



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

CONTROL DE CALIDAD DE COMPRIMIDOS GENÉRICOS

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Diciembre 2019

Autor: Maria Lledó López

Modalidad: Experimental

Tutor/es: Marta González Álvarez

Maria Isabel González Álvarez



Indice

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN.....	6
LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA	6
GENÉRICOS.....	8
CONTROL DE CALIDAD	9
OBJETIVOS.....	19
MATERIALES Y MÉTODOS	20
1. Ensayo de Disgregación.....	20
2. Ensayo de Friabilidad	22
2. Ensayo de resistencia de los comprimidos a la rotura	22
3. Ensayo de uniformidad de contenido	23
5 Ensayo de uniformidad de masa.....	25
RESULTADOS	26
1 Ensayo de Disgregación	26
1.1 Paracetamol	26
1.2 Atenolol.....	27
1.2 Ketoconazol.....	28
2. Ensayo de Friabilidad	28
2.1 Paracetamol	28
2.2 Atenolol.....	29
2.3 Ketoconazol.....	29
3. Ensayo de resistencia de los comprimidos a la rotura: dureza	30
3.1 Paracetamol	30
3.2 Atenolol.....	30
3.3 Ketoconazol.....	31
4. Ensayo de uniformidad de contenido	31
Validación del método analítico	31
4.1 Paracetamol	32
4.2 Atenolol.....	33
4.3. Ketoconazol.....	33
5 Ensayo de uniformidad de masa.....	34
5.1 Paracetamol	34

5.2 Atenolol.....	35
5.3 Ketoconazol.....	36
RESUMEN RESULTADOS.....	37
¿Qué formulaciones han pasado los controles de calidad?	37
1 Ensayo de Disgregación	37
2. Ensayo de Friabilidad	37
3. Ensayo de resistencia de los comprimidos a la rotura.....	38
4. Ensayo de uniformidad de contenido	38
5 Ensayo de uniformidad de masa.....	39
CONCLUSIONES.....	40
BIBLIOGRAFIA.....	41



RESUMEN

La industria farmacéutica invierte en España grandes cantidades para desarrollar nuevos fármacos. Para comercializarlo, una vez sintetizada la molécula, pasa a estudios preclínicos y posteriormente a estudios clínicos. Una vez comercializada, y cuando ha expirado la patente, se desarrollan medicamentos genéricos que tienen la misma bioequivalencia que los de referencia. En el momento de fabricación se siguen estrictos controles de calidad siguiendo las normativas de BLP, BPC y NCF. Una vez terminado, según la Farmacopea, se realizan los controles de calidad establecidos para cada forma farmacéutica.

En el caso de los comprimidos, y en este trabajo, se han realizado los controles de calidad de tres formulaciones distintas (formulación 1, 2 y 3) y de tres principios activos (Paracetamol, Atenolol y Ketoconazol). Los ensayos realizados según las directrices establecidas en la Farmacopea son los de Disgregación, Friabilidad, Resistencia a la rotura, Uniformidad de Contenido y Uniformidad de Masa.

De las tres formulaciones estudiadas, solamente la formulación 3 ha logrado superar todos los ensayos satisfactoriamente de todos los principios activos. La formulación 1, el Paracetamol y Atenolol han pasado todos los controles y de la formulación 2, solamente el Paracetamol ha pasado dichos controles.

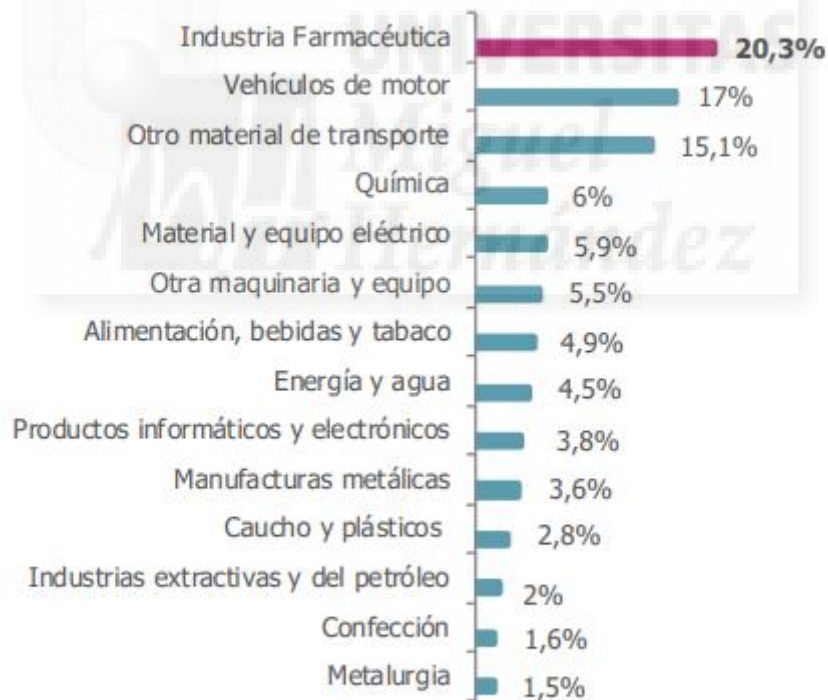
Palabras Clave: “calidad”, “comprimidos”, “genéricos”

INTRODUCCIÓN

LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

La industria farmacéutica es el sector que más invierte en I+D en España. Los datos de inversión en de los principales sectores industriales indican que cerca del 20,3% de inversión en I+D proviene de las industrias farmacéuticas. Este dato es especialmente relevante si se tiene en cuenta que la industria farmacéutica solamente supone un 2,4% de las industrias españolas.

Principales sectores industriales por inversión en I+D
(en % sobre el total industrial) (2016)



Fuente: FARMAINDUSTRIA a partir de INE (Encuesta sobre innovación en las empresas)

La industria farmacéutica destina inversiones muy grandes para la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos. En 1976 se destinaban alrededor de 54 millones de dólares y en el año 2000, se destinaron más de 500 millones de dólares. Según farmaindustria, en 2016 se destinaron 966 millones de euros en España para la investigación de nuevos fármacos.

Además de los elevados costes, también son necesarios años de investigación para que una molécula pase a ser un medicamento, aproximadamente entre 6 y 10 años.

Para la comercialización de nuevos fármacos hay que seguir una serie de pasos. Una vez se ha sintetizado una nueva molécula, esta pasa a estudios preclínicos en animales.

