

**S3: ASEGURAMIENTO Y CONTROL DE LA CALIDAD.**

**ÍNDICE.**

S3: ASEGURAMIENTO Y CONTROL DE LA CALIDAD. ....	85
APPLICATION OF RISK MANAGEMENT TO RECOMBINANT HEPATITIS B CORE ANTIGEN PRODUCTION TECHNOLOGY TRANSFER: FROM R&D TO GMP FACILITIES. ....	88
GESTIÓN DE RIESGO APLICADA A LA CALIDAD DEL IFA DEL PRODUCTO HEBERVITAL, POSIBLE BIOTERAPEUTICO SIMILAR. ....	89
LA ADMINISTRACIÓN DE RIESGO A LA CALIDAD ENFOCADA A LA ACTIVIDAD DE AUTO INSPECCIÓN. ....	90
CLASIFICACIÓN DE INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN EN LA INDUSTRIA BIOFARMACÉUTICA CON ENFOQUE BASADO EN RIESGOS. ....	91
BRECHAS DETECTADAS EN LA IMPLEMENTACIÓN DE LA GESTIÓN DE RIESGOS EN LA INDUSTRIA BIOFARMACÉUTICA CUBANA. ....	92
INTERVALOS DE REFERENCIA DE VALORES ISOTÓPICOS DE CARBONO DE ESTEROIDES ENDÓGENOS DE UNA POBLACIÓN ATLÉTICA CUBANA. ....	93
VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA DETERMINACIÓN DE FENITOÍNA EN PLASMA HUMANO POR HPLC. ....	94
VALIDATION OF ANALYTICAL METHOD BY HPLC APPLICABLE TO THE QUALITY CONTROL OF CUBAN'S MANGIFERIN. ....	95
VALIDACIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO PARA CONTROL DE CALIDAD Y ESTABILIDAD DEL JARABE DE AMBROXOL. ....	96
VALIDACIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO PARA CUANTIFICAR CLORTALIDONA EN TABLETAS. ....	97
MEJORAS AL SISTEMA DE GESTIÓN DE LAS MEDICIONES DE BIOCEN. ....	98
ANÁLISIS DE RIESGO EN LOS PRODUCTOS EN DESARROLLO DEXAMETASONA-4 Y 8 COMO PARTE DE LA PLANIFICACIÓN. ....	99
APLICACIÓN DEL ANÁLISIS DE RIESGO EN EL PROCESO DE GESTIÓN DOCUMENTAL DE LA UEB LABORATORIOS LIORAD. ....	100
EVALUACIÓN DE RIESGOS EN LA ETAPA DE INTERCAMBIO IÓNICO DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DE LA P64Kr. ....	101
IMPLEMENTACIÓN DEL ANÁLISIS DE RIESGO EN LA GESTIÓN DOCUMENTAL PARA ASEGURAR CALIDAD EN PROCESOS ASÉPTICOS. ....	102
CONFORMACIÓN DEL PROGRAMA DE AUDITORÍAS CON ENFOQUE BASADO EN RIESGO. ....	103

REVISIÓN DE LA CALIDAD DEL PRODUCTO PARA VINCRISTINA SOLUCIÓN INYECTABLE.	104
REVISIÓN DE LA CALIDAD DEL PRODUCTO ANALDEN® UNGÜENTO.	105
INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO DEL PRODUCTO ACIDO ZOLEDRÓNICO EN FORMATO CTD.	106
DOCUMENTOS NECESARIOS PARA EL EXPEDIENTE DEL REGISTRO SANITARIO DE HeberFERON.	107
PROPUESTA DE CAPACITACIÓN EN BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA EN LA EMPRESA LABORATORIOS AICA.	108
COLIRIOS FORTIFICADOS ELABORADOS EN EL SERVICIO DE FARMACIA: GARANTÍA DE LA CALIDAD ASISTENCIAL.	109
ESTABILIDAD DE UNA FORMULACIÓN DE JARABE DE AMBROXOL.	110
VALIDACIÓN DE MÉTODO DE VALORACIÓN NO ACUOSA PARA EL INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO HALOPERIDOL.	111
DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO PARA EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DEL INYECTABLE GRANISETRÓN.	112
VALIDACIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO POR CLAR PARA LA CUANTIFICACIÓN DE DOCETAXEL 80MG/BULBO INYECTABLE.	113
EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO DE UN MÉTODO ANALÍTICO PARA CONTROL DE CALIDAD DE MOXIFLOXACINO MATERIA PRIMA.	114
DETERMINACIÓN DE MOXIFLOXACINO MEDIANTE CLAR EN EL COLIRIO DE PRODUCCIÓN NACIONAL.	115
NUEVA TÉCNICA ESPECTROFOTOMÉTRICA PARA EL CONTROL DE CALIDAD DE CLOTRIMAZOL EN ÓVULOS 500 MG.	116
DETERMINACIÓN DE LORATADINA POR MÉTODOS ESPECTROFOTOMÉTRICOS Y CROMATOGRÁFICOS EN UN JARABE PARA USO PEDIÁTRICO.	117
EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO DE UN MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO PARA DETERMINACIÓN DE TRIFLUOPERAZINA EN TABLETAS DE PRODUCCIÓN NACIONAL.	118
VALIDACIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE LAMIVUDINA Y ZIDOVUDINA EN TABLETAS REVESTIDAS.	119
VALIDACIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO PARA EL CONTROL DE CALIDAD DE TABLETAS REVESTIDAS COMBINADAS DE ABACAVIR Y LAMIVUDINA.	120
VALIDACIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO PARA DETERMINAR CALCIO EN SUERO.	121
MÉTODO CROMATOGRÁFICO PARA DETERMINAR ÁCIDOS GRASOS EN DIFERENTES MATRICES DE ACEITE DE HÍGADO DE TIBURÓN.	122







LA ADMINISTRACIÓN DE RIESGO A LA CALIDAD ENFOCADA A LA ACTIVIDAD DE AUTOINSPECCIÓN.

