

E-ISSN 2340-9894 · EDITA: FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

Ars Pharmaceutica

Vol. 62(2) · Abril-Junio 2021



E-ISSN 2340-9894

Ars Pharmaceutica es una revista científica de carácter multidisciplinar, en el ámbito de las Ciencias Farmacéuticas en su sentido más amplio, con especial énfasis en la Tecnología y Química Farmacéutica, Farmacología, y Atención Farmacéutica. Ha sido pionera en España en estas disciplinas, editada por la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada desde 1960 de manera ininterrumpida. Durante este tiempo se ha ido adaptando a la evolución de la mayoría de las revistas científicas, en la que se ha pasado de su publicación en papel a convertirla en una revista electrónica de libre acceso. Esto ha supuesto una mayor accesibilidad de investigadores de todos los países a la publicación, lo que se ha podido comprobar por el número de visitas recibidas en la web y un interés por publicar sus trabajos en ella. El hecho de aceptar trabajos en español o inglés indistintamente, también ha contribuido a aumentar el número de originales recibidos en la última década.

Actualmente se encuentra indexada en las siguientes bases de datos/directorios/repertorios: EMERGING SOURCE CITATION INDEX (ESCI), EBSCO, EMBASE, DIALNET, DOAJ, GOOGLE ACADEMICO, LATININDEX, REDIB, SCIELO, SCOPUS IBECS, MIAR y es nuestra intención aumentar su presencia en otras bases.

Se han establecido de forma clara las distintas categorías de trabajos que se pueden publicar. Para agilizar el envío de originales a través de la web se ha desarrollado un sistema electrónico de envío. Se han habilitado recursos humanos y económicos, que nos permiten ofrecer la revista en formato electrónico y de forma gratuita a todos los científicos y profesionales interesados.

Esta revista es el órgano de expresión de la “Cátedra Maria José Faus Dader de Atención Farmaceutica”, desde 2012.

En el año 2020 se le ha renovado el sello de calidad editorial otorgado por la FECYT, por un periodo de tres años. Por ello desde aquí invitamos a todos los autores a enviar sus aportaciones a las distintas secciones de la revista.

Los informes proporcionados por SCImago Journal & Country Rank en 2019, colocan a nuestra revista en el campo de las ciencias farmacéuticas con un índice H de 19 y un SJR de 0,121.

La revista se alinea con la Open Access Journal y los artículos que se publican lo hacen según los términos de la licencia Creative Commons 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) desde 2018. Ars Pharmaceutica no cobra tasas por el envío de trabajos, ni por la publicación de sus artículos.

Es deseo de este Comité Editorial y del Equipo Decanal de la Facultad de Farmacia de seguir avanzando en el decidido empeño de conseguir la entrada en el ISI, para ello queremos seguir contando con el apoyo de investigadores y profesionales de las Ciencias farmacéuticas y la ayuda desinteresada de cuantos revisores integran el cuadro de experto de esta revista en sus distintas áreas.

Contacto de la Redacción

Editorial Office Contact Info

Ars Pharmaceutica.

Facultad de Farmacia.

Universidad de Granada.

Campus de Cartuja s/n.

18071 -Granada. España

email: ars@ugr.es

Edita

Scientific Editor

Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada

Publica

Publisher

Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada

Campus de Cartuja, s.n.

18071 - GranadaEspaña | Spain

Editada bajo licencia CC 4.0 BY-NC-SA.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Toda la información sobre la revista en
More info about the journal available on

<http://revistaseug.ugr.es/index.php/ars>

Equipo Editorial

Director

Dr. Fernando Martínez-Martínez, Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Granada, España

Directora Ejecutiva

Dra. María José Faus, Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Granada, España

Editora

Dra. María Dolores Ruiz-López, Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Granada, España

Coordinadores de área

Atención Farmacéutica

Dr. José Pedro García Corpas, Cátedra Atención Farmacéutica, Univ. de Granada, España

Farmacia Clínica

Dr. Miguel Ángel Calleja, Farmacia Hospitalaria. Hospital Virgen de las Nieves. Granada, España

Química Farmacéutica

Dr. Joaquín María Campos Rosa, Química Farmacéutica y Orgánica Univ. Granada, España

Nutrición/salud

Dra. Reyes Artacho. Nutrición y Bromatología. Universidad de Granada. Granada. España

Radiofarmacia

Dr Antonio Matilla, Química Inorgánica, Radiofarmacia. Univ. de Granada, Granada, España

Tecnología Farmacéutica

Dra. Beatriz Clares Naveros, Tecnología Farmaceutica. Univ. de Granada, España

Nutrición Clínica

Dra. Carmina Wanden-Berghe, Hospital General de Alicante, España

Consejo de Redacción

Dr. Antonio Pérez de la Cruz, Nutrición Clínica. Hosp. Virgen de las Nieves, España

Dr. Antonio Rabasco, F y Tecnología Farmacéutica. Univ. de Sevilla, España

Dr. Bartolomé Quintero, Físicoquímica. Univ. de Granada. Granada, España

Dr. Daniel Sabater, Pharmacy Practice. Univ. Tecnología de Sydney, Australia

Dr. Eduardo Luis Mariño, Unidad Farmacia Clínica. Univ. de Barcelona, España

Dr. Fernando Fernández-Llimós, Farmacia Social. Univ. de Lisboa, Portugal

Dr. Javier Sanz, Salud Pública e Historia de la Ciencia. Univ. Miguel Hernández. Elche, España

Dr. Jesús Culebras, Real Academia de Medicina y Cirugía Valladolid. Univ. de León, España

Dr. Jorge Veiga de Cabo, Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Inst. de Salud Carlos III. Madrid, España

Dr. José Luis Quiles, Fisiología, Univ. de Granada. Granada, España

Dra. Lucrecia Moreno, Farmacología. Univ. CEU Cardenal Herrera. Valencia, España

Dra. María del Carmen Ramírez Tortosa, Bioquímica y Biología molecular. Universidad de Granada, España

Dr. Shalom Isaac Benrimoj, Pharmacy Practice. Universidad Tecnología Sydney, Australia

Dr. Tomas de Haro, Análisis Clínico. Hosp. Clínico San Cecilio. Granada, España

Sumario Contents

Artículos Originales / Original Articles

- 118 M ZAKOUR KHADARI, KHALED M. ALAKHALI, MOGANA RAJAGOPAL, AHSAN BAIG, OSAMA HELWEH
Attitude towards professional practice among community pharmacists' in Kuala Lumpur, Malaysia
Actitud hacia la práctica profesional entre los farmacéuticos comunitarios en Kuala Lumpur, Malasia
- 131 MARIANA RAMÍREZ-TELLES, JUAN JOSÉ MORA-ROMÁN, MILENA FALLAS-CARTÍN
Registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos en América Latina
Marketing authorization of biologic and biotechnological products in Latin America
- 144 MOUNIKA CHIDURALA, RAVEENDRA REDDY J
Design and Characterization of Combinational Domperidone-Famotidine Floating Drug Delivery System
- *In vitro* and *In vivo* studies
Diseño y caracterización del sistema de administración flotante de fármacos de domperidona-famotidina combinatoria. Estudios in vitro e in vivo
- 163 MARÍA FERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ, FERNANDO MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, DEBBIE IÑIGUEZ-PINEDA, MYRIAM MORALES-FLORES, MARÍA DOLORES CABEZAS-LÓPEZ, JOSÉ PEDRO GARCÍA-CORPAS
Farmacias comunitarias de Ecuador y España. Aspectos legales
Ecuador and Spain community pharmacies. Legal aspects
- 175 LEOBEL FAJARDO-CEDEÑO
Evaluación de desinfectantes para uso en el entorno farmacéutico
Evaluation of disinfectants for use in the pharmaceutical environment
- 182 GEETIKA MEHTA, MONIKA SACHDEVA, RASHMI TRIPATHI
Prevalencia de anemia en niños de la población rural del estado norteño de la India
Prevalence of Anemia in Children of Rural Population of Northern State of India

- 190 OSWALDO CASTAÑEDA HERNÁNDE, ISIDORO CARABALLO RODRÍGUEZ, MARÍA JOSEFA BERNAD BERNAD, LUZ MARÍA MELGOZA CONTRERAS
Diseño de estudios Gauge R&R cruzado y anidado para la validación de los modelos matemáticos de Heckel y Ryshkewitch-Duckworth
Design of crossed and nested Gauge R&R studies for the validation of the Heckel and Ryshkewitch-Duckworth mathematical models

Artículos revisión / Review Articles

- 203 CRISTINA BOHÓRQUEZ-MORENO, MARCO MANOTAS-CASTELLAR, ANDRÉS RÍOS-PATERNINA, LADINI HERNÁNDEZ -BELLO
Errores de medicación en pacientes hospitalizados: una revisión sistemática
Medication errors in hospitalized patients: a systematic review

doi: 10.30827/ars.v62i2.15896

Artículos originales

Attitude towards professional practice among community pharmacists' in Kuala Lumpur, Malaysia

Actitud hacia la práctica profesional entre los farmacéuticos comunitarios en Kuala Lumpur, Malasia

M Zakour Khadari¹  0000-0002-5150-9400

Khaled M. Alakhali^{*1,2,3}  0000-0002-1729-6544

Mogana Rajagopal¹  0000-0002-5664-9293

Ahsan Baig¹  0000-0001-8316-7735

Osama Helweh¹  0000-0002-0277-4216

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Department of Clinical Pharmacy, UCSI University, Kuala Lumpur, Malaysia.

²Thamar University College of Medicine and Health Sciences, Republic of Yemen

³Taiz University College of Medicine and Health Sciences, Republic of Yemen

Correspondence

* Dr. Khaled Mohammed Al-Akhali

khaled@ucsiuniversity.edu.my

alakhalikhaled@gmail.com

khaled_akhali@yahoo.com

Received: 09.09.2020

Accepted: 22.10.2020

Published: 22.03.2021

Funding

This work is supported by UCSI University, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kuala Lumpur Malaysia

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement

This work is supported by UCSI University, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kuala Lumpur Malaysia

Abstract

Objectives: This study was directed to evaluate community pharmacists' attitudes towards professional practice and determine their observed competence in various pharmaceutical activities.

Methods: A cross-sectional study conducted in the city of Kuala Lumpur. The questionnaire contained 40 questions splitted into six sections that addressed several aspects of practice and demographic information. The study was involved in 223 licensed pharmacists who work in community pharmacies. Data were analyzed by using SPSS. Chi-square and Pearson's correlation tests were used for statistical significance for dichotomous data.

Key findings: Among the 233 respondents in managerial activities, 194 (87%) achieved the score good, and 5 (2.2%) had the score poor. In dispensing activities, 199 (89.2%) achieved the score good, and 5 (2.2%) had the score poor. In pharmaceutical care activities, 209 (93.7%) got the score good, and 4 (1.8%) got the score poor. In inter/intra professional activities, 108 (48.4%) got the score good, and 10 (4.5%) got the score poor. In public health activities, 153 (68.6%) got the score good, and 6 (2.7%) got the score poor whereas in the maintenance of competency activities, 160 (71.7%) got the score good, and 3 (1.3%) got the score poor.

Conclusions: The highest of participants got a good attitude was 93.7% for pharmaceutical care activities while the highest of participants got poor attitude was 4.5% for inter/intra professional activities. The majority of the participants are accepting the activities to maintain competence.

Keywords: Community, Pharmacists, Attitude, Services, Malaysia

Resumen

Objetivos: Este estudio se dirigió a evaluar las actitudes de los farmacéuticos comunitarios hacia la práctica profesional y determinar su competencia observada en diversas actividades farmacéuticas.

Métodos: estudio transversal realizado en la ciudad de Kuala Lumpur. El cuestionario contenía 40 preguntas divididas en seis secciones que abordaban varios aspectos de la práctica y la información demográfica. En el estudio participaron 223 farmacéuticos con licencia que trabajan en farmacias comunitarias. Los datos se analizaron utilizando SPSS. Se utilizaron pruebas de correlación de Chi-cuadrado y Pearson para determinar la significación estadística de los datos dicotómicos.

Hallazgos clave: Entre los 233 encuestados en actividades de gestión, 194 (87%) obtuvieron una puntuación buena y 5 (2,2%) obtuvieron una puntuación mala. En las actividades de dispensación, 199 (89,2%) obtuvieron la puntuación buena y 5 (2,2%) obtuvieron la puntuación mala. En las actividades de atención farmacéutica, 209 (93,7%) obtuvieron una buena puntuación y 4 (1,8%) obtuvieron una mala puntuación. En actividades inter / intraprofesionales, 108 (48,4%) puntuaron bien y 10 (4,5%) puntuaron mal. En las actividades de salud pública, 153 (68,6%) obtuvieron la puntuación buena y 6 (2,7%) obtuvieron la puntuación mala, mientras que en las actividades de mantenimiento de competencias, 160 (71,7%) obtuvieron la puntuación buena y 3 (1,3%) obtuvieron el puntaje pobre.

Conclusiones: La mayor parte de los participantes obtuvo una buena actitud fue del 93,7% para las actividades de atención farmacéutica mientras que la mayor de los participantes obtuvo una mala actitud fue del 4,5% para las actividades inter / intraprofesionales. La mayoría de los participantes aceptan las actividades para mantener la competencia.

Palabras clave: comunidad, farmacéuticos, actitud, servicios, Malasia.

Introduction

It has been suggested that the medical consultation at the primary level of healthcare has been increased tremendously in the past few decades due to two main reasons: firstly, the increased world population, and secondly the increased public awareness⁽¹⁾. Pharmacists are in the frontline of contact to the public and probably the most accessible primary healthcare providers. Therefore, it is expected the community pharmacists to experience the same public attention⁽²⁾. Community pharmacists play a crucial role in providing evidence-based care and suitable medication-related services, either as prescribed medicine services or when they provide legal over the counter drugs or supplements⁽³⁾, in agreement with the guidelines of Good Pharmacy Practice (GPP) by World Health Organization (WHO), and GPP by International Pharmaceutical Federation (FIP) for both hospital and community pharmacy practice to ensure the quality of the professional service. The ultimate aim of GPP guidelines has been an improved standard and a worldwide affordable and quality pharmaceutical care^(4,5). Although the standards are globally valid, in the national level the guidelines are meant to improve the public health, medicines and medical devices supply, the patient's education and self-care, as well as the prescription of medicines⁽⁶⁾.

The role of pharmacists in promoting public health has been investigated by some Malaysian researchers, with a focus on the attitude of community pharmacists in Penang state⁽⁷⁾ and else, a knowledge, attitude and practice (KAP) study from the same state among the Penang's General Hospital pharmacists⁽⁸⁾. The respondents of another survey in Sabah state were consumers of pharmacy services, who responded the questions about pharmacy dispensing service charges⁽⁹⁾. Lack of publications on the attitudes of community pharmacists about their professional practice in Kuala Lumpur, as the capital city of Malaysia, prompted us to investigate this matter. We believe shedding light on this matter will create an opportunity to identify the areas of improvement, for sake of public health concerns.

Methodology

In this survey, a questionnaire, consisting of 40 questions was used among community pharmacists who had been selected randomly in Kuala Lumpur, the capital city that hosts around 1.8 million population⁽¹⁰⁾.

The six sections of the questionnaire address different areas of community pharmacy practice, including dispensing, managerial, pharmaceutical care, public health, and the maintenance of competence activities, as well as interprofessional relationships. To assess the attitudes of pharmacists towards each area, a Likert scale of 1 to 5 was deployed, where 1 reflected the lowest and 5 reflected the highest level of importance.

The components of demographic section included the participants' age, gender, the duration of working experience and the level of education.

The questionnaire, which is adapted from previous studies^(7,12,18) was initially evaluated by face and content validity tests and reliability test with a Cronbach's alpha value of 0.93. The internal consistency was assessed in a pilot test of 15 participants, that were excluded from final analysis. The estimated time of filling in the questionnaire was 15 minutes. The data collection period was between September 2019 and January 2020. The community pharmacies were selected, based on convenience approach and the questionnaire was handed in to the community pharmacists by researcher. We used the Rao-soft online calculator (<http://www.rao-soft.com/sample-size.html>) to calculate the required sample size, knowing that 526 community pharmacists work in Kuala Lumpur⁽¹¹⁾. The minimum number of participants for the confidence level of 95% with 5% margin of error and 50% recruitment rate was 223.

All the registered community pharmacists who were present at the workplace, when we drop by the pharmacy and agreed to participate, were included in this study. The exclusion criteria included the provisionally registered pharmacists, pharmacists on obligatory service, those whose workplace was located outside Kuala Lumpur, and unregistered pharmacists.

For statistical analysis, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 24 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) was used. Descriptive analysis was deployed to calculate the frequencies and percentages. The means and standard deviations were calculated where numeric data were normally distributed and medians and IQR were generated, accordingly. The correlation between assumed independent variables and the attitudes of the community pharmacists was investigated by Pearson's Correlation tests. For categorical variables, Chi-square Goodness-of-fit determined the significance, where P-value was below 0.05. To determine the cut-off points of scorings, Bloom's cut-off point method was used. The scores obtained from all 6 sections of the questionnaire between 80% and 100% were categorized as good, between 60% and 79% as moderate, and below 60% as low⁽⁷⁾.

The minimum allocated score for each question was 1, and the maximum could be 5. As such, the score for the managerial section with 9 questions could vary between 9 and 45. According to Bloom's cut-off point approach, the scores over 35 could be considered as good, below 28 as poor, and in between the 2 values as moderate. In the same way, the dispensing activities section includes ten questions, which make the least possible score is ten, and the maximum score is fifty. The same method was applied to all other sections, too.

The study has received the ethics initial approval: NMRR-19-1795-49313 (IIR), Reference: KKM/NIHSEC/P19-1697(8), on 14-August-2019.

RESULTS

The majority of respondents were female (57% of the 223 community pharmacists). The youngest age category (20 to 30 years) included 66 participants (29.6%), followed by 74 participants (33.2%) in the category of 31 to 40, 59 participants (26.5%) in 41 to 50 years category, and 24 participants (10.8%) in 51 to 60 years category. Bachelor's in pharmacy was the most frequent level of education among the participants (90.6%). Twenty participants were master's holders and one with PhD. Regarding the working experience as a pharmacist, almost 70% were placed in the category of 1 to 14 years, and the rest in 15 years and more. The demographic data of the participants are summarized in Table 1.

Table 1. Demographic description of the study participants (N = 223)

Variables	No. of Participants	%	P Value
Gender			0.038*
Male	96	43	
Female	127	57	
Age in Years			<.001*
20-30	66	29.6	
31-40	74	33.2	
41-50	59	26.5	
51-60	24	10.8	
Level of Pharmacist Education			<.001*
Bachelor's degree	202	90.6	
Master's degree	20	9	
PhD Degree	1	0.4	

Variables	No. of Participants	%	P Value
Professional Experience			<.001*
1-7	89	39.9	
8-14	80	35.9	
15-21	33	14.8	
22-28	15	6.7	
29-35	6	2.7	

Managerial Activities

This part of the questionnaire that focused on the appropriate storage condition, consisted of 9 questions of which 8 were scored with a median of 4 that could be interpreted as high importance. The median of the remaining question was scored 5, very high importance. The findings are illustrated in Table 2.

Table 2. Numbers and percentages of participants attitude towards managerial activities

Managerial Activities	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	5 (%)	Median
1. Ensure pharmacy is well equipped with medicines.	0 (0)	0 (0)	5 (2.2)	109 (48.9)	109 (48.9)	4
2. Ensure that medicines are of standard quality.	0 (0)	0 (0)	21 (9.4)	131 (58.7)	71 (31.8)	4
3. Ensure appropriate storage conditions for medicines.	0 (0)	0 (0)	5 (2.2)	93 (41.7)	125 (56.1)	5
4. Ensure that the environment within the pharmacy reflects a professional setting both in terms of staff and facilities.	0 (0)	2 (0.9)	12 (5.4)	136 (61.0)	73 (32.7)	4
5. Ensuring that the pharmacy has a private area where the pharmacist can have a confidential conversation with the patient.	1 (0.4)	10 (4.5)	33 (14.8)	150 (67.3)	29 (13.0)	4
6. Ensure that the pharmacy makes a good profit.	0 (0)	2 (0.9)	17 (7.6)	154 (69.1)	50 (22.4)	4
7. Ensure in pharmacy practice the inventory is to maintain the minimum amount of necessary inventory to control drug costs and to have a sufficient supply of products for good customer service.	1 (0.4)	3 (1.3)	18 (8.1)	145 (65.0)	56 (25.1)	4
8. Ensure in pharmacy practice the appropriate management of financial resources requires an accurate, reliable and efficient system for recording and reporting financial transactions.	0 (0)	1 (0.4)	9 (4.0)	113 (50.7)	100 (44.8)	4
9. Ensure human resource is the most important aspects of pharmacy practice and it's aimed at hiring a competitive and committed staff to meet the needs of the consumers.	0 (0)	0 (0)	15 (6.7)	117 (52.5)	91 (40.8)	4

1= Very low importance; 2= Low importance; 3= Moderate importance; 4= High importance; 5= Very high importance

Dispensing Activities

This part of the questionnaire that focused on the appropriate practice of individualized dispensing (e.g. the active intervention of the pharmacist in case of drug interactions or contraindications which obtained the highest score), consisted of 10 questions. The median score for 5 questions was 5 (very high importance), where the other 5 were scored 4 (high importance). The findings of this section are summarized in table 3.

Table 3. Numbers and percentages of participants attitude towards dispensing activities

Dispensing Activities		1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	5 (%)	Median
1.	Dispense prescription medications only against a prescription.	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	101 (45.3)	121 (54.3)	5
2.	Assess whether a prescription is legally valid.	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	102 (45.7)	120 (53.8)	5
3.	Assess the pharmaceutical and pharmacological aspects of the prescription.	0 (0)	1 (0.4)	27 (12.1)	117 (52.5)	78 (35.0)	4
4.	Assess the appropriateness of medication for individual prescription e.g. checking for contraindication, interactions etc.	0 (0)	0 (0)	5 (2.2)	92 (41.3)	126 (56.5)	5
5.	Assess that the medication is most economically available for the patient.	3 (1.3)	15 (6.7)	72 (32.3)	117 (52.5)	16 (7.2)	4
6.	Double checking the prescription before dispensing.	0 (0)	0 (0)	5 (2.2)	95 (42.6)	123 (55.2)	5
7.	Providing the patient with information regarding the medication.	0 (0)	0 (0)	8 (3.6)	91 (40.8)	124 (55.6)	5
8.	Explain that the patient how to take the medication and for how long.	0 (0)	0 (0)	5 (2.2)	117 (52.5)	101 (45.3)	4
9.	Explain the possible side effects to the patients.	0 (0)	1 (0.4)	6 (2.7)	127 (57)	89 (39.9)	4
10.	Ensure that the patient has understood the information provided.	0 (0)	1 (0.4)	8 (3.6)	147 (65.9)	67 (30.0)	4

1= Very low importance; 2= Low importance; 3= Moderate importance; 4= High importance; 5= Very high importance

Pharmaceutical Care Activities

This part of the questionnaire consisted of 11 questions, of which 9 obtained the median score of 4 (high importance) and the rest were scored 5 (very high importance). Table 4 shows the details of the findings of this section.

Table 4. Numbers and percentages of participants attitude towards pharmaceutical care activities

Pharmaceutical Care Activities		1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	5 (%)	Median
1.	Assess patients' health related problem and medication requirements.	0 (0)	0 (0)	7 (3.1)	118 (52.9)	98 (43.9)	4
2.	Keep records about the patients' medical condition(s), medication and progress.	0 (0)	0 (0)	10 (4.5)	140 (62.8)	73 (32.7)	4
3.	Be actively involved in the selection of the most appropriate medication for the patient.	0 (0)	1 (0.4)	9 (4.0)	108 (48.4)	105 (47.1)	4

Pharmaceutical Care Activities		1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	5 (%)	Median
4.	Explain to patients' what he/she should expect from their medication.	0 (0)	0 (0)	35 (15.7)	149 (66.8)	39 (17.5)	4
5.	Monitor patients' progress after dispensing the medicine.	0 (0)	0 (0)	11 (4.9)	112 (50.2)	100 (44.8)	4
6.	Attempt to identify any drug related problem that patients may be experiencing.	0 (0)	0 (0)	5 (2.2)	75 (33.6)	143 (64.1)	5
7.	Plan and implement a strategy to resolve any drug related problems.	0 (0)	0 (0)	6 (2.7)	131 (58.7)	86 (38.6)	4
8.	Have a procedure in place to evaluate the progress and outcomes of treatment.	0 (0)	0 (0)	11 (4.9)	125 (56.1)	87 (39.0)	4
9.	Communicate the patient's progress on their drug therapy to their doctor.	0 (0)	0 (0)	10 (4.5)	128 (57.4)	85 (38.1)	4
10.	Refer the patient to the doctor when necessary.	0 (0)	0 (0)	7 (3.1)	74 (33.2)	142 (63.7)	5
11.	Record all professional activities in a manner that allows access to comprehensive information.	0 (0)	0 (0)	18 (8.1)	150 (67.3)	55 (24.7)	4

1= Strongly disagree; 2= Disagree; 3= Neither agree nor disagree; 4= Agree; 5= Strongly agree

Inter/Intra Professional Activities

This part of the questionnaire consisted of 3 questions. The overall median is 4, where 23 respondents chose low importance, as Table 5 shows.

Table 5. Numbers and percentages of participants attitude towards inter/intra professional activities.

Inter/Intra Professional Activities		1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	5 (%)	Median
1.	Establish a professional relationship with doctors to enable participation in therapeutic management for patient.	0 (0)	5 (2.2)	6 (2.7)	101 (45.3)	111 (49.8)	4
2.	Consult with other pharmacists about specific patient problems.	0 (0)	8 (3.6)	16 (7.2)	146 (65.5)	53 (23.8)	4
3.	Establish communication with other health care professional to refer patients with social problems.	0 (0)	10 (4.5)	13 (5.8)	154 (69.1)	46 (20.6)	4

1= Very low importance; 2= Low importance; 3= Moderate importance; 4= High importance; 5= Very high importance

Public Health Activities

This part of the questionnaire consisted of 4 questions. Two questions were scored with the median of 4 (high importance) and the other two were scored 5 (very high importance). The details of the findings can be seen in Table 6. One participant scored one for the option about engaging in health promotion activities.