La investigación preclínica comprende varias partes:

- Estudios farmacológicos (farmacodinámicos y farmacocinéticos)
- Estudios Toxicológicos (toxicidad aguda, subaguda, subcrónica y crónica)
- Mutagenicidad, carcinogénesis, fertilidad y teratogenicidad
- Biofarmacia

Cuando ha pasado satisfactoriamente estos estudios, entra en estudios clínicos, que se dividen en 4 fases:

- Fase I: Farmacología humana
- Fase II: Terapéutico exploratorio
- Fase III: Terapéutico confirmatorio
- Fase IV: Uso terapéutico

Finalmente, cuando han concluido todas las fases de estudio, se realiza el registro y comercialización del nuevo fármaco. La empresa que lo comercializa tiene la exclusividad durante el periodo que dura la patente. Una vez concluido este tiempo, se pueden desarrollar medicamentos genéricos.

GENÉRICOS

Un medicamento genérico es todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad.

- La biodisponibilidad es la cantidad y velocidad de fármaco o componente activo que llega en forma activa a la circulación sistémica y se hace disponible en su lugar de acción.
- La bioequivalencia se puede definir como la intercambiabilidad de dos especialidades farmacéuticas que tienen el mismo principio activo y la misma biodisponibilidad

Los genéricos tienen ventajas respecto a los medicamentos innovadores:

- La experiencia de uso en la práctica clínica ya que ese principio activo ya ha estado por lo menos 10 años en el mercado (tiempo que dura la patente)
- El coste. Tienen un menor coste respecto a los innovadores ya que en el precio no se ven reflejados los gastos referidos a los estudios preclínicos y clínicos del medicamento. Pero mantienen la calidad y eficacia de los innovadores

En España la regulación de los medicamentos genéricos se contempla en la Ley 29/2006 de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios y en el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.

En el proceso de autorización de comercialización de un medicamento genérico, la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) exige los mismos requisitos que para un medicamento original excepto los estudios preclínicos y clínicos del principio activo (que están ya realizados para el medicamento original de marca) siendo sólo exigible la realización de estudios de biodisponibilidad.

Además de la AEMPS, hay otras agencias sanitarias a nivel internacional:

- La EMA. Es la Agencia Europea de Medicamentos. Es una agencia de la Unión Europea descentralizada que se encarga de la evaluación de las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos en la Unión Europea y su supervisión. Su objetivo es contribuir a la protección de la salud pública y animal asegurando que los medicamentos para uso humano y veterinario sean seguros, eficaces y de alta calidad en beneficio de la salud pública y animal, dentro de la Unión Europea.
- La FDA (Food and Drug Administration: Administración de Medicamentos y Alimentos), es la agencia del gobierno de los Estados Unidos responsable de la regulación de alimentos (tanto para personas como para animales), medicamentos (humanos y veterinarios), cosméticos, aparatos médicos (humanos y animales), productos biológicos y derivados sanguíneos.

CONTROL DE CALIDAD

La calidad es el conjunto de atributos o cualidades que constituyen la manera de ser de una cosa, es decir, la calidad adecua un producto a las características especificadas. En los fármacos, es necesario garantizar la calidad para que los medicamentos sean seguros y eficaces para los pacientes.

En el caso de productos farmacéuticos hay una serie de atributos básicos para definir la calidad:

- **Identidad:** La forma farmacéutica contiene exactamente el principio activo que se quiere utilizar.
- **Pureza:** Lo ideal es que el principio activo no contenga contaminantes (impurezas)
- **Potencia/ Riqueza.**
- **Eficacia:** Significa que existe un principio activo con una acción farmacológica que actúa produciendo un efecto con una intensidad dentro de límites establecidos.
- **Seguridad:** Supone una dosificación correcta y la manifestación de un mínimo de efectos secundarios.
- **Estabilidad:** Indica que el producto farmacéutico mantiene en el tiempo las cualidades iniciales.

Otro concepto importante es el de la Garantía de Calidad, ya que los medicamentos se fabrican dentro de este concepto.

La Garantía de Calidad se puede definir como el conjunto de actividades organizadas con el objetivo de garantizar que los medicamentos posean la calidad requerida para su uso previsto. El objetivo es conseguir que todo salga bien desde el principio y afecta tanto a la parte industrial como al medicamento una vez se vaya a comercializar.

El control de calidad es una función de la empresa que tiene por objeto mantener la calidad prevista para la producción y la reducción de los costes de calidad.

La calidad de los medicamentos se basa fundamentalmente en dos factores:

- Fabricación de acuerdo a las normas recomendadas.
- Controles realizados inicialmente sobre los materiales, durante el proceso de fabricación y en el producto terminado

Hay normativas que aseguran la calidad de los medicamentos durante todo el proceso:

- **BPL** son las Buenas Prácticas de Laboratorio que son utilizados para realizar ensayos destinados a obtener los datos sobre las propiedades y peligrosidad para las personas, los animales y el medio ambiente de cualquier sustancia química. El fin de estos ensayos es su presentación ante las autoridades reguladoras competentes para el registro oficial de las sustancias estudiadas, paso previo para su comercialización.

Estos son ensayos no clínicos de seguridad sanitaria y medioambiental realizados, por tanto, con fines reglamentarios

- **BPC** son las Buenas Prácticas Clínicas que es una norma internacional de calidad ética y científica aplicable al diseño, realización, registro y comunicación de los ensayos clínicos en los que participen seres humanos. El cumplimiento de esta norma proporciona una garantía pública de la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, así como también garantiza la credibilidad de los datos del ensayo clínico
- **NCF** son las Normas de Correcta Fabricación explicadas a continuación

A la hora de la fabricación, los laboratorios fabricantes de medicamentos genéricos siguen los mismos requisitos que los laboratorios fabricantes de medicamentos de referencia, sin establecer ningún tipo de diferencias al respecto. Esto implica que, en la fabricación, se cumplan las NCF (Normas de Correcta Fabricación).

Las normas de correcta fabricación (NCF) son las directrices fundamentales para definir los estándares de calidad en la fabricación de medicamentos. Aseguran que su producción y control se realiza con las garantías adecuadas a su uso previsto y según los requisitos de la autorización de comercialización del medicamento.

