicas por tener la capacidad de producir fiebre cuando son administradas a las personas. Su determinación en los medicamentos parenterales es de suma importancia pues, a pesar de conseguir un producto estéril (con ausencia de bacterias), éste puede contener moléculas bacterianas inertes que pueden provocar fiebre y toxicidad en los pacientes.

Algunas veces es importante que las partículas del ingrediente activo de una tableta tengan un tamaño bien definido, aunque consideró que los requisitos aplicables a esta propiedad no pueden formar parte de los métodos generales de ensayo apropiados para incluirse en una farmacopea. El tamaño adecuado de las partículas del ingrediente activo en una forma farmacéutica sólo puede garantizar mediante el empleo de materiales adecuados y la aplicación de normas de fabricación satisfactorias. Sin embargo, con frecuencia se puede obtener indirectamente cierta seguridad de que se ha utilizado material con partículas del tamaño apropiado midiendo las características de disolución del producto terminado.

## CONCLUSIONES

**PRIMERA:** La existencia de las especificaciones técnicas permite hacer comprobaciones a través del cumplimiento de los ensayos en el producto terminado. El control de calidad realizado a los medicamentos involucra diversos ensayos en los que comprende el aspecto, variación de peso, pH, viscosidad, gravedad específica, porcentaje de pérdida por secado porcentaje de humedad de polvos; que son variables relacionadas directamente con el proceso de fabricación, tabletas, capsulas, suspensiones orales, jarabes e inyectables; de los diferentes medicamentos.

**SEGUNDA:** El artículo 40° del D.S. 016-2011-SA, consigna claramente como requisito las especificaciones técnicas, la cuales deben estar descritas de acuerdo a la farmacopea de referencia; en caso el producto terminado Categoría 1 se encuentre en una farmacopea, pero no especifica los ensayos mínimos que se deben tener en cuenta para aquellos productos que no se encuentran en una farmacopea.

**TERCERA:** Dentro de los ensayos requeridos en las especificaciones técnicas están: aspectos, valoración, en todas las formas farmacéuticas en el caso de productos que son sólidos no estériles los ensayos de control microbiológico, disolución, peso promedio, son los más importantes, en el caso de líquido y solidos estériles predomina el ensayo de esterilidad, ausencia de pirógenos y en el caso de semisólidos predomina el ensayo de punto de fusión.

**CUARTA:** Los ensayos consignados en el enunciado anterior son importantes pues permiten asegurar no solo la calidad del producto sino también la inocuidad así como de garantizar una adecuada entrega del fármaco al paciente.

## **RECOMENDACIONES**

- ✓ Se debe fortalecer las competencias de los profesionales químicos farmacéuticos respecto a los temas relacionados en la presente monografía a fin de conocer la Importancia de los ensayos mínimos consignados en las especificaciones técnicas del producto terminado de acuerdo a la forma farmacéutica.
  
- ✓ Se debe fomentar con continuar con el estudio y mejoramiento de la monografía, en la cual se debe brindar mayores aportes a generar más directivas sanitarias que instruyan respecto a los nuevos ensayos que surgen al crecimiento o desarrollo de nuevos productos farmacéuticos en el mercado tanto nacional como extranjero.

## REFERENCIAS CITADAS

1. ARIAS T. (1999) Glosario de medicamentos: Desarrollo evaluación y uso. 1ra Edición. Organización Panamericana de la Salud.
2. Chia Gonzales, Katty Lisbeth (2018), Tesis Titulada Evaluación de cumplimiento del artículo 40° del decreto supremo N° 016-2011-SA para la solicitud de inscripciones en el registro sanitario de productos farmacéuticos Categoría I. Lima, 2016.
3. Decreto Supremo N° 001-2009-SA: Reglamento del artículo 50° de la Ley N° 26842, Ley General de Salud. Ministerio de Salud, Lima Perú (2009).
4. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. (1999) Manual de buenas prácticas de manufactura de productos farmacéuticos, 1999. Lima, Perú.
5. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. (2009) Directiva sanitaria que reglamenta los estudios de estabilidad de medicamentos, 2009 Lima, Perú.
6. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. (2001) Manual de selección de medicamentos esenciales, principios para una selección racional de medicamentos, 2001. Lima, Perú.
7. Decreto Supremo N°016-2011-SA: Reglamento para el registro, control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. Ministerio de Salud, Lima Perú (2011).
8. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. (1999) Manual de buenas prácticas de manufactura de productos farmacéuticos, 1999. Lima, Perú.
9. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. (2009) Directiva sanitaria que reglamenta los estudios de estabilidad de medicamentos, 2009 Lima, Perú.