Table 6. Numbers and percentages of participants attitude towards public health activities

Public Health Activities		1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	5 (%)	Median
1.	Be active in providing general health information to patients.	0 (0)	0 (0)	7 (3.1)	90 (40.4)	126 (56.5)	5
2.	Provide update, unbiased information on medicines to patients and doctors.	0 (0)	0 (0)	7 (3.1)	80 (35.9)	136 (60.0)	5
3.	Engage in health screening activities.	0 (0)	6 (2.7)	9 (4.0)	132 (59.2)	76 (34.1)	4
4.	Engage in health promotion activities.	1 (0.4)	5 (2.2)	18 (8.1)	145 (65.0)	54 (24.2)	4

1= Very low importance; 2= Low importance; 3= Moderate importance; 4= High importance; 5= Very high importance

Maintenance of Competence Activities

This part of the questionnaire which focused on keeping the community pharmacists updated about the advancements in medical and pharmaceutical area, consisted of 3 questions. The first item in this section was scored with median of 4 (high competence), where the remaining 2 items were scored 5 (very high competence). The details are shown in Table 7.

Table 7 Numbers and percentages of participants attitude towards maintenance of competence activities

Maintenance of Competence Activities		1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	5 (%)	Median
1.	Have access to appropriate information services.	0 (0)	3 (1.3)	3 (1.3)	122 (54.7)	95 (42.6)	4
2.	Regularly participate in continuous professional development programmes.	0 (0)	1 (0.4)	3 (1.3)	81 (36.3)	138 (61.9)	5
3.	Engage in self-assessment of competence and professional activities.	0 (0)	1 (0.4)	3 (1.3)	80 (35.9)	139 (62.3)	5

1= Very low competence; 2= Low competence; 3= Moderate competence; 4= High competence; 5= Very high competence

Overall Scores of the Community Pharmacists Attitudes

The six indicators of the attitudes of respondents towards professional practice and attributed overall scores are shown in Table 8.

Table 8. Overall Attitude Score of the Participants towards Professional Practice

	Good (%)	Moderate (%)	Poor (%)	X ²	df	P-Value
MA	194 (87.0)	24 (10.8)	5 (2.2)	291.399	2	<.001*
DA	199 (89.2)	19 (8.5)	5 (2.2)	314.942	2	<.001*
PCA	209 (93.7)	10 (4.5)	4 (1.8)	366.197	2	<.001*
IIPA	108 (48.4)	105 (47.1)	10 (4.5)	83.578	2	<.001*
PHA	153 (68.6)	64 (28.7)	6 (2.7)	147.507	2	<.001*
MCA	160 (71.7)	60 (26.9)	3 (1.3)	169.964	2	<.001*

Managerial Activities (MA); Dispensing Activities (DA); Pharmaceutical care; Activities (PCA); Inter/Intra Professional Activities (IIPA); Public Health Activities (PHA); Maintenance of Competence Activities (MCA)

Regarding the attitudes of the participants towards the managerial aspects of the profession, 194 respondents (87%) show a good attitude, where 24 respondents (10.8%) scored this item as moderate and only 2.2% showed a poor attitude. It can be concluded that the attitudes of the participants about this item are significantly different with a χ^2 of 291.399 (p -value 0.000).

For dispensing activities, the attitudes of 89% of the participants falls in good category, while 8.5% in moderate and 2.2% in poor categories. The difference between the scores of different categories are assessed significant, as the Chi-Square Goodness-of-fit was 314.942 and the p -value 0.000.

Overall scores of the attitudes towards the pharmaceutical care activities also follow the same pattern, in general. Of 209 participants, 94% are categorized as good level, where less than 5% and 2% fall in the moderate and poor categories, respectively. As per Table 8, the difference between the different categories found to be significant.

The lowest overall scores belong to the inter/intra professional activities with slightly below 50% in good category and almost the same percentage in moderate category. The poor category includes less than 5% of the participants. The Chi square and attributed p -value shows significance of the findings (Table 8).

The attitudes of the participants regarding the involvement in public health activities obtained an overall good response by 68.6%. The moderate and poor categories included 28.7% and 2.7%, respectively. The observed Chi-Square p -value confirms the significance of the difference between the 3 different categories, as per Table 8.

Finally, the attitudes of nearly 72% of the 160 participants falls in good category in terms of the maintenance of competence activities section, whereas about 27% fall in moderate and less than 1.5% in poor category. The analysis of the Chi square and p -value is in favour of significance (Table 8).

The Pearson Correlation was applied to the findings and it was observed that there is a significant correlation with weak positive relationship between the participants' attitudes and pharmaceutical care activities, as well as the maintenance of competence activities ($r = 0.188$; $p < 0.01$).

Discussion

Our study shows the positive attitudes of the community pharmacists who participated in this study, towards different aspects of pharmacy practice, in general. As literature reveals, the American pharmacists have similar attitudes about the importance of managerial activities, as a key responsibility⁽¹³⁾. Some of the components of the managerial activities, such as the contribution of community pharmacists in drugs appropriate storage conditions, had received similar level of attention by other studies from Malaysia and India^(7,14). The importance of proper storage conditions and their connection with the therapeutic efficacy of the products to be supplied may explain similar findings⁽¹⁵⁾.

The present study did not show a positive attitude to the option that implied the importance of the pharmacist's role in proposing the best economic option to the customers, this attitude could be further investigated by the concerned authorities to explore which are the preferences in the prospective of the pharmacists other than cost. A study from the Republic of Moldova found the same attitude among the participants⁽¹⁸⁾.

The high tendency of the participants of this study towards the dispensing activities is in line with a study from India that reports almost 78% of the respondents identified dispensing as the sole responsibility of a pharmacist⁽¹⁶⁾. The medication errors that may take place due to the illegibility of prescriptions have been an important concern, as more than one-third of community pharmacists who participated in a survey considered it as one of the contributing parameters in medication errors⁽¹⁷⁾.

Another survey from Malaysia found out the same positive attitude of the community pharmacists towards the managerial roles and dispensing responsibilities⁽⁷⁾. It seems the community pharmacists are well aware of their role in terms of properly practicing of dispensing to ensure the safety of the patients on one hand and the adherence to the guidelines and pertinent regulations on the other hand.

Malaysian community pharmacists do not charge the customers for counselling. Despite the fact, our participants' view has been quite positive regarding the free service. The same findings were reported from Nigeria and Jordan, previously^(19,20), probably Malaysian pharmacists consider this free service a part of the pharmacists' duties and a tool to strengthen the relationships with their customers. However, the Saudi community pharmacists did not show positive feedback about the counselling and pharmaceutical care services if it is unpaid⁽²¹⁾. Specifically, two questionnaire items of the pharmaceutical care activities have been positively scored by the participants of the current study. The first is about the importance of reminding the adverse effects of the drugs in case any misuse is identified. This is consistent with a study from Saudi Arabia⁽²²⁾. The second item is about the referral of the patient to a relevant physician, when necessary. Similar positive findings have been reported by previous studies from Malaysia and the Republic of Moldova^(7,18). The highly positive attitudes of pharmacists in this area is in line with the vital role of community pharmacists in early detection of some serious medical conditions or drug adverse effects and so on. However, the level of this positive attitude has not been as high as our participants in a survey conducted in Penang, Malaysia (94% versus 64.4%)⁽⁷⁾.

The positive attitude of the majority of the participants of this study regarding pharmaceutical care activities would matter especially when the working space of the respondents is taken into account. It is expected that the pharmacists who work in the capital city face the highest workload and busiest schedule. Perhaps this can explain why a small fraction of the participants scored low in this section of the questionnaire, such an attitude could encourage stakeholder to consider hiring more the one pharmacist in areas where the population density is higher.

Compared to the previous section, the attitudes of the respondents were not so positive about the inter- and intra-professional activities. The finding is consistent with the survey from Penang, Malaysia⁽⁷⁾. The pattern of relationship between pharmacists and the other healthcare providers, especially physicians, as well as the individual experiences of pharmacists in this context may explain the situation. Although the context is very different, the findings of a study from Germany probably clarifies some of the pharmacists' concerns, where they shared their unpleasant personal experiences. They requested for clear, predefined, and straightforward means to communicate with other healthcare providers. Based on the goal of achieving better treatment results for patients, effective and rapid communication means must be found between doctors and pharmacists such as mobile applications⁽²³⁾.

The contribution of community pharmacists in public health activities was responded very positively. This shows that pharmacists are willing to experience new areas. Some other studies^(7,24) have reported the same willingness. The willingness of Indian and Moldavian pharmacists, however, has been reported lower about participating in public health activities^(14,18). The fact that the community pharmacists are among the most accessible healthcare providers and the service is usually free of charge is in contrast with the moderate or poor attitude of a fraction of community pharmacists. This can be explained to some extent by reasons like high workload, lack of time, poor patients' response, etc⁽²⁵⁾. Several surveys from Malaysia and other countries, however, show positive attitudes of community pharmacists towards public health activities^(20,26,27). A study from Penang, Malaysia also shows the positive attitude and willingness of pharmacists to take part in public health activities and awareness campaigns⁽⁷⁾. Based on the positivity of community pharmacists to participate in community health activities, these efforts can be invested to raise health awareness among community members, for example, pharmacists can participate in mobile clinics targeting remote areas.

Having a positive attitude towards pharmaceutical care and public health activities may not end up with competency in the pharmacy profession unless pharmacists are life-long learners with a passion to be updated in their daily practice. The positive attitude of the participants of the current study towards the maintenance of competence activities is in line with other reports from Malaysia, Canada, and Lebanon^(7,12,28,29). The response of our participants to the questions about continuous professional development programmes and self-assessment activities fall in the category of very high importance. The Moldavian pharmacists, however, showed a moderate willingness in this regard. The authors justified that the compulsory continuous educational programmes which is a legacy of the Soviet Union era could be the reason for this level of attitude. Other researchers from Lebanon proposed other reasons such as the traveling distance, time constraints and job restrictions⁽²⁹⁾.

The consistency and correlation between the pharmacists attitudes towards the pharmaceutical care activities and competence activities which is reported by the current study, is in line with another survey from Eastern Malaysia that reported a very positive attitude of the local pharmacists about the same activities⁽³⁰⁾. This consistency between the attitude toward the pharmaceutical care activities and competence activities could inspire the concerned authorities to emphasize more on pharmaceutical care activities in its program which could improve the attitude of the pharmacists to pharmaceutical care activities.

After reviewing the attitude of Malaysian pharmacists in Kuala Lumpur toward various of professional activities, the developing a general framework to improve the professional attitude of community pharmacists in all different backgrounds and environments remains a necessary task to be done by researchers. Meanwhile, the professional bodies and pertinent policymakers need to exert needed changes to improve the area.

Conclusion

The attitudes of community pharmacists towards the main elements of the profession of community pharmacy were investigated in Kuala Lumpur, Malaysia. The overall attitude of the pharmacists is assessed as positive towards most of the selected indicators. It was found that the willingness of pharmacists to participate in those professional activities could be affected negatively by factors like high workload and lack of time. The barriers may vary from country to country, or area to area, depending on the cultural, educational, or social background.

References

1. Alshahrani SM, Shaik Alavudeen S, Alakhali KM, Al-Worafi YM, Bahamdan AK, Vigneshwaran E. Self-Medication Among King Khalid University Students, Saudi Arabia. *Risk Manag Healthc Policy*. 2019;12:243–9. Doi: 10.2147/RMHP.S230257
2. Hanafi S, Poormalek F, Torkamandi H, Hajimiri M, Esmaeili M, Khoobie S, et al. Evaluation of Community Pharmacists' Knowledge, Attitude and Practice towards Good Pharmacy Practice in Iran. *J Pharm Care*. 2013; 1:19-24.
3. Shankar Pr. Essential medicines and health products information portal. *J Pharmacol Pharmacother*. 2014; 5(1):75. doi: 10.4103/0976-500X.124434
4. WHO. Good pharmacy practice (GPP) in community and hospital pharmacy settings. Geneva.1996.
5. FIP. Good Pharmacy Practice (GPP) in developing countries, recommendations for step-wise implementation: International Pharmaceutical Federation; 1997.
6. Mohanta GP, Manna PK, Valliappan K, Manavalan R. Achieving good pharmacy practice in community pharmacies in India. *Am J Health Syst Pharm*. 2001;58(9):809–10. doi: 10.1093/ajhp/58.9.809.
7. Ali AN, Shalini S, Yen PN, K PS, Yee RS, Jia YS, et al. Community Pharmacists Attitude Towards Professional Practice in Penang, Malaysia. *JPPCM*. 2017;3(4):232–9. doi: 10.5530/jppcm.2017.4.65.
8. Al-Tameemi NK, Sarriff A. Knowledge, attitude and practice of pharmacists on medication therapy management: a survey in Hospital Pulau Pinang, Penang, Malaysia. *JPHCS*. 2019; 10;5(1):1-9. Doi:10.1186/s40780-019-0131-9
9. Cheah MF. Public Perception of the Role of Pharmacists and Willingness to Pay for Pharmacist-provided Dispensing Services: A Cross-sectional Pilot Study in the State of Sabah, Malaysia. *Malays J Pharm Sci*. 2018;16(1):1–21. Doi:10.21315/mjps2018.16.1.1.
10. Statistics Do. Federal Territory of Kuala Lumpur. In: Malaysia DoS, editor. Kuala Lumpur, Malaysia: Federal Territory of Kuala Lumpur and Malaysian Pharmaceutical society; 2019
11. MPS. Malaysian Pharmaceutical Society; 2019. Available from: <https://www.mps.org.my>.

12. Ali AN, Subramaniam HT, Prajapati SK, Ahmed NZ. Community pharmacists' attitude towards professional practice - a comparative study among two different geographical zones in Malaysia. *MOJCR*. 2018;1(5):223–30. doi: 10.15406/mojcrr.2018.01.00037.
13. Schommer JC, Pedersen CA, Doucette WR, Gaither CA, Mott DA. Community Pharmacists' Work Activities in the United States During 2000. *JAPhA*. 2002;42(3):399–406. doi: 10.1331/108658002763316815.
14. Swathy G, Dhivya P, Waseem M, Susmitha M, Reddy RN, Prasad B. An Assessment of Community Pharmacist Attitude Towards Professional Practice and Knowledge of ADR in South India. *Int J Pharm Pharm*. 2013;4(4):236–41. doi: 10.18549/PharmPract.2019.3.1518
15. Crichton B. Keep in a cool place: exposure of medicines to high temperatures in general practice during a British heatwave. *JRSM*. SAGE Publications. 2004;97(7):328–9. doi: 10.1258/jrsm.97.7.328
16. Deepalakshmi M, Devipriya T, Arun KP, Ponnusankar S. Knowledge, Attitude and Practice of Community Pharmacists towards Cognitive Pharmaceutical Care Services in Tamil Nadu, India. *Indian J Pharm Sci*. 2016;78(6). doi: 10.4172/pharmaceutical-sciences.1000192
17. Marinkovic V, Stojkovic T, Zekovic M, Tasic L, Krajnovic D. Community Pharmacists' Attitudes and Professional Practice in Relation to the Patient Safety Incidents. *Indian J Pharm Educ Res*. 2019;54(1):194–205. doi: 10.5530/ijper.54.1.23
18. Cordina M, Safta V, Ciobanu A, Sautenkova N. An assessment of community pharmacists' attitudes towards professional practice in the Republic of Moldova. *Pharm Pract*. 2008;6(1). Doi 10.4321/s1886-36552008000100001.
19. Oparah AC, Eferakeya AE. Attitudes of Nigerian Pharmacists towards Pharmaceutical Care. *Pharm World Sci*. 2005;27(3):208–14. doi: 10.1007/s11096-004-2268-2
20. AbuRuz S, Al-Ghazawi M, Snyder A. Pharmaceutical care in a community-based practice setting in Jordan: where are we now with our attitudes and perceived barriers? *Int J Pharm Pract*. 2011;20(2):71–9. Doi: 10.1111/j.2042-7174.2011. 00164.x
21. Gillani SW, Rahman SA ur, Mohammad Abdul MI, Sulaiman SAS. Assessment of community pharmacists' perceptions of healthcare services in Saudi Arabia. *J Pharm Health Serv Res*. 2017;8(4):269–74. Doi:10.1111/jphs.12183.
22. Mobrad AM, Alghadeer S, Syed W, Al-Arifi MN, Azher A, Almetawazi MS, et al. Knowledge, Attitudes, and Beliefs Regarding Drug Abuse and Misuse among Community Pharmacists in Saudi Arabia. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(4):1334. Doi:10.3390/ijerph17041334
23. Löffler C, Koudmani C, Böhmer F, Paschka SD, Höck J, Drewelow E, et al. Perceptions of interprofessional collaboration of general practitioners and community pharmacists - a qualitative study. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1). doi: 10.1186/s12913-017-2157-8
24. Smith F. Community pharmacy in Ghana: enhancing the contribution to primary health care. *Health Policy and Planning*. 2004;19(4):234–41. doi: 10.1093/heapol/czh028.
25. Adepur R, Nagavi B. Attitudes and behaviors of practicing community pharmacists towards patient counselling. *Indian J Pharm Sci*. 2009;71(3):285. doi: 10.4103/0250-474X.56029.
26. Beshir SA, Bt Hamzah NH. Health promotion and health education: perception, barriers and standard of practices of community pharmacists. *Int J Health Promot Educ*. 2014;52(4):174–80. Doi:10.1080/14635240.2014.888809.
27. Laliberté M-C, Perreault S, Damestoy N, Lalonde L. Ideal and actual involvement of community pharmacists in health promotion and prevention: a cross-sectional study in Quebec, Canada. *BMC Public Health*. 2012;12(1):1-11. doi: 10.1186/1471-2458-12-192.
28. Austin Z, Marini A, DesRoches B. Use of a learning portfolio for continuous professional development: A study of pharmacists in Ontario (Canada). *Pharm Educ*. 2005;5(3-4):175–81. doi:10.1080/15602210500282434.

- 29.** Saade S, Ghazala F, Farhat A, Hallit S. Attitudes towards continuous professional development: a study of pharmacists in Lebanon. *Pharm Pract.* 2018;16(1):1103. doi:10.18549/pharmpract.2018.01.1103
- 30.** Rajiah K, Ting LC, Shan CS, Ming LY. Community Pharmacists' Perception on Patient Counseling and Continuing Pharmacy Education Program in East Malaysia. *MJPHM.* 2016;16(1):15-22.

© BY-NC-SA 4.0

doi: 10.30827/ars.v62i2.15862

Artículos originales

Registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos en América Latina

Marketing authorization of biologic and biotechnological products in Latin America

Mariana Ramírez-Telles¹  0000-0003-3535-5728

Juan José Mora-Román²  0000-0001-9148-3025

Milena Fallas-Cartín¹  0000-0001-9799-1397

¹Roche Servicios S. A., Área de Asuntos Regulatorios, Departamento de Asuntos Médicos, Heredia, Costa Rica.

²Universidad de Costa Rica, Facultad de Farmacia, Departamento de Farmacia Industrial, San José, Costa Rica.

Correspondencia

Mariana Ramírez-Telles
mariana.ramirez@roche.com

Received: 30.08.2020

Accepted: 24.11.2020

Published: 22.03.2021

Financiación

Los autores no recibieron financiación por la preparación de este manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Resumen

Introducción: los medicamentos biológicos se definen como productos cuyos ingredientes activos son producidos por una fuente biológica, mientras que un producto biotecnológico se desarrolla a partir del aislamiento de un gen de interés y su clonación.

Método: se realizó un estudio comparativo de las regulaciones vigentes a julio de 2020 relacionadas con medicamentos biológicos y biotecnológicos de los países de Centroamérica y el Caribe que actualmente disponen de un marco regulatorio para su registro, con respecto a aquellas de Chile y Brasil.

Resultados: existen diferencias relevantes en diversos aspectos. Dentro de la información general solicitada se encontraron variaciones para las definiciones de autoridad reguladora de referencia, producto biotecnológico, producto de referencia y producto innovador. También se hallaron divergencias para la información no clínica y clínica solicitada, y los programas de farmacovigilancia. Para productos biosimilares se distinguieron particularidades referentes a su definición y la de ejercicio de biosimilitud, así como para aspectos propios de su utilización como lo son la extrapolación de indicaciones y la sustitución automática o intercambiabilidad. Finalmente, para su etiquetado se requiere mayor estudio por parte de las autoridades sanitarias.

Conclusiones: una vez realizada la revisión de la normativa respecto al registro sanitario de productos biológicos y biotecnológicos en nueve países de América Latina, se encontró que la información solicitada no se halla homologada.

Palabras clave: medicamentos biológicos, medicamentos biosimilares, registro de medicamentos, legislación farmacéutica.

Abstract

Introduction: biological products are defined as products whose active ingredients are produced by a biological source, while biotechnological medicine is developed from the isolation of a gene of interest and its cloning.

Method: a comparative study was carried out of the regulations in force as of July 2020 related to biological and biotechnological drugs of the countries of Central America and the Caribbean that currently have a regulatory framework for their registration, with respect to those of Chile and Brazil.

Results: there are relevant differences in various aspects. Within the general information requested, variations were found for the definitions of Stringent Regulatory Authority, biotechnological product, reference product, and innovative product. Also, divergences were found for the non-clinical and clinical information requested and the Pharmacovigilance programs. For biosimilar products, particularities were distinguished regarding their definition and the exercise of biosimilarity, as well as for aspects of their use, such as the extrapolation of indications and automatic substitution or interchangeability. Finally, their labeling requires further study by the health regulatory authorities.

Conclusions: after reviewing the regulations for the marketing authorization of biological and biotechnological products in nine Latin American countries, it was found that the requested information is not homologated.

Keywords: biological products, biosimilar pharmaceuticals, products registration, pharmacy legislation.

Introducción

Los medicamentos biológicos se definen como productos cuyos ingredientes activos son producidos por una fuente biológica. Hasta ya avanzado el siglo XX, la mayoría de estos medicamentos eran extraídos de órganos, como sucedía con la insulina, la cual se obtenía del páncreas de los cerdos, o de fluidos biológicos humanos como el plasma. Un ejemplo de ello era la hormona foliculo estimulante (FSH, por sus siglas en inglés), aislada de las glándulas pituitarias humanas y la orina⁽¹⁾. Posteriormente, en los primeros años de la década de 1970, se demostró que los genes de interés de un organismo podían ser aislados y clonados en vectores para su expresión en organismos no relacionados con dichos genes. Este conocimiento científico permitió su aplicación para el desarrollo de productos biotecnológicos⁽²⁾. En esa etapa temprana, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) desarrollaron guías y puntos a considerar para el desarrollo y la evaluación de estos productos. Las mismas marcaron el escenario para las expectativas regulatorias tanto de los ensayos clínicos como de autorización para su respectiva comercialización⁽³⁾.

Posteriormente, cuando las patentes de los productos biológicos y biotecnológicos originales comenzaron a vencer, se incrementó el interés en un nuevo tipo de medicamentos llamados biosimilares⁽⁴⁾. Un biosimilar es un producto biológico o biotecnológico, el cual es altamente similar al medicamento biológico/biotecnológico de referencia. Un biosimilar no muestra diferencias significativas en términos de calidad, seguridad, eficacia⁽⁵⁾ e inmunogenicidad⁽⁶⁾. Estas características son demostradas por evaluaciones rigurosas de autoridades reguladoras de referencia como FDA o EMA⁽⁷⁾. A diferencia de los medicamentos genéricos, un biosimilar no es idéntico, sino altamente similar en cuanto a características fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas. Las diferencias inherentes entre dos productos biofarmacéuticos tienen el potencial de producir diferencias en las propiedades farmacológicas, eficacia clínica, seguridad e inmunogenicidad, generando preocupaciones acerca de la seguridad, eficacia e inclusive la farmacovigilancia de estos productos⁽⁸⁾.

Por esta razón, en 2003 la EMA se convirtió en la primera entidad reguladora que estableció requerimientos iniciales para aprobar biosimilares. Esta tendencia fue seguida por otras agencias reguladoras de salud alrededor del mundo⁽⁹⁾. Tal es el caso de organismos multilaterales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), cuyas guías fueron finalizadas en 2009⁽¹⁰⁾. A partir de esta situación, ha sido imperativo que cada Autoridad Reguladora Nacional (ARN) adopte posiciones y establezca el marco regulatorio para el registro, y la comercialización de los medicamentos biológicos y biotecnológicos⁽¹¹⁾. Por ello, el objetivo de la presente investigación fue comparar y determinar diferencias entre la legislación vigente respecto a los productos biológicos y biotecnológicos en Costa Rica, Guatemala, El Salvador, Honduras, Panamá, Cuba, República Dominicana, Chile y Brasil para el conocimiento de las posiciones establecidas en cada país respecto a la comercialización de estos productos.

Métodos

Se realizó un estudio comparativo de las regulaciones vigentes a julio de 2020 relacionadas con el registro de medicamentos biológicos y biotecnológicos entre los países de Centroamérica y el Caribe que actualmente disponen de un marco regulatorio para este fin y países de la región latinoamericana que se consideran autoridades reguladoras de referencia regional nivel IV de la Organización Panamericana de la Salud (OPS)⁽¹²⁾, tomando específicamente Chile y Brasil, como parámetros de comparación. De este modo, se excluye del análisis a Argentina, Colombia y México, quienes también poseen esta designación. Las regulaciones consultadas se aprecian en la Tabla 1.

Tabla 1. Regulación vigente a julio de 2020 para el registro de medicamentos biológicos y biotecnológicos de distintos países de Centroamérica, el Caribe, Brasil y Chile.