Las NCF tienen dos premisas fundamentales:

- ❖ Asegurar la trazabilidad
- ❖ Evitar la contaminación cruzada

La guía de las Normas de Correcta Fabricación tiene distintas partes. La que nos interesa para la parte de la calidad de fabricación de medicamentos es la primera: Requisitos básicos para medicamentos, que a su vez se divide en distintos apartados:

- **Sistema de Calidad Farmacéutico:** La Gestión de Calidad es un concepto muy amplio que engloba todo aquello que puede afectar a la calidad de un producto. Representa el conjunto de medidas adoptadas con el objeto de garantizar que los medicamentos son de la calidad requerida para el uso al que están destinados.
- **Personal:** La correcta fabricación de medicamentos depende de las personas. Por esta razón debe haber suficiente personal cualificado para llevar a cabo todas las tareas que son responsabilidad del fabricante. Cada persona debe comprender claramente sus responsabilidades, que deben quedar registradas. Todo el personal debe ser consciente de los principios de las normas de correcta fabricación que le aplican y recibir formación inicial y continua, incluidas las instrucciones de higiene, acordes a sus necesidades.

Hay 3 figuras clave:

- Director Técnico
- Responsable de control de calidad
- Responsable de producción

- **Locales y Equipos:** Los locales y los equipos tienen que emplazarse, diseñarse, construirse, adaptarse y mantenerse para adecuarse a las operaciones a realizar. Su disposición y diseño tiene que tener por objetivo minimizar el riesgo de errores y permitir una limpieza y mantenimiento eficaces para evitar la contaminación cruzada, la acumulación de polvo o suciedad y, en general, cualquier efecto adverso sobre la calidad de los productos.

Los aspectos fundamentales más importantes se mencionan a continuación:

- Diseño:
- Edificios de Almacén: Debe contar las siguientes zonas.
 - Zona de recepción
 - Zona de cuarentena.
 - Zona de aprobados.
 - Zona de rechazados.
 - Zona de pesada de materias primas.
 - Zona de despacho.
- Edificio de Producción
- Edificio de Control de Calidad
- Zonas Auxiliares
- Equipo

- **Documentación:** Una buena documentación constituye una parte fundamental del sistema de Garantía de Calidad y es clave para trabajar

cumpliendo los requerimientos de las NCF. Existen dos tipos principales de documentación usados para gestionar y registrar el cumplimiento de NCF:

- Instrucciones (indicaciones, requerimientos)
 - Registros/ informes.
- **Producción:** Las operaciones de producción tienen que seguir procedimientos claramente definidos; tienen que cumplir con los principios de las normas de correcta fabricación con el fin de obtener productos de la calidad requerida y ser conformes a las autorizaciones de fabricación y comercialización pertinentes. Los puntos más importantes son:
- Normas Generales
 - Prevención de contaminación cruzada
 - Validación
 - Materias primas
 - Operaciones de elaboración hasta granel
 - Materiales de acondicionamiento
 - Productos terminados
 - Rechazados, recuperados y devueltos
- **Control de Calidad:** El control de calidad afecta al muestreo, especificaciones y ensayos, así como a la organización, documentación y procedimientos de liberación que garanticen la realización de los ensayos pertinentes y necesarios y la no liberación de los materiales para su uso, ni de los productos para su venta o distribución hasta que su calidad haya sido considerada satisfactoria

El control de calidad no se limita a operaciones de laboratorio, sino que debe intervenir en todas las decisiones que puedan afectar a la calidad del producto como el control de las especificaciones de los productos, control de los procesos, revisar el cumplimiento, control de proveedores,

control de limpieza y validaciones. Se pueden destacar los siguientes aspectos:

- Normas Generales: El Departamento de Control de Calidad es obligatorio en cualquier laboratorio farmacéutico. Debe ser independiente de los demás y a su frente ha de estar una persona con la cualificación y experiencia adecuadas.
- Documentación: El Departamento de Control de Calidad debe tener a su disposición los siguientes documentos:
 - Especificaciones
 - Procedimientos de muestreo.
 - Procedimientos de control y resultados de las pruebas.
 - Informes y/o certificados analíticos.
 - Datos de control ambiental, cuando sea necesario.
 - Registros de validación de los métodos analíticos
 - Procedimiento para la calibración de aparatos y registro de los resultados obtenidos.
- Muestreo: Las muestras deberán ser representativas del lote de materiales o productos de los que se tomen. Esta operación se realizará de acuerdo a procedimientos escritos que deben de incluir:
 - El tipo de muestreo y equipo que se va a utilizar.
 - Tamaño de la muestra.
 - Instrucciones para la subdivisión de la muestra.
 - Tipo y características del envase para la muestra.
 - Identificación de los envases muestreados
 - Precauciones especiales que hay que seguir con determinadas materias primas estériles, tóxicas, etc.
 - Condiciones de almacenamiento.
 - Instrucciones de limpieza y almacenamiento del equipo de muestreo.

- **Actividades Subcontratadas:** Cualquier actividad incluida en la Guía de NCF que sea subcontratada debe estar adecuadamente definida, acordada y controlada para evitar malentendidos que puedan dar como resultado un producto u operación de calidad insatisfactoria. Es necesario tener en cuenta:
 - Normas Generales
 - Agente Contratante
 - Agente Contratista
 - Contrato

- **Reclamaciones, Defectos de Calidad y Retiradas de Productos:** Deberán existir procedimientos escritos que traten sobre las actuaciones del laboratorio ante reclamaciones de los usuarios por alteraciones o defectos en los productos comercializados y debe establecerse un sistema para retirar rápidamente del mercado, en caso necesario, un producto defectuoso o supuestamente peligroso para la salud

- **Autoinspección:** Será necesario realizar autoinspecciones para comprobar el grado de aplicación y cumplimiento de las NCE Si existe algún fallo, se propondrán las oportunas correcciones.

Una vez ha terminado el proceso de producción, se debe realizar la correspondiente validación. La validación de procesos de producción se sitúa dentro de un sistema de garantía de la calidad y debe cumplir 3 requisitos:

- ❖ Garantía de calidad.
- ❖ Demostración.
- ❖ Documentación.

Los controles de calidad de las distintas formulaciones que hay disponibles en el mercado están recogidas de forma específica en la Real Farmacopea Española, que es el código que establece la calidad que deben cumplir los principios activos y excipientes que entran en la composición de los medicamentos de uso humano

y veterinario. En concreto para los comprimidos están especificados distintos controles:

- Ensayos durante el proceso de compresión
 - Control de caracteres morfológicos
 - Control de Dureza
 - Control de Peso

- Ensayos sobre el comprimido, una vez finalizada la producción
 - Características Organolépticas
 - Características Geométricas
 - Control de Erosionabilidad
 - Resistencia a la Rotura
 - Control de Uniformidad de Masa
 - Control de Uniformidad de Contenido
 - Tiempo de disgregación
 - Ensayo de velocidad de Disolución

Una vez están realizados los controles de calidad, la AEMPS es el órgano responsable de evaluar y validar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento genérico. El medicamento será autorizado si cumple con las siguientes condiciones:

- Cumplir con los requisitos de calidad
- Ser seguro
- Ser eficaz
- Estar correctamente identificado
- Suministrar la información precisa, accesible y comprensible por el paciente para su correcta utilización

A parte de la AEMPS, hay otras agencias sanitarias reguladoras como la EMA o la FDA. Para garantizar la calidad, se basan tanto en las formas establecidas en España (BLP, BPC o las NCF) que son de obligado cumplimiento como en normas de calidad internacionales como las ICH o las ISO.