Lázara de la Caridad Milián Díaz, Mailyng Iglesias Sánchez, Javier Morales Alfonso, Daylet Vidueiro Trujillo. UEB Liorad. Empresa Laboratorios aica+; La Lisa. Cuba. E-mail: [lazaracmd@liorad.aica.cu](mailto:lazaracmd@liorad.aica.cu)

La administración de riesgo (ARC) permite evaluar, controlar, comunicar y revisar los riesgos asociados a la calidad de los productos farmacéuticos a través de su ciclo de vida en los procesos del sistema de Gestión de la Calidad. La autoinspección en la empresa Laboratorios AICA como actividad rectora permite que cada UEB realice la actividad cumpliendo un programa anual que debe visualizar cada proceso enfocado al cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF). Se aplicó la ARC a la actividad de autoinspección en su etapa inicial, específicamente en la elaboración del programa de autoinspección. para establecer la prioridad de los procesos. Se aplicó la herramienta del Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE) que permite identificar las variables significativas del proceso/producto para poder determinar y establecer las acciones correctoras necesarias para la prevención del fallo, o la detección del mismo si éste se produce, evitando que productos defectuosos o inadecuados lleguen al cliente. De los 14 procesos analizados, se concluyó que 4 de ellos obtuvieron su  $NPR \geq 12$ , procesos que se les debe dar la mayor atención realizándoles dos autoinspecciones en el año con un seguimiento en el intermedio. Estos resultados se comunicaron a las partes interesadas y se propuso un plan de acciones para minimizar los riesgos. Los niveles de NPR obtenidos en cuatro procesos fueron superiores al límite establecido en la Empresa y se conoció la prioridad de los procesos que permitió elaborar un programa nuevo de Autoinspección.









VALIDATION OF ANALYTICAL METHOD BY HPLC APPLICABLE TO THE QUALITY CONTROL OF CUBAN'S MANGIFERIN.

Caridad Margarita García Peña<sup>1</sup>, Alejandro Felipe González<sup>2</sup>, Tania Naessens<sup>3</sup>, Kenn Foubert<sup>3</sup>, René Delgado Hernández<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Laboratory of Analytical Chemistry. Center of Development and Drugs Research (CIDEM). Cuba. <sup>2</sup>Pharmacy and Food Institute, Havana, Cuba. <sup>3</sup>Natural Products & Food – Research and Analysis, Department of Pharmaceutical Sciences, University of Antwerp, Belgium. E-mail: [caridadgp@infomed.sld.cu](mailto:caridadgp@infomed.sld.cu); [caridad.garcia@cidem.cu](mailto:caridad.garcia@cidem.cu)

Mango (*Mangifera indica* L.) is one of the most important tropical fruits worldwide in terms of production and consumer acceptance. It is considered a potent active pharmaceutical ingredient of natural origin, for the development of pharmaceutical formulations. This study presents the validation of chromatographic method for the determination of mangiferin content in Cuban's samples, obtained from *Mangifera indica* leaves. A GraceSmart RP -18 (150 mm x 4,6 mm i.d., 5µm particle size) column and mobile phase of potassium dihydrogen orthophosphate (0.01 M) ph 2.7 ± 0.2 – acetonitrile (85:15, v/v) with the flow rate of 1 mL/min and UV detection at 254 nm wavelength is used. The validated method was compared with the established method for the quality control of the Cuban's mangiferin samples, through the Student test. In the validation study the parameters were evaluated: specificity, precision (repeatability, intermediate precision and reproducibility), accuracy, linearity. The results obtained from the validation process provided documentary evidence of the reliability of the chromatographic method; In addition, no significant differences were observed between the chromatographic methods evaluated, so that the validated method can be applied in the quality control of the Cuban's samples.



VALIDACIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO PARA CUANTIFICAR CLORTALIDONA EN TABLETAS.

Lisandra García Borges<sup>1</sup>, Marilyn López de Armas<sup>1</sup>, Maidel Barrios Sarmiento<sup>1</sup>, Elianne Blanco Crousier<sup>1</sup>, Alidagmi Minguéz<sup>2</sup>, Yenisé Elledias<sup>2</sup>, Yania Suárez Pérez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM), Cuba. <sup>2</sup> Empresa SolMed. Cuba. <sup>3</sup> IFAL., Cuba. E-mail: [lisandra.garcia@cidem.cu](mailto:lisandra.garcia@cidem.cu)

La clortalidona, es un diurético de la familia de las tiazidas, una de las drogas más prescritas en el mundo desde los años 70 en el tratamiento de la hipertensión y el edema. El objetivo de este trabajo fue validar un método analítico por cromatografía que permita la cuantificación de este analito en tabletas, para el control de calidad y los estudios de estabilidad. Se emplearon lotes industriales de este producto de la empresa SOLMED®, se realizó la validación del método analizando los parámetros de selectividad, linealidad, precisión, exactitud y límites de detección y cuantificación. El método aplicado para la cuantificación del principio activo se basó en la corrida isocrática en fase reversa de solventes de mediana polaridad midiendo la señal a 254 nm, de una solución del compuesto en metanol, el cuál brindó una respuesta lineal en el rango de 50 a 150 %, adecuada repetibilidad, precisión intermedia y exactitud con CV inferiores al 2 % y recobrados satisfactorio, sin encontrar diferencias significativas entre los resultados experimentales, así como límites de detección y cuantificación adecuado para los estudios de estabilidad. No se obtuvieron interferencias analíticas atribuibles a los excipientes, ni a los productos de degradación. Por lo la elevada calidad de los resultados logrados, se garantizó la aplicabilidad de este método en el control de calidad y el estudio de estabilidad acelerado de tres lotes industriales de las tabletas de clortalidona, que estuvieron conformes según todos los ensayos realizados: características organolépticas, peso promedio, dureza, humedad residual, disolución y valoración.