País	Regulación vigente	Autoridad Reguladora Nacional (ARN)
Costa Rica ⁽¹³⁾	Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos (RTCR 440: 2010)	Ministerio de Salud de Costa Rica
El Salvador ⁽¹⁴⁾	Guía para el registro de medicamentos biológicos y biotecnológicos	Dirección Nacional de Medicamentos de El Salvador (DNM)
Guatemala ⁽¹⁵⁾	Registro Sanitario de Referencia para Productos Biológicos y Biotecnológicos (Norma Técnica 67-2019)	Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social
Honduras ⁽¹⁶⁾	Comunicado C-003-ARSA-2018	Agencia de Regulación Sanitaria de Honduras (ARSA)
Panamá ⁽¹⁷⁾	Decreto Ejecutivo N°95 (14 de mayo de 2019)	Dirección Nacional de Farmacia y Drogas
Cuba ⁽¹⁸⁾ (a)	Requisitos Para el Registro Sanitario de Productos Biológicos de Uso Humano (Regulación M 83-15)	Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED)
República Dominicana ⁽¹⁹⁾	Reglamento Técnico para el Registro Sanitario de Medicamentos Biotecnológicos Innovadores y No Innovadores para Uso Humano en la República Dominicana (Resolución 000018)	Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social: Dirección General de Medicamentos, Alimentos y Productos Sanitarios (DIGEMAPS)
Brasil ⁽²⁰⁾ (a)	RDC 55/2010: dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA)
Chile ⁽²¹⁾ (a)	Registro sanitario de productos biotecnológicos derivados de técnicas ADN recombinantes (Norma Técnica N° 170)	Instituto de Salud Pública de Chile (ISP)

a. CECMED, ANVISA e ISP son autoridades de referencia regional nivel IV de la OPS.

Resultados

Generalidades de la reglamentación vigente para el registro de productos biológicos y biotecnológicos en distintos países de América Latina

En las Tablas 2 y 3 se aprecia información solicitada para el registro sanitario de productos biológicos y biotecnológicos en uno o más países de Centroamérica, el Caribe y Sudamérica, la cual fue establecida a partir de la revisión y el análisis de los Reglamentos mencionados con anterioridad. Dicha información aplica tanto para un producto innovador como para un biosimilar. Aspectos básicos que se solicitan en uno o más de los Reglamentos incluyen dentro de sus definiciones: un listado de autoridades reguladoras de referencia (Autoridades Reguladoras Estrictas de acuerdo con las regulaciones de El Salvador, Guatemala y República Dominicana), medicamento biotecnológico, medicamento biológico de referencia, medicamento o producto innovador, así como la solicitud de documentos legales (entre ellos el Certificado de Producto Farmacéutico o CPP, por sus siglas en inglés, y el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura o GMP, por su siglas en inglés), información clínica y no clínica, datos de inmunogenicidad y programa de farmacovigilancia.

Tabla 2. Comparación de la información solicitada en la reglamentación vigente para el registro sanitario de productos biológicos y/o biotecnológicos en Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras y Panamá.

Información sobre el producto biológico y/o biotecnológico	País				
	Costa Rica ⁽¹³⁾	El Salvador ⁽¹⁴⁾	Guatemala ⁽¹⁵⁾	Honduras ⁽¹⁶⁾	Panamá ⁽¹⁷⁾
Listado de autoridades reguladoras de referencia	No	Sí (definidas por la OMS)	Sí (definidas por la OMS)	No	No
Definición de medicamento biotecnológico	Sí	Sí	Sí	Sí	No (definición de biológico)
Definición de medicamento biológico de referencia	Sí	Sí	Sí	No	No
Definición de medicamento o producto innovador	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Documentos legales	-CPP tipo OMS emitido por la autoridad reguladora del país o región de origen o procedencia -GMP	-CPP tipo OMS emitido por la autoridad reguladora del país o región de origen o procedencia -GMP	-CPP tipo OMS emitido por la autoridad reguladora del país o región de origen o procedencia -GMP	-CPP tipo OMS emitido por la autoridad reguladora del país o región de origen o procedencia -GMP	-CPP tipo OMS emitido por la autoridad reguladora del país o región de origen o procedencia -GMP
Información clínica y preclínica	-Informe concluyente de los estudios preclínicos -Informe concluyente de los estudios clínicos fases I, II y III	-Información farmacológica -Informe concluyente de estudios preclínicos -Informe concluyente de estudios clínicos	Estudios clínicos fase I, II y III	-Información preclínica -Estudios clínicos fase III	Estudios preclínicos y clínicos que demuestren seguridad, eficacia y calidad del producto
Inmunogenicidad	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Farmacovigilancia	Sí	Sí	Sí	No	Sí

Tabla 3. Comparación de la información solicitada en la reglamentación vigente para el registro sanitario de productos biológicos y/o biotecnológicos en Cuba, República Dominicana, Brasil y Chile.

Información sobre el producto biológico y/o biotecnológico	País			
	Cuba ⁽¹⁸⁾	República Dominicana ⁽¹⁹⁾	Brasil ⁽²⁰⁾	Chile ⁽²¹⁾
Listado de autoridades reguladoras de referencia	No	Sí (definidas por la OMS)	No	No
Definición de medicamento biotecnológico	No (definición de biológico)	Sí	Sí	No
Definición de medicamento biológico de referencia	Sí	Sí	Sí	Sí

Información sobre el producto biológico y/o biotecnológico	País			
	Cuba ⁽¹⁸⁾	República Dominicana ⁽¹⁹⁾	Brasil ⁽²⁰⁾	Chile ⁽²¹⁾
Definición de medicamento o producto innovador	No	Sí	No	No
Documentos legales	-CPP tipo OMS, emitido por las autoridades del país de origen y legalizado en la Embajada de Cuba -GMP del producto terminado y del principio activo -Certificado del Registro de Marca en Cuba emitido por la Oficina Cubana de Propiedad Industrial o la Oficina Mundial de la Propiedad Industrial	CPP del país de origen -GMP	-Copia del GMP emitido por ANVISA y por la autoridad sanitaria competente del país de todos los actores que intervienen -Copia de la prueba del registro en el país de origen del producto biológico -Historial del estatus regulatorio del producto en otros países -Documentos administrativos locales	-CPP emitido por la autoridad del país de procedencia, GMP y convenios de distribución, fabricación y control de calidad según el caso
Información clínica y no clínica	-Resumen escrito del módulo 2 -Información no clínica (módulo 4) y clínica (módulo 5)	-Estudios no clínicos -Estudios clínicos fase I, II y III	-Estudios no clínicos -Estudios clínicos	-Estudios preclínicos -Estudios clínicos fase I, II y III
Inmunogenicidad	Sí	Sí	Sí	Sí
Farmacovigilancia	Sí	Sí	Sí	Sí

Información solicitada en las regulaciones revisadas para el registro de biosimilares en distintos países de América Latina

Las Tablas 4 y 5 muestran los rubros esenciales para registrar un biosimilar en los países de América Central, el Caribe y América del Sur antes descritos. Se incluye la definición de biosimilar y de ejercicio de biosimilitud, la solicitud de información clínica y no clínica, de inmunogenicidad y un programa de farmacovigilancia, e información propia de los biosimilares como la extrapolación de indicaciones y la intercambiabilidad o sustitución automática, y aspectos del etiquetado de estos medicamentos.

Tabla 4. Comparación de la información solicitada en la reglamentación vigente para el registro sanitario de productos biosimilares en Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras y Panamá.

Información sobre el producto biológico y/o biotecnológico	País				
	Costa Rica ⁽¹³⁾	El Salvador ⁽¹⁴⁾	Guatemala ⁽¹⁵⁾	Honduras ⁽¹⁶⁾	Panamá ⁽¹⁷⁾
Definición de biosimilar	Sí	Sí	Sí	No	No
Definición de ejercicio de biosimilitud	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Información clínica y no clínica	Sí	Estudios clínicos y no clínicos comparativos con el medicamento biológico de referencia	Estudios clínicos comparativos con el producto innovador	Estudios preclínicos y estudios clínicos fase III	Estudios clínicos o estudios comparativos con el producto innovador

Inmunogenicidad	Sí	No	Sí	No	Sí
Extrapolación de indicaciones	No	No	No	No	No
Intercambiabilidad o sustitución automática	No	Sí	No	No	No
Farmacovigilancia	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Disposiciones generales sobre etiquetado	No	No	No	No	Sí

Tabla 5. Comparación de la información solicitada en la reglamentación vigente para el registro sanitario de productos biosimilares en Cuba, República Dominicana, Brasil y Chile.

Información sobre el producto biológico y/o biotecnológico	País			
	Cuba ⁽¹⁸⁾	República Dominicana ⁽¹⁹⁾	Brasil ⁽²⁰⁾	Chile ⁽²¹⁾
Definición de biosimilar	Sí (biológico conocido multiorigen)	Sí	Sí	Sí
Definición de ejercicio de biosimilitud	Sí	Sí	Sí	No
Información clínica y no clínica	-Proyecto no clínico considerando los resultados del módulo de calidad -En los casos en que existan diferencias entre los productos, la evaluación no clínica explorará su impacto en la seguridad y la eficacia -Información clínica dependerá del conocimiento existente sobre el producto de referencia	Estudios no clínicos y clínicos	Estudios no clínicos <i>in vivo</i> , estudios de farmacocinética, farmacodinamia, y estudios pivotales de seguridad y eficacia clínica	Estudios, preclínicos, y estudios clínicos fase I, II y III
Inmunogenicidad	Si	Sí	Sí	Sí
Extrapolación de indicaciones	Sí	Sí	Sí	Sí
Intercambiabilidad o sustitución automática	No	Sí	No	Sí
Farmacovigilancia	Sí	Sí	Sí	Sí
Disposiciones generales sobre etiquetado	No	Sí	Sí	No

Discusión

Generalidades de la reglamentación vigente para el registro de productos biológicos y biotecnológicos en distintos países de América Latina

Al apreciar la información encontrada en los reglamentos revisados, se muestra de forma clara que no existe armonización para el registro sanitario en diversos países de la región latinoamericana. Lo primero encontrado en las Tablas 1 y 2 es referente al listado de autoridades reguladoras de referencia.

En el caso de los reglamentos revisados, únicamente tres países indican el nombre de estas autoridades: El Salvador, Guatemala, y República Dominicana, y se encuentran dentro de las definiciones delimitadas por los mismos como Autoridad Reguladora Estricta. Esta habitualmente se refiere a un miembro del Consejo Internacional de Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH, por sus siglas en inglés) (FDA, EMA, Ministro de Salud, Labor y Bienestar de Japón o MHLW, por sus siglas en inglés), un observador del ICH (Swissmedic y Health Canada) o una autoridad asociada a un miembro de ICH a través de un acuerdo de reconocimiento mutuo, incluyendo Australia, Islandia, Liechtenstein y Noruega⁽²²⁾.

Como complemento, en el caso de la legislación guatemalteca, se debe demostrar que se tiene la aprobación por las autorizadas de referencia mencionadas anteriormente o cualquiera considerada de referencia al momento de solicitar el respectivo registro sanitario⁽¹⁵⁾. Por su parte, para Costa Rica es aplicable el reconocimiento de la evaluación y la aprobación de informes finales de estudios clínicos y no clínicos por parte de las autoridades reguladoras de referencia como evidencia para el registro sanitario de medicamentos⁽¹³⁾. Además, para Honduras, aunque no está incluida la definición, sí se solicita que el producto se halle registrado previamente por una autoridad reguladora de referencia⁽¹⁶⁾.

Otra definición esencial en este tipo de documentación es la de producto biotecnológico. En este aspecto, Panamá y Cuba no presentan una descripción de este concepto, sino la de producto biológico^(17,18). En el resto de países, se mencionan aspectos claves referentes a este tipo de productos farmacéuticos, como el ser obtenidos mediante la modificación genética de un organismo empleando técnicas como la tecnología de ADN recombinante, hibridoma y líneas celulares^(13,15,16,20). También se incluyen ejemplos de ellos como proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales, vectores para el transporte de material genético y vacunas^(16,19).

La definición de producto de referencia es un poco más compleja de lo pensado, pues cada país establece una propia, cuyo alcance varía si se compara con otra nación. En el caso de Costa Rica, se expresa que es el producto biológico contra el que el medicamento de prueba pretende demostrar ser biosimilar⁽¹³⁾. Por su parte, Cuba explica que corresponde a un producto biológico registrado como un medicamento nuevo, o sea, sobre la base de la presentación completa de calidad, no clínica y clínica⁽¹⁸⁾, muy similar a lo indicado por República Dominicana, Brasil y Chile respecto a que debe haber sido registrado de forma previa por su autoridad reguladora respectiva^(19,20,21). Para aquellos países que no incluyen esta definición, un estudio para demostrar el ejercicio de biosimilitud, lo cual se abordará más adelante, se complica, dado que no existe un criterio de comparación entre productos con el mismo principio activo que se deseen comercializar en uno de estos mercados. Adicionalmente, diversas apreciaciones resultan ser problemáticas tanto para autoridades sanitarias como para industrias farmacéuticas, dado que generan diferentes mecanismos para la elección del medicamento de referencia, pudiendo imposibilitar el uso de la información de ensayos que en otros países sí es válida.

Abonado a lo anterior, una definición necesaria y que también difiere significativamente con cada legislación es la del producto innovador. Para el caso de Honduras, Cuba, Brasil y Chile, la regulación carece de este concepto. En ese caso, no habría la posibilidad de saber si un producto se considera innovador o no frente a uno de estos reglamentos. Para el caso de Costa Rica y Guatemala corresponde a aquel que se autorizó primero para su comercialización, en el primer país de origen^(13,15). Esto no quiere decir que sea el primero que se comercializó en el país. Para Guatemala, este es el producto a utilizar como referencia, lo cual hace más fácil su selección para estudios de biosimilitud, a diferencia del caso de Costa Rica. Esta misma situación sucede con República Dominicana, dado que se indica que su definición es la misma que el medicamento de referencia⁽¹⁹⁾, lo cual, aunque difiere del hecho de que sea el primer producto fabricado en una determinada nación, facilita su selección para los estudios antes mencionados. Cuba indica que debe ser un producto cuyo tiempo de uso en el mercado sea menor a los cinco años⁽¹⁸⁾. Tal definición ocasiona que cualquier producto con un tiempo menor al expresado en la definición pueda ser considerado de referencia, sin importar el país de producción.

Con respecto a la documentación legal, en el caso de los países de Centroamérica, Panamá, República Dominicana y Chile es requisito la presentación del CPP y del certificado de GMP. El CPP provee evidencia, en un formato estandarizado, que un producto farmacéutico ha sido evaluado y aprobado por la

autoridad del país que emite este documento, basándose en la calidad, la seguridad y la eficacia a ser mostrada en el mercado, detalles de la fecha de aprobación y el número de registro, la confirmación de que el producto es desarrollado de acuerdo con las GMP, la formulación del producto farmacéutico y los sitios en los cuales dicho producto es comercializado. Asimismo, en algunos casos se adjunta una copia de la información del producto autorizado⁽²³⁾.

Con respecto al certificado de GMP, este evidencia que se están cumpliendo las regulaciones, códigos y guías para la manufactura de los productos farmacéuticos⁽²⁴⁾. Para Brasil, también es requerido y se especifica que debe ser para el fabricante de cualquier etapa del producto, es decir, principio activo, producto biológico a granel, acondicionador primario, producto terminado y solvente. Junto con esta información, también exige una copia de la prueba del registro en el país de origen del producto biológico emitido por la respectiva autoridad de salud⁽²⁰⁾. Cuba lo hace de igual forma, aunque lo indica únicamente para el principio activo, el producto terminado y los sitios de empaque⁽¹⁸⁾.

En lo que respecta a información no clínica y clínica, la misma puede dividirse en cuatro tipos de estudios⁽²⁵⁾:

- Preclínicos: incluyen experimentos *in vitro* y en poblaciones de animales, los cuales buscan la obtención de información referente a eficacia, toxicidad y farmacocinética, y para que las empresas farmacéuticas decidan si continúan o no con los estudios clínicos.
- Estudios clínicos fase I: estudios con un pequeño grupo de personas (20 a 80), para determinar la seguridad, la tolerabilidad, y los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos del medicamento. También se incluyen rangos de dosis para encontrar la apropiada. Normalmente son voluntarios sanos, pero existen casos excepcionales, como en ensayos oncológicos y relacionados con el Virus de Inmunodeficiencia Humano (VIH).
- Estudios clínicos fase II: se trabaja con grupos mayores (20 a 300 personas). Se pueden dividir en IIA (requerimientos de la dosificación, es decir, cuánto se debe administrar) y IIB (eficacia).
- Estudios clínicos fase III: estudios multicéntricos con un número grande pacientes (300 a 3000, pudiendo requerirse un número mayor) para evaluar la efectividad del medicamento en comparación con el considerado como estándar de tratamiento.

Para las regulaciones evaluadas, algunas requieren información de todo tipo de estudios, tanto clínicos como preclínicos como sucede en Costa Rica, El Salvador, Panamá, República Dominicana, Brasil y Chile^(13,14,17, 18,19,20,21). En contraposición, en Guatemala los estudios preclínicos no son solicitados⁽¹⁵⁾, mientras que, para Honduras, respecto a la información clínica, únicamente interesa la de fase III⁽¹⁶⁾, posiblemente asumiendo que ya ha pasado por las dos etapas anteriores. No obstante, el estudiar esta información siempre es relevante para detectar cualquier inconveniente hallado durante las fases I y II.

La inmunogenicidad también se debe considerar en todo momento para los productos biológicos y biotecnológicos. Esta se refiere a la capacidad de un individuo de generar una respuesta inmune como consecuencia de la administración de un tratamiento^(26,27). Se trata de un fenómeno complejo que depende de la interacción entre múltiples factores del medicamento y del paciente⁽²⁷⁾. En el caso de estos productos, la inmunogenicidad es sumamente elevada, porque están constituidos en su mayoría por proteínas, las cuales son altamente inmunogénicas, a pesar de ser, en algunos casos, homólogas a las humanas⁽²⁸⁾. Por eso, en el caso de todas las regulaciones se solicitan estudios de inmunogenicidad, salvo en Honduras⁽¹⁶⁾. En el caso de Costa Rica, El Salvador, Panamá y Brasil, se requieren estudios clínicos para demostrar el efecto que el medicamento tiene para la generación de este tipo de respuestas en el paciente^(13,14,17,20).

La monitorización de los perfiles de seguridad de los medicamentos a partir de su uso clínico permite detectar casos de inmunogenicidad, lo cual se define como farmacovigilancia. En esta etapa en la que se utilizan los productos biológicos y biotecnológicos cada vez con mayor frecuencia, dicha actividad se vuelve imprescindible para asegurar su seguridad y su empleo efectivo, pues algunos eventos adversos poco frecuentes, como las reacciones inmunes, sólo son detectados después de que el producto es comercializado⁽²⁹⁾. Por esta razón, su registro sanitario requiere un plan de manejo de riesgos y de

farmacovigilancia posterior a la comercialización. Honduras es el único país de los estudiados que no lo solicita. De manera adicional, En Cuba y Chile se explica de forma detallada este proceso, indicando cómo llevar a cabo el informe y la información que el mismo debe contener^(18,21).

Para los requisitos del biosimilar relativos al seguimiento de su inmunogenicidad y la farmacovigilancia asociada al mismo, se rige de forma muy similar a lo encontrado en las Tablas 1 y 2 para los requisitos generales de todo producto biológico y/o biotecnológico que se desee registrar. Un dato importante es que habitualmente en los estudios de biosimilitud estos son exigidos, dado que los datos obtenidos en animales no son predictivos de la respuesta inmune en personas⁽²¹⁾.

Información solicitada en las regulaciones revisadas para el registro de biosimilares en distintos países de América Latina

Los productos biosimilares son un elemento importante de la normativa para el registro sanitario, pues existen muchas diferencias con respecto a lo que sucede con los productos genéricos, cuyo origen es químico. En primer lugar, en la mayoría de las legislaciones, exceptuando Honduras y Panamá, se indica la definición de estos medicamentos (Tablas 4 y 5). En general, la misma abarca a aquellos productos que mediante el ejercicio de biosimilitud, biosimilaridad o biocomparabilidad son altamente similares en cuanto a calidad, seguridad, eficacia e inmunogenicidad respecto al medicamento de referencia, previamente definido, mediante estudios de calidad, estudios no clínicos y clínicos^(13,15,18,19,20,21).

Otra definición de igual jerarquía es la del ejercicio de biosimilitud, dado que en ella debe quedar claro toda la información por ser adjuntada para demostrar que un producto es biosimilar. Esto corresponde al diseño y a la conducción de estudios de calidad, preclínicos y clínicos, junto con la evaluación de los datos obtenidos para demostrar que un medicamento biológico cuenta con un perfil similar en cuanto a calidad, eficacia, seguridad e inmunogenicidad respecto al medicamento biológico de referencia o innovador^(13,14,16,19,20,21). Parte de la información solicitada producto de este estudio incluye propiedades fisicoquímicas, identidad, potencia (actividad biológica), pureza, impurezas y contaminantes^(14,18). Es necesario resaltar que el estudio debe llevarse a cabo en paralelo con ambos productos, es decir, bajo iguales condiciones^(18,19,21). Honduras no menciona este apartado en su respectiva normativa⁽¹⁶⁾.

En lo que respecta a la información preclínica y clínica solicitada, Costa Rica, Guatemala, El Salvador, República Dominicana, Brasil y Chile solicitan toda la información obtenida mediante los estudios comparativos, pues como se mencionó en el párrafo anterior, es un requisito indispensable del ejercicio de biosimilitud. Por su parte, Honduras únicamente requiere los resultados de los estudios fase III⁽¹⁶⁾, dejando información de las fases previas por fuera, mientras que Brasil únicamente pide que los estudios comparativos sean en la fase III⁽²⁰⁾, siendo requisito las otras dos fases clínicas únicamente para el producto innovador. Cuba es otra excepción, pues los estudios clínicos son requeridos dependiendo de cuánta información exista a nivel internacional del producto⁽¹⁸⁾.

Dos características que son propias de los biosimilares son la extrapolación de indicaciones y la intercambiabilidad o sustitución automática. La primera se define como la aprobación para el uso de un biosimilar en una indicación dada para el producto de referencia y/o innovador que no fue directamente estudiada en un ensayo clínico con el biosimilar. El potencial para llevar a cabo esto debe ser justificado de manera científica con la información apropiada^(30,31). Para los países objeto de estudio, Cuba, República Dominicana, Brasil y Chile permiten esta aprobación. Pero existen ciertos detalles a considerar como el hecho de que en Cuba se valora caso por caso⁽¹⁹⁾.

Para la sustitución automática, esta corresponde a la posibilidad de intercambiar un medicamento por otro del cual se espera el mismo efecto clínico. Sin embargo, para un producto biosimilar resulta ser confuso⁽³²⁾. En el aspecto regulatorio, la demostración de intercambiabilidad para el registro sanitario del medicamento depende de cada agencia reguladora. Y en el caso de algunos países, como Brasil, la sustitución automática se considera algo propio de la práctica clínica y no como un aspecto regulatorio⁽³³⁾. En este contexto, los únicos países donde se indica la intercambiabilidad son República Dominicana y Chile. Además, la reglamentación de los dos países es clara al indicar que no se permite la sustitución sin la autorización expresa del médico prescriptor^(19,21). En el caso del primero, se establece en la normativa para evitar la inmunogenicidad y/u otras reacciones adversas potenciales⁽¹⁹⁾. Asimismo,

mo, en el caso de Chile se especifica que esta acción se posibilita siempre que se realice mediante un proceso escalonado, procedimentado y bajo estrecha supervisión médica⁽²¹⁾.

Finalmente, se comparó la información referente al etiquetado de los productos biológicos y/o biotecnológicos biosimilares. El etiquetado corresponde a las inscripciones y las leyendas que identifican al producto, las cuales se imprimen, adhieren o gravan tanto en el empaque primario como en el secundario⁽³⁴⁾, entre ellas las indicaciones y la duración del uso, así como advertencias por el empleo de dosis inadecuadas⁽³⁵⁾. También está el inserto, el cual es desarrollado en un lenguaje apropiado para el paciente o el consumidor del producto⁽³⁶⁾. Los Reglamentos de los países estudiados no cuentan con información sobre el etiquetado de estos productos en particular. Costa Rica, Guatemala, El Salvador, Honduras y Panamá usan el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 11.03.59.11, el cual no es específico para productos de origen biológico y/o biotecnológico⁽³⁴⁾. Este caso es el mismo para Cuba y Chile^(18,21).

En contraposición, en República Dominicana el producto biotecnológico no innovador puede utilizar la monografía del medicamento innovador o de referencia en su totalidad como si fuera suya y se indica la información que la misma debe contener⁽¹⁹⁾. Para Brasil, se especifica que el inserto y los artes de los empaques primarios y secundarios deben estar acordes a la legislación vigente. Adicionalmente, se debe facilitar una copia del inserto aprobado por la autoridad del país de origen junto con su traducción oficial⁽²⁰⁾.

Conclusiones

Una vez realizada la revisión y la comparación de la normativa respecto al registro sanitario de productos biológicos y biotecnológicos en nueve países de América Latina, se encontró que la información solicitada no se encuentra armonizada. Existen diferencias en los aspectos solicitados, ya sea por la información requerida o por su inexistencia. Dentro de la información general comparada se apreciaron distinciones para las definiciones de autoridad reguladora de referencia, producto biotecnológico, producto de referencia y producto innovador. El contar con variaciones de una definición puede ocasionar que las investigaciones preclínicas y clínicas desarrolladas por una empresa en particular puedan ser válidas para un país y para otro no, junto con la problemática de que para una nación un producto de origen biológico y/o biotecnológico puede ser tratado como uno de síntesis química, como consecuencia del alcance de tal definición. También hubo diferencias en cuanto a la información no clínica y clínica solicitada, y los programas de farmacovigilancia, estos últimos requeridos para evaluar la seguridad de los medicamentos producto de sus efectos adversos, especialmente las respuestas inmunes.

Adicionalmente, para los productos biosimilares también hubo contrastes, pues algunas reglamentaciones no incluyen este término, afectando procesos posteriores para su evaluación, como el ejercicio de biosimilitud, y la información clínica y no clínica. Otros detalles en los cuales se observaron posiciones diversas fueron aspectos propios de su utilización como la extrapolación de indicaciones y la sustitución automática o la intercambiabilidad. Como complemento, el etiquetado de estos productos es un detalle que en muchas reglamentaciones no se ha considerado de forma profunda y requiere mayor estudio al respecto.

Para finalizar, aunque se hizo una revisión exhaustiva de los reglamentos referentes a productos biológicos y biotecnológicos, el panorama general de su inscripción también debe incluir otros reglamentos de registro sanitario vigentes en cada país.

Bibliografía

1. de Mora F, Fauser BCJM. Biosimilar to recombinant human FSH medicines: comparable efficacy and safety to the original biologic. *Reprod BioMed Online*. 2017; 35(1):81-86. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.03.020.