- ❖ **Normas ICH:** La Conferencia Internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (o ICH, por sus siglas en inglés) es un proyecto que reúne a las autoridades reguladoras de medicamentos en Europa, Japón y Estados Unidos de América y las farmacéuticas para discutir aspectos científicos y técnicos de registro de productos farmacéuticos. Las normas ICH son aplicables a todos los laboratorios de fabricación de medicamentos de uso humano, pero también puede ampliarse o utilizarse como referencia en laboratorios que fabriquen fármacos para uso veterinario, empresas fabricantes de alimentos tanto de consumo humano como animal y empresas fabricantes de productos cosméticos o de higiene, tanto de uso humano como animal.
- ❖ **Normas ISO:** Las normas ISO son un conjunto de normas orientadas a ordenar la gestión de una empresa en sus distintos ámbitos. Las normas ISO son establecidas por el Organismo Internacional de Estandarización (ISO), y se componen de estándares y guías relacionados con sistemas y herramientas específicas de gestión aplicables en cualquier tipo de organización.

OBJETIVOS

El control de calidad es un proceso importante en la fabricación de medicamentos tanto si es uno innovador como si se trata de uno genérico ya que asegura que los medicamentos sean seguros y eficaces. Aunque solamente es obligatorio realizar el control de calidad sobre el producto acabado normalmente se realizan controles a lo largo del proceso también para garantizar que la producción se está realizando de forma correcta, corregir eventuales problemas lo antes posible y evitar tener que desestimar lotes al final del proceso.

Los objetivos de este trabajo son:

- ❖ Realizar el control de calidad de comprimidos de tres formulaciones distintas de tres principios activos para comprobar si cumplen con las exigencias de calidad. Se realizarán los ensayos de Disgregación, Friabilidad, Dureza. Uniformidad de Contenido y Uniformidad de Masa de 3 formulaciones distintas (A, B y C) y 3 principios Activos (Paracetamol, Atenolol y Ketoconazol) en cada una de las formulaciones.
- ❖ Comparar estos ensayos entre sí con el fin de comprobar qué formulación es la mejor

MATERIALES Y MÉTODOS

Para el estudio de control de calidad de comprimidos genéricos, se han realizado ensayos con diferentes formulaciones de los distintos principios activos Paracetamol, Atenolol y Ketoconazol. Estos ensayos están explicados a continuación:

1. Ensayo de Disgregación

El ensayo de disgregación está indicado para determinar si los comprimidos se disgregan en el tiempo prescrito (entre 5-15 min) en un medio ácido, simulando el pH del estómago humano. Además, este ensayo se debe realizar a 37°C aproximadamente, ya que se trata de la temperatura normal de las personas. Se considera que está completamente disgregado cuando ya no quedan restos del comprimido sobre la rejilla.

Para la realización del ensayo utilizamos un disgregador homologado (Imagen 1). Está compuesto por una cesta porta-tubos que consta de 6 tubos transparentes y abiertos por ambos extremos que serán donde se colocan los comprimidos, un disco que se coloca sobre el comprimido dentro del tubo, un vaso de precipitados de un litro, un sistema para mantener el líquido donde se disgregaron los comprimidos a temperatura constante durante el transcurso del ensayo y un movimiento de ascenso y descenso constante entre 29 y 32 ciclos por minuto.

Para realizar este ensayo utilizamos:

- Comprimidos de paracetamol (3 comprimidos de la formulación A, 3 comprimidos de la formulación B y 3 comprimidos de la formulación C)
- Comprimidos de Atenolol (comprimidos de la formulación A, 3 comprimidos de la formulación B y 3 comprimidos de la formulación C)

- Comprimidos de Ketoconazol (comprimidos de la formulación A y 3 comprimidos de la formulación B).

Todos los ensayos con los distintos comprimidos y formulaciones se realizan de igual forma: Se calienta a 37°C 1 litro de ácido a pH 1,2 y agua destilada, la cantidad suficiente para cubrir el vaso de precipitados que contiene el ácido y mantenerlo a 37°C mientras dure el ensayo. A continuación, se colocan 3 comprimidos en los tubos (1 comprimido en cada tubo) y se inicia el ensayo.



Imagen 1. Disgregador

2. Ensayo de Friabilidad

El ensayo de friabilidad está indicado para comprobar que tienen la suficiente resistencia como para garantizar que los comprimidos lleguen al usuario final con las mismas condiciones en las que fueron fabricados.

El aparato con el que se realiza este ensayo se llama friabilómetro y está compuesto por un tambor donde se colocan los comprimidos y un motor que hace rodar el tambor a 30 revoluciones por minuto.

Para realizar este ensayo se cogen 5 comprimidos de cada formulación y cada principio activo y se pesan los 5 comprimidos juntos. Una vez anotado el peso, se introducen en el tambor del friabilómetro y se pone en marcha. Debe estar a 30 rpm durante 10 minutos. A continuación, se vuelven a pesar los 5 comprimidos para observar la erosión que han sufrido y se anota el peso final.

En el caso de la formulación B de Atenolol, no se pudo realizar este ensayo por falta de comprimidos.

2. Ensayo de resistencia de los comprimidos a la rotura

Este ensayo está indicado para determinar la resistencia que tienen los comprimidos a la rotura, es decir, mide la fuerza necesaria para romper el comprimido mediante aplastamiento.

El aparato utilizado en este ensayo es un durómetro manual (Imagen 2) que consta de 2 mordazas colocadas frente a frente y un tornillo que se gira de forma manual y que hace subir una de las mordazas hacia arriba. El aparato mide en newtons

Para comprobar la dureza de los comprimidos, se coloca un comprimido entre las mordazas y a continuación se procede a girar el tornillo hasta que el comprimido se rompe. En el momento que se rompe el comprimido, se anota la

medida de presión a la que se ha roto. Para realizar este ensayo es necesario 3 comprimidos de cada formulación y principio activo.