MEJORAS AL SISTEMA DE GESTIÓN DE LAS MEDICIONES DE BIOCEN.

Miguel Alberto López Regalado<sup>1</sup>, Yania Suárez Pérez<sup>2</sup>, Jorge Enrique Bello Viera<sup>1</sup>, Aideralys Martínez Álvarez<sup>1</sup>, Yadira Martínez Rabelo<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Centro Nacional de Biopreparados, Bejucal-Mayabeque, Cuba. <sup>2</sup>Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana, Cuba E-mail: [miguel.lopez@biocen.cu](mailto:miguel.lopez@biocen.cu)

Para que las mediciones sean confiables, la calidad de las mismas debe ser gestionada. Los sistemas de gestión de las mediciones deben revisarse periódicamente para su mejora continua. Este trabajo tuvo como objetivo realizar mejoras al sistema de gestión de las mediciones de BioCen con vistas a solucionar las brechas detectadas en la fase de diagnóstico y dar cumplimiento a los requisitos exigidos en la industria biofarmacéutica. Se realizó una revisión documental y se aplicaron de forma combinada varias herramientas como el gap-análisis, diagrama de Ishikawa, trabajo en grupo, tormenta de ideas; para determinar en estado actual y el deseado, e implementar acciones para alcanzar las metas propuestas. Como resultado de las mejoras introducidas al sistema de gestión de mediciones disminuyeron los tiempos fuera de servicio de los instrumentos de medición y se implementó la calibración de magnitudes propias de la industria biofarmacéutica. Se comprobó la efectividad de las mejoras realizadas al sistema de gestión de las mediciones de BioCen logrando el cumplimiento de los requisitos regulatorios aplicables. Además los laboratorios se acondicionaron de acuerdo a las exigencias actuales de la industria biofarmacéutica. El porcentaje de cumplimiento de los planes de calibración aumentó de manera notable.

ANÁLISIS DE RIESGO EN LOS PRODUCTOS EN DESARROLLO DEXAMETASONA-4 Y 8 COMO PARTE DE LA PLANIFICACIÓN.

Manuel Alejandro Rivas Valdés, Odalys Madrazo Alonso, Yonica Prens Suárez. UEB Laboratorios AICA. La Habana, Cuba. E-mail: [manuelr@aica.cu](mailto:manuelr@aica.cu)

Los riesgos son la combinación de la probabilidad de ocurrencia de daños y su severidad. El análisis de riesgos es una actividad de gran importancia, ya que refleja las posibles fallas a las que pueden estar sometidos los procesos. Nuestro departamento se ha dado a la tarea de comenzar a realizarlo para cada uno de los productos que desarrollamos, con el objetivo de estar a tono con las exigencias de la nueva norma de calidad ISO-9001:2015 acápites 6.0 Planificación punto 6.1. Para cumplimentar los objetivos primeramente identificamos los riesgos para la etapa de pre formulación y escalado en la planta de producción. Posteriormente analizarlos mediante el método “Análisis del Modo y Efecto de las Fallas (AMFE)” el cual está establecido en el manual de riesgos de la calidad (MRC-AC11-28) y además complementándolo con el método “Análisis del Árbol de Fallas (FTA) por sus siglas en inglés”, con este último ilustramos en profundidad el origen de dichas fallas. Este trabajo nos permitió tener una visión clara de las características del producto para un exitoso diseño, desarrollo e introducción de los nuevos productos Dexametasona-4 y 8.





IMPLEMENTACIÓN DEL ANÁLISIS DE RIESGO EN LA GESTIÓN DOCUMENTAL PARA ASEGURAR CALIDAD EN PROCESOS ASÉPTICOS.

Inés M. Quintana Garmendia, Evoidia Turcáz Jinarte, Heidy Duarte Hernández, Samid Pérez Rodríguez, Yoana Contreras Paez, Adliuquir Cuevas River, Kirenia Pérez Quintero. Centro Nacional de Biopreparados, Bejucal-Mayabeque, Cuba. E-mail: [ines@biocen.cu](mailto:ines@biocen.cu)

La gestión documental es un proceso para asegurar calidad en producciones asépticas y no está exenta de riesgo, la constituyen cada etapa por la que transita un documento, desde que se prevé la necesidad de creación de un documento, su adaptación a las regulaciones vigentes para la empresa, su distribución al personal que lo requiera, su adecuación a nuevas exigencias o destrucción en caso necesario. BioCen está inmerso en la transición hacia la norma ISO 9001:2015; el objetivo del trabajo es analizar los riesgos en el sistema de gestión documental y trazar las acciones para reducir estos. Se seleccionó un equipo de trabajo y se realizó el análisis utilizando como herramientas la Técnica de Análisis Modal de Fallos y Efectos, tormenta de ideas y la retroalimentación con los clientes. Con el análisis de fallos y basados en el diagrama de flujo del proceso y la descripción tabular se identificaron riesgos de mayor importancia y se tomaron las acciones para controlar estos, logrando garantía en la calidad y constituyendo este trabajo de gran importancia en el ámbito regulatorio actual a partir de la implementación de la norma del 2015 lo cual nos permite estar en mejores condiciones ante las diferentes inspecciones. Se identificaron los principales riesgos en cada etapa del sistema documental, se trazaron acciones de control para disminuir el 100 % de los riesgos identificados y se implementó el 71 % de las acciones para eliminar los fallos de alto riesgo y en un 80 % los de nivel medio.

CONFORMACIÓN DEL PROGRAMA DE AUDITORÍAS CON ENFOQUE BASADO EN RIESGO.

Azorys Ramos de Lázaro, Yosvani Almaguer Refeca, Fara Valdés Cabrera. Empresa Laboratorios AICA. Unidad Empresarial de Base Citostáticos. La Habana. Cuba. Email: [azorysr@cit.aica.cu](mailto:azorysr@cit.aica.cu).