2. Kinch MS. An overview of FDA-approved biologics medicines. *Drug Discov Today*. 2015; 20(4):393-398. doi: 10.1016/j.drudis.2014.09.003.
3. Knezevic I, Griffiths E. Biosimilars – Global issues, national solutions. *Biologicals*. 2011; 39(5):252-255. doi: 10.1016/j.biologicals.2011.09.005.
4. Patel D, Gillis C, Naggar J, Mistry A, Mantzoros CS. The rise of biosimilars: How they got here and where they are going. *Metabolism*. 2017; 75:45-53. doi: 10.1016/j.metabol.2017.07.008.
5. Avalos BR. Bring on the Biosimilars! *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21(11):1859-1860. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.010.
6. Schreitmüller T, Barton B, Zharkov A, Bakalos G. Comparative immunogenicity assessment of biosimilars. *Future Oncol*. 2019; 15(3):319-329. doi: 10.2217/fon-2018-0553.
7. Kabir ER, Moreino SS, Sharif Siam MK. The Breakthrough of Biosimilars: A Twist in the Narrative of Biological Therapy. *Biomolecules*. 2019;9(9):410. doi: 10.3390/biom9090410.
8. Abas A. Regulatory guidelines for biosimilars in Malaysia. *Biologicals*. 2011; 39(5):339-342. doi: 10.1016/j.biologicals.2011.06.009.
9. Mendoza-Macedo K, Romero-Díaz AJ, Miranda-Hernández MP, Campos García VR, Ramírez-Ibañez ND, Juárez-Bayardo LC et al. Characterization and comparability of biosimilars: A filgrastim case of study and regulatory perspectives for Latin America. *Electron J Biotechnol*. 2016; 24:63-69. doi: 10.1016/j.ejbt.2016.10.003.
10. Schiestl M. A biosimilar industry view on the implementation of the WHO guidelines on evaluating similar biotherapeutic products. *Biologicals*. 2011; 39(5):297-299. doi: 10.1016/j.biologicals.2011.06.014.
11. Hechavarría Núñez Y, Pérez Massipe RO, Orta Hernández SD, Martínez Muñoz L, Jacobo Casanueva OL, Pérez Rodríguez V et al. The regulatory framework for similar biotherapeutic products in Cuba. *Biologicals*. 2011; 39(5): 317-320. doi: 10.1016/j.biologicals.2011.08.005.
12. Sistema de Evaluación de Autoridades Reguladoras Nacionales de Medicamentos. [Internet]. Washington D. C.: Organización Panamericana de la Salud; 2020 [accedido 2020 mayo 11]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1615:2009-sistema-evaluacion-autoridades-reguladoras-nacionales-medicamentos&Itemid=1179&lang=es
13. Presidencia de la República. Reglamento Técnico: RT 440:2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos N°37006-S. San José: Presidencia de la República; 2009.
14. Dirección Nacional de Medicamentos de El Salvador. Guía para el registro de medicamentos biológicos y biotecnológicos. La Libertad: Gobierno de El Salvador; 2017.
15. Dirección de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud. Registro Sanitario de Referencia para Productos Biológicos y Biotecnológicos. Ciudad de Guatemala: Ministerio de Salud y Asistencia Social; 2019.
16. Agencia de Regulación Sanitaria de Honduras. Comunicado C-003-ARSA-2018. Tegucigalpa: Gobierno de la República de Honduras; 2018.
17. Ministerio de Salud. Decreto Ejecutivo N°95 (14 de mayo de 2019). Ciudad de Panamá: Gobierno de la República de Panamá; 2019.
18. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Requisitos para el Registro Sanitario de Productos Biológicos de Uso Humano. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2015.
19. Ministerio de Salud Pública. Reglamento Técnico para el Registro Sanitario de Medicamentos Biotecnológicos Innovadores y No Innovadores para Uso Humano en la República Dominicana. Santo Domingo: Ministerio de Salud Pública; 2016.

20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 55/2010: dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
21. Subsecretaría de Salud Pública. Registro sanitario de productos biotecnológicos derivados de técnicas ADN recombinantes. Santiago: Ministerio de Salud; 2018.
22. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Health hazard evaluation report. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018 (Reporte No.: 52).
23. Davidson A, Grace AJ, Schwarz EW, Vickers C. The Value of the Certificate of Pharmaceutical Product in Registration of Medicinal Products. *Drug Inf J.* 2002; 36(1):163-167. Doi:0.1177/009286150203600121.
24. Patel KT, Chotai NP. Pharmaceutical GMP: past, present, and future – a review. *Pharmazie.* 2008; 63(4):251-255.
25. Thorat SB, Banarjee SK, Gaikwad DD, Jadhav SL, Thorat RM. Clinical Trial: A Review. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2010; 1(2):101-106.
26. Boehncke WH, Brembilla NC. Immunogenicity of biologic therapies: causes and consequences. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018; 14(6):513-523. doi: 10.1080/1744666X.2018.1468753.
27. Garcês S, Demengeot J. The Immunogenicity of Biologic Therapies. *Curr Probl Dermatol.* 2018; 53:37-48. doi: 10.1159/000478077.
28. Doevendans E, Schellekens H. Immunogenicity of Innovative and Biosimilar Monoclonal Antibodies. *Antibodies (Basel).* 2019; 8(1):21. doi: 10.3390/antib8010021.
29. Felix T, Jordan JB, Akers, C, Patel B, Drago D. Current state of biologic pharmacovigilance in the European Union: improvements are needed. *Expert Opin Drug Saf.* 2019; 18(3):231-240. doi: 10.1080/14740338.2019.1577818.
30. Tesser JRP, Furst DE, Jacobs I. Biosimilars and the extrapolation of indications for inflammatory conditions. *Biologics.* 2017;11:5-11. doi: 10.2147/BTT.S124476.
31. Curigliano G, O'Connor DP, Rosenberg JA, Jacobs I. Biosimilars: Extrapolation for oncology. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016; 104:131-137. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.06.002.
32. de Mora F, Balsa A, Cornide-Santos M, Carrascosa JM, Marsal S, Gisbert JP et al. Biosimilar and interchangeable: Inseparable Scientific concepts? *Br J Clin Pharmacol.* 2019; 85(11):2460-2463. doi: 10.1111/bcp.14089.
33. Ascef BO, Silva RGLD, Oliveira Júnior HA, Soárez PC. Interchangeability and substitution of biosimilars: is health technology assessment (HTA) a tool for decision-making? *Cad Saúde Publica.* 2019; 35(9):e00087219.
34. Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana. RTCA 11.03.59:11 (Productos Farmacéuticos. Medicamentos de Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario). Ciudad de Guatemala: Secretaría de Integración Económica Centroamericana; 2013.
35. Viscusi WK. Efficacy of Labeling of Foods and Pharmaceuticals. *Annu Rev Public Health.* 1994. 15:325-343. doi: 10.1146/annurev.pu.15.050194.001545.
36. Evens RP. Medical Affairs and Professional Services. En: Evens RP, editor. *Drug and Biological Development: From Molecule to Product and Beyond.* Nueva York: Springer; 2007. p. 240-274.

doi: 10.30827/ars.v62i2.15810

Artículos originales

Design and Characterization of Combinational Domperidone-Famotidine Floating Drug Delivery System - *In vitro* and *In vivo* studies

Diseño y caracterización del sistema de administración flotante de fármacos de domperidona-famotidina combinatoria. Estudios *in vitro* e *in vivo*

Mounika Chidurala¹  0000-0002-1035-7199

Raveendra Reddy J²  0000-0002-6418-8319

¹Pharmaceutical Sciences, Jawaharlal Nehru Technological University Anantapur, Anantapuramu-515721, Andhra Pradesh, India.

²Raghavendra Institute of Pharmaceutical Education and Research, K. R. Palli cross, Chiyedu Post, Anantapuramu - 515721, Andhra Pradesh, India.

Correspondence

Mounika Chidurala
mounika.phar@gmail.com

Received: 17.08.2020

Accepted: 04.12.2020

Published: 22.03.2021

Acknowledgment

The authors thank The Principal, Vice-Principal, Director R&D, RERDS - Raghavendra Institute of Pharmaceutical Education and Research for providing necessary facilities and assistance to carry out the research work.

Funding

Without Financing

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Resumen

Introducción: Los inconvenientes de la administración oral pueden controlarse o minimizarse mediante formulaciones gastro-retentivas que permanecen flotantes dentro del estómago durante un tiempo prolongado al proporcionar una retención gástrica prolongada y liberan el fármaco de una manera excesivamente prolongada mejorando así la biodisponibilidad. La investigación actual fue desarrollar y optimizar las tabletas flotantes de domperidona y famotidina con liberación prolongada mediante el enfoque Calidad por diseño.

Método: Basado en QTPP (Perfil de producto objetivo de calidad), se identificaron CQA (Atributos críticos de calidad). El análisis de riesgos mediante la evaluación de los parámetros de formulación y proceso mostró que la optimización de los niveles de polímeros podría reducir el alto riesgo para lograr el perfil objetivo. Se seleccionó un diseño experimental de 2 factores de nivel 3 con puntos medios para el análisis estadístico y la optimización.

Resultados: HPMC K100, Carbopol 934P tuvo un efecto positivo y la etilcelulosa tuvo un efecto negativo sobre las respuestas seleccionadas. La cinética de liberación del fármaco siguió a la liberación de primer orden con difusión de Higuchi y difusión de Fickian. Se seleccionó y evaluó una fórmula optimizada que satisfacía todos los parámetros requeridos. Los valores de respuesta previstos estaban en estrecha concordancia con los valores de respuesta experimental. Las imágenes de rayos X abdominales después de la administración oral de las tabletas en el estómago sano del conejo confirmaron el comportamiento de flotación prolongado con un tiempo de retraso más corto. *Losin vivo* estudios farmacocinéticos en conejos revelaron que la formulación optimizada exhibía una liberación prolongada del fármaco con una mayor C_{max}, t_{max}, AUC_{0-t} y t_{1/2} del producto

Conclusiones: Se concluyó que la aplicación de Quality by Design en la formulación y optimización redujo el número de ensayos para producir una fórmula rentable.

Palabras clave: Carbopol 934P; Tiempo flotante; Etilcelulosa; Calidad por diseño; Imágenes de rayos X optimizado en comparación con el producto comercializado.

Abstract

Introduction: The drawbacks associated with oral administration of drugs can be controlled or minimized by gastro retentive formulations that remain buoyant within the stomach for an extended time by providing prolonged gastric retention and releasing the drug in an exceedingly extended manner thereby improving bioavailability. The current research was to develop and optimize Domperidone and Famotidine floating tablets with extended release by Quality by Design approach.

Method: Based on QTPP (Quality Target Product Profile), CQAs (Critical Quality Attributes) were identified. Risk analysis by the evaluation of formulation and process parameters showed that optimizing the levels of polymers could reduce high risk to achieve the target profile. A 2³ factor experimental design with midpoints was selected for statistical analysis and optimization.

Results: HPMC K100 and Carbopol 934P had a positive effect while ethyl cellulose demonstrated a negative effect on the selected responses. Drug release kinetics followed the first-order release with Higuchi diffusion and Fickian diffusion. Optimized formula satisfying all the required parameters was selected and evaluated. The predicted response values were in close agreement with experimental response values. Abdominal X-ray imaging after oral administration of the tablets on a healthy rabbit's stomach confirmed the extended floating behavior with shorter lag time. *In vivo*, pharmacokinetic studies in rabbits revealed that the optimized formulation exhibited prolonged drug release with enhanced C_{max}, t_{max}, AUC_{0-t}, and t_{1/2} of an optimized product when compared to the marketed product.

Conclusions: It has been concluded that the application of Quality by Design in the formulation and optimization reduced the number of trials to produce a cost-effective formula.

Keywords: Carbopol 934P; Floating time; Ethyl cellulose; Quality by design; drug release

Introduction

Gastric retentive dosage forms can monitor gastric emptying time and prolong the release of dosage forms in the stomach region for a longer period than the traditional dosage forms. The extended release dosage delivery forms were designed for improved drug absorption and enhanced bioavailability that opposes several difficulties⁽¹⁾. Floating drug delivery systems (FDDS) are low density systems that have enough resilience to float over the gastric contents and persist in the stomach for an extended period. Buoyancy can improve retention time and reduce dosing frequency. An effervescent system produces gas (CO₂) which increases the system density and remains buoyant inside the stomach⁽²⁾.

Domperidone and Famotidine are highly specific drug(s) which are used in the treatment of vomiting and hyperacidity. Domperidone acts on upper GIT to upsurge the stomach and intestine movements, allowing food to move and that controls the vomiting. Famotidine is a H₂ blocker that diminishes the acid level in the stomach to get relief from indigestion and heart burn. The approximate absolute bioavailability of Domperidone is 13- 17% and Famotidine is 40-45%. This can be improved and maximized by improving bioavailability and by increasing retention of these drug(s) in upper GIT. Marketed dosage form needs repeated administration atleast 3 times a day to achieve therapeutic activity there by imposing unwanted side effects and this problem can also be avoided by FDDS^(3,4).

The focal objective of the current study was to prepare an effervescent floating drug delivery system with extended release, which increases the bioavailability, patient compliance, and will diminish the administration frequency. In this study, Domperidone and Famotidine combination (DFC), tablets with effervescent floating were developed and optimized by Quality by Design (QbD) implementation. QbD is a tool in which the development of formulations will be carried out by risk assessment, construction of design space withinbuilt quality, and exhibits flexibility as per regulatory guidelines⁽⁵⁾. The experiments were deliberated by the implementation of Design Expert 11 software. In preliminaries, the Quality Target Product Profile (QTPP) was defined, and Critical Quality Attributes (CQA's) were investigated. Risk assessments were made to select the critical variable in formulation development. A Full Factorial design was selected to design the experiment (DoE) and thereby assessing continuous improvement for maintaining quality⁽⁶⁾.

Méthodes

Materials

Domperidone was acquired from Vector biosciences PVT Ltd, Hyderabad and Famotidine from Divis laboratory as gift samples. Excipients used were HPMC K100, Carbopol 934P, Ethylcellulose, Sodium bicarbonate, Magnesium stearate, Talc, and Lactose purchased from SD fine chemicals, Mumbai.

Methods

Quality by Design (QbD) implementation

Quality Target Product Profile (QTPP) of the proposed drug delivery system

QTPP is a needed document that enables the formalization and tracing of the evolution of the knowledge acquired throughout the drug lifespan. Based upon the Reference Listed Drug (RLD), requirements and targets were set up for QTPP⁽⁷⁾.

Critical Quality Attributes (CQA's) of proposed drug delivery system

Relevant CQAs can be known by a frequent process of quality risk management and experimentation which assesses the quality of the drug product.

Risk Assessment by using QTPPs and CQAs

A risk assessment of the drug substances attributes was made to assess the impact of each attribute on the drug product CQAs.

Design of Experiment (DoE)

DoE is a prevailing skillful experiment, conducted in randomized order. The number of experiments required depends upon the selected design which curtails the number of trials. Optimization was executed by two-level, three-factor (2^3) full factorial design using Design Expert 11 software. Independent variables (HPMC K100M, Carbopol 934P, and Ethylcellulose (EC)) and dependent variables (Floating time, percentage cumulative drug release at 2 h, 12 h, and t50%) were selected for optimization based on risk assessment of data⁽⁸⁾.

Drug-excipient interaction compatibility studies

An FT-IR spectrum was recorded by the KBr pelletization method (FT-IR Bruker model). 2 mg of the pure drug(s) (Domperidone, Famotidine) were dispersed in Potassium bromide powder (KBr) and by pressurizing 6 tons the pellets were prepared and scanned separately. Individually the spectra were compared for validation of common peaks. The same procedure was adopted for FTIR study of drug(s) with excipients

5 mg drugs (pure) and drug(s) with excipients were placed into DSC aluminum pan (DSC-60, Shimadzu) separately and then scanned at the temperature range of 25-290°C of heating increment of 15 °C/min, then the obtained thermographs of the drug(s) (pure) and with excipients was equaled for interaction⁽⁹⁾.

Preparation of Domperidone and Famotidine Effervescent Floating tablets

All the ingredients were collected and weighed precisely. In addition to the previously formulated APIs and Carbopol mixture, the geometric mixture of HPMC K100, Ethyl cellulose (EC), sodium bicarbonate, and filler was added and mixed well along with Talc (2%) and magnesium stearate (1%) then passed through the 60# sieve. The lubricated mixture was compressed using round tooling on Rimex-I rotary tablet machine.

Design Space

In terms of ranges of material attributes and process parameters, Design space was defined. The linear formula is as given below⁽¹⁰⁾.

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_4X_4 + \dots + b_nX_n$$

Where Y is considered as a response, b_0 is the constant, b_1, b_2, \dots, b_n is the variables X_1, X_2, \dots, X_n is representing the effect every ordered between -1 and +1.

Control strategy

The parameters and attributes were included in control strategy such as drug type, pharmaceutical materials, and components, operating conditions of facilities and equipment, in-process controls, specifications of finished products, allied methods⁽¹¹⁾.

Physical characterization of floating tablets

The tablets were screened for organoleptic characters, hardness (using Monsanto hardness tester), thickness (using digital vernier calipers), % friability (25 rpm in Roche Friabilator), weight variation. Content uniformity was determined by randomly collecting twenty tablets and by crumbling in mortar and pestle. Then the requisite quantity of the drug(s) were transferred into a 100 ml volumetric flask. To this, 0.1 N HCl was added, followed by mechanical shaking for 5 min and filtration. Several dilutions were made and finally, 10ml/ μ g was evaluated to determine the drug content at 284 nm (Domperidone), 260 nm (Famotidine) by UV-Visible spectrophotometer simultaneous estimation method^(12,13).

***In vitro* Floating studies**

The test was performed using USP Type-II apparatus paddle using 900 ml of 0.1N Hydrochloric acid (HCl) as a dissolution medium at 75 rpm at 37°C ± 0.5°C. The time taken for a tablet to float on the medium surface was noted which was considered as floating lag time. The time duration of the tablet to float constantly on the medium was considered as floating time.

***In vitro* Dissolution studies**

USP Type-II (Paddle) apparatus, 0.1 N Hydrochloric acid (HCl) as a dissolution medium at 75 rpm at 37°C ± 0.5°C were the maintained parameters. At the regular time intervals (1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12) h, the samples were withdrawn by using a syringe fixed with a pre-filter and replaced with fresh 0.1 N Hydrochloric acid (HCl) media. Cumulative percentage drug release was analyzed at 284 nm (Domperidone) and 260nm (Famotidine) by the developed HPLC technique⁽¹⁴⁾.

Statistical data optimization and analysis

The obtained formulations data were scrutinized by Design expert 11 software to generate study design.

Half normal plots, Pareto chart, and ANOVA data were used to identify and to select a significant factor that affects the formulation development. Design space was created by model graphs, their interactions, contour plots, 3D surface response plots, and overlay plots.

Analytical development for dissolution samples (HPLC)

Standard and blank solution preparation

The standard solution was prepared by dissolving the drug(s) Domperidone (20mg) and Famotidine (20mg) in a buffer (15ml) and acetonitrile (10ml) and transferred into a 25 ml volumetric flask and sonicated for 5min, then filtered through 0.45µm membrane filter. The concentration of the solution was found to be 1.6mg/ml. The blank solution which was used as the mobile phase was prepared as similar to standard without the pure drug(s) in the ratio of 60:40% v/v mixtures of Phosphate buffer and acetonitrile⁽¹⁵⁾.

Sample preparation

The collected dissolution samples equal to 10mg of Domperidone and 20mg of Famotidine were transferred to a 25 ml volumetric flask. The sample was dissolved and diluted with the mobile phase and subjected to sonication for 10min, filtered through a 0.45µm membrane filter.

Chromatographic Conditions: The HPLC separation and quantification were carried out using a stationary phase composed of Analytical column-Phenomenex-Gemini, C- 18 (250x4.6mm id,5µ). The mobile phase composed of potassium dihydrogen phosphate buffer-acetonitrile-methanol (40:40:20) was pumped at a flow rate of 1ml per min, and the run time was 7 minutes. The mobile phase was filtered through a 0.45µm membrane filter and degassed using an ultrasonic bath. The system was equilibrated and saturated with the mobile phase for half an hour before the injection of the solutions. All determinations were carried out at room temperature. The absorbance was measured at 284nm and 260nm. 20µL was the Injection volume. The peak areas were taken to quantitatively determine the amount of drug(s) present in the sample. Further based on the amount of drug(s) %, cumulative % drug release was calculated⁽¹⁶⁾.

Stability studies

Tablets of the optimized formulation were filled in HDPE containers to carry out stability studies at 40° C ±2°C /75% ± 5% RH for 3 months. The optimized formulation was evaluated for hardness, floating lag time, drug content and *in vitro* drug release studies after 3 months.

In vivo Study protocol

Ethical clearance

The study was performed after obtaining approval from the Institutional Animal Ethics Committee (IAEC). A total of 6 rabbits were considered and from that 2 were used for *in vivo* floating behavior and 4 were used for pharmacokinetic studies.

In vivo floating behavior

In vivo floating behavior of optimized floating formulations was studied in healthy rabbits, weighing 1.5 – 2.5 kg. The study was conducted with the prior approval of the Institutional Animal Ethical Committee. The study is constructed on the principle of monitoring radiological activity. Animals are housed individually in polypropylene cages and maintained under standard conditions. A total of 2 rabbits Total 2 rabbits were involved in the study. The rabbits were fasted for 12h before initiating the study. First, an X-ray was taken from the rabbits to ensure the absence of radio-opaque material in the stomach. During the study, animals were not allowed for food but the water was provided *ad libitum*. Radiopaque formulations were prepared by incorporating 500 mg of barium sulfate into the optimized formulation. At varying time intervals, X-ray photographs of the gastric region were taken for monitoring the floating behavior of formulations⁽¹⁷⁾.

Experimental design

Four healthy rabbits with a bodyweight range of 1.5-2.5 kg were selected through physical examination. An open label, balanced, randomized, Two-period, Two-treatment, Two -sequence, single-dose crossover study design in which four healthy rabbits received one treatment (product) each with a washout period of 7 days such that all products are tested in all the four healthy rabbits during the study⁽¹⁸⁾. Each healthy rabbit receive the following treatment in random order given in (Table 1)

Table 1: Two- way crossover treatment study for the selected optimized formulations

Animal	Sequence 1	Washout	Sequence 2
Animal 1	Optimized tablet		Marketed formulation
Animal 2	Marketed formulation		Optimized tablets
	Sequence 1	Washout	Sequence 2
Animal 3	Optimized tablet		Marketed formulation
Animal 4	Marketed formulation		Optimized tablets

Drug administration

The animals were fasted overnight before administering the dose. After collecting the zero hour blood sample (blank), a standardized diet was given. The healthy rabbits were fixed in an individual rabbit holder with its head protruding outside. Then a mouth gag was introduced in between the two jaws and held in position by holding the upper jaw and lower jaw with a left hand and fixed formulations were administered through the oral route with the help of a pet piller. An I.V. cannula, 20-G KitKath (Hindustan Syringes & Medical Devices, Faridabad, India) was inserted into one marginal ear vein for blood collection before drug administration⁽¹⁹⁾.

Blood sample collection

During each period, 0.5 ml venous blood samples were collected from the marginal ear veins of each rabbit in AcCuvet tubes (Quantum Biologicals Pvt. Ltd., Chennai, India) containing K₃EDTA. Blood Samples were collected at predetermined time intervals of 0, 0.50, 1.00, 1.50, 2.00, 2.50, 3.00, 4.00, 6.00, 8.00, 12.00 and 24.00 h (11 intervals). The collected plasma was immediately separated by centrifugation at 7500 rpm for 15 min from the blood samples and stored in frozen conditions at -20°C before analysis. The concentration of each drug in rabbit plasma samples was measured by the HPLC method.

Determination of pharmacokinetic parameters

Pharmacokinetic parameters such as peak plasma concentration (C_{max}), time at which C_{max} occurred (T_{max}), area under the curve (AUC), elimination rate constant (K_{el}), biological half-life ($t_{1/2}$), absorption rate constant (K_a) and mean residence time (MRT) were calculated in each case using the data by KineticaTM 2000 software (Inna Phase Corporation, U.S.A) using non-compartmental approach⁽²⁰⁾.

HPLC Method

The components were separated using Phenomenex-C18 (4.6 mm id, 250 mm, 5 μ m) column using Methanol: 0.1% orthophosphoric acid in water (55:45% v/v) as mobile phase at a flow rate of 1.0 ml/min. The eluents were detected at 284nm (Domperidone), 260nm (Famotidine) using a UV detector.

Rehabilitation

Animals were kept for a washout period of 1 week and rehabilitees. No anesthesia was given and euthanasia was not applicable, as there was no sacrificing of animals to relieve pain and suffering.

Results

QbD (Quality by Design) implementation and optimization

QTPP was carried out on Domperidone and Famotidine combination drug for the preparation of the desired formulation, needed in the final product. It was demonstrated in (Table 2).

Table 2: Quality Target Product Profile (QTPP) of Proposed Drug Delivery System

QTPP	Target	Requirement
Dosage Form	Extended release Floating Tablets	To reduce the gastric emptying and to enhance the oral bioavailability
Route of administration	Oral	Same route of administration
Dosage strength	10mg & 20mg	Pharmaceutical equivalence requirement: same strength
Weight of the dosage form	Not more than 400mg	Patient Compliance
Stability study	The Product should be stable for 24 months	To establish the shelf life of drug products.
Hardness in case of floating tablets	Not less than 4kP	Hardness impacts dissolution.
Floating lag time	Should be within 15 minutes	Required as a part of the ideal characteristics of FDDS
Floating time	Should be floated in an acidic environment for at least 12 hours or more than 12 hours	Ideal for FDDS
Dissolution	USP Apparatus –II (Paddle) Media: 0.1 N HCl RPM: 75 Volume 900 mL Time Points: 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 and 12 h	Extended release with First-order for a minimum of 12 hours is expected for an FDDS to improve the bioavailability
Assay	95.0% to 105.0% for both the drugs	Needed for clinical effectiveness.

QTPP	Target	Requirement
Pharmacokinetics	C _{max} : Within 2 hours Maximum Residence Time should be higher than marketed drug Bioavailability: Should be higher than marketed drug	Objective is to increase the bioavailability of both the drugs

CQAs were identified based on the safety and efficacy of the formulation and elaborated in (Table 3).