Imagen 2 Durómetro

3. Ensayo de uniformidad de contenido

Este ensayo está indicado para valorar el contenido de principio activo que contiene cada comprimido de forma individual.

El aparato con el que se realiza este ensayo es un espectrofotómetro, donde se introducirá una alícuota de cada muestra y se medirá su absorbancia que posteriormente se mide en una recta de calibrado.

Para realizar este ensayo es necesario es necesario 3 comprimidos de cada formulación y principio activo. En el caso del paracetamol de la formulación 3, solo se utilizan 2; en el atenolol de la formulación 2, se utiliza 1 y en el ketoconazol de las formulaciones 1 y 2, se utilizan 2 comprimidos.

Para empezar este ensayo, en primer lugar, se machaca un comprimido con la ayuda del mortero y pistilo, se disuelven en 20 ml de Metanol mientras se agita a 700 revoluciones por minuto (rpm) durante 10 min, y a continuación se centrifuga durante 6 min a 6000 rpm. En el caso del paracetamol de las 3 formulaciones, se centrifuga dos veces. Este proceso se debe realizar igual para todos los comprimidos de las 3 formulaciones y principios activos.

Por otro lado, se realiza una recta de calibrado de cada principio activo. Para ello, primero se comprueba el contenido teórico en 250 ml de cada formulación y principio activo:

- Paracetamol
 - Formulación 1: 750 mg/250ml; (3 mg/ml)
 - Formulación 2: 750 mg/250ml (3 mg/ml)
 - Formulación 3: 1 g /250ml (4mg/ml)
- Atenolol
 - Formulación 1: 50mg/250ml (0.2 mg/ml)
 - Formulación 2: 50mg/250ml (0.2 mg/ml)
 - Formulación 3: 50 mg/250ml (0.2 mg/ml)
- Ketoconazol
 - Formulación 1: 200 mg/250ml (0.8 mg/ml)
 - Formulación 2: 200 mg /250ml (0.8 mg/ml)

Una vez tenemos estas disoluciones, realizamos diluciones a partir de esta al 10%, 25%, 50% y 75%, para poder formar la recta de calibrado.

A continuación, se mide cada una de las rectas de calibrado en el espectrofotómetro, en el caso del paracetamol, se mide a 243 nm, el Atenolol se mide a 224 nm y el Ketoconazol a 260nm. Se realiza una recta de calibrado para cada principio activo estudiado. Las medidas experimentales de los comprimidos se interpolan en las rectas para cada condición y compuesto.

5 Ensayo de uniformidad de masa

Este ensayo está indicado para determinar la masa de cada comprimido de manera individual, la masa media de los comprimidos de cada formulación y principio activo y comprobar que el peso individual no se desvía de la media más de lo permitido por la normativa.

Para realizar este ensayo, se han pesado todos los comprimidos de manera individual y se han utilizado las siguientes cantidades:

- Paracetamol
 - Formulación 1: 11 comprimidos
 - Formulación 2: 11 comprimidos
 - Formulación 3: 15 comprimidos
- Atenolol
 - Formulación 1: 11 comprimidos
 - Formulación 2: 4 comprimidos
 - Formulación 3: 15 comprimidos
- Ketoconazol
 - Formulación 1: 10 comprimidos
 - Formulación 2: 10 comprimidos

RESULTADOS

Una vez explicados los distintos ensayos realizados, procedemos a analizar los resultados expuestos a continuación.

1 Ensayo de Disgregación

A continuación, se muestran los resultados del ensayo de disgregación en las distintas formulaciones. Para que una formulación cumpla correctamente con el ensayo, el tiempo de disgregación no debe exceder los 30 minutos

1.1 Paracetamol

En la siguiente tabla están expuestos los resultados del ensayo de disgregación de los 3 tipos de formulaciones del principio activo de paracetamol.

	<i>Formulación 1</i>	<i>Formulación 2</i>	<i>Formulación 3</i>
Comprimido 1	12min	13.48min	9.38min
Comprimido 2	10.55min	14 min	10.4min
Comprimido 3	8.38min	14.3min	11.5min
Promedio (min)	10.31±1,8218	13.93min ± 0,4148	10.43min ± 1,0602

Tabla 1 Ensayo Disgregación Paracetamol

En vista a estos resultados se observa que las tres formulaciones tienen unos resultados correctos según la Farmacopea ya que ninguna excede del tiempo medio establecido. El tiempo máximo de disgregación es 15 minutos para comprimidos de liberación inmediata y 60 para los recubiertos, aunque estos límites deben reconsiderarse para cada principio activo en función de su biodisponibilidad y la velocidad deseada del efecto.

Las muestras de paracetamol presentan un tiempo de disgregación lento, pero están dentro de las especificaciones establecidas. No obstante, cabe destacar que se demuestra una evidente diferencia entre los dos medicamentos (P=0.034).

1.2 Atenolol

En esta tabla aparecen los resultados del atenolol.

	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3
Comprimido 1	3.2min	>30min	1.45min
Comprimido 2	4.1min	>30 min	2.13min
Comprimido 3	5.25min	>30min	2.2min
Tiempo medio	4.18min ±1,0275	>30min ± 0	1.93min ± 0,4142

Tabla 2 Ensayo disgregación Atenolol

En este caso, la formulación 1 y 3 se consideran correctas ya que el tiempo de cada comprimido individual se acerca a su respectivo tiempo medio, y aunque entre la formulación 3 y la formulación 1 duplica el tiempo, al ser tan rápida la disgregación no tendrá ninguna repercusión clínica relevante. En cuanto a la formulación 2 no se ha disgregado después de los 30 minutos (Imagen 3) por lo que se considera que podría suponer diferencias clínicas al compararlas con las otras formulaciones.



Imagen 3. Formulación 2 sin disgregar después de 30min

1.2 Ketoconazol

Finalmente, tenemos los resultados de ketoconazol.

	<i>Formulación 1</i>	<i>Formulación 2</i>
Comprimido 1	0.07seg	0.17seg
Comprimido 2	0.26 seg	0.4seg
Comprimido 3	1.08min	0.55 seg
Tiempo medio	0.47seg ± 0,5367	0.37seg ± 0,1913

Tabla 3 Ensayo Disgregación Ketoconazol

Estos resultados muestran que los comprimidos de ambas formulaciones tienen resultados heterogéneos, pero al no exceder los 30 min, se consideran que sí es un ensayo válido y no tendría ninguna repercusión clínica relevante.