El grado de exigencia para la producción, distribución y comercialización de medicamentos de uso humano en la Industria Biofarmacéutica, requieren de un estricto cumplimiento de las buenas prácticas de producción. La gestión del riesgo es una herramienta que permite organizar y perfeccionar la gestión de los procesos, proporcionando un instrumento para la capacidad de tomar decisiones que permita enfrentar riesgos u oportunidades. El presente trabajo se encauza en aplicar un procedimiento de gestión de riesgos para la calidad en el proceso de auditorías internas; en la Planta de Citostáticos tomando como base los principales fallos de calidad documentados en el sistema. Se empleó como herramienta: Método matricial, revisión bibliográfica y deliberación entre especialistas. Se evaluaron y estimaron los riesgos obteniendo como resultado la identificación de niveles de prioridad y frecuencia para la conformación del Programa de Auditorías.

REVISIÓN DE LA CALIDAD DEL PRODUCTO PARA VINCRISTINA SOLUCIÓN INYECTABLE.

Sandra Moreno Gómez, Yusniel Rojo Bravo. Empresa Laboratorios AICA. Unidad Empresarial de Base Citostáticos. La Habana. Cuba. E-mail: [sandram@cit.aica.cu](mailto:sandram@cit.aica.cu).

El análisis histórico de calidad toma como referencia todos los documentos regulativos vigentes en el ámbito químico farmacéutico nacional e internacional, así como los lineamientos internos de la empresa. Es la forma de acumular conocimientos y experiencia de manera coherente y consistente con relación al comportamiento de los procesos para estar en condiciones de modificar los factores de entrada, que permitan generar mejoras en procesos y productos progresivamente. Además fomenta la identificación de aspectos críticos y promueve la participación multidisciplinaria y el trabajo integrado. Para la realización de este informe se tuvieron en cuenta todos los lotes fabricados en el período de revisión (Febrero 2016 / Diciembre 2016). Los índices de calidad analizados fueron rendimiento del proceso productivo, pH, valoración, endotoxinas bacterianas, entre otros. Para determinar la tendencia de los resultados, se utilizó el método de comparación de la media de la muestra con el valor nominal de los índices de calidad anteriormente establecidos. Los parámetros evaluados en el control de proceso y producto terminado muestran un comportamiento estable; dada la similitud de la media y el VN. Los procesos que involucran las diferentes etapas del producto se encuentran validados o en curso. Los puntos críticos evaluados muestran resultados satisfactorios del monitoreo ambiental, cumpliendo con los criterios establecidos en dinámica. La evaluación de los parámetros monitoreados nos permitió ajustar y estimar procesos controlados y capaces. El flujo productivo objeto de estudio es consistente al cumplir todos los lotes liberados con los parámetros de calidad establecidos.

REVISIÓN DE LA CALIDAD DEL PRODUCTO ANALDEN® UNGÜENTO.

Ariana Ma. Castrillo Ramos<sup>1</sup>, María Virginia Ravelo Castro<sup>1</sup>, Yania Suárez Pérez<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Empresa Laboratorio Farmacéutico “Roberto Escudero”. UEB Producción Estomatológicos y Dispensariales., Cuba. <sup>2</sup> IFAL, UH, Cuba. E-mail: [ariana@acrilest.biocubafarma.cu](mailto:ariana@acrilest.biocubafarma.cu)

Como parte de la Regulación vigente de Buenas Prácticas de Fabricación y teniendo como base la implementación de un Sistema de Gestión de la Calidad, la industria biofarmacéutica cubana se ha enfocado en la implementación de un sistema de revisión de la calidad de los productos. Este sistema permite verificar la consistencia de los procesos de fabricación existentes así como el cumplimiento de las especificaciones en uso tanto para el producto en proceso, como para el producto terminado, evidenciando las tendencias que requieren ajustes e identificando mejoras. En este estudio se realizó la revisión del producto Analden® de la línea de semisólidos para lo cual se aplicaron los Procedimientos Normalizados de Operación y registros diseñados para describir los resultados, los cuales evidenciaron la situación actual de la línea de fabricación del producto Analden® ungüento y los problemas que requieren atención. Se utilizaron herramientas estadísticas de control de procesos para evaluar el comportamiento de atributos críticos de calidad como: concentración de los principios activos en el producto terminado, peso de la muestra y rendimiento de todos los lotes fabricados. Por otro lado se detallaron las desviaciones, quejas y retiros, así como las no conformidades. Se concluyó que el proceso de fabricación del producto Analden® ungüento se encontró fuera de control estadístico, pero dentro de las especificaciones establecidas y se plantearon recomendaciones para su mejora.



DOCUMENTOS NECESARIOS PARA EL EXPEDIENTE DEL REGISTRO SANITARIO DE HeberFERON.

Isabel Apezteguía Rodríguez, Héctor Santana Milián, Lázara Muñoz Hernández, Nubia González de Armas, Tania González López y Tania Curras Valdés. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana, Cuba. E-mail: [isabel.apezteguia@cigb.edu.cu](mailto:isabel.apezteguia@cigb.edu.cu)

Han pasado tres décadas desde el surgimiento de la tecnología de producción de proteínas por vía recombinante en Cuba, ejemplo, el Interferón- $\alpha$ 2b Humano recombinante (IFN), comprendida en la familia de las citoquinas con propiedades antivirales, inmunomoduladora y actividad antiproliferativa, su uso clínico en combinación sinérgica con el IFN gamma humano recombinante ha sido aplicada con muy buenos resultados contra el carcinoma basocelular, el más frecuente cáncer de piel. Con este trabajo pretendemos destacar el establecimiento de un sistema de documentos necesarios en la Dirección de Desarrollo Tecnológico para las diferentes etapas de obtención del HeberFERON que cumpla con los aspectos regulatorios vigentes emitidos por las diferentes entidades tanto nacionales como internacionales. Bajo los principios de las Buenas Prácticas de Documentación y los conceptos ISO se elaboraron los documentos principales exigidos para la conformación del expediente para el registro sanitario de este biofármaco. Con el establecimiento de todo un sistema de documentos necesarios en el proceso de HeberFERON que comprende: los procedimientos patrones de operación, las especificaciones, los registros maestros de producción, los estudios de estabilidad entre otros, fue registrado e incluido en el cuadro básico de medicamentos en Cuba. La inscripción del registro sanitario del HeberFERON evidencia que los documentos presentados están acorde con las normas regulatorias vigentes por el CECMED. Sin embargo, dicha documentación continúa mejorando la calidad dada las posibilidades de alto impacto en la salud humana de este producto biofarmacéutico.