- 10.** Diccionario de la Real Academia Española (1992:1.001).
- 11.** Domingo Buonocore (1976:229) Diccionario de Bibliotecología.
- 12.** Fiestas García, Lucía Patricia (2018), Trabajo de Investigación Titulado “CARACTERIZACIÓN DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA PERUANA: OBSTÁCULOS PARA SU CRECIMIENTO”
- 13.** Gómez Saavedra, Víctor Ignacio (2016), Historia, presente y proyecciones de la Farmacopea - Escuela de Química y Farmacia, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.
- 14.** Instituto De Salud Pública de Chile, Guía Técnica N°1, Edición 2010 Validación de métodos y determinación de la incertidumbre de la medición: “Aspectos generales sobre la validación de métodos”
- 15.** Laguna Goya, Noa (2013). Tesis Titulada El género en los informes de evaluación de medicamentos para el registro en la Unión Europea. Participación de mujeres en los ensayos clínicos. Universidad Complutense de Madrid. España.
- 16.** Ley general de salud N° 26842, Congreso de la República del Perú (1997).
- 17.** Oyarzún Araya, Macarena Del Pilar (2007). Tesis Titulada “Dossier de registro sanitario para productos farmacéuticos nuevos, y modificaciones al registro sanitario en un laboratorio farmacéutico”. Universidad de Chile. Santiago de Chile.
- 18.** Pineda, Alvarado y Canales (1994). “Metodología de la investigación. Manual para el desarrollo del personal de salud”. 2da. Edición. Serie Paltex.

- 19.** Resolución Ministerial N° 805-2009/MINSA, que aprobó la Directiva Sanitaria N° 031-MINSA/DIGEMID-V.01 “Directiva Sanitaria que Reglamenta los Estudios de Estabilidad de Medicamentos”.
- 20.** Susana Romanos De Tiratel, Buenos Aires (2000), 2ª. Edición Guía de Fuentes de Información Especializadas – Humanidades y Ciencias Sociales.
- 21.** SWETTMAN SC (2007) Martindale: the complete drug reference ©. Electronic Version. Pharmaceutical Press. London.
- 22.** Téllez Rener, Martha Lucía y Soto Jiménez, Neysis Lissethe (2010). Tesis Titulada “Comparación de los Requisitos para el Registro Sanitario de Medicamentos establecidos en la Ley No. 292, en Nicaragua, con la versión 10 del Reglamento Técnico Centroamericano para Registro Sanitario de medicamentos. Mayo 2009 - Junio 2010”. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua.
- 23.** Vásquez Hans, Salas Sofía, Figueroa Linder, Gutiérrez, Sonia (2012), Eficacia y Seguridad en la Nueva Regulación de Productos Farmacéuticos en el Perú.
- 24.** Zorrilla, Arena (1993). “Introducción a la metodología de la investigación”. México, Aguilar Leon y Cal, Editores, 11ª Edición.

## ANEXOS

DIRECTIVA SANITARIA N° 034 -Minsa/DIGEMID V.01.  
DIRECTIVA SANITARIA QUE REGLAMENTA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

### 5.4. SISTEMA ENVASE-CIERRE

Los estudios de estabilidad deben realizarse en el producto empacado en el sistema envase-cierre propuesto para su circulación en el mercado (incluyendo, si corresponde, el envase secundario).

### 5.5. ENSAYOS GENERALES POR FORMA FARMACÉUTICA

El estudio de estabilidad de un producto debe incluir los ensayos para las características mencionadas a continuación en cada una de las formas farmacéuticas. Cuando el estudio de estabilidad no incluya alguno de los ensayos indicados, se deberá sustentar técnicamente su exclusión.

ENSAYOS PARA SÓLIDOS						
	Tableta	Cápsula	Polvo para reconstituir de uso oral	Polvo para reconstituir de uso parenteral	Polvo para uso Tópico	Polvo para inhalación
Aspecto	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Valoración	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Desintegración	Sí (3)	Sí (3)	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Disolución	Sí	Sí	Sí (2)	N.A.	N.A.	N.A.
Humedad	Sí (2)	Sí (2)	Sí	Sí	Sí	Sí
pH	N.A.	Sí (1)	Sí (5)	Sí (5)	N.A.	N.A.
Productos de degradación o sustancias relacionadas	Sí (2,6)	Sí (2,6)	Sí (2,6)	Sí (2,6)	N.A.	Sí (2,6)
Tamaño de partícula	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Sí
Límite microbiano	Sí (4)	Sí (4)	Sí (4)	N.A.	Sí (4)	Sí (4)
Esterilidad	N.A.	N.A.	N.A.	Sí (4)	N.A.	N.A.
Pirógenos o endotoxinas bacterianas (inicio y final)	N.A.	N.A.	N.A.	Sí (4)	N.A.	N.A.



- (1) Cuando la cápsula sea de gelatina blanda y el contenido sea líquido acuoso.
- (2) De acuerdo a lo autorizado en su Registro Sanitario. Si la referencia es una Farmacopea, debe ser la vigente a la fecha de inicio del estudio
- (3) Cuando la disolución no es requerida.
- (4) Por lo menos al inicio y final del estudio.
- (5) En el caso de polvos para reconstituir, una vez reconstituídos se deberán realizar los ensayos correspondientes a soluciones o suspensiones, según sea el caso, durante el período y condiciones de uso indicados en los rotulados.