2. Ensayo de Friabilidad

Para que las formulaciones sean válidas y cumplan con el ensayo, la pérdida de masa máxima que se considera aceptable es del 1%

2.1 Paracetamol

	<i>Formulación 1</i>	<i>Formulación 2</i>	<i>Formulación 3</i>
<i>Peso medio Antes</i>	4.31g	4.37g	6.55g
<i>Peso medio Después</i>	4.30g	4.36g	6.52g
<i>Pérdida</i>	0.23%	0.23%	0.46%

Tabla 4 Ensayo Friabilidad Paracetamol

Los resultados de las tres formulaciones son aceptables porque la pérdida no supera el 1% en ningún caso, así que se aceptan como correctos.

2.2 Atenolol

De la formulación 2 de atenolol, no hay comprimidos suficientes para realizar este ensayo

	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3
<i>Peso medio Antes</i>	0.98g	-	1.07g
<i>Peso medio Después</i>	0.98g	-	1.06g
Pérdida	0%	-	0.93%

Tabla 5 Ensayo Friabilidad Atenolol

Ambas formulaciones tienen un 0,93% de pérdida por lo que al no llegar al 1% se considera que el ensayo cumple con las especificaciones de la Farmacopea.

2.3 Ketoconazol

	Formulación 1	Formulación 2
<i>Peso medio Antes</i>	2.72g	3.07g
<i>Peso medio Después</i>	2.63g	3.02g
Pérdida	3.31%	1.63%

Tabla 6 Ensayo Friabilidad Ketoconazol

Ninguna de las dos formulaciones ha obtenido un resultado satisfactorio ya que ambas superan el límite establecido en la Farmacopea del 1% de pérdida como máximo.

3. Ensayo de resistencia de los comprimidos a la rotura: dureza

3.1 Paracetamol

	<i>Formulación 1</i>	<i>Formulación 2</i>	<i>Formulación 3</i>
Comprimido 1	20 daN	14 daN	18.5daN
Comprimido 2	18.5daN	17 daN	19 daN
Comprimido 3	18 daN	15 daN	19 daN
<i>Dureza Media</i>	18.83daN ± 1,0408	15.33daN ± 1,5275	18.83daN ± 0,2886

Tabla 7 Ensayo Rotura Paracetamol

Las formulaciones 1 y 3 se consideran correctas porque ambas tienen unos resultados homogéneos en cada uno de los comprimidos estudiados y la misma dureza media. La dureza de la formulación 2 es un poco superior a las otras dos formulaciones y quizá, este es el motivo por el que el proceso de disgregación era más lento que en las otras dos formulaciones

3.2 Atenolol

	<i>Formulación 1</i>	<i>Formulación 2</i>	<i>Formulación 3</i>
Comprimido 1	11 daN	11 daN	13 daN
Comprimido 2	12 daN	13.5 daN	13 daN
Comprimido 3	13 daN	13 daN	12 daN
<i>Dureza Media</i>	12 daN ± 1	12.5 daN ±1,3228	12.67 daN ±0,5773

Tabla 8 Ensayo Rotura Atenolol

Las tres formulaciones están correctas ya que los resultados son homogéneos, es decir, los 3 comprimidos de cada formulación tienen una dureza similar.

3.3 Ketoconazol

	<i>Formulación 1</i>	<i>Formulación 2</i>
Comprimido 1	10 daN	11 daN
Comprimido 2	10.5 daN	9.5 daN
Comprimido 3	9.5 daN	12.5 daN
<i>Dureza media</i>	10 daN ±0,5	11 daN ±1,5

Tabla 9 Ensayo Rotura Ketoconazol

Finalmente, en los ensayos de dureza tenemos el Ketoconazol. Las formulaciones tienen una dureza homogénea intragrupo e intergrupo.

4. Ensayo de uniformidad de contenido

La preparación cumple con el ensayo cuando el contenido individual de cada unidad está comprendido entre el 85-115% por ciento del contenido medio.

Validación del método analítico

Los resultados obtenidos en el proceso de validación de los métodos analíticos utilizados para la valoración de las muestras. Se detallan los ensayos de linealidad (r^2), precisión (CV% max) y exactitud (ER% max), y el límite de detección y cuantificación (LDD (mg/ml) y LDC (mg/ml)) en los pH empleados.

Parámetros de la validación	r ²	CV% max	ER% max	LDD (mg/ml)	LDC (mg/ml)
Paracetamol					
pH 1.2	0.999	0	2.91	0.02	0.06
pH 4.5	0.980	0	0.98	0.38	1.25
pH 6.8	0.999	1.85	2.87	0.08	0.26
Ketoconazol					
pH 1.2	0.999	7.47	7.24	0.04	0.12
pH 4.5	0.998	6.07	9.50	0.03	0.10
pH 6.8	0.999	4.03	9.30	0.03	0.10
Atenolol					
pH 1.2	0.999	2.20	9.91	0.01	0.03
pH 4.5	0.999	0.33	13.46	7E-05	2E-05
pH 6.8	0.999	1.01	8.18	0.01	0.04

Tabla 10. Ensayos de linealidad, reproducibilidad, exactitud y límites de detección y cuantificación de las curvas de calibración empleadas en la valoración de las muestras.

Todos los parámetros obtenidos están dentro de los límites de aceptación.

4.1 Paracetamol

CANTIDAD REAL PA	<i>Formulación 1</i>	<i>Formulación 2</i>	<i>Formulación 3</i>
Comprimido 1	1,0375 gramos	1,0498 gramos	1,0111 gramos
Comprimido 2	1,0053 gramos	1,0344 gramos	1,5570 gramos
Comprimido 3	0,9808 gramos	0,9808 gramos	

Tabla 11 Cantidad Real de PA de Paracetamol

Las formulaciones 1 y 2 están correctas ya que sus resultados son homogéneos y la cantidad de principio activo es la especificada en la formulación. Además los límites de este ensayo son 0.85 y 1.15 gramos, por lo que todas las formulaciones cumplen con el ensayo.

En cuanto a la formulación 3, el primer comprimido se encuentra dentro de lo permitido pero el segundo no. No cumple el ensayo de uniformidad de contenido.

4.2 Atenolol

El Atenolol Formulación 2 solo hay 1 comprimido disponible para realizar el ensayo.