**COLIRIOS FORTIFICADOS ELABORADOS EN EL SERVICIO DE FARMACIA: GARANTÍA DE LA CALIDAD ASISTENCIAL.**

Niurka Campos Basterrechea<sup>1</sup> Zaadia Pérez Parra<sup>1</sup>, María Antonieta Arbesú Michelena<sup>2</sup>, Eduardo M Fernández Sánchez<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba. <sup>2</sup>Instituto de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba. <sup>3</sup> Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana, Cuba. E-mail: [marbesu@infomed.sld.cu](mailto:marbesu@infomed.sld.cu).

Para dar respuesta a los requerimientos de los pacientes cuya enfermedad oftalmológica no se soluciona con las preparaciones industriales, se indica la elaboración de colirios reforzados. En el Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer" existe experiencia en su utilización pero preparados en las propias consultas de los profesionales y desde el año 2006, se elaboran por parte del Servicio de Farmacia, pero no se cuenta con un documento oficial que establezca las normas mínimas para asegurar la calidad de estos preparados ni con un documento que describa las características farmacoterapéuticas de cada colirio. El objetivo de este trabajo radica en diseñar un Manual de Normas y Procedimientos para la elaboración, las políticas de uso y la información necesaria para los colirios fortificados. Se diseñó una investigación de innovación tecnológica, orientada hacia la acción, el Cuadro Básico de Colirios fortificados del Instituto fue definido con 13 colirios y cuatro diluyentes. Se confeccionaron seis procedimientos generales y 12 de fabricación los colirios y la Guía Farmacoterapéutica con información general y farmacológica de los mismos, así como los indicadores para los procesos de farmacotécnica, dispensación y prescripción. Se conformó un Manual de Normas y Procedimientos para la elaboración y políticas de uso de los colirios fortificados en el Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer".

ESTABILIDAD DE UNA FORMULACIÓN DE JARABE DE AMBROXOL.

Reynerio Rodríguez Zamora MSc.Niurka Benítez Guerra, MSc. Juan Manuel Cordoví Velázquez, MSc. Pavel Cabrera Pérez, Lic. Ángel Luis Pelegrín Gamboa. Empresa Laboratorio Farmacéutico Líquidos Orales, Medilip. E-mail: [rey@medilip.biocubafarma.cu](mailto:rey@medilip.biocubafarma.cu),

El clorhidrato de ambroxol es un polvo cristalino, poco soluble en agua, prácticamente insoluble en diclorometano y soluble en alcohol metílico. Una solución al 1% en agua tiene un pH de 4.5 - 6.0 y un  $pK_{Ta, 1} = 8.05$ . Es un fármaco que pertenece a la categoría de los medicamentos mucolíticos y expectorantes. Tiene propiedades antiinflamatorias y posee un efecto antitusivo intrínseco discreto. Se utiliza en infecciones respiratorias como asma bronquial, bronquitis agudas y crónicas, neumonía, laringitis, sinusitis, rinitis seca, bronquiectasias, laringotraqueítis, traqueobronquitis, entre otras; que requieren la expulsión de flemas para evitar que el moco se estanque en los alvéolos pulmonares. Es un fármaco confiable, seguro y de leves efectos secundarios. Se comercializa en forma de tabletas, jarabes, soluciones orales e inyectables y gotas. Se estudió la estabilidad acelerada y de vida de estante de una formulación de jarabe de ambroxol. Se realizó un diseño de la formulación teniendo en cuenta la disminución del pH y de la polaridad del medio. La estabilidad física del clorhidrato de ambroxol se vio favorecida por la disminución de la polaridad del medio. El nuevo rango de pH evitó la precipitación del IFA, debido a que se encontraba en su forma ionizada. Se obtuvo una formulación estable física, química y microbiológicamente durante 24 meses de estudio en condiciones aceleradas y de vida de estante.



DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO PARA EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DEL INYECTABLE GRANISETRÓN.

Nailia González Martínez, Odalys Madrazo Alonso, Maikel Arteaga Cruz, Yamira Herrera Leyva. UEB Laboratorios AICA. La Habana, Cuba. E-mail: [nailiag@aica.cu](mailto:nailiag@aica.cu)

El Granisetron es un antiemético de uso ampliamente extendido, es usado en los efectos provocados por la quimioterapia y la radioterapia. Teniendo en cuenta que el laboratorio es una parte imprescindible en la producción de medicamentos, es de suma importancia la validación de los métodos analíticos, en busca de un alto grado de confiabilidad de los resultados y seguridad en el método analítico empleado. Se utilizó como método analítico la Cromatografía Líquida de Alta Resolución, trabajando a una longitud de onda de 300 nm. Cada uno de los ensayos realizados para llevar a cabo la validación demostró que el método analítico empleado es capaz de reportar valores lineales, precisos y repetibles en el rango de concentraciones escogidas al obtenerse los criterios estadísticos esperados. El método es además exacto al obtenerse un coeficiente de variabilidad menor del 2 %. Es específico, ya que puede detectar cualquier cambio que sufra la muestra bajo condiciones no favorables para el producto. El método cromatográfico propuesto permite garantizar la confiabilidad en los estudios de estabilidad del producto Granisetron, lo cual permite determinar con mayor certeza el tiempo de vida real del mismo.