Table 3: Critical Quality Attributes (CQAs) of a Proposed Drug product

Drug product	Target	Is a CQAs	Level of risk	Justification
Hardness in case of floating tablets	Not less than 4kP	No	NA	Hardness impacts dissolution. However, it will be extended during compression.
Identification Test	HPLC: Retention time of the principal peak in the chromatogram should be equal to the same as that of the standard solution in the estimation of related substances.	Yes	Low	Though identification was critical for safety and efficacy, this CQA can be effectively extended by the quality management system and will be monitored at drug product release. Formulation and process variables do not impact identity. Therefore, this CQA will not be discussed during formulation and process development
Floating lag time	Should be floated within 15 minutes	Yes	Medium	Required as a part of ideal characteristics of floating drug delivery system
Floating time	Should be floated in an acidic environment for at least 12 hours	Yes	High	Ideal for floating drug delivery system
Dissolution	USP Apparatus –II (Paddle) Media: 0.1 N HCl RPM: 75 Volume 900mL Time Points: 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 and 12 Hours	Yes	High	Failure to meet the dissolution specification can impact bioavailability. Both formulation and process variables affect the dissolution profile. This CQA will be investigated throughout the formulation and process development
Assay	95.0% to 105.0% for both the drugs	Yes	High	Assay variability will affect safety and efficacy. Process variables may affect the assay of the drug product. Thus, the assay will be evaluated throughout product and process development.

After preliminary trials and from the risk assessment, initially, HPMC K 100M, Carbopol 934P, Ethylcellulose (EC) were selected as independent variables to study their effect on dependent variables. Hence 2³ Full factorial design was selected for the present study, it was set at two levels three factors with four midpoints. From the four midpoints the average was considered. (Formulations were 8, and average mid-point was 1, and a total of 9 formulations were performed). Risk assessment was demonstrated in (Table 4) and (Table 5).

Table 4: Risk assessment for formulation variables

Drug product CQA	HPMCK100	Carbopol 934P	Ethyl Cellulose
Assay	Low	Low	Low
Hardness	High	High	High
Floating time	High	High	High
Dissolution	High	High	High

Table 5: Justification for risk assessment for formulation development

Formulation variables	CQAs	Justification
Polymers Levels	Assay Hardness Floating time Dissolution	Extended-release of the drug from tablet depends upon proper hardness which directly affects the drug release. Efficient floating effective release. Hence the risk was high.
Talc level	Assay Hardness Floating time Dissolution	The presence of talc at a low level may not affect assay, drug release. Hence the risk was low.
Magnesium stearate Level	Assay Hardness Floating time Dissolution	A Low amount of the lubricant diminishes the effect and hence low risk.

Design of Experiment (DoE)

In Design of Experiment (DoE), Y_1 was floating time, Y_2 was drug release at 2 h, Y_3 was drug release at 12 h, and Y_4 was time taken to release 50% drug were considered as dependent variables and Independent variables were X_1 (HPMC K 100), X_2 (Carbopol 934P), X_3 (Ethyl Cellulose)

Drug-excipient interaction compatibility studies

FTIR of the pure drug and pure drug with excipients showed that there was no incompatibility with excipients used and were found to be compatible.

DSC thermographs showed the melting point of pure drug Domperidone at 251.9°C and with excipients at 260.8°C. The melting point of the pure drug Famotidine was observed at 168.69°C and with excipients at 179.59°C. By this, it was proved that there were no major shifts and indicated that no, physical and chemical interactions.

Physical characterization of floating tablets

Organoleptic characteristics showed that both the drugs (Domperidone and Famotidine) were white color and odorless. Formulations (F_1 - F_3) were prepared and pre-compression parameters indicated that the prepared blend had good free-flowing property. Compressibility index (CI), Hausner's ratio, and angle of repose were found to be in the range showed in (Table 6). Tablets were evaluated for Post compression parameters which were complied with acceptable variation as per IP specifications. The tablet thickness was found to be 4.12 to 4.15 mm and hardness was found to be 5.39 to 5.89 kg/cm², the friability values of all the formulations were less than 1% as per IP limits. The percentage of drug in the developed tablets was found to be 93.5 to 100.3 of Domperidone and 95.4 to 100.3 of Famotidine.

Table:6 Preformulation Parameters

Parameter	Domperidone	Valsartan
Bulk density (g/cc)	0.49	0.52
Tapped density (g/cc)	0.65	0.68
Carr's Index	32.65	30.77
Hausners Ratio	1.33	1.31
Angle of Repose	28.3	27.4

***In vitro* floating studies**

All the selected optimized formulation tablets were placed in 0.1N HCl dissolution medium separately (n=9) and the floating lag time of all tablets was found to be 5 to 12 mins. Due to the presence of gas generating agent (Sodium bicarbonate) the effervescence was observed.

***In vitro* Dissolution studies**

The formulations with a high concentration of carbopol 934P and low concentration of ethyl cellulose and HPMC K 100 exhibited extended release criteria i.e., NMT 20% release in 2 h and NLT 80% in 12 h. All formulations followed the first-order kinetics with Higuchi diffusion ($r^2=0.999$) and fickian diffusion ($n \leq 0.5$). *In vitro* drug release of Domperidone and Famotidine is delineated in Figure 1

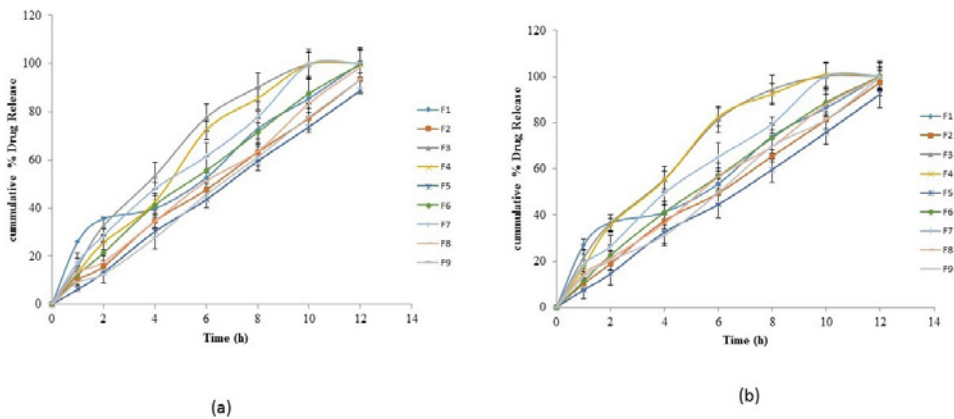


Figure 1: (a) *In vitro* drug release of Domperidone (b) *In vitro* drug release of Famotidine

All values were expressed as Mean \pm SD, n=6

Discussion

Multiple regression analysis

Response (R_1) analysis: Floating time (Y_1)

Responses ranged from 5 min to 18 min and the ratio of maximum to a minimum is 3.6 that indicated no need for power transformation. The final equations of the reduced model contain only significant factor terms corresponding to the response analyzed.

Floating time (Y_1) = $12.20 + 1.00 X_1 + 1.01 X_2 + 5.24 X_3 + 0.81 X_1 X_2 + 0.66 X_2 X_3$

From the ANOVA results, it was found that the main factors affecting the floating time were X_1 , X_2 , X_3 , $X_1 X_2$, $X_2 X_3$. All factors had a synergistic effect. The adjusted F- value is 4.81 and the model p-value is 0.0119. The curvature term was removed to simplify the analysis. In the Fit Statistics section, the Predicted R^2 of 0.9789 is in reasonable agreement with the Adjusted R^2 of 0.9900. The Adequate precision ratio is 6.882 which was considered an adequate signal. Contour plots and 3D plot showed that, to maximize floating time (more than or up to 12 h) the concentrations of HPMC K100 (X_1) and Carbopol 934P (X_2) should be maintained at high levels i.e., 43.8mg (X_1), 45.0mg (X_2). At this concentrations, the floating time was 12.1 h. The perturbation plot showed that as the concentration of HPMC K100, Carbopol 934P, and ethyl cellulose increased, the floating time also increased. The Contour plot and the 3D plot is indicated in (Figure 2(a)) and (Figure 3(a))

Response (R_2) Analysis: Drug release at 2 h (Y_2)

Responses range from 10.5% to 39.7% and the ratio of maximum to a minimum is 3.78 that indicated no need for power transformation.

$$\text{Drug release at 2 h } (Y_2) = 24.08 - 2.54 X_1 + 1.37 X_2 - 6.34 X_3 + 3.18 X_1 X_3 - 1.76 X_2 X_3$$

From the ANOVA results, it was found that the major factors affecting drug release at 2 h were X_1 , X_2 , X_3 , $X_1 X_3$, $X_2 X_3$. Factors X_1 and X_3 exhibited an antagonistic effect while all other factors had a synergistic effect. The adjusted F- value was 5.01 and the model p-value was 0.0089. The lack of fit F-value of 275.96 implied that it was significant. In Fit Statistics section, the Predicted R^2 of 0.5272 is in reasonable agreement with the adjusted R^2 (0.3276). Adequate precision ratio was 7.436 indicating an adequate signal. Contour plots and 3D plot showed that in order to maintain drug release NMT 20%, HPMC K100M and ethylcellulose should be maintained at low levels and carbopol 934P should be maintained at high levels. By maintaining the concentrations of HPMC K100M, Carbopol 934P and Ethylcellulose at 45mg (X_1), 45mg (X_2) and 15mg (X_3) then the drug release was NMT 20%. The perturbation plot showed that an increase in the concentration of HPMC K100M and ethylcellulose led to decrease in drug release and an increase in the concentration of carbopol 934P resulted to increase in drug released. Contour plot and 3D plot is indicated in (Figure 2(b)) and (Figure 3(b))

Response (R_3) Analysis: Drug release at 12h (Y_3)

Responses ranged from 86.4% to 101.3% and the ratio of maximum to a minimum is 1.17 that indicated no need for power transformation.

$$\text{Drug release at 12 h } (Y_3) = 97.53 + 1.14 X_1 + 1.63 X_2 - 1.94 X_3 - 1.04 X_1 X_2 + 1.98 X_1 X_3 + 0.8813 X_2 X_3$$

From the ANOVA results, it was found that the major factors affecting the Drug release at 12 h were X_1 , X_2 , X_3 , $X_1 X_2$, $X_1 X_3$, $X_2 X_3$. Factor X_3 exhibited an antagonistic effect while the remaining factors had a synergistic effect. The Adjusted F- value was 4.33 and the model p-value was 0.0218. The Lack of Fit F-value of 3.43 implies that it was significant. In the Fit Statistics, the Predicted R^2 of 0.9361 is in reasonable agreement with the Adjusted R^2 of 0.9610. The Adequate Precision ratio was 4.548 indicating an adequate signal. Contour plots, 3D plot have shown that to maintain drug release NLT 80% Ethylcellulose should be maintained at low levels and HPMC K100M and Carbopol 934P should be maintained at high levels. By maintaining the concentrations of HPMC K100M, Carbopol 934P, and Ethylcellulose at 45mg (X_1), 45.0mg (X_2), 15mg (X_3) then the drug release is NLT 80%. The perturbation plot shows that as an increase in the concentration of ethylcellulose the drug release is decreased and an increase in the concentration of HPMC K100M and Carbopol 934P the drug release also increased. The Contour plot and 3D plot are indicated in (Figure 2(c)) and (Figure 3(c)).

Response (R_4) Analysis: Time taken to release 50 % drug (Y_4)

Responses range from 3.8 h to 7 h and the ratio of maximum to a minimum is 1.84 that indicates no need for power transformation.

$$\text{Drug release at 12 h } (Y_4) = 5.34 + 0.3750 X_1 - 0.4750 X_2 + 0.2125 X_3 + 0.0375 X_1 X_2 + 0.1500 X_1 X_3 + 0.5500 X_2 X_3$$

From the ANOVA results, it was found that the major factors affecting the floating time were X_1 , X_2 , X_3 , $X_1 X_2$, $X_1 X_3$, and $X_2 X_3$. Factor X_2 had an antagonistic effect while the other factors had a synergistic effect.

The adjusted F-value is 14.57 and the model p-value was less than 0.0001. The Lack of Fit F-value 10.55 implicates that Lack of Fit is significant. In Fit Statistics, the Predicted R^2 of 0.6318 is an injudicious agreement with the Adjusted R^2 of 0.8190 i.e. the difference is less than 0.2. This indicated there was no large block effect on the model so no need for model reduction and response transformation. The Adequate Precision ratio was 11.350 indicated an adequate signal. Contour plots, 3D plot showed that to maintain extended drug release (50%) HPMC K100M and Ethylcellulose should be maintained at high levels and Carbopol 934P should be maintained at low levels. By maintaining the concentrations of HPMC K100M, Carbopol 934P and Ethylcellulose at 43mg (X_1), 44.8mg (X_2), 15mg (X_3) then the drug release (50%) was achieved at 5.6 h. As perturbation plot showed that as an increase in the concentration of HPMC K100M and Ethylcellulose the drug release increased and an increase in the concentration of Carbopol 934P the drug release also decreased. Contour plot and the 3D plot is indicated in (Figure 2(d)) and (Figure 3(d))

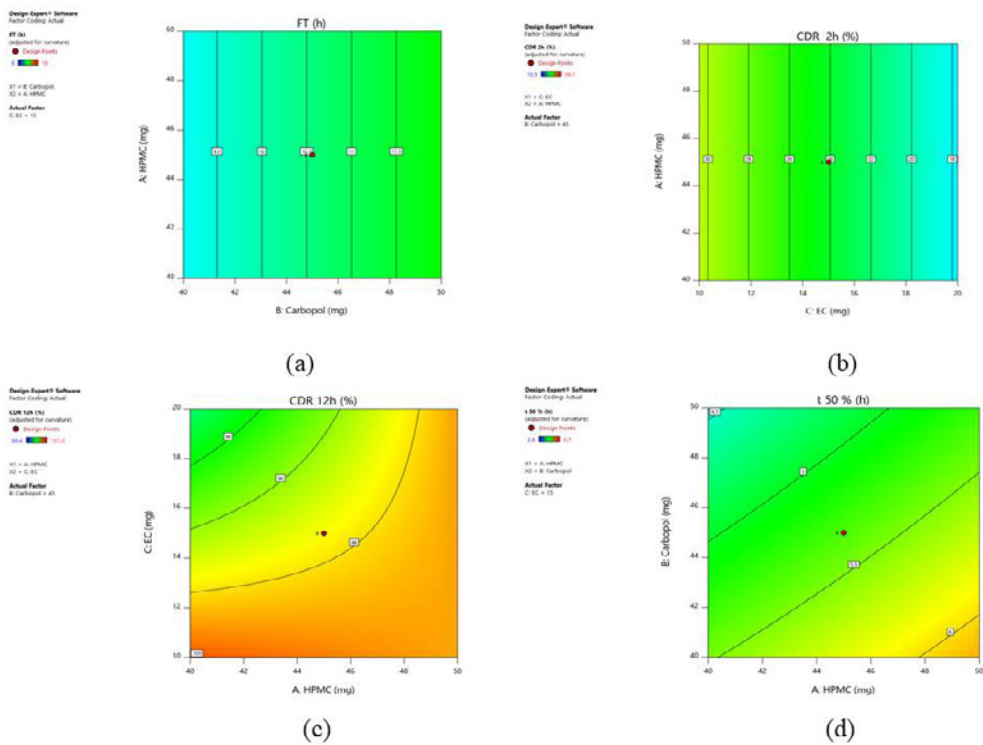


Figure 2: Contour plots of a) Response (R_1), b) Response (R_2), c) Response (R_3), d) Response (R_4)

From all the responses, the ANOVA results exhibited significance hence were selected for further analysis. The model was used to navigate the design space. All factor graphs and interaction graphs showed LSD bars around the predicted mean, which were good quick pair wise comparisons. From the Half-normal plot and Pareto Chart, significant factors were identified i.e., above t-value. The normal probability plot residuals followed a normal distribution i.e., followed a straight line as shown in (Figure 4).

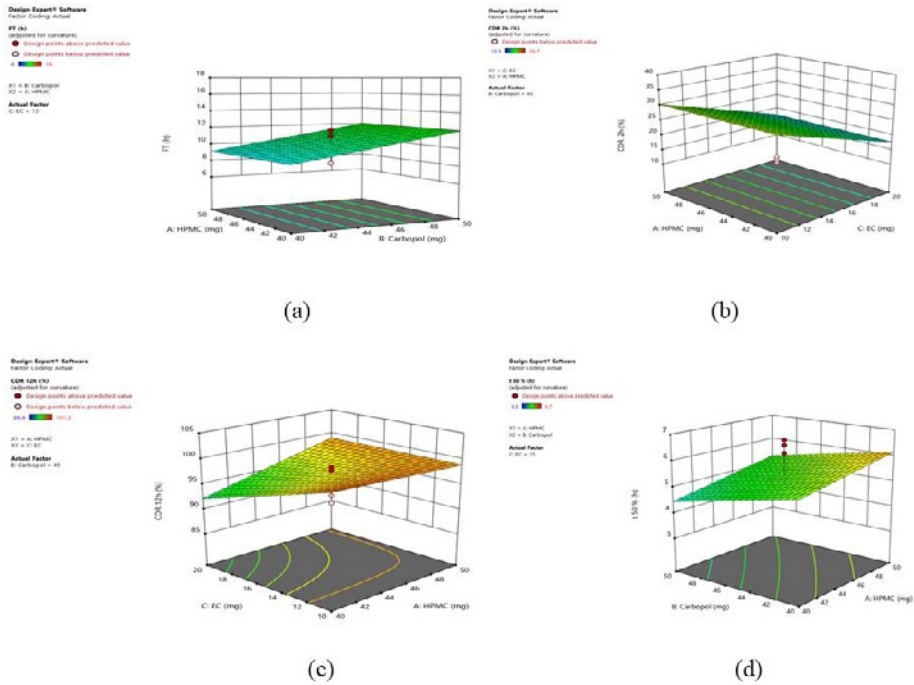


Figure 3: 3D surface response plots of (a) Response (R_1), (b) Response (R_2), (c) Response (R_3), (d) Response (R_4) all four responses.

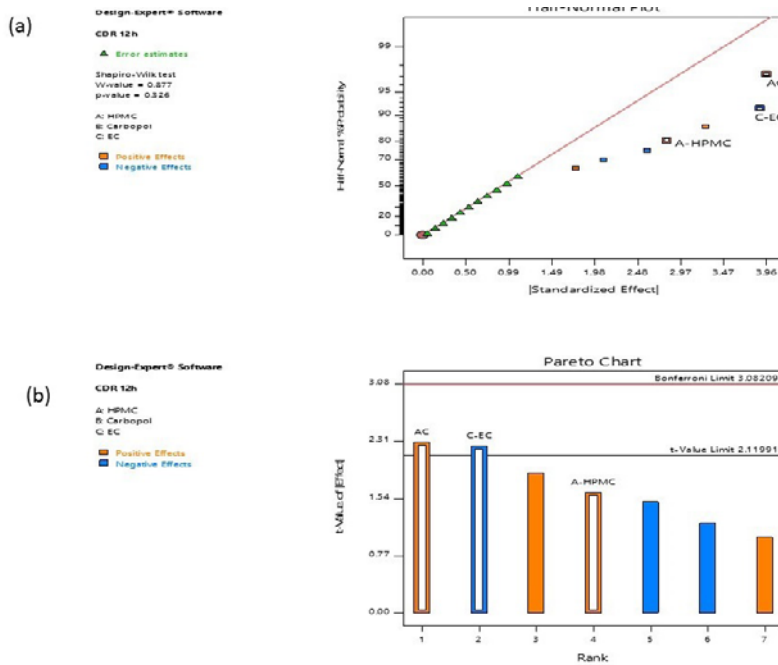


Figure 4: Plots exhibiting significance at $p < 0.05$ (a) Half normal plot (b) Pareto chart

It was evident from the plots of Residuals versus Predicted, Residuals Versus Run that error terms were not associated with one another and it adequately showed that the model fits the data obtained from Software. Predicted Versus Actual plot data points exhibited a split by the 45-degree line indicated significance. Cook's distance provides valuable information regarding the measurement of regression effect changes if the case is deleted, large values should be identified which were produced by recording errors and should be corrected. In this case, no large values were observed it indicated the data without any errors. All were shown in (Figure 5).

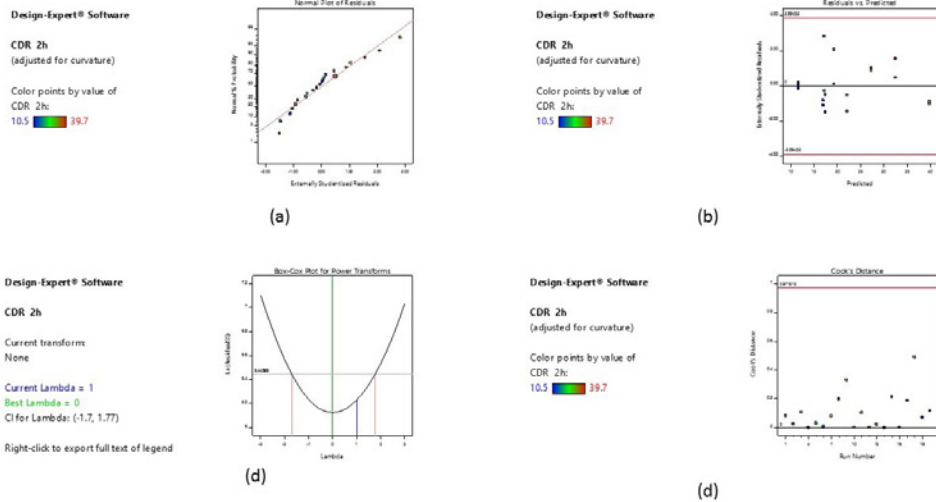


Figure 5: Plots exhibiting significance at $p < 0.05$ (a) Normal plot (b) Residual versus Run (c) Box-Cox plot (d) Cook's distance

To optimize all responses with different targets, a multi-criteria decision approach like a numerical optimization technique by desirability function and graphical optimization technique by the overlay plot were used and represented in (Figure 6). The optimized results gave a solution with theoretical target profile characteristics which were shown in (Table 7) relative errors (%) between the predicted and experimental values for each response were calculated and values were found to be within 1.018. the experimental values were in agreement with the predicted value confirming the predictability and validity of the model.

Table 7: Comparison of experimental results with predicted responses of Domperidone and Famotidine

Ingredient	Composition (mg/tab)	Response	Predicted value	Experimental value	Standard error
HPMC K100	45	Y_1 h	12.24	11.51	0.365
Carbopol 934P	45	Y_2 %	23.47	24.89	0.71
EC	15	Y_3 %	97.6	98.1	0.25
		Y_4 h	5.3	5.9	0.3

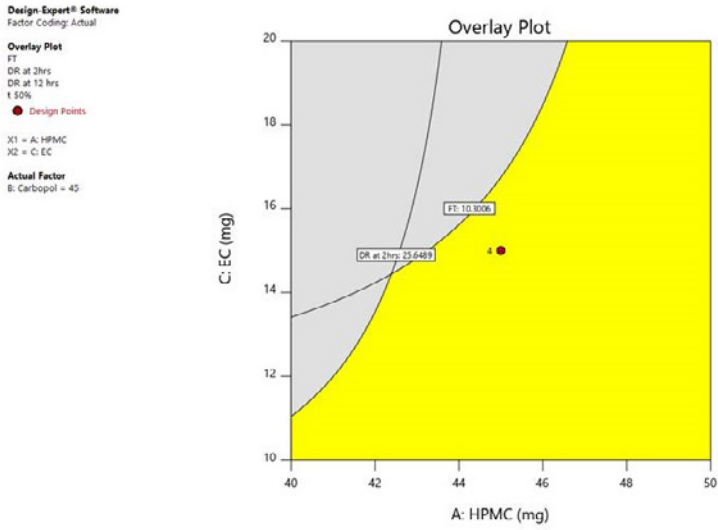


Figure 6: Overlay plot- graphical optimization technique.

In vivo studies

In vivo Buoyancy Studies

The X-ray images were taken after administration of barium sulfate loaded optimized floating tablets to the rabbits under fasting conditions. (Figure 7) shows X-ray images at different time intervals i.e., 0h, 6h, and 12h in the rabbit. It was observed that the tablet remained in the gastric region for more than 12h.

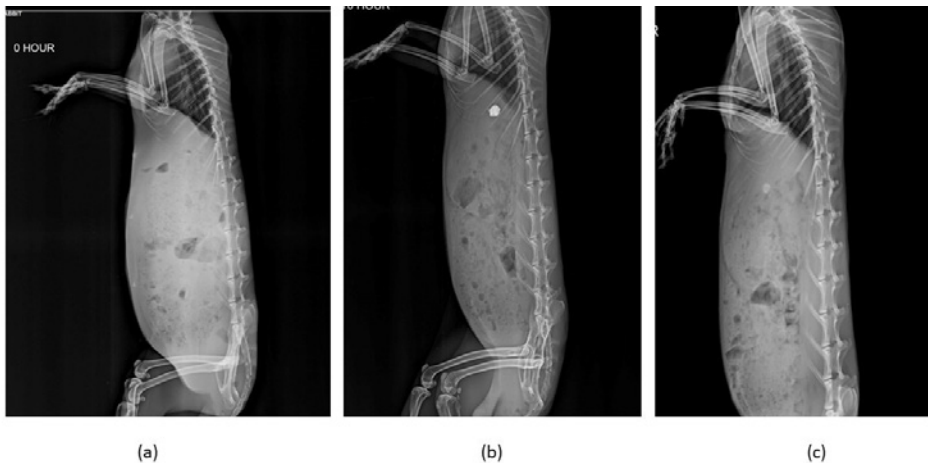


Figure 7: X-ray images of buoyant behavior in rabbit (a) at 0h (b) at 6h (c) at 12h

Pharmacokinetic assessment

The mean plasma concentration of the Domperidone and Famotidine both test and reference in (Table 8). (Figure 8) shows the comparative plasma profiles of Famcool-D Marketed formulation (R) with Domperidone and Famotidine. The mean peak plasma concentration (C_{max}) of the test (T) formulation was less when compared with the reference (R) formulation. The increase in t_{max} clearly indicated the drug availability for a prolonged period. After reaching the t_{max} the drug started elimination and plasma concentration gradually decreased. In the case of the test (T) formulation, the t_{max} achieved slowly and the drug availability was found for a long time. The increase in AUC_{0-t} was observed in the test (T) formulation, which was clearly indicated the drug availability for a long duration. The plasma elimination half-life ($t_{1/2}$) of the reference (R) and the test (T) formulations were significantly different. Thus the prolonged $t_{1/2}$ is another indication of the *in vivo* performance of the optimized floating tablets. The overall C_{max} , t_{max} , AUC_{0-t} , and $t_{1/2}$ were completely different between both the test and reference formulation. Therefore the developed formulations released the drug for a prolonged period of time.

Table 8: Pharmacokinetic parameters of optimized tablets of Optimized formulation and Marketed product

Parameter	Unit	Optimized Formulation		Marketed Formulation	
		Domperidone	Famotidine	Domperidone	Famotidine
Lambdaz	1/h	0.05	0.05	0.06	0.07
t1/2	H	14.56	14.35	12.19	10.29
t_{max}	H	2.50	2.50	2.00	2.00
Cmax	ng/ml	43.40	85.16	45.60	89.46
Clast_obs/Cmax		0.09	0.09	0.13	0.08
AUC 0-t	ng/ml*h	390.69	748.88	262.21	448.91
AUC 0-inf_obs	ng/ml*h	433.21	824.82	365.11	551.69
AUC 0-t/0-inf_obs		0.90	0.91	0.72	0.81
AUMC 0-inf_obs	ng/ml*h ²	4479.61	8282.15	6361.59	7057.20
MRT 0-inf_obs	H	23.45	23.57	17.42	12.79
Vz/F_obs	(mg/kg)/(ng/ml)	0.01	0.01	0.02	0.02
Cl/F_obs	(mg/kg)/(ng/ml)/h	0.00104	0.00	0.00123	0.00

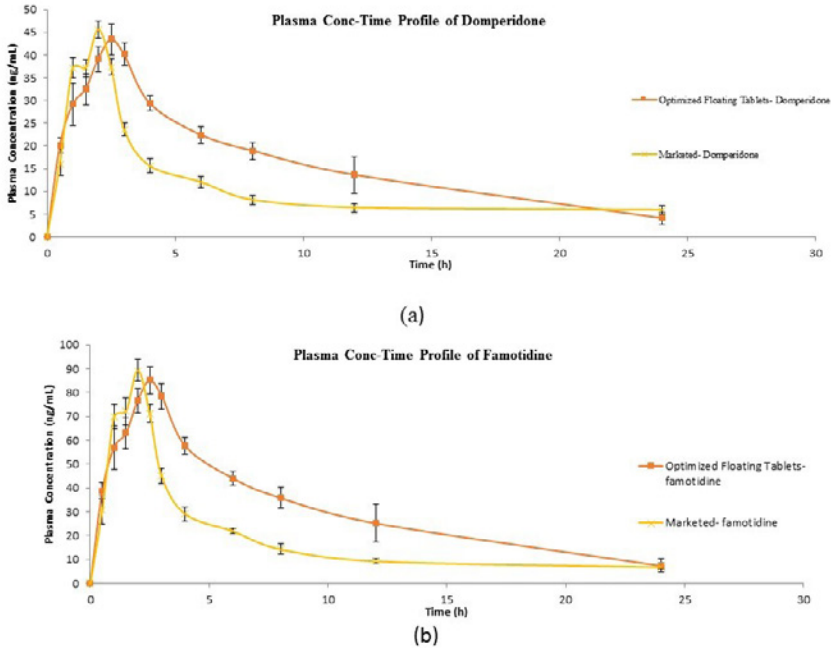


Figure 8: Plasma concentration time profile of (a) Domperidone and (b) Famotidine

All values were expressed as Mean±SD, n=4

Stability studies

The optimized formulation showed no significant changes in the hardness and *in vitro* drug release studies after 3 months and indicated the stability of the developed formulations.

Conclusion

floating tablets of Domperidone and Famotidine exhibited extended release for more than 12 h. The formulated and optimized tablets showed improvement in bioavailability where dosage frequency can be reduced with improved patient compliance. By the Risk assessment technique, the factors and responses that affect the quality of the product were assessed. 2³ factorial design with midpoints could be successfully applied for the development of floating tablets with fewer trials and better quality attributes. The *In vivo* evaluation of the prepared floating tablets proved the improved bioavailability of drugs with increased plasma concentration more than 12 hours equal to that of commercial tablets that extended for 10 h. Hence, the amount of the drug and the number of administration per day were reduced. The further study can be extended to humans (clinical trials) to prove its side effects that could be predicted with this developed floating drug delivery system.

References

1. Lopes CM, Bettencourt C, Rossi A, Buttini F, Barata P. Overview on gastroretentive drug delivery systems for improving drug bioavailability. *Int J pharm.* 2016;510(1):144-58. Doi: 10.1016/j.ij-pharm.2016.05.01.016.

2. Lokhande SS. Recent Trends in Development of Gastro-Retentive Floating Drug Delivery System: A Review. *Asian J Pharm Sci.* 2019; 9(2): 91-6. Doi: 10.5958/2231-5659.2019.00014.6.
3. Chai X, Chai H, Wang X, Yang J, Li J, Zhao Y, et.al. Fused deposition modeling (FDM) 3D printed tablets for intragastric floating delivery of domperidone. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 1-9. Doi: 10.1038/s41598-017-03097-x.
4. Shah PP, Patel B, Patel J, Darji V, Prajapati K, Raja JD. Stability indicating RP-HPLC method development and validation for simultaneous estimation of diclofenac potassium and famotidine in its pharmaceutical dosage form. *World J Pharm Pharm Sci.* 2017; 6(5): 1069-1078. Doi: 10.20959/wjpps20175-9130.
5. Shah HP. Quality by design enabled development and optimization of Gastroretentive Floating Matrix Tablets of Dipyridamole. *Asian J Pharm.* 2017; 11(02): S382-S396. Doi: 10.22377/ajp.v11i02.1280.
6. Homa Z, Ahsan MQ, Rahman MM, Ibrahim M, Sultana NA, Haque S, Chowdhury MM. Design, Development and In-vitro Evaluation of Amlodipine besylate Effervescent floating tablets by using different polymers. *Pharm Biol Eval.* 2015; 2(5): 179-18. Doi: 10.26510/index.php/PBE
7. Sungthongjeen S, Sriamornsak P, Puttipatkhachorn S. Design and evaluation of floating multi-layer coated tablets based on gas formation. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008; 69(1): 255-63. Doi: 10.1016/j.ejpb.2007.09.013.
8. Shah HP, Prajapati ST. Quality by design based development and optimization of novel gastroretentive floating osmotic capsules of clopidogrel bisulfate. *J Pharm Investig.* 2019; 49(3): 295-311. Doi:10.1007/s40005-018-0405-5.
9. Sangshetti JN, Deshpande M, Zaheer Z, Shinde DB, Arote R. Quality by design approach: Regulatory need. *Arab J Chem.* 2017; 10: S3412-25. Doi: 10.1016/j.arabjc.2014.01.025.
10. Bhargav E, Reddy CS, Jyothi MV, Srikanth T, Sravani S, Krishna MS, Silpa T, Murali KG, Rani AS. Formulation and Optimization of Dicyclomine HCl mouth melt tablets by central composite design. *J Appl Pharm Sci.* 2017; 7(09): 134-41. Doi: 10.7324/JAPS.2017.70918.
11. Bose A, Wong TW, Singh N. Formulation development and optimization of sustained release matrix tablet of Itopride HCl by response surface methodology and its evaluation of release kinetics. *Saudi Pharm J.* 2013; 21(2): 201-13. Doi: 10.1016/j.jsps.2012.03.006.
12. Diós P, Nagy S, Pál S, Pernecker T, Kocsis B, Budán F, Horváth I, Szigeti K, Bölcskei K, Máthé D, Dévay A. Preformulation studies and optimization of sodium alginate based floating drug delivery system for eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015; 96: 196-206. Doi: 10.1016/j.ejpb.2015.07.020.
13. Chappidi SR, Bhargav E, Marikunte V, Chinthaginjala H, Jyothi MV, Pisay M, Jutur M, Mahammad MS, Poura M, Yadav S, Syed M. A cost effective (QbD) approach in the development and optimization of rosiglitazone maleate mucoadhesive extended release tablets-*in vitro* and *ex vivo*. *Adv Pharm Bull.* 2019; 9(2): 281-288. Doi: 10.15171%2Fapb.2019.032.
14. Rawat S, Sangali S, Gupta A. Formulation and Evaluation of Floating Matrix Tablets of Acyclovir using 32 Factorial Design. *RJPDT.* 2018; 10(1): 1-9. Doi: 10.5958/0975-4377.2018.00001.0.
15. Sharma S, Sharma AK, Ompal S, Chaturvedi AK, Vikrant V, Arya RK, Singh UK. RP-HPLC Method Development and Validation of Domperidone in Solid Dosage Form. *The Pharma Innovation.* 2012; 1(4, Part A): 16-20. Doi: 10.22271/tpi.
16. Srinubabu G, Raju CA, Sarath N, Kumar PK, Rao JS. Development and validation of a HPLC method for the determination of voriconazole in pharmaceutical formulation using an experimental design. *Talanta.* 2007; 71(3): 1424-1429. Doi: 10.1016/j.talanta.2006.04.042.
17. Razavi M, Karimian H, Yeong CH, Chung LY, Nyamathulla S, Noordin MI. Gamma scintigraphic evaluation of floating gastroretentive tablets of metformin HCl using a combination of three natural polymers in rabbits. *Drug design, development, and therapy* 2015; 9: 4373-4386. Doi: 10.2147%2FDDDT.S86263.

- 18.** Kadivar A, Kamalidehghan B, Javar HA, Davoudi ET, Zaharuddin ND, Sabeti B, Chung LY, Noordin MI. Formulation and *in vitro*, *in vivo* evaluation of effervescent floating sustained-release imatinib mesylate tablet. PloS one. 2015; 10(6): e0126874. Doi: 10.1371/journal.pone.0126874.
- 19.** Reddy GS, Nayak UY, Deshpande PB, Mutalik S. Gastroretentive Pulsatile Release Tablets of Lercanidipine HCl: Development, Statistical Optimization, and *In vitro* and *In vivo* Evaluation. Sci World J. 2014; 2014: 1-13. Doi: 10.1155/2014/421931.
- 20.** Ali J, Arora S, Ahuja A, Babbar AK, Sharma RK, Khar RK, Baboota S. Formulation and development of hydrodynamically balanced system for metformin: *in vitro* and *in vivo* evaluation. Eur J Pharm Biopharm. 2007; 67(1): 196-201. Doi: 10.1016/j.ejpb.2006.12.015.


© BY-NC-SA 4.0

doi: 10.30827/ars.v62i2.16704

Artículos originales

Farmacias comunitarias de Ecuador y España. Aspectos legales

Ecuador and Spain community pharmacies. Legal aspects

María Fernández-Rodríguez¹  0000-0003-3286-9301

Fernando Martínez-Martínez¹  0000-0001-8247-1751

Debbie Iñiguez-Pineda²

Myriam Morales-Flores²

María Dolores Cabezas-López¹  0000-0001-7999-1238

José Pedro García-Corpas¹  0000-0002-1250-5300

¹Universidad de Granada. Facultad de Farmacia, Cátedra María José Faus Dáder de Atención Farmacéutica, Granada, España

²Universidad de Granada. Facultad de Farmacia. Estudiante de máster de Atención Farmacéutica, Granada, España

Correspondencia

María Fernández Rodríguez
mafero@ugr.es

Received: 05.11.2020

Accepted: 10.01.2021

Published: 22.03.2021

Financiación

Sin financiación

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés

Resumen

Introducción: La necesidad de estándares de calidad de los servicios farmacéuticos, para garantizar el uso seguro, responsable y efectivo del medicamento, ha hecho que a través de los años se produzcan una serie de cambios en los sistemas sanitarios. Existe además, una lucha para posicionar a la farmacia y a farmacéuticos como ejes potenciales para promulgar la protección de la salud. Fruto de estos cambios, se evidencian diferencias estructurales en los modelos de farmacia entre países desarrollados y países en vías de desarrollo. El presente estudio realiza un análisis comparativo del modelo de oficina farmacia entre los países de Ecuador y España, diferenciando las legislaciones alusivas al funcionamiento de las farmacias y comparando los modelos de oficina de farmacia.

Método: Estudio comparativo basado en investigación documental, en lo referente a normativas y legislación de las farmacias comunitarias de Ecuador y España

Resultados: En el presente trabajo se analizan la legislación vigente que regula la farmacia española y ecuatoriana, en referencia al establecimiento de nuevas farmacias, propiedad farmacéutica, prohibición de cadenas de farmacia, así como la calidad de la formación del farmacéutico comunitario

Conclusiones: En países de Latinoamérica, como en el caso de Ecuador, la farmacia adopta un modelo más liberal, refiriendo a la desregularización de la apertura de nuevas farmacias, temas de propiedad, sistema de planificación territorial, así como la no presencia del profesional farmacéutico; dando lugar a un sistema con un fuerte enfoque comercial; incidiendo de esta forma sobre la función ideal que debe llevar a cabo la farmacia comunitaria.

Palabras clave: Farmacias, Farmacia comunitaria; Legislación y jurisprudencia; Organización y administración; Política sanitaria

Abstract

Introduction: The need for quality standards in pharmaceutical services, that provides a safety, responsible and effectiveness use of medication, has led several changes in health systems over the years. There is also a struggle to position the pharmacy and pharmaceutical professionals as potential axes to enact health care. As a result of these changes, there are structural differences in pharmacy models between developed and developing countries. The present study sets out to provide a comparative analysis of Ecuador and Spain pharmacy office model, differentiating legislations concerning the functioning of pharmacies and comparing the pharmacy office models.

Method: Documentary based research and a comparative study, regarding regulations and legislation of community pharmacies in Ecuador and Spain.

Results: In this paper, the current legislation that regulates the Spanish and Ecuadorian pharmacy is analyzed, in reference to the establishment of new pharmacies, pharmaceutical ownership, prohibition of pharmacy chains, as well as the quality of the training of community pharmacists.

Conclusions: In Latin American countries, as in the case of Ecuador, the pharmacy adopts a more liberal model, referring to the deregulation of the opening of new pharmacies, property issues, territorial planning system, as well as the non-presence of the professional pharmacist; resulting in a system with a strong commercial focus; thus emphasizing the ideal role to be played by the community pharmacy.

Keywords: Pharmacies; Community pharmacy; Legislation and jurisprudence; Organization and administration; Health Policy

Introducción

Pocos estudios han analizado las políticas sanitarias en torno a la oficina de farmacia. Tanto la Organización Mundial de la Salud (OMS), como la Federación Internacional de Farmacéuticos (FIP), han definido el papel y las funciones de los farmacéuticos, así como en los estándares de calidad en Servicios Farmacéuticos y la elaboración de guías de buenas prácticas en Farmacia⁽¹⁾.

Buenas prácticas en farmacia

La OMS y la FIP, ofrecen un Manual de Buenas Prácticas en Farmacia, con estándares de calidad que establecen un marco legal que: (i) permite definir quién puede ejercer la profesión farmacéutica (ii) indica el alcance de la profesión farmacéutica (iii) proporciona garantía de integridad de la cadena de suministro y calidad de los medicamentos.

Los estándares reconocen la singularidad de los diferentes ámbitos del ejercicio profesional y se adaptan a cada país. Estos son; (i) Preparar, obtener, almacenar, asegurar, distribuir, administrar, dispensar y eliminar medicamentos, (ii) Ofrecer una gestión eficaz de los tratamientos farmacológicos. (iii) Mantener y mejorar el ejercicio profesional, (iiii) Mejorar la eficiencia del sistema de salud y la salud pública⁽²⁾.

Modelos de farmacia comunitaria.

Las farmacias, como establecimiento sanitario cuya principal función es la provisión de medicamentos, pueden caracterizarse desde la perspectiva sanitaria y de mercado, a través de un marco que incluye tres indicadores principales: eficiencia, acceso y equidad⁽³⁾. El concepto de farmacia comunitaria no está contemplado como tal en la legislación española, no obstante en la práctica farmacéutica se asocia al concepto legal de oficina de farmacia que da la asistencia farmacéutica a la población.

La normativa española define por primera vez en 1997 a la oficina de farmacia como “establecimientos sanitarios privados de interés público, sujetos a la planificación sanitaria que establezcan las Comunidades Autónomas”⁽⁴⁾.

La pertenencia de España a la Unión Europea desde 1986, implica que el marco jurídico de la profesión farmacéutica y particularmente de farmacia comunitaria, se encuentre sometida a las directrices de la Unión Europea recogidas en las directivas comunitarias aprobadas para la realización de la libre circulación de los farmacéuticos en 1985, que giran en torno al reconocimiento del título que permite el acceso y ejercicio de la profesión. Las leyes vigentes se centran en la formación de un tronco común, mínimo y esencial, para evitar los problemas respecto al libre establecimiento en virtud del grado de farmacia y, garantizarlo en un campo mínimo de actividades.

Respecto al establecimiento, las oficinas de farmacias no están armonizadas en Europa, por tanto, no responde a un modelo común y coexiste el modelo mediterráneo, que se aplica en España con el modelo anglosajón, que rige en otros países⁽⁵⁾. Este hecho determinó que la elaboración de una reglamentación fuera complicada, porque la profesión farmacéutica está fuertemente reglada por los países europeos y por la diversa gama de actividades que abarca. La legislación en materia de ordenación farmacéutica, garantiza un respeto a las libertades fundamentales de la constitución, y hacia las competencias nacionales en esta materia.

La distribución geográfica de las farmacias y el monopolio de dispensación de medicamentos continúa siendo competencia de cada país; el modelo anglosajón permite ciertas libertades en cuanto al establecimiento y ejercicio profesional y el mediterráneo mucho más restrictivo, con límites en relación al establecimiento. Partiendo de esta base, la norma comunitaria sólo tiene en especial consideración a las oficinas de farmacia para garantizar la igualdad de trato en el acceso a nuevas aperturas, y considerando las importantes divergencias existentes entre las legislaciones de la distribución geográficas de las farmacias establece que un farmacéutico con título nacional de un país distinto en el que pretende establecerse sólo podrá acceder a una farmacia mediante cesión, traspaso o compra de farmacias que lleven abiertas tres años al público y no tiene derecho subjetivo para abrir una nueva farmacia .

Marco regulador en España

La Ley 16/1997 de ordenación estatal⁽⁴⁾ sigue los principios generales asentados en la Ley General de Sanidad de 1986 y en la primera Ley del Medicamento de 1990. En este marco legal, la oficina de farmacia se conceptualiza como un “establecimiento sanitario de propiedad privada e interés público y que sólo los farmacéuticos podrán ser propietarios y titulares de la misma, sometida a la planificación farmacéutica de las Comunidades Autónomas”. En la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos 29/2006 del 26 de julio⁽⁶⁾, se mencionan algunos principios sobre la ordenación de las farmacias, complementando la Ley General de Sanidad. Sin embargo, no abordó la compleja situación jurídico-administrativa de los establecimientos farmacéuticos.

España no tiene una única ley de ordenación farmacéutica para todo el territorio nacional, encontrándose con 17 normativas distintas, aunque todas tienen en común que la ordenación farmacéutica se realiza atendiendo a criterios de población y distancias físicas entre farmacias.

El pilar sobre el que se sustenta la legislación especial de farmacias es el principio de unidad propiedad-titularidad de las farmacias a favor sólo de los farmacéuticos⁽⁷⁾. Este principio lo establece el artículo 103 de la Ley General de Sanidad, subrayándolo el artículo 88 de la Ley del Medicamento para garantizar que en el ejercicio profesional en la farmacia prevalezca siempre el interés sanitario frente al interés económico del establecimiento. Este fundamento se traduce en no permitir la propiedad a personas físicas o jurídicas no tituladas y establecer la propiedad exclusiva del farmacéutico.

En lo relativo a la planificación territorial establecida en la legislación española, las normas limitan el establecimiento de farmacias nuevas en función de criterios poblacionales, establecido tradicionalmente en la normativa farmacéutica española y ratificado por el Tribunal Constitucional que en Sentencia de 24 de julio de 1984 ya declaró su compatibilidad con algunas de las libertades consagradas en la Constitución como la igualdad ante la ley, la libertad de elección de profesión y la libertad de empresa. Con esta base legal, el criterio de establecimiento de módulos concretos de población es un criterio subjetivo que responde a las características demográficas y territoriales del Estado español.

La normativa española no establece un criterio rígido sino general, con carácter de mínimo a respetar por las Comunidades Autónomas que han tenido que establecer sus propias legislaciones de acuerdo con su planificación sanitaria. La planificación farmacéutica de cada Comunidad, a instancias estatales, tiene en cuenta la densidad demográfica, las características geográficas y la dispersión de la población de cada zona. Por tanto, se contempla la diversidad regional y esto ha dado lugar a legislaciones autonómicas dispares, algunas que se acogen al límite máximo de 2800 habitantes por farmacia y otras que permiten la autorización por debajo de este umbral.

Marco regulador en Ecuador

La Constitución de la República del Ecuador en su art. 359, declara el Derecho a la Salud. La Ley Orgánica de la Salud hace referencia al marco jurídico de los establecimientos farmacéuticos, dando poder a la autoridad sanitaria para emitir directrices y normas administrativas necesarias para la regularización de la oficina de farmacia. Establece que toda farmacia debe contar con la responsabilidad técnica de un químico farmacéutico o bioquímico farmacéutico.

La Asociación Interamericana de la Propiedad Intelectual (ASIFI), en 2015 publica “Derecho Farmacéutico”⁽⁷⁾, que comprende la regulación sanitaria, productos biológicos y biosimilares en países del territorio como Chile, Colombia y Perú. Incluye convenios sobre patentes farmacéuticas y sobre licencias obligatorias.

En Ecuador, la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA) tiene como objetivo garantizar la salud de la población y controlar las condiciones higiénico-sanitarias de los establecimientos sujetos a vigilancia y control sanitario. Actualmente, comprenden dos normativas que controlan las funciones de establecimientos farmacéuticos, como la resolución ARCSA-DE-007-2017-JCGO y ARCSA-DE-008-2017-JCGO^(8,9), que tratan sobre el reglamento de farmacias y botiquines privados.

El objetivo del presente estudio es realizar un análisis comparativo del modelo de oficina farmacia entre los países de Ecuador y España, diferenciando las legislaciones alusivas al funcionamiento de las farmacias y comparando los modelos de oficina de farmacia.

Métodos

El presente trabajo es un estudio comparativo basado en investigación documental, en lo referente a normativas y legislación de las farmacias comunitarias de Ecuador y España.

Para la localización de documentación bibliográfica, se realizó la búsqueda de información entre los meses enero y febrero de 2020.

Fuentes de información Ecuador

- Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA): normativas, reglamentos, buenas prácticas de recepción, almacenamiento y dispensación de medicamentos en farmacias comunitarias de Ecuador.
- MSP (Ministerio de Salud Pública), Legislación Ecuador.

Fuentes de información España

Para reglamentación y ordenanza relativa a la farmacia comunitaria en España:

- Portalfarma (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos) <http://www.portalfarma.com/>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <https://www.aemps.gob.es>
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (MSCBS) <https://www.msCBS.gob.es/profesionales/farmacia/>
- BOE (Boletín Oficial del Estado) <https://www.boe.es/>
- Instituto Nacional de Estadística (INE) <https://www.ine.es/>

Asimismo, se realizó una búsqueda de información en páginas web de organizaciones oficiales, que se enfocan en asuntos sanitarios con temas de interés farmacéutico para el bienestar de la salud a nivel internacional como OMS, FIP y la FFI. Mediante un proceso de búsqueda y selección de datos actualizados en legislación, se identificó la legislación específica de cada país para el funcionamiento de farmacias comunitarias, así como publicaciones de modelo comparativo a nivel mundial que proporcionen información relevante para la elaboración del presente trabajo.

Resultados

Marco jurídico de la ordenación a la oficina de farmacia de Ecuador y España

Tabla 1. Normativas que constituyen la regulación básica y especial de los servicios de farmacia en Ecuador y España.

PAÍS	NORMATIVA	DESCRIPCIÓN
ESPAÑA	Constitución Española	Art. 43. Promueve el derecho a la protección de la salud, establece competencias a los diferentes poderes públicos para de esa manera organizar la Salud Pública.
	La Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad	Detalla medidas para cumplir con el derecho a la protección de la salud. Art. 103. custodia, conservación y dispensación de medicamentos
	La Ley 16/1997, de 25 de abril, de Regulación de Servicios de las Oficinas de Farmacia	Detalla el marco jurídico sobre el funcionamiento de la oficina de farmacia, el mismo que deberá ser desarrollado por las diferentes comunidades autónomas adaptándola a sus características geográficas y demográficas.
	La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios	Esta ley establece los criterios básicos de regulación de los medicamentos y productos sanitarios y contempla a las Oficinas de farmacia como las estructuras necesarias para garantizar el uso racional de medicamentos en la atención primaria a la salud. Fijación de precios de medicamentos.

PAÍS	NORMATIVA	DESCRIPCIÓN
ECUADOR	Constitución de la República del Ecuador	Art. 32. Trata sobre el derecho a la salud, mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales Art. 361. La autoridad sanitaria nacional regula y controla todas las actividades relacionadas con la salud.
	Ley No. 2006-67. Ley Orgánica de Salud	Establece responsabilidades del Ministerio de Salud Pública. Regular y realizar el control sanitario. Art. 131. "El cumplimiento de las normas de buenas prácticas de manufactura, almacenamiento, distribución, dispensación y farmacia, será controlado y certificado por la autoridad sanitaria nacional Fijación de precios de medicamentos de uso humano.
	No. ARCSA-DE-008-2017-JC-GO. 11-may.-2017. Normativa Técnica Funcionamiento De Farmacias Y Botiquines Privados.	Regular funcionamiento de farmacias y botiquines privados en todo el territorio nacional. Define las responsabilidades de los profesionales farmacéuticos que ejerzan la responsabilidad técnica de estos establecimientos.
	Nº. 008-2017 Política de Medicamentos	Impulsar en las farmacias públicas y privadas, el desarrollo de la atención farmacéutica, encaminada a identificar y evaluar los problemas de salud, derivados del uso de medicamentos.

En la tabla 1 se puede observar que el modelo español y el ecuatoriano mantienen una regulación sanitaria básica y establecen un uso racional del medicamento en el desarrollo, manufactura, custodia y dispensación.

Análisis comparativo de la ordenación de las oficinas de farmacia en la normativa de Ecuador y España

Tabla 2. Concepto legal de Oficina de farmacia en la legislación farmacéutica de Ecuador y España.

	ESPAÑA	ECUADOR
CONCEPTO DE OFICINA DE FARMACIA	"Establecimientos sanitarios privados de interés público, sujetos a la planificación sanitaria que establezcan las Comunidades Autónomas, en las que el farmacéutico titular-propietario de las mismas, asistido, en su caso, de ayudantes o auxiliares, deberá prestar los siguientes servicios básicos a la población: adquisición, custodia, conservación y dispensación de los medicamentos y productos sanitarios."	"Establecimientos farmacéuticos autorizados para la dispensación y expendio de medicamentos de uso y consumo humano, especialidades farmacéuticas, productos naturales procesados de uso medicinal, productos biológicos, insumos y dispositivos médicos, cosméticos, productos dentales, así como para la preparación y venta de preparaciones oficinales y magistrales. Deben cumplir con buenas prácticas de farmacia. Requieren para su funcionamiento la dirección técnica y responsabilidad de un profesional Químico Farmacéutico o Bioquímico Farmacéutico"
Nº FARMACIAS (año)	20.941 ⁽²⁰⁰⁷⁾	5.734 ⁽²⁰⁰¹⁾
POBLACIÓN TOTAL 2007/2001	41.035.271 ⁽²⁰⁰⁷⁾	16.624.858 ⁽²⁰⁰¹⁾
RATIO (población total/ núm. farmacias)	1.959	2.899

En España, artículo 103 de la Ley General de Sanidad atribuye la competencia en exclusiva de la custodia y dispensación de los medicamentos a las farmacias. En este aspecto, Ecuador define que la

dispensación y entrega de todos los medicamentos, incluidos los de maternidad gratuita; se realizará exclusivamente a través de los servicios farmacéuticos (farmacias y botiquines institucionales)⁽⁹⁾.

En la tabla 2 se recogen las definiciones que de la oficina de farmacia hacen las respectivas normas estatales que regulan el sector de atención primaria a la salud a través de las oficinas de farmacia legalmente autorizadas. En ninguno de las dos normas se habla de farmacia comunitaria sino de farmacia. Si bien es cierto que las farmacias de los dos países se definen como establecimientos orientados a ciertas actividades de promoción de la salud, existen diferencias desde el punto de vista legal. La farmacia comunitaria se identifica en España con la definición de Oficina de farmacia y su regulación estatal específica contenida en la Ley 16/1997 del 25 de abril de Regulación de Servicios de las Oficinas de Farmacia⁽⁴⁾. La norma estatal se complementa con lo dispuesto en cada una de las 17 Comunidades Autónomas, y en todos rige el principio establecido en la Ley básica: la titularidad y propiedad sea específicamente un farmacéutico. Detalla, además, 10 funciones básicas que conllevan el manejo de medicamentos y productos sanitarios.

La farmacia de Ecuador se encuentra organizada por una resolución para todo el territorio: ARCSA-DE-008-2017-JCGO⁽⁹⁾, sobre el control y funcionamiento de farmacias y botiquines privados. Se amplía las sustancias a dispensar, incluyendo no solo medicamentos y productos sanitarios, sino además cosméticos, productos naturales y productos dentales y establece la responsabilidad técnica al profesional Químico Farmacéutico o Bioquímico Farmacéutico, pero no la propiedad exclusiva de la farmacia. Dentro de la definición no detalla las funciones, sin embargo, las menciona dentro del artículo 15 de deberes y obligaciones de todas las farmacias, a nivel nacional.

Los dos países han establecido sus conceptos de farmacia pública o comunitaria en base a sus necesidades de regulación, tratando las funciones claves del farmacéutico.

El régimen de Normativas que rigen el funcionamiento de las oficinas de farmacia:

Tabla 3. Comparación normativas que regulan el funcionamiento de la oficina de farmacia Ecuador y España.

FORMA DE EJERCICIO	ECUADOR	ESPAÑA
Régimen de propiedad y titularidad: Farmacéuticos propietarios y titulares de farmacias	Propietario: No es obligatorio Puede ser propietario cualquier persona con derechos civiles. Titulares: Si. Ley Orgánica de Salud, en su artículo 173	Propietario: Si es obligatorio Titulares: Si Art. 103.4 ley 14/1986 de 25 de abril general de sanidad. Art. 1 ley 16/1997
Obligatoria presencia del farmacéutico	NO El farmacéutico podrá trabajar 40 horas semanales o menos, pero siempre se tendrá su representación técnica. Art. 23. R-ARCSA-DE-008-2017-JCGO	SI Art. 5.1. Ley 16/1997
Atención Farmacéutica	SI Art. 15.a R-ARCSA-DE-008-2017-JCGO Durante su permanencia en el establecimiento.	SI Art 1.3. Ley 16/1997
Cumplir con Buenas Prácticas de Farmacia y Dispensación.	SI Art. 20-a R-ARCSA-DE-008-2017-JCGO R- ARCSA-DE-002-2020-LDCL	SI Art. 1.1. Ley 16/1997 Ley del Medicamento 25/1990
Horario de funcionamiento	Hasta 12 horas ininterrumpidas (lunes a viernes) e incluso sábados y domingos. Art. 7. Capítulo III. R-ARCSA-DE-008-2017-JCGO	Mínimos oficiales. Las oficinas de farmacia prestarán sus servicios en régimen de libertad y flexibilidad fijadas por las Comunidades Autónomas

FORMA DE EJERCICIO	ECUADOR	ESPAÑA
Fórmulas Magistrales	SÍ Art. 10. Capítulo III. R-ARCSA-DE-008-2017-JCGO	SI Art. 1.4. Ley 16/1997 En los casos de preparar, bajo controles establecidos.
Reporte de medicamentos con sustancias Psicotrópicas y Estupefacientes.	SI Dentro de los diez primeros días hábiles del mes siguiente.	SI Art. 17 del Real Decreto 1675/2012. recetas oficiales de sustancias Psicotrópicas y Estupefacientes
Restricciones de ubicación y número de establecimientos.	NO	SI Art. 2.2. Ley 16/1997 Distancia mínima: 250 metros *Módulo población: 2.800 habitantes por establecimiento
Transmisión de farmacias	A cualquier persona con derechos civiles Únicamente presentar los documentos de traspaso.	Únicamente a favor de otro u otros farmacéuticos. Art 4.1 ley 16/1997
Botiquines	SI Art. 6. Capítulo III. R-ARCSA-DE-008-2017-JCGO	SI Art. 88.3. Ley 29/2006, de 26 de julio.
Permiso de funcionamiento ó licencia sanitaria.	Permiso de funcionamiento 1 año calendario Ley Orgánica de Salud, en su artículo 130	Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento para el comercio de medicamentos. Ley 16/1997.
La dispensación de medicamentos se lo puede realizar por:	a) Receta médica; b) Receta especial para psicotrópicos o estupefacientes; y, c) De venta libre. Art. 153. Ley Orgánica de la Salud.	a) Receta médica; b) Receta especial para psicotrópicos o estupefacientes; y, c) De venta libre. Ley 29/2006, de 26 de julio
* Las Comunidades Autónomas, podrán establecer módulos de población superiores, con un límite de 4.000 habitantes por oficina de farmacia. En todo caso, una vez superadas estas proporciones, podrá establecerse una nueva oficina de farmacia por fracción superior a 2.000 habitantes.		

En cuanto a la normativa de la titularidad y propiedad de las farmacias, Ecuador no exige que el propietario deba ser farmacéutico o de titulaciones análogas, pero se ve obligado a contratar uno como representante técnico para la prestación de sus servicios. Cabe mencionar, que, si el farmacéutico desea ser propietario de establecimientos farmacéuticos, sólo podrá responsabilizarse además del propio establecimiento farmacéutico, de uno adicional^(8,10).

En España, el titular de la oficina de farmacia debe ser obligatoriamente un farmacéutico, solo o asociado, y cada uno de ellos sólo puede ser propietario de una oficina de farmacia, tal y como lo dictamina la ley 16/1997⁽⁴⁾. Se trata de un mecanismo que garantiza la independencia en el desempeño de los farmacéuticos, y a su vez, la coordinación de las farmacias a través de su sistema colegial. Además, pone impedimentos para encontrar conflictos de intereses con otros profesionales sanitarios prescriptores o con laboratorios farmacéuticos. Trata por tanto, que los ciudadanos reciban asesoramiento independiente.

En Ecuador se requiere obligatoriamente, la dirección técnica y responsabilidad de un profesional químico farmacéutico o bioquímico farmacéutico (grados análogos al de farmacia en España⁽¹⁰⁾). Puede tener bajo su responsabilidad, uno o más establecimientos farmacéuticos. No existe una ley que estipule las horas que el profesional debe permanecer en la farmacia, ni ley que establezca su remuneración. De esta manera, en la práctica, el propietario y el farmacéutico llegan a un acuerdo para el pago mensual de los servicios que brinda en el establecimiento; así el profesional decide las horas pertinentes para realizar las actividades que la ley exige de acuerdo a la Resolución ARCSA-DE-008-2017-JCGO⁽⁹⁾.

Las horas de atención al público establecidas en la oficina de farmacia de Ecuador son de al menos, doce horas diarias ininterrumpidas de lunes a viernes; y podrán atender sábados, domingos y festivos. En España, para la mayoría de farmacias se establece un horario mínimo de apertura de 40 horas semanales, fijadas por las Comunidades Autónomas, al objeto de garantizar la continuidad de la asistencia. Las disposiciones que adoptan las Comunidades Autónomas en esta materia tendrán el carácter de mínimos, permitiéndose, en consecuencia, el funcionamiento de estos establecimientos en horarios por encima de los mínimos oficiales. Los establecimientos que realicen jornadas u horarios por encima de los mínimos establecidos deberán comunicarlo, con carácter previo, a la Comunidad Autónoma y deberán mantener con continuidad dicho régimen, en los términos en que la autoridad sanitaria les indique^(4,11).

En los dos países, contemplan dentro de sus artículos, la elaboración de fórmulas magistrales, que requerirán de la autorización previa de la autoridad competente en materia de salud, en los términos que se establezcan reglamentariamente y que garanticen calidad, seguridad y eficacia.

Brindar Atención Farmacéutica es una de las resoluciones que se han ido adoptando tanto en Ecuador como en España. También ambos países tienen como obligación, el uso de buenas prácticas, debiendo seguir distintas pautas y recomendaciones para el adecuado manejo, adquisición, recepción, almacenamiento y dispensación de medicamentos y demás productos dentro de una farmacia o botiquín, diseñadas para ofrecer una atención de calidad⁽¹²⁾; y, así responder a las necesidades de los usuarios

En España, según el artículo 2.2 de la Ley 16/1997⁽⁴⁾, de 25 de abril, sobre Regulación de Servicios de las Oficinas de Farmacia, éstas se establecerán de acuerdo con criterios demográficos y geográficos. Para garantizar una perfecta distribución y un fácil acceso de los pacientes, las 22.046 oficinas de farmacia forman una red de establecimientos repartidos por todo el territorio nacional⁽¹³⁾. De esta manera, se ha logrado una distribución homogénea de farmacias, situándose la ratio media de habitantes por farmacia entre las más bajas de Europa (2.112 habitantes/farmacia)⁽¹³⁾, lo que permite que la mayoría de la población disponga de una farmacia en su población de residencia, ya sea de tipo rural, urbano, semiurbano o turístico y donde no exista cumple su función el botiquín farmacéutico adscrito a la farmacia más próxima.

Es importante mencionar que, en Ecuador no existe una planificación geográfica y demográfica. Según la Superintendencia de Control y Poder del Mercado, en 2014 existieron 2.303 habitantes por farmacia, con un total de 5.915 farmacias para 13,6 millones de habitantes como total de la población⁽¹⁴⁾. Las farmacias comunitarias se pueden localizar en áreas atractivas económicamente, sin considerar un límite de distancia y cupo entre las mismas. Además, el propietario puede vender su farmacia a cualquier otra persona particular que no sea profesional farmacéutico. En España, la transmisión de las oficinas de farmacia únicamente podrá realizarse en favor de otro u otros farmacéuticos y las comunidades autónomas regularán las formas, condiciones, plazos y demás requisitos. En casos de clausura o cierre obligatorio de las farmacias comunitarias, por sanción de inhabilitación profesional o penal, temporal o definitiva, las Comunidades Autónomas podrán prever la prohibición de la transmisión de las citadas farmacias, así como la intervención de los medicamentos⁽⁴⁾.

Respecto al uso de sustancias estupefacientes y psicotrópicas, tanto en Ecuador como en España es obligatorio realizar un reporte online a la autoridad competente. No obstante, en Ecuador es necesario realizarlo los 10 primeros días hábiles de cada mes⁽¹⁵⁾ mientras que en España toda la actividad anual entre 1 y 31 de enero posterior del año declarado⁽¹⁶⁾.

En cuanto a la apertura de botiquines, en los dos países se opera de la misma manera, permitiendo la apertura de los mismos en zonas rurales en las que no existan farmacias.

El permiso de apertura en Ecuador es un documento que otorga la ARCSA a los establecimientos que cumplan con toda la normativa vigente, actualmente por un período de un año con posterior renovación del mismo cada año⁽¹⁵⁾, tomando en cuenta que no existe análisis de distribución por densidad demográfica o planificación geográfica como ya se ha mencionado, se puede observar la presencia de más de una farmacia por 80 metros, lo que indica que el permiso de funcionamiento se puede obtener con suma facilidad, a diferencia de la obtención de la licencia sanitaria en España, que se encuentra a

cargo de las Consejerías de Sanidad de cada Comunidad Autónoma, y para su obtención se convocan con frecuencia, concursos en las diferentes Comunidades Autónomas⁽¹⁶⁾.

La dispensación de medicamentos en Ecuador se puede hacer a través de la receta médica (prescriptores autorizados: médicos, odontólogos y obstetras) orientada por la ley ministerial 1124 del Instructivo de la Receta Médica⁽¹⁷⁾. El sistema de salud, en cuanto al seguro Nacional, se dispone de Hospitales de Gobierno, donde los afiliados retiran sus medicamentos y no en farmacias externas como se suele hacer en España mediante el uso de la tarjeta sanitaria individual, excepto para medicamentos de uso hospitalario como los biológicos, que se dispensan en el ámbito hospitalario. La receta médica en España (prescriptores autorizados: médicos, odontólogos y podólogos), están orientadas por el Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre receta médica. Es importante destacar que la venta online de medicamentos de uso humano no sujetos a prescripción médica, ha sido abordado por la legislación de España mediante el Real Decreto 870/2013 del 8 de noviembre, además del Reglamento UEº 699/2014 sobre el diseño de un logotipo el mismo que servirá para identificar en toda la Unión Europea a la persona o institución encargada de la venta a distancia de una manera legal⁽¹⁸⁾, no siendo legal en ningún caso, para medicamentos de prescripción médica.

Funciones de la farmacia comunitaria

Tabla 4. Comparación de las funciones que comprenden las oficinas de farmacia de España y Ecuador según normativas vigentes.

FUNCIONES ESENCIALES DE LA OFICINA DE FARMACIA SEGÚN RECOMENDACIONES FIP/OMS	ESPAÑA Ley 16/1997 del 25 de Abril.	ECUADOR R-ARCSA-DE- 008-2017-JCGO
1.- Preparar, obtener, almacenar, asegurar, distribuir, administrar, dispensar y eliminar medicamentos. 1.1.- Preparar medicamentos extemporáneos y fórmulas magistrales. 1.2.- Obtener, almacenar y asegurar medicamentos y productos sanitarios. 1.3.- Distribuir medicamentos y productos sanitarios. 1.4.- Dispensar medicamentos. 1.5.- Eliminar medicamentos y productos sanitarios caducados.	SI	SI
2.- Ofrecer una gestión eficaz de los tratamientos farmacológicos. 2.1.- Evaluar el estado y las necesidades de salud del paciente. 2.2.- Gestionar el tratamiento farmacológico de los pacientes. 2.3.- Controlar el progreso y los resultados del paciente. 2.4.- Ofrecer información sobre medicamentos y problemas relacionados con la salud.	SI	SI Parcialmente Durante la permanencia en el establecimiento farmacéutico.
3.- Mantener y mejorar el ejercicio profesional. 3.1.- Planificar e implementar estrategias de desarrollo profesional continuo para mejorar el desempeño actual y futuro	SI	SI
4. Ayudar a mejorar la eficiencia del sistema de salud y la salud pública. 4.1.- Difundir información contrastada sobre medicamentos y diversos aspectos del autocuidado. 4.2.- Participar en servicios y actividades de prevención. 4.3.- Cumplir con obligaciones, directrices y legislaciones profesionales nacionales. 4.4.- Recomendar y apoyar las políticas nacionales que fomenten mejores resultados de salud.	SI	SI

En la tabla 4, se presenta un cuadro comparativo sobre las funciones esenciales de la farmacia para ofrecer una atención basada en la evidencia. Las mismas funciones son promovidas tanto por la FIP como por la OMS. Se han agrupado en 4 funciones básicas y se han comparado en base a las leyes de ordenación de farmacias.

Dentro de las funciones, “ofrecer una gestión eficaz de los tratamientos farmacológicos” en la normativa de Ecuador, no se podría cumplir al 100%, ya que de no ser contratado en jornada completa (No obliga la ley), el bioquímico farmacéutico se consideraría únicamente como un supervisor del correcto funcionamiento de la farmacia.

Discusión

Ecuador adopta un modelo más liberal, como la mayoría de países de Latinoamérica, refiriendo al establecimiento de nuevas farmacias, temas de propiedad, sistema de planificación territorial, así como la calidad del personal que trabaja en las oficinas de farmacia. En cambio, España adopta el modelo mediterráneo que se ve representado en el cumplimiento de regulaciones y limitaciones que la normativa establece para el funcionamiento de la farmacia.

En España, existe una normativa más extensa para llevar a cabo una armonización de la farmacia dentro del sistema sanitario. Destacan los sistemas de planificación y propiedad de las farmacias a cargo de farmacéuticos, que responden a la necesidad de un modelo dirigido al 99% de la población española, llegando incluso a zonas rurales de escasa población. Ecuador, al ser un país en vías de desarrollo; tiene algunos aspectos por regular en su sistema sanitario. A nivel de farmacia comunitaria, el hecho de que la presencia de un farmacéutico no sea obligatoria, es una libertad discutible; al igual que el hecho de que no haya un sistema de planificación más exhaustivo o de que no se llegue a toda la comunidad. Por esta razón existe un enfoque altamente comercial que incide negativamente sobre la función sanitaria que debe llevar a cabo la farmacia comunitaria.

De acuerdo a las directrices conjuntas FIP/OMS sobre Buenas Prácticas en Farmacia se evidencia que España y Ecuador cumplen con las funciones emitidas. No obstante, se observa un mayor garante sanitario en España, debido sobre todo a que Ecuador no requiere la presencia permanente del profesional farmacéutico en la farmacia.

Bibliografía

1. Carlos del Castillo Rodríguez. Políticas americanas de salud y de formación farmacéutica, Rev Colomb Cienc Quím Farm. 2011; 40 (1): 47-53
2. Federación Internacional Farmacéutica. Directrices conjuntas FIP/OMS sobre Buenas Prácticas en Farmacia: estándares para la calidad de los servicios farmacéuticos. Países Bajos [citado 16 abril 2020]. Disponible en: https://www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id=334&table_id=
3. Lluch M, Kanavos P. Impact of regulation of Community Pharmacies on efficiency, Access and equity. Evidence from the UK and Spain. Health Policy 2010; 95: 245-254
4. Ley 16/1997, de 25 de abril, de Regulación de Servicios de las Oficinas de Farmacia. BOE num.100 de 26 abril de 1997
5. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Argumentario. Modelo español de farmacia. 5 julio 2006 [citado 6 mayo 2020]. Disponible en: http://www.actasanitaria.com/fileset/doc_21435_FICHERO_NOTICIA_6587.pdf
6. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm. 177, de 25 de julio de 2015
7. Asociación Interamericana de la Propiedad Intelectual. Derecho Farmacéutico y Propiedad Intelectual en América Latina. Marzo 2015. [citado 16 mayo 2020]. Disponible en: http://www.dannemann.com.br/dsbim/uploads/imgFCKUpload/file/Derechos_Farmaceuticos_ASIPI.pdf
8. Normativa técnica sanitaria para el control y funcionamiento de farmacias y botiquines privados ARCSA-DE-007-2017-JCGO .

9. Normativa técnica sanitaria para el control y funcionamiento de farmacias y botiquines privados. No. ARCSA-DE-008-2017-JCGO. 11-may.-2017.
10. Instructivo Externo sobre funcionamiento-de-farmacias-y-botiquines. IE-B.3.2.2.19-EST-01. . [citado 16 mayo 2020] Disponible en: https://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2019/09/IE-B.3.2.2.19-EST-01_funcionamiento-de-farmacias-y-botiquines_V3.0..pdf
11. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Horarios y Guardias de las Oficinas de Farmacia en España. Febrero 2009. . [citado 16 mayo 2020]. Disponible en: http://www.portalfarma.com/Profesionales/organizacionfcolegial/profesionfarma/Documents/Horarios%20y%20guardias_esp%C3%83%C2%B1ol%2013-02-09.pdf
12. Ministerio de Salud Pública, (Junio 2005). Manual de Normas y Procedimientos Farmacia Comunitaria. AE-16
13. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Informe sobre Estadísticas de Colegiados Farmacéuticos y Farmacias Comunitarias 2017[citado 7 junio 2020]. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/>
14. Superintendencia de Control del Poder del Mercado. Estudio de la Concentración Geográfica en Farmacias y en Botiquines. Ecuador. Diciembre 2014 [citado 20 junio 2020]. Disponible en: <https://docplayer.es/30163180-Estudio-de-la-concentracion-geografica-en-farmacias-y-botiquines.html>
15. Agencia de Control y Vigilancia De Medicamentos y Productos Sanitarios de Ecuador. Entrega de informe mensual de movimientos de medicamentos con estupefacientes y psicotrópicos de farmacias públicas y privadas. [citado 20 junio 2020]. Disponible en: <http://www.controlsanitario.gob.ec/entrega-de-informe-mensual-de-movimientos-de-medicamentos-con-estupefacientes-y-psicotropicos-de-farmacias-publicas-y-privadas/>
16. Consejería de Sanidad. Farmacia y Productos Sanitarios. [citado 20 junio 2020]. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/salud/sites/csalud/portal/index.jsp?idioma=es&perfil=org&opcion=listadoTematico&tema=/temas_es/P_5_FARMACIA_Y_PRODUCTOS_SANITARIOS/&desplegar=/temas_es/P_5_FARMACIA_Y_PRODUCTOS_SANITARIOS/&menu=S
17. Ministerio de Salud Pública. Instructivo del Uso de la Receta Médica. [citado 20 junio 2020]. Disponible en: <http://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2017/03/A.M-000-1124-INSTRUCTIVO-PARA-EL-USO-DE-LA-RECETA-MEDICA.pdf>
18. Agencia de Control y Vigilancia De Medicamentos. Legislación aplicable medicamentos [citado 6 julio 2020]. Disponible en: <https://distafarma.aemps.es/farmacom/faces/templates/estaticas/legislacion.xhtml>

doi: 10.30827/ars.v62i2.15713

Artículos originales

Evaluación de desinfectantes para uso en el entorno farmacéutico

Evaluation of disinfectants for use in the pharmaceutical environment

Leobel Fajardo-Cedeño ¹

¹ Empresa Laboratorio Farmacéutico Líquidos Orales, Medilip, UEB Control de calidad, Laboratorio de microbiología, Bayamo, Cuba.

Correspondencia

Leobel Fajardo Cedeño
leobelfajardo78@gmail.com

Received: 23.07.2020

Accepted: 04.03.2021

Published: 22.03.2021

Agradecimientos

Agradecemos por su colaboración incondicional a la compañera Niurka Benítez Guerra, MSc

Financiación

Sin financiación

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses con ningún autor

Resumen

Introducción: Los desinfectantes son utilizados en las empresas farmacéuticas para garantizar la disminución o eliminación de los microorganismos que puedan estar presentes en las líneas de producción, equipamiento, personal o ambiente. Aunque el fabricante garantiza la efectividad de los mismos es necesario probarlos en el entorno farmacéutico donde se van a utilizar.

Método: se evaluaron tres desinfectantes, NDP-Surfapulus en concentración del 70%, NDP-Surfaclin en concentración del 2% y 0,5% y Tristel Jet gel activado a la concentración 0,12%. Se practicaron hisopados antes y después de la aplicación del desinfectante a tramos de superficies de paredes, pisos, mesetas de mármol y fregaderos de acero inoxidable. De cada superficie se escogieron los tramos que presentaban mayor dificultad para realizar los procesos de limpieza y desinfección. El método de conteo utilizado fue el de placa vertida.

Resultados: se demostró que los desinfectantes cumplieron con la reducción del 90% de la población microbiana inicial, exceptuando la concentración del 0,5% del desinfectante NDP-Surfaclin. Se aisló mayor número de microorganismos en las superficies que tenían tendencia a formar poros debido a la erosión de los procesos de limpieza y desinfección, así mismo se demostró que los desinfectantes tenían una mejor actividad en las superficies de acero inoxidable.

Conclusiones: se demostró la efectividad de los desinfectantes en el entorno farmacéutico de la línea de formulación aprobándose su uso para los procesos de limpieza y desinfección. El desinfectante de mejor actividad fue el NDP-Surfapulus a la concentración del 70%.

Palabras clave: desinfectantes; efectividad; pruebas de uso; placa vertida

Abstract

Introduction: Disinfectants are used in pharmaceutical companies to guarantee the reduction or elimination of microorganisms that may be present in production lines, equipment, personnel or the environment. Although the manufacturer guarantees their effectiveness, it is necessary to test them in the pharmaceutical environment where they are to be used.

Method: Three disinfectants were evaluated, NDP-Surfapulus in 70% concentration, NDP-Surfaclin in 2% and 0,5% concentration and Tristel Jet gel activated at 0,12% concentration. Swabs were performed before and after the application of the disinfectant to sections of wall surfaces, floors, marble plateaus and stainless-steel sinks. From each surface the sections that were most difficult to carry out the cleaning and disinfection processes were chosen. The counting method used was the poured plate method.