CANTIDAD REAL PA	<i>Formulación 1</i>	<i>Formulación 2</i>	<i>Formulación 3</i>
Comprimido 1	50,4643 mg	48,2972 mg	49,5 mg
Comprimido 2	50,15479 mg		49,85 mg
Comprimido 3	51,0835 mg		49,525 mg

Tabla 12 Cantidad Real de PA de Atenolol

Las 3 formulaciones obtienen unos resultados satisfactorios porque sus valores son homogéneos y todos se encuentran dentro de las rectas patrón además la cantidad de principio activo que contiene cada uno de los comprimidos es la que debería ser.

Los límites establecidos para el Atenolol son entre 42.5 y 57.5 mg, por lo tanto las 3 formulaciones cumplen con el ensayo ya que se encuentran dentro de este rango

4.3. Ketoconazol

CANTIDAD REAL PA	<i>Formulación 1</i>	<i>Formulación 2</i>
Comprimido 1	201,4545 mg	200,7272 mg
Comprimido 2	201,4545 mg	200,7272 mg

Tabla 13 Cantidad Real de PA de Ketoconazol

Ambas formulaciones están correctas ya que sus resultados son iguales en los comprimidos de cada formulación y homogéneos y similares respecto a la otra formulación además de con la recta patrón, la cantidad de principio activo es la correcta ya que se encuentra dentro de los límites que son 170 y 230 mg.

5 Ensayo de uniformidad de masa

Para que sea correcto este ensayo, se pesan 20 unidades individualmente, se determina la masa media y como máximo 2 unidades se pueden desviarse de la masa media. Dependiendo del peso del comprimido, el porcentaje de desviación será distinto en uno. En este caso, al no tener tantas unidades, consideramos que ningún comprimido puede desviarse.

5.1 Paracetamol

	<i>Formulación 1</i>	<i>Formulación 2</i>	<i>Formulación 3</i>
Comprimido 1	0,84g	0,87g	1,31g
Comprimido 2	0,84g	0,85g	1,32g
Comprimido 3	0,85g	0,87g	1,31g
Comprimido 4	0,85g	0,86g	1,29g
Comprimido 5	0,84g	0,87g	1,31g
Comprimido 6	0,8751g	0,896g	1,29g
Comprimido 7	0,8651g	0,8823g	1,3g
Comprimido 8	0,8452g	0,8906g	1,3084g
Comprimido 9	0,8609g	0,8728g	1,3205g
Comprimido 10	0,8691g	0,872g	1,31g
Comprimido 11	0,8586g	0,8596g	-
Peso Medio	0,84g ± 0,0125	0,87g ± 0,0134	1,3068g ± 0,0106

Tabla 14 Ensayo Uniformidad de Masa Paracetamol

En el caso del paracetamol, el porcentaje de desviación es del 5%, por lo tanto, los límites son:

- Formulación 1: entre 0.798 y 0.882.
- Formulación 2: entre 0.826 y 0.913
- Formulación 3: entre 1.24 y 1.37

En las 3 formulaciones se observa que tienen unos valores homogéneos, además ningún comprimido se desvía de la media, por lo que se consideran correctos.

La diferencia de peso de la formulación 3 respecto a las otras dos es debido a que contiene mayor cantidad de excipientes.

5.2 Atenolol

	<i>Formulación 1</i>	<i>Formulación 2</i>	<i>Formulación 3</i>
Comprimido 1	0,19	0,243	0,21
Comprimido 2	0,19	0,2399	0,21
Comprimido 3	0,18	0,2441	0,22
Comprimido 4	0,19	0,237	0,22
Comprimido 5	0,2	-	0,21
Comprimido 6	0,2023	-	0,24
Comprimido 7	0,2038	-	0,24
Comprimido 8	0,2042	-	0,21
Comprimido 9	0,1998	-	0,21
Comprimido 10	0,2019	-	0,2106
Comprimido 11	0,2029	-	-
Peso Medio	0.19 ± 0,0079	0,243 ± 0,0032	0,2180 ± 0,0122

Tabla 15 Ensayo Uniformidad de Masa Atenolol

El porcentaje de desviación de los comprimidos de atenolol es de 7.5% por tanto, los límites de cada formulación son:

- Formulación 1: entre 0.175 y 0.204
- Formulación 2: entre 0.224 y 0.261
- Formulación 3: entre 0.201 y 0.240

Las tres formulaciones tienen los valores dentro de los rangos establecidos, por lo que cumplen con este ensayo

5.3 Ketoconazol

	<i>Formulación 1</i>	<i>Formulación 2</i>
Comprimido 1	0,54	0,61
Comprimido 2	0,54	0,61
Comprimido 3	0,53	0,61
Comprimido 4	0,54	0,6
Comprimido 5	0,54	0,62
Comprimido 6	0,5435	0,6096
Comprimido 7	0,54	0,6041
Comprimido 8	0,534	0,609
Comprimido 9	0,5392	0,5991
Comprimido 10	0,5323	0,6062
Comprimido 11	MEDIA	MEDIA
Peso Medio	0,54 ± 0,0042	0,61 ± 0,0059

Tabla 16 Ensayo Uniformidad de Masa Ketoconazol

En el caso del Ketoconazol, el porcentaje de desviación es del 5%, por lo tanto los límites son:

- Formulación 1: entre 0.513 y 0.567
- Formulación 2: entre 0.579 y 0.640

Al igual que la formulación anterior, los resultados son similares y sus valores homogéneos, además los valores de cada comprimido se encuentran dentro de los límites establecidos, por lo que cumplen el ensayo.

RESUMEN RESULTADOS.

¿Qué formulaciones han pasado los controles de calidad?

Los resultados obtenidos en este trabajo permiten concluir que

1 Ensayo de Disgregación

	FORMULACIÓN	FORMULACIÓN	FORMULACIÓN
	1	2	3
PARACETAMOL	SI	SI	SI
ATENOLOL	SI	NO	SI
KETOCONAZOL	SI	SI	-

Tabla 17. Resumen Resultados Ensayo Disgregación

En cuanto al proceso de disgregación, las formulaciones de paracetamol y Ketoconazol cumplen con los estándares establecidos pero las formulaciones muestran diferencias significativas según la marca comercial utilizada. En el caso del Atenolol la formulación 2 no se disgrega adecuadamente ya que supera los límites de aceptación permitidos. Estos resultados indican que se debe reformular estos comprimidos incrementando la cantidad de aglutinante o disminuyendo la cantidad de disgregante.

2. Ensayo de Friabilidad

	FORMULACIÓN 1	FORMULACIÓN 2	FORMULACIÓN 3
PARACETAMOL	SI	SI	SI
ATENOLOL	SI	-	SI
KETOCONAZOL	NO	NO	-

Tabla 18. Resumen Resultados Ensayo Friabilidad

Todas las formulaciones de Atenolol y paracetamol presentan una erosionabilidad pequeña (<5%) y cumplen con los requisitos de la USP, pero no las formulaciones de Ketoconazol.