DIRECTIVA SANITARIA N° 031 -Minsa/DIGEMID V.01.  
DIRECTIVA SANITARIA QUE REGLAMENTA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

(6) Cuando los estudios de estabilidad acelerados tengan resultados conformes, se exigirá esta prueba para los estudios de largo plazo a partir de los 24 meses.

N.A. No aplica

ENSAYOS PARA SEMISÓLIDOS			
	Supositorio y Ovulo	Gel, Crema y Ungüento Tópico	Gel, Crema y Ungüento ótico u oftálmico
Aspecto	Si	Si	Si
Valoración	Si	Si	Si
pH	N.A.	Si (1)	Si (1)
Material particulado	N.A.	N.A.	Si (1)
Esterilidad (inicial y final)	N.A.	N.A.	Si
Desintegración y/o temperatura de fusión (Inicio y final)	Si	N.A.	N.A.
Límite microbiano (inicio y final)	Si	Si	N.A.

(1) De acuerdo a lo autorizado en su Registro Sanitario. Si la referencia es una Farmacopea, debe ser la vigente a la fecha de inicio del estudio.

ENSAYOS PARA LÍQUIDOS						
	Solución oral, tópica y Nasal	Solución oftálmica, ótica y parenteral	Emulsión oral y tópica	Emulsión parenteral	Suspensión oral, tópica y nasal	Suspensión oftálmica y parenteral
Aspecto	Si	Si	Si	Si	Si	Si
pH	Si	Si	Si (1)	Si (1)	Si (1)	Si (1)
Valoración	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Partículas extrañas (Inicio y final)	N.A.	Si (2)	N.A.	Si (1)	N.A.	Si (1)
Productos de degradación o sustancias relacionadas	Si (1,4)	Si (1,4)	Si (1,4)	Si (1,4)	Si (1,4)	Si (1,4)
Límite microbiano (inicio y final)	Si (3)	N.A.	Si	N.A.	Si	N.A.
Esterilidad (inicio y final)	N.A.	Si	N.A.	Si	N.A.	Si
Pirógenos o endotoxinas bacterianas (inicial y final)	N.A.	Si (2)	N.A.	Si	N.A.	Si (2)

(1) De acuerdo a lo autorizado en su Registro Sanitario. Si la referencia es una Farmacopea, debe ser la vigente a la fecha de inicio del estudio.

(2) Cuando sea de uso parenteral.

8



**DIRECTIVA SANITARIA N° 031 -Minsa/DIGEMID V.01.**  
**DIRECTIVA SANITARIA QUE REGLAMENTA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS**

(3) Cuando aplique en caso de soluciones tópicas

<b>OTRAS FORMAS FARMACÉUTICAS</b>					
	<b>Aerosol para inhalación</b>	<b>Spray nasal: solución o suspensión</b>	<b>Aerosol tópico</b>	<b>Transdérmicos</b>	<b>Implantes de aplicación subcutánea, dispositivos vaginales e intrauterinos que liberan fármaco</b>
<b>Aspecto</b>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>pH</b>	Sí (1)	Sí (1)	Sí (1)	N.A.	N.A.
<b>Valoración</b>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>Adhesividad</b>	N.A.	N.A.	N.A.	Sí	N.A.
<b>Velocidad de liberación</b>	N.A.	N.A.	N.A.	Sí (1)	Sí
<b>Tamaño de partícula (Inicio y final)</b>	Sí	Sí (1)	Sí (1)	N.A.	N.A.

(4) Cuando los estudios de estabilidad acelerados tengan resultados conformes, se exigirá esta prueba para los estudios de largo plazo a partir de los 24 meses.

<b>Productos de degradación o sustancias relacionadas</b>	Sí (1,2)	Sí (1,2)	Sí (1,2)	Sí (1,2)	Sí (1,2)
<b>Límite microbiano (inicial y final)</b>	Sí	Sí	Sí	Sí	N.A.
<b>Esterilidad (Inicial y final)</b>	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Sí

- (1) De acuerdo a lo autorizado en su Registro Sanitario. Si la referencia es una Farmacopea, debe ser la vigente a la fecha de inicio del estudio
- (2) Cuando los estudios de estabilidad acelerados tengan resultados conformes, se exigirá esta prueba para los estudios de largo plazo a partir de los 24 meses.



**5.6. ESPECIFICACIONES DE ESTABILIDAD**

Las especificaciones aprobadas en el Registro Sanitario deben ser las mismas que las especificaciones del estudio de estabilidad. El producto podrá ser liberado con especificaciones más estrechas.

**5.7. CAMBIOS SIGNIFICATIVOS QUE INVALIDAN LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADOS**

Los cambios significativos que invalidan los estudios de estabilidad acelerados son los siguientes:

- 5.7.1. Pérdida de más de 5% de concentración de principio activo. Otros valores pueden aplicarse a ciertos productos si se justifica por la naturaleza de los principios