DETERMINACIÓN DE MOXIFLOXACINO MEDIANTE CLAR EN EL COLIRIO DE PRODUCCIÓN NACIONAL.

Caridad Margarita García Peña, Jennifer Pérez Ávila, Yanay Montano Peguero, Vivian Martínez Espinosa, Ania González Cortezón. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). La Habana. Cuba. E-mail: [caridadgp@infomed.sld.cu](mailto:caridadgp@infomed.sld.cu).

El moxifloxacino inhibe la ADN girasa y la topoisomerasa IV necesarias para la replicación, reparación y recombinación del ADN bacteriano. Se indica en la conjuntivitis bacteriana purulenta. El estudio de estabilidad constituye un aspecto importante a evaluar en todo desarrollo de formulación, para ello es necesario contar con un método confiable; la validación es el proceso mediante el cual se obtienen pruebas documentales de la seguridad del método. La determinación del moxifloxacino se realizó empleando la Cromatografía Líquida de Alta Resolución (CLAR), la separación se realizó a través de una columna cromatográfica L 11 (5 µm) (125x 4 mm) a una temperatura de 45°C, con detección ultravioleta a 293 nm, empleando una fase móvil compuesta por metanol: solución buffer (7: 18) y flujo de 1 mL/min; la cuantificación de este frente a una muestra de referencia con el método del estándar externo. El proceso de validación se realizó evaluándose la especificidad, exactitud y precisión. Los resultados obtenidos de los parámetros evaluados en la validación realizada del método se encontraron dentro de los límites establecidos, según el anexo I de Buenas Prácticas de laboratorio: Validación de métodos analíticos del CECMED. El método analítico validado por CLAR para la cuantificación de moxifloxacino resultó específico, preciso, y exacto en el rango de concentraciones estudiadas.



DETERMINACIÓN DE LORATADINA POR MÉTODOS ESPECTROFOTOMÉTRICOS Y CROMATOGRÁFICOS EN UN JARABE PARA USO PEDIÁTRICO.

Reyna María Sagastume Bulnes<sup>1</sup>, Yania Suárez Pérez<sup>2</sup>, Nahun Alcides Lanza Sorto<sup>1</sup>, Gina Lucila Calderón Mendoza<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Facultad de Química y Farmacia. Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

<sup>2</sup>IFAL, UH. La Habana, Cuba. E-mail: [yaniasp@ifal.uh.cu](mailto:yaniasp@ifal.uh.cu)

La Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH) aprobó el proyecto de creación del Laboratorio Farmacéutico Universitario (LFU) con el propósito principal de cubrir la demanda de medicamentos del sistema nacional y así suplir las necesidades del Hospital Escuela Universitario (HEU), principal centro asistencial del país. Dentro de estos medicamentos esenciales se encuentra el jarabe de loratadina 5 mg / 5 mL, para uso pediátrico. Como parte del desarrollo de este producto fue necesario proponer y validar los métodos analíticos necesarios para el control de calidad y la evaluación preliminar de la estabilidad química del analito. Se validó un método simple y rápido por espectrofotometría UV basado en la cuantificación a 278 nm de una solución de loratadina en HCl 0,1 mol/L, teniendo en cuenta su escasa solubilidad en agua. Las interferencias debidas a los excipientes se eliminaron con una extracción previa. El método resultó suficientemente específico, lineal, exacto y preciso en el rango de 80-120%; por lo que se recomienda su aplicación al control de rutina de esta formulación. Como este método no resultó indicador de estabilidad, se diseñó un método por CCD con placas de sílica gel 60 F<sub>254</sub>, dos sistemas de disolventes como fase móvil y detector UV. Se validó como prueba límite, demostrando elevada selectividad frente a los productos de degradación generados en condiciones de estrés térmico, luz y medio ácido, con un límite de detección de 1 µg/mL. Se recomendó en la evaluación preliminar de la estabilidad química de la formulación en desarrollo.

**EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO DE UN MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO PARA DETERMINACIÓN DE TRIFLUOPERAZINA EN TABLETAS DE PRODUCCIÓN NACIONAL.**

Yanet Montes de Oca<sup>1</sup>, Lisandra García<sup>1</sup>, Vivian Martínez<sup>1</sup>, Natyeli Mesa<sup>2</sup>, Caridad García<sup>1</sup>, Alidagmi Mínguez<sup>1</sup>, Yenisé Elledias <sup>3</sup>, Yania Suárez Pérez<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM), La Habana.Cuba.<sup>2</sup> IFAL UH. Cuba. .<sup>3</sup> Empresa SolMed.UEB Medsol. La Habana E-mail: [yanet.montedeoca@cidem.cu](mailto:yanet.montedeoca@cidem.cu)

La evaluación de métodos que garanticen la confiabilidad de los resultados analíticos para ser empleados en estudios de estabilidad y control de calidad, cada vez presentan mayores exigencias, aun cuando se encuentren descritos en monografías oficiales. El objetivo de este trabajo fue evaluar el desempeño del método analítico por espectrofotometría ultravioleta para el control de calidad y estudio de estabilidad de las tabletas de 5 mg de clorhidrato de trifluoperazina, un antipsicótico convencional ampliamente utilizado en manifestaciones de trastornos psicóticos. A partir de la producción de lotes industriales de este producto, se realizó la evaluación del desempeño del método espectrofotométrico para la valoración del ingrediente activo farmacéutico analizando los parámetros de especificidad, linealidad, exactitud y precisión. El método aplicado para la cuantificación del principio activo se basó en la medida espectrofotométrica a 256 nm de una solución del compuesto en ácido clorhídrico, el cuál brindó una respuesta lineal en el rango de 50 a 150 %, adecuada repetibilidad con CV inferiores al 3 %. Se comparó la influencia del analista y el día; sin encontrar diferencias significativas entre los resultados experimentales. No se obtuvieron interferencias analíticas atribuibles al blanco reactivo, a los excipientes, pero si se obtuvieron señales atribuibles a los productos de degradación por lo cual el método se consideró suficientemente específico para el control de calidad, no así para los estudios de estabilidad, para la cual se recomienda un método cromatográfico.









**DESEMPEÑO DEL MÉTODO PARA EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DEL ACEITE DE HÍGADO DE TIBURÓN MICROENCAPSULADO.**

Caridad Margarita García Peña<sup>1</sup>, Mirna Fernández Cervera<sup>2</sup>, Mirta Castiñeira Díaz<sup>2</sup>, Vivian Martínez Espinosa<sup>1</sup>, Orestes López Hernández<sup>3</sup>, Antonio Nogueira Mendoza<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM), La Habana, Cuba. <sup>2</sup>Instituto de Farmacia y Alimentos (IFAL), La Habana, Cuba. <sup>3</sup>Universidad Técnica de Ambato, Ecuador. E-mail: [caridadgp@infomed.sld.cu](mailto:caridadgp@infomed.sld.cu); [caridad.garcia@cidem.cu](mailto:caridad.garcia@cidem.cu)

La microencapsulación es una técnica que se ha aplicado para preservar y/o proteger numerosos ingredientes. Con la finalidad de lograr una mayor estabilidad de las vitaminas presentes en el aceite de hígado de tiburón, se realizó la microencapsulación. Nos trazamos como objetivo evaluar el desempeño del método para la cuantificación de la vitamina A en el aceite microencapsulado, empleando acetato de quitosana y maltodextrina como agentes encapsulantes, así como estudiar la estabilidad del aceite microencapsulado. Los parámetros evaluados se correspondieron con lo establecido internacionalmente para este estudio: especificidad, exactitud y precisión. El estudio de estabilidad se realizó durante 12 meses a temperatura ambiente ( $30 \pm 2$  °C) y  $70 \pm 5$  % de humedad relativa, evaluándose en el tiempo la eficiencia de encapsulación, aceite superficial, pérdidas por desecación, contenido de vitamina A y conteo microbiológico. Se demostró que el método evaluado fue específico, preciso y exacto para la determinación del contenido de vitamina A en la mezcla de aceite microencapsulado. Los resultados demuestran que el aceite microencapsulado tiene un comportamiento estable en cuanto a los indicadores evaluados, evidenciándose la protección ofrecida por los componentes de la pared de las microcápsulas. El método empleado en la cuantificación de la vitamina A en el aceite microencapsulado resultó específico, exacto y preciso, demostrándose su aplicabilidad para el control de calidad y estudio de estabilidad. El aceite microencapsulado con acetato de quitosana y maltodextrina como agentes encapsulantes, es estable física, química y microbiológicamente, durante 12 meses.



**METALES TÓXICOS EN PRODUCTOS NATURALES. APLICACIÓN DE LA ESPECTROMETRÍA DE ABSORCIÓN ATÓMICA PARA SU DETERMINACIÓN.**

Luis A Torres, Duneivys Janero Delgado, Wendy Rodríguez. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana, Cuba. E-mail: [lulistg@ifal.uh.cu](mailto:lulistg@ifal.uh.cu)

Los organismos regulatorios exigen para el uso de productos naturales, como suplementos nutricionales o fármacos, conocer con exactitud el contenido de algunos metales tóxicos para el hombre, tales como Cd, Pb y Hg. El Policosanol, Vasoactol, Prevenox y Abexol, son productos extraídos de la cera de la caña de azúcar y de la cera de abeja, constituidos, unos por mezclas de alcoholes y otros de ácidos alifáticos, ambos de alto peso molecular, con propiedades hipolipemiantes, antiagregante plaquetarios y antioxidantes. El objetivo del trabajo fue la determinación de los metales pesados Cd, Pb y Hg, en los principios activos naturales, Policosanol, Vasoactol, Prevenox y Abexol, por Espectrometría de Absorción Atómica con llama y la técnica de vapor frío. Se establecieron procedimientos de digestión húmeda, en sistema abierto para la determinación de Cd y Pb, con ácido nítrico, sulfúrico y perclórico y un sistema cerrado para la determinación de Hg, sólo con ácido nítrico. Para la validación de los procedimientos se valuó: Linealidad, Especificidad, Precisión, Límite de detección y Exactitud. La exactitud de los procedimientos de digestión empleados fue evaluada satisfactoriamente por el método de añadido de estándar y determinación de la recuperación, lográndose % de recuperación entre 95 y 105 %. Los Ld estimados según criterio de la IUPAC, para el Cd, Pb y Hg fueron de 0,02, 0,30 y 0,01 ppm, respectivamente. Los contenidos de Cd, Pb y Hg en los principios activos naturales se encontraron por debajo de estos límites, así como del establecido por la USP 33 para productos similares.