3. Ensayo de resistencia de los comprimidos a la rotura

	FORMULACIÓN 1	FORMULACIÓN 2	FORMULACIÓN 3
PARACETAMOL	SI	SI	SI
ATENOLOL	SI	SI	SI
KETOCONAZOL	SI	SI	-

Tabla 19. Resumen Resultados Ensayo Dureza

Los valores obtenidos en los ensayos de dureza están dentro de los valores de aceptación para todas las formulaciones y no existen diferencias significativas entre ellas.

4. Ensayo de uniformidad de contenido

	FORMULACIÓN 1	FORMULACIÓN 2	FORMULACIÓN 3
PARACETAMOL	SI	SI	SI
ATENOLOL	SI	SI	SI
KETOCONAZOL	SI	SI	-

Tabla 20. Resumen Resultados Ensayo Uniformidad de contenido

Los ensayos de uniformidad de contenido son satisfactorios en todas las condiciones ensayadas

5 Ensayo de uniformidad de masa

	FORMULACIÓN 1	FORMULACIÓN 2	FORMULACIÓN 3
PARACETAMOL	SI	SI	SI
ATENOLOL	SI	SI	SI
KETOCONAZOL	SI	SI	-

Tabla 21. Resumen Resultados Ensayo Uniformidad de masa

Los comprimidos cumplen con los límites de calidad especificados en la USP, puesto que no se desvían de la masa media en un porcentaje superior al 5% para paracetamol, 7.5% para Ketoconazol y 10% para Atenolol.



CONCLUSIONES

Una vez realizados los ensayos correspondientes, se observa que se cumplen los objetivos establecidos ya que:

- Se han realizado y evaluado 5 ensayos de control de calidad para cada una de las formulaciones y principio activo:
 - Disgregación
 - Friabilidad
 - Dureza
 - Uniformidad de Contenido
 - Uniformidad de Masa
- La comparación de las formulaciones ha permitido determinar que:
 - ❖ Cualquiera de las 3 formulaciones de paracetamol es adecuada porque todas cumplen con todos los ensayos de calidad
 - ❖ Respecto a las formulaciones de Atenolol, las formulaciones 1 y 3 están correctamente formuladas y elaboradas ya que cumplen los estándares de calidad. En el caso de la formulación 2 se deben realizar cambios para cumplir los objetivos de calidad
 - ❖ Ninguna de las formulaciones ensayadas de Ketoconazol ha pasado todos los controles de calidad exigidos. Las formulaciones 1 y 2 no han superado el control de friabilidad por lo que se deberían reformular incorporando más aglutinante en la fórmula, cambiando de diluyente o aplicando más presión en el proceso de compresión

BIBLIOGRAFIA

Vila Jato J.L., Tecnología Farmacéutica Volumen II: Formas Farmacéuticas. Madrid, España: Síntesis. 2001

Baños Díez, Josep Eladi. Principios de Farmacología Clínica: Bases Científicas de la Utilización de Medicamentos. Barcelona, España: Masson, D.L.; 2002.

Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado, nº 178, (27-07-2006).

Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Real Farmacopea Española. 5º Edición. España; 2015.

Farmaindustria. Memoria Anual Farmaindustria 2018. España, 2018

García Arieta A., Hernández García C., Avendaño Solá C. Regulación de los medicamentos genéricos: evidencias y mitos. Inf Ter Sist Nac Salud 2010; 34: 71-82.

Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. Boletín Oficial del Estado, nº 267, (7-11-2007).

Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Guía de Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea: Medicamentos de uso humano y uso veterinario. España, 2010.

Rey, M^aE., Bioequivalencia, biodisponibilidad y EFG. Algunas consideraciones. Farmacia Hospitalaria. 2001; 15 (10): 88-93

Medicamentos Genéricos, mejoras tu, mejoramos todos y todas. Madrid.

Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Disponible en:

<https://www.mscbs.gob.es/campanas/campanas10/medicamentosGenericosEFG/preguntas-frecuentes.html>

RD 175/2001 REAL DECRETO 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales. Boletín Oficial del Estado. nº 65 (16-03-2001)

REAL ACADEMIA ESPAÑOLA: *Diccionario de la lengua española*, 23.^a ed., [versión 23.3 en línea]. <<https://dle.rae.es>> [06/11/2019].

Colaboradores de Wikipedia. *Administración de Alimentos y Medicamentos* [en línea]. Wikipedia, La enciclopedia libre, 2019 [fecha de consulta: 7 de noviembre del 2019]. Disponible en

https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Administraci%C3%B3n_de_Alimentos_y_Medicamentos&oldid=121066724

Colaboradores de Wikipedia. *Agencia Europea de Medicamentos* [en línea].
Wikipedia, La enciclopedia libre, 2019 [fecha de consulta: 6 de noviembre del
2019]. Disponible en
[https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Agencia_Europea_de_Medicamentos
&oldid=118692271](https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Agencia_Europea_de_Medicamentos&oldid=118692271).

¿Qué es la ICH (International Conference on Harmonisation)? [Sede Web]
Madrid: MPcontrol; 2016 [Fecha de consulta: 6 de noviembre del 2019].
Disponible en: [http://www.mpcontrol.es/index.php/2016/10/17/que-es-la-ich-
definicion/](http://www.mpcontrol.es/index.php/2016/10/17/que-es-la-ich-definicion/)

¿Qué son las normas ISO y cuál es su finalidad? [Sede Web] Madrid:
ISOTools; 2015 [Fecha de consulta: 6 de noviembre del 2019]. Disponible en:
[https://www.isotools.org/2015/03/19/que-son-las-normas-iso-y-cual-es-su-
finalidad/](https://www.isotools.org/2015/03/19/que-son-las-normas-iso-y-cual-es-su-finalidad/)

Entidad Nacional de Acreditacion (ENAC). Buenas prácticas de laboratorio
(BPL) [base de datos en Internet] Madrid.[Fecha de consulta: 6 de noviembre
del 2019]. Disponible en: [https://www.enac.es/que-hacemos/otros-
servicios/buenas-practicas-de-laboratorio-bpl-](https://www.enac.es/que-hacemos/otros-servicios/buenas-practicas-de-laboratorio-bpl-)

Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Normas de Buena Practica
Clínica. España, 1997. Disponible en:
[https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC_octubre-
2008.pdf](https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC_octubre-2008.pdf)