Results: The disinfectants were shown to meet the stipulated acceptance criteria with a 90% reduction in the initial microbial population, except for the 0,5% concentration of the NDP-Surfaclin disinfectant. A greater number of microorganisms were isolated on surfaces that had a tendency to form pores due to erosion from cleaning and disinfection processes, and it was also shown that disinfectants had a better activity on stainless steel surfaces.

Conclusions: The effectiveness of disinfectants in the pharmaceutical environment of the formulation line was demonstrated, approving their use for cleaning and disinfection processes. The best-performing disinfectant was NDP-Surfapulus at the 70% concentration.

Key words: disinfectants; effectiveness; usage tests, poured plate

Introducción

La implementación de adecuados programas de limpieza y desinfección en la industria farmacéutica persigue controlar los microorganismos alteradores que no permiten obtener productos de calidad desde el punto de vista microbiológico⁽¹⁾. El objetivo de estos programas es eliminar o disminuir la carga microbiana presente en los equipos, superficies y ambientes donde son llevados a cabo los diferentes procesos de formulación y llenado. La eliminación o disminución de la carga microbiana está determinada por factores como: la naturaleza de las superficies que entran en contacto con los productos que se procesan y la remoción por acción mecánica de los restos de materias primas incrustadas o adheridas a superficies y equipos. Para lograr una buena limpieza y desinfección en las instalaciones es necesario conocer las posibles formas de contaminación, el uso de un desinfectante y las características del mismo⁽²⁾.

El proceso de desinfección permite obtener una calidad óptima de los productos desde el punto de vista microbiológico, reduciendo hasta el mínimo posible la carga microbiana, en las áreas de producción, en equipos, superficies y personal⁽³⁾. Entre las características a tener en cuenta para evaluar un desinfectante se encuentran: amplio espectro de actividad antimicrobiana, solubilidad, estabilidad, homogeneidad, baja toxicidad, no ser irritantes a los ojos ni a la piel, capacidad desodorante, capacidad detergente, disponibilidad, ser lo suficientemente estables en presencia de residuos orgánicos y si fuera necesario en presencia de aguas duras, no debe ser corrosivo, ni dar color a las superficies donde se vaya a emplear y actuar en un tiempo relativamente corto^(4,5,6).

La Environmental Protection Agency (EPA) aprueba el uso de los desinfectantes disponibles en el mercado, pero, no se incluyen en sus registros instrucciones de cómo usarlo en las industrias farmacéuticas, biotecnológicas y de dispositivos médicos⁽⁷⁾ además aclara que es necesario realizar una prueba en el entorno farmacéutico donde serán usados, comparando aislamientos de microorganismos antes y después de aplicarlo, denominada también pruebas de uso. La toma de muestras in vivo asegura tanto la efectividad del desinfectante como del mismo proceso de limpieza y desinfección⁽⁸⁾.

El presente trabajo tiene como objetivo evaluar la efectividad de tres desinfectantes para uso en el entorno farmacéutico.

Métodos

Desinfectantes a evaluar

Los productos desinfectantes a evaluar para su utilización son los siguientes:

NDP surfaplus: Cloruro de didecil dimetil amonio 70%

NDP- Surfaclin: Cloruro de didecil dimetil amonio 0,5% y 2%

Tristel jet gel activado 0,12%

El estudio se realizó en una línea de formulación de una industria farmacéutica donde se elaboran medicamentos en forma de suspensiones, escogida esta como el caso más difícil para los procesos de limpieza y desinfección.

Superficies evaluadas

Se escogieron superficies de todos los materiales existentes en el área de formulación, seleccionándose tramos de las mismas que mostraran dificultades para realizar los procesos de limpieza y desinfección de forma tal que estos tramos representaran el peor caso, así se eligieron tramos de piso que estuvieran cerca de los drenajes sanitarios, la superficie de mármol fue cercana a los fregaderos, mientras que los tramos de paredes fueron detrás de los reactores, para el caso de las superficies de acero inoxidable se hisoparon tramos de fregaderos donde pueden quedar restos de materias primas y agua.

Pruebas de uso a los desinfectantes evaluados

Se practicaron hisopados en 30 cm² de cada superficie según prueba 1116 de la USP 40⁽⁹⁾. Se recolectaron muestras antes de la aplicación del desinfectante luego se aplicó el mismo por tiempo de 5 minutos, posteriormente se añadió un inactivador del desinfectante por 5 minutos y se efectuó nuevamente el hisopado de la superficie. Después de recolectar las muestras, los hisopos se colocaron en solución reguladora de dihidrógeno fosfato de potasio, de cada muestra se tomó una alícuota 1mL en tres placas Petris estériles a las cuales se les añadió Agar Triptona Soya de 15-20mL por placa (método de placa vertida)⁽¹⁰⁾. Las muestras se incubaron en incubadora Friocell a 35-37°C por un período de 24 horas, transcurrido este tiempo, se contó el número de unidades formadoras de colonias (UFC) por área de muestreo, utilizando el contador de colonias digital S⁽⁹⁾. El criterio de aceptación fue: disminución del 90% de la población microbiana con respecto al hisopado inicial.

Resultados

Los resultados de la efectividad del desinfectante NDP-Surfaplus 70% se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Resultados de las pruebas de uso desinfectante NDP- Surfaplus 70%

Superficie estudiada	Antes de desinfección ufc/ 30 cm ²	Después de desinfección ufc/30 cm ²	% de disminución población microbiana
Acero inoxidable	2563,6	1,3	99,95
Meseta de mármol	3963,0	17,6	99,56
Paredes	1325,0	8,6	99,36
Pisos	4713,0	36,6	99,23

La Tabla 1 muestra la efectividad del desinfectante NDP-Surfaplus 70% en todas las superficies analizadas cumpliendo la disminución del 90% de la población microbiana inicial.

Los resultados de la efectividad del desinfectante NDP-Surfaclean 2% se muestran en la Tabla 2

Tabla 2: Resultados de las pruebas de uso desinfectante NDP-Surfaclean 2%

Superficie estudiada	Antes de desinfección ufc/30cm ²	Después de desinfección ufc/30 cm ²	% de disminución población microbiana
Acero inoxidable	201,6	6,0	98,4
Meseta de mármol	118,3	5,6	95,27
Paredes	84,6	2,0	97,64
Pisos	7350,0	55,3	99,25

La Tabla 2 muestra los resultados del desinfectante NDP- Surfaclean 2% en todas las superficies estudiadas cumpliéndose en todo el criterio de aceptación establecido.

La Tabla 3 muestra los resultados de las pruebas de uso para el desinfectante NDP-Surfaclean 0,5%.

Tabla 3: Resultados de las pruebas de uso desinfectante Surfaplan 0,5%

Superficie estudiada	Antes de desinfección ufc/30cm ²	Después de desinfección ufc/30 cm ²	% de disminución población microbiana
Acero inoxidable	100,3	1,6	97,03
Meseta de mármol	501,6	61,6	87,82
Paredes	163,3	18,6	88,61
Pisos	3268,3	71,6	97,9

En la Tabla 3 se observan los resultados obtenidos en las pruebas de uso para el desinfectante NDP-Surfaclean 0,5% para todas las superficies evaluadas, cumpliéndose el criterio establecido solo para las superficies de acero inoxidable y pisos.

La Tabla 4 muestra los resultados de la prueba de uso del desinfectante Tristel Jet gel activado en concentración del 2%

Tabla 4: Resultados de las pruebas de uso desinfectante Tristel Jet gel activado 0,12%

Superficie estudiada	Antes de desinfección ufc/30cm ²	Después de desinfección ufc/30 cm ²	% de disminución población microbiana
Acero inoxidable	1768,3	2,0	99,89
Meseta de mármol	4910,0	13,0	99,74
Paredes	56,0	5,0	91,1
Pisos	5306,0	17,6	99,67

En la Tabla 4 se muestran los resultados del desinfectante Tristel jet gel activado en concentración 0,12%, cumpliendo con la disminución del 90% de la población microbiana inicial

Discusión

Los desinfectantes evaluados tienen en su composición los siguientes componentes. El NDP-Surfaplus al 70% contiene como compuesto mayoritario el Cloruro de didecil dimetil amonio 0,46%; seguido del 2-Fenoxietanol 0,10%, Cinamaldehído 0,02%; Isopropanol 30,0%; Excipientes y agua csp 100%, mientras que el NDP-Surfaclin contiene Cloruro de didecil dimetil amonio 23,0%; 2-Fenoxietanol 5,0%; Cinamaldehído 1,0%; Excipientes y agua csp 100%. Ambos compuestos de amonio cuaternario.

En el caso del desinfectante Tristel Jet gel activado contiene Dióxido de Cloro al 0,12%. El dióxido de cloro (ClO₂) es un desinfectante cuya capacidad biocida sobrepasa a la del cloro y sus derivados.

Las tablas de la 1 a la 3 muestran que de las superficies muestreadas las que más conteos presentaron antes de la aplicación del desinfectante fueron los pisos, cuyo aislamiento mínimo fue de 3268,3 ufc/30cm² y máximo de 7350 ufc/30cm². Las mesetas de mármol adjunta a los fregaderos le siguen en orden decreciente cuyo conteo mínimo fue de 118,3 ufc/30cm² y el máximo de 3963 ufc/30cm², estas superficies al igual que la de los pisos son propensas a formar poros debido a la naturaleza de los materiales y a la erosión causada por los procesos de limpieza y desinfección, dentro de estos poros pueden acumularse agua y restos de materias primas que promueven el crecimiento microbiano que posteriormente pueden dar lugar a la formación de biofilm o biopelículas, fomentando un mayor desarrollo microbiano⁽¹¹⁾. Estas biopelículas son difíciles de eliminar, ya que, en el biofilm una vez formado hay producción de polímeros extracelulares que pueden contener polisacáridos, glicoproteínas y otras sustancias que fomentan la adhesión de las células bacterianas dando lugar a la formación de microcolonias, las que fomentan la resistencia de los microorganismos a los desinfectantes⁽¹²⁾.

Los tramos de fregadero construidos en acero inoxidable mostraron conteos de 100,3 ufc/30cm² y 2563,6 ufc/30cm² mínimo y máximo respectivamente, seguidos de las superficies de las paredes que mostraron conteos de 84,6 ufc/30cm² como mínimo y 1325 ufc/30cm² máximo, antes de la aplicación del desinfectante.

Parece contradictorio encontrar mayor conteo en las superficies de acero inoxidable, que es un material que no permite la adhesión de microorganismos; que en las paredes, más propensas a la formación de poros debido a la erosión por los procesos de lavado, pero la respuesta está en el uso que se le da, pues en los fregaderos hay acumulación de agua y restos de materias primas que si no se aclaran de manera correcta dan lugar al crecimiento de microorganismos y aunque los materiales de las paredes son más propensos a formar poros estas están menos expuestas a la acumulación de agua debido a la posición vertical de las mismas evitando la formación de biopelículas.

Después de la aplicación del desinfectante los tramos de pisos fueron los que mostraron mayores conteos encontrándose el mínimo en 36,6 ufc/30cm² y máximo en 71,6 ufc/30cm² seguidos de los tramos de meseta de mármol cuyo conteo mínimo fue de 5,6 ufc/30cm² y máximo de 17,6 ufc/30cm². En este caso, después de la acción del desinfectante, las paredes fueron las que mostraron mayor conteo en orden decreciente de las superficies analizadas siendo el mínimo de 2 ufc/cm² y el máximo de 18,6 ufc/30cm² mientras que la superficie de menor conteo de todas las muestreadas fue la de acero inoxidable que mostró los resultados mínimos 1,3 ufc/30cm² y máximo de 6 ufc/cm² evidenciando esto que la misma es menos susceptible a la formación de poros y a la adhesión de microorganismos por lo que el desinfectante muestra mejor efectividad. El desinfectante NDP-surfaplus 70% y NDP- surfaclean 2% cumplieron la disminución de la carga microbiana a un 90%, mientras el desinfectante NDP-Surfaclean al 0,5% cumplió este criterio para el acero inoxidable y los pisos, no siendo así para la meseta de mármol y las paredes.

Comparando la concentración del 2%, y la concentración del 0,5% del desinfectante NDP-surfaclean esta última mostró menor efectividad, pues la reducción de microorganismos fue menor siendo incluso menores los aislamientos antes de la aplicación del desinfectante.

La efectividad del desinfectante NDP-Surfaplus 70% fue mejor que NDP-Surfaclean a la concentración del 2%, la diferencia entre ambos es que el Surfaplus 70% contiene isopropanol que actúa destruyendo la membrana celular, por reducción de su tensión superficial, y desnaturalizando las proteínas¹³. Su eficacia está basada en la presencia de agua, ya que así penetra mejor en las células y bacterias permitiendo el daño a la membrana y rápida desnaturalización de las proteínas, con la consiguiente interferencia con el metabolismo y lisis celular^(13,14). Su acción es rápida, incluso desde los 15 segundos, principalmente en concentraciones de 70% que permite su mejor penetración en el protoplasma bacteriano. Sus efectos biológicos de daño microbiano son mayormente breves, pero pueden permanecer por varias horas¹⁵, aunque la concentración del mismo en el desinfectante está por debajo del 70% esto puede ser usadas como preservantes y para potenciar la actividad de otros biocidas¹⁴, de forma general, el alcohol isopropílico es considerado más efectivo como bactericida¹³. Los compuestos de amonio cuaternario no son reconocidos como más efectivos que otros compuestos desinfectantes. Es relevante también mencionar que algunos bacilos no fermentadores como la *Pseudomona aeruginosa* ha mostrado tolerancia frente al uso de este tipo de desinfectantes, incluso se ha descubierto contaminación en envases conteniendo estos productos⁽¹⁶⁾. El tiempo de inicio de acción de estos desinfectantes se desconoce, pero es considerado rápido, desde 5 minutos o antes en compuestos con alcohol⁽¹⁷⁾.

La Tabla 4 muestra los resultados de las pruebas de uso del desinfectante Tristel jet gel activado 0,12%, el comportamiento del hisopado antes de la aplicación del desinfectante fue similar a los demás desinfectantes estudiados siendo el piso el de mayor concentración de microorganismos seguido de las superficies de mármol, luego las superficies de acero inoxidable y por último las paredes. El comportamiento después de la aplicación del desinfectante también fue similar alcanzándose mayor conteo en las superficies de los pisos con 17,6 ufc/30 cm² y el menor conteo se alcanzó en la superficie de acero inoxidable con 2 ufc/cm². Si comparamos la efectividad entre los desinfectantes NDP- Surfaplus 70% y Tristel jet gel activado 0,12% observamos que el Surfaplus tiene mejor actividad bactericida pues los aislamientos antes de la aplicación del desinfectante fueron mayores, sin embargo, después de la aplicación del mismo la reducción del número de microorganismos fue menor que con la aplicación del Tristel jet gel activado.

Todos los desinfectantes cumplieron el requisito establecido exceptuando el NDP surfaclean al 0,5%, para las superficies de mesetas de mármol y las paredes, no obstante, se puede utilizar este desinfectante en superficies previamente evaluadas donde se manifieste poco crecimiento microbiano y dándole un mayor tiempo de acción, estos desinfectantes no son corrosivos no dan color a las superficies sobre las cuales se aplican y son solubles en agua siendo estos desinfectantes muy buenos para el uso en la industria farmacéutica. Por lo que concluimos que todos pueden usarse en el ámbito farmacéutico para los procesos de limpieza y desinfección con las sugerencias realizadas para el desinfectante NDP-surfaclean 0,5%

Bibliografía

1. Luppens SB, Reij MW, van der Heijden RW, Rombouts FM, Abee T. Development of a standard test to assess the resistance of *Staphylococcus aureus* biofilm cells to disinfectants. *Appl Environ Microbiol*. 2002 Sep;68(9):4194-200. doi: 10.1128/aem.68.9.4194-4200.2002
2. Ronner AB, Wong ACL. Biofilm Development and Sanitizer Inactivation of *Listeria monocytogenes* and *Salmonella typhimurium* on Stainless Steel and Buna-n Rubber. *J Food Prot*. 1993;56(9):750-758. doi: 10.4315/0362-028X-56.9.750.
3. Fleitas, A. Compuestos sanitizantes y sus propiedades. Limpieza y sanitización en plantas de alimentos. 1994. Bogotá, Asociación Química Colombiana.
4. Marriot, N. Marriot, N. Principios de higiene alimentaria. Editorial Acribia S.A Zaragoza, España, 2003, pp 153-167.
5. Rodríguez C. Validación de desinfectantes usados en las áreas de producción de la industria farmacéutica en Bogotá. Universidad Javeriana, Facultad de Ciencias, Bogotá, 2002, 89
6. Medina Córdoba L, Valencia Mosquera K Ligia L. Evaluación de la eficacia de un desinfectante de alto nivel, a base de peróxido de hidrogeno, empleado en la esterilización de dispositivos e instrumentos hospitalarios. Pontificia universidad javeriana Facultad de ciencias Carrera de microbiología industrial 2008 disponible en:http://bibliomed.usac.edu.gt/sites/default/files/documentos/guia_vancouver_2016.pdf
7. United States Pharmacopeia 40, National Formulary 35. Test 1072 Antisépticos y desinfectantes, Rockville, Md., USA. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2017. (versión electrónica).
8. Martínez, J.E 2006 What is Disinfectant Validation? *Pharmaceutical Technology*. 2006; 30(6)
9. United States Pharmacopeial 40. National Formulary 35 Rockville, Md., USA. Convention, Inc. 2017. (versión electrónica). Test 1116. Control microbiológico y monitoreo de ambientes de procesamiento aséptico. Págs. 1571-1572
10. United States Pharmacopeial 40. National Formulary 35. Test 61. Limite microbiano Rockville, Md., USA. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2017. (versión electrónica). Págs.172-178
11. United States Pharmacopeial 40. National Formulary 35 Rockville, Md., USA. Convention, Inc. 2017. (versión electrónica). Test 1116. Control microbiológico y monitoreo de ambientes de procesamiento aséptico. Págs. 1571-1572
12. Davies, D. G., Parsek, M. R., Pearson, J. P., Iglewski, B. H., Costerton, J. W., y Greenberg, E. P. (1998) The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm, *Science* 280, 295-298.
13. Diomedi A, Chacón E, Delpiano L, Hervé B, Jemenao M.I, Medel M et al. Antisépticos y desinfectantes: apuntando al uso racional. Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Asociadas a la Atención de Salud, Sociedad Chilena de Infectología. *Rev. chil. infectol*. [Internet]. 2017; 34(2):156-174. Doi10.4067/S0716-10182017000200010.
14. McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev*. 1999 Jan;12(1):147-79. Erratum in: *Clin Microbiol Rev*. 2001 ;14(1):227.
15. Sánchez-Saldaña L, Sáenz Anduaga E. Antisépticos y desinfectantes *Dermatología Peruana* 2005; 15 (2): 82-103.
16. Da Silva M, Ning C, Ghanbar S, Zhanel G, Logsetty S, Liu S. Evidence that novel quaternary compound and its organic N-chloramine derivative do not select for resistant mutants of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Hosp Infect* 2015; 91 (1): 53-8.
17. Omidbakhsh N. Theoretical and experimental aspects of microbicidal activities of hard surface disinfectants: are their label claims based on testing under field conditions? *JAOAC Int* 2010; 93 (6): 1944-51.

doi: 10.30827/ars.v62i2.17762

Artículos originales

Prevalencia de anemia en niños de la población rural del estado norteño de la India

Prevalence of Anemia in Children of Rural Population of Northern State of India

Geetika Mehta¹  0000-0002-0881-5883

Monika Sachdeva¹

Rashmi Tripathi¹

¹Department of Pharmacology, Raj Kumar Goel Institute of Technology (Pharmacy), Ghaziabad, Uttar Pradesh. 201001 India.

Correspondencia

Geetika Mehta
geetikaintouch@gmail.com

Received: 22.12.2020

Accepted: 04.03.2021

Published: 22.03.2021

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Resumen

Introducción: India soporta la mayor carga de anemia, especialmente en niños y mujeres. Hay menos datos disponibles sobre la prevalencia de anemia en niños en crecimiento de 10 a 14 años. Es importante intervenir temprano y rastrear a este grupo. El objetivo del presente estudio fue estimar la prevalencia de anemia y su correlación con la edad, sexo e índice de masa corporal en niños del área rural de Ghaziabad, Uttar Pradesh, India.

Método: Se incluyó un total de 600 niños de entre 5 y 13 años. Se utilizó un cuestionario detallado para recopilar datos de salud de los niños y el estado socioeconómico de los padres. Se midió peso talla y se calculó el índice de masa corporal. Se midió la hemoglobina mediante analizador calibrado.

Resultados: La prevalencia de anemia según los estándares de la OMS en estos niños fue de 57,67%. Los resultados revelan que la anemia en esta región es más prevalente en las niñas (68%) en comparación con los niños (47,3%). Sin embargo, la asociación entre el índice de masa corporal y la hemoglobina no fue estadísticamente significativa en el presente estudio.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que el aumento de la prevalencia de anemia en los niños del área rural está asociado con múltiples deficiencias de nutrientes. Las intervenciones nutricionales, la evaluación de los factores de riesgo predisponentes y una mayor cobertura del programa de suplementación son medidas recomendadas que se pueden adoptar para controlar la anemia en los niños.

Palabras clave: anemia, hemoglobina; índice de masa corporal; niños

Abstract

Introduction: India carries the highest burden of anemia, particularly in children and women. Children at the growing stage are at the risk of nutrition depletion, hence anemia. Fewer data are available on the prevalence of anemia in growing children of age 10-14 years. It is important to intervene early and track this group. The objective of the present study was to estimate the prevalence of anemia and its correlation to age, gender and body mass index in children of rural area of Ghaziabad, Uttar Pradesh, India.

Method: Total 600 children of 5-13 years age group were included in this study. A detailed questionnaire was used to collect the health details of the children and socioeconomic status of the parents. Hemoglobin was determined by the calibrated Hemoglobin analyzer. Body mass index values were calculated based on the measurements of weight and height of the children.

Results: Prevalence of anemia as per WHO standards in these children was 57.67%. Results of the study population reveal that anemia in this region is more prevalent in girls (68%) when compared to boys (47.3%). However, association between body mass index and hemoglobin was not statistically significant in the present study.

Conclusions: Our results suggest that increased prevalence of anemia in the children of rural area is associated with multiple nutrient deficiencies. Nutritional interventions, evaluation of predisposing risk factors and increased coverage of supplementation programme are recommended measures that can be adopted to control anemia in children.

Keywords: Anemia; hemoglobin; body mass index; child

Introducción

Anemia in children is one of the major health challenges with global impact, especially in developing countries.⁽¹⁾ Globally, anemia affects 1.62 billion people, almost 24.8% of the world population. The highest prevalence is in pre-school age children i.e. 47.4%. However, 25.4% of school age children suffer from anemia.⁽²⁾ A person is said to be anemic if there is less hemoglobin level as per age and sex. Iron deficiency is observed as main cause of anemia globally^(3,4) The other common causes of anemia are inadequate feeding, frequent infections, micronutrients deficiency and hemoglobinopathies.⁽⁵⁾ Few studies have indicated that anemia among school children of 7-14 years age group is also impacted by socioeconomic, nutritional, physical and life style factors.⁽⁶⁾ Intestinal parasitic infections and school non-enrollment were also identified as key factors responsible for anemia among young children.⁽⁷⁾ Anemia in children is a grave problem because it can lead to stunted growth, weakness, impaired cognitive development and other health complications if left untreated.⁽⁸⁾

According to WHO estimates, India is one of the countries with highest prevalence of anemia. Though the prevalence of anemia reduced by 10% during the time period between NFHS-3 (69.4%) and NFHS-4 (58.4%), but continued to be higher among rural children.⁽⁹⁾ Both malnutrition and anemia are frequently present together in pediatric populace of India.^(10,11) Anemia is considered to be late manifestation of nutritional deficiency. Severe malnutrition can be root cause of mortality among young kids aged 5-14 years old.⁽¹²⁾ Body Mass Index (BMI) has been used as indicator for measuring the malnutrition and to find the association of BMI with anemia.^(13,14)

There is need for localized studies to understand the prevalence pattern and associated risk factors among children in rural region of India. On this line, the current study was aimed to investigate the prevalence of anemia among children of 5-12 years' age group in rural areas of Ghaziabad district, Uttar Pradesh and an attempt was also made to evaluate its relationship with body mass index (BMI).

Fusce at sodales eros. Fusce vulp

Methods

Study setting:

The cross-sectional study was conducted among children of rural region of Ghaziabad district of Uttar Pradesh from September 2018 to 2019. Children of desired age groups were randomly selected as subjects from the families residing in the study village.

Subject inclusion criteria:

About 600 children both boys as well as girls in the age group of 5-13 years were included in the study after obtaining consent from the parents. Children aged 14 years and above and those suffering from any illness were excluded from the study.

Sample size:

The sample size was determined by the standard formula $n = z^2 p(1-p)/d^2$.⁽¹⁵⁾ Considering the prevalence of anemia as 50%, z- value at 95% confidence (1.96), desired precision (d) of 5% with an anticipated attrition of 20%, the sample size of 461 was calculated. More than required number was taken to minimize the permissible errors.

Anaemia screening:

Children were categorized in 3 age groups: Group-I children of 5-7 years age group, Group-II children of 8-10 years age group, Group-III children of 11-13 years age group. Portable Hemocue Hb 201+ analyzer was used for screening of Anemia. Safety lancets were used to collect blood by finger prick method. The first drop of blood was wiped off with a cotton wool, while the second drop was collected using a microcuvette. The blood sample was loaded in the calibrated Hemoglobin analyzer and Hb concen-

tration read to the nearest 0.1g/dL. Children with Hb level <11 were considered anemic and graded as mild (10.0-10.9 g/dL), moderate (7.0-9.9g/dL) and severe (<7g/dL). WHO standards were used to detect anemia in children. Parents were informed about the results of anemia screening and the children who was found to have severe anemia (a hb level below 7.0 g/dl) were referred to a health center for further evaluation and treatment. A detailed questionnaire was used to collect the health details of the children, dietary habits of the children and socioeconomic status of the parents.

BMI measurement:

Weight and height of each child was measured using standardized procedures. Body mass index (BMI) for each child was calculated based on the ratio