**ESTABLECIMIENTO Y VALIDACIÓN DE UN BIOENSAYO, PARA LA DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIPROLIFERATIVA DEL PEG-HEBERÓN®.**

Luisa Glenda Silega Coma<sup>1</sup>, Haydee Gerónimo Pérez<sup>1</sup>, Dayana de la Caridad Brito López<sup>1</sup>, Yusnelis Bustamante Pérez<sup>1</sup>, Samuel Mesa Alvarez<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), La Habana, Cuba. Email: [luisa.glenda@cigb.edu.cu](mailto:luisa.glenda@cigb.edu.cu)

El PEG-Heberón®, es un producto novedoso obtenido por vía recombinante en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Su uso en el tratamiento de patologías como las Hepatitis C y B crónicas, determinan su evaluación por Control de la Calidad de la Actividad Antiviral, a través de un bioensayo *in vitro*. Como parte de las técnicas a realizar en la caracterización del PEG-Heberón® y el enriquecimiento del Registro Sanitario de este producto, es necesario establecer un bioensayo *in vitro* para evaluar otro de los efectos biológicos del Interferón Alfa: Actividad Antiproliferativa, ensayo que en la actualidad, no se había establecido como parte de la caracterización de este producto en el CIGB; que lo ubicaría con igual o mayor estándar a productos de la competencia como PEGASYS® y PEG-Intrón®, que si tienen caracterizada la Actividad Antiproliferativa en sus Registros Sanitarios. El bioensayo de Actividad Antiproliferativa, se basa en la capacidad de los Interferones de inhibir la proliferación de las células Daudi, (Linfoma de Burkitt). La cuantificación se realizó mediante el método colorimétrico de reducción de sal de tetrazolium a formazán. La lectura de absorbancia a 578nm, se procesaron mediante un programa estadístico de Líneas Paralelas. Las condiciones establecidas para el ensayo fueron: Curvas dosis-respuestas para el Interferón Peguilado entre un rango de sensibilidad de (20 a 0.16) UI/mL. Se estableció la concentración celular ( $8 \times 10^5$  cél/mL) óptima para el desarrollo de la técnica analítica. Se evaluó los parámetros de Exactitud, Precisión, Especificidad, Paralelismo y Linealidad, demostrando el estado validado.

**VALIDACIÓN UN ELISA PARA LA CUANTIFICACIÓN DEL ANTÍGENO DE SUPERFICIE CORE HEPATITIS B EN IFA Y PT.**

Sheila Padrón Morales<sup>1</sup>, Ariadna Serrano Patterson, Susset Valderrama Concepción, Heidy Otero Moreno, Dinorah Torres Idaody, Yanet Terrero Socorro. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB)., Habana, Cuba. E-mail: [sheila.padron@cigb.edu.cu](mailto:sheila.padron@cigb.edu.cu)

El antígeno del core del virus de la Hepatitis B (CAgHB) constituye una proteína que se utiliza como principio activo en la vacuna para el tratamiento de la enfermedad de la Hepatitis B crónica. Como parte del desarrollo del producto NASVAC y para el cumplimiento de las exigencias de las agencias reguladoras del uso de medicamentos en humanos, se estableció y validó un sistema inmunoenzimático ELISA para la cuantificación de la proteína. En el trabajo los parámetros validados fueron Especificidad, Linealidad y Rango del Sistema, Exactitud, Precisión y Robustez. El método resultó ser específico para cuantificar: la forma agregada de la proteína del CAgHB; la forma íntegra de la partícula; cuantificar el CAgHB sin interferencia de los tampones utilizados en la formulación; y es capaz de cuantificar la proteína sin interferencia del antígeno del AgsHB presente en el producto NASVAC. El sistema cumplió con los requerimientos de linealidad de la curva de calibración en el rango de trabajo de 50, 40, 30, 20, 10 ng/mL, el cual resultó ser preciso y exacto. Se obtuvo adecuada precisión y exactitud en la cuantificación de muestras de IFA y PT. Fue robusto para la variación en las condiciones de incubación y extensión del tiempo de las muestras, pus mantiene su desempeño de cuantificar las muestras sin cambios significativos en los resultados de la concentración.

**CERTIFICACIÓN DE LOS REACTIVOS DE REFERENCIA PARA LA EVALUACIÓN DE ANTICUERPOS VIBRIOCIDAS EN ENSAYOS CLÍNICOS DE LA VACUNA ORAL VIVA ATENUADA CÓLERA 638.**

Yolexis Tamayo Garcia<sup>1</sup>, Mario Landys Chovel Cuervo<sup>2</sup>, Dareyne Lara Fuentes<sup>2</sup>, Juan Carlos Martínez<sup>3</sup>, Bárbara Cedré<sup>2</sup>, Talena Ledón . <sup>1</sup>Instituto de Farmacia y Alimentos (IFAL), Universidad de la Habana. <sup>2</sup>Instituto Finlay. Centro de Investigación-Desarrollo-Producción de Vacunas. La Habana, Cuba. <sup>3</sup> Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB). <sup>4</sup> Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC). Departamento de Biología Molecular. Cubanacán. Playa. E-mail:

La respuesta de anticuerpos vibriocidas es evaluada como indicador de la respuesta inmune en los ensayos clínicos para la vacuna oral viva atenuada *V. cholerae* 638. Para determinar el título de anticuerpos vibriocidas séricos se emplea un método colorimétrico en placas de microtitulación. El resultado de este ensayo requiere de una elevada confiabilidad; las autoridades regulatorias establecen la validación del mismo y el empleo de reactivos de referencia, homogéneos y adecuadamente caracterizados. En el presente reporte se describe la preparación y caracterización de la solución indicadora de trabajo de Bromocresol púrpura, que permite la lectura visual del título vibriocida; así como de los lotes de suero humano control positivo y control negativo, definidos como reactivos de referencia, en el diseño del ensayo vibriocida. Se partió de una mezcla de suero humano con título  $\geq 160$  para el control positivo y  $\leq 20$  para el control negativo, una vez formulados y estabilizados con albúmina humana 6%, fueron liofilizados. Se evaluó la homogeneidad del llenado y del lote, caracterizándose mediante un estudio interlaboratorio, entre el Instituto Finlay y el Centro Nacional de Investigaciones Científicas. Los reactivos de referencia, resultaron homogéneos y estériles. El título asignado para el lote de control positivo fue de 1/320 y para el control negativo  $< 20$ . La solución indicadora de trabajo se utilizó en cada ensayo, con un desempeño satisfactorio. De esta forma se certificaron los reactivos de referencia, para ser utilizados en la determinación de anticuerpos vibriocidas en los ensayos clínicos de la vacuna oral viva atenuada *V. cholerae* 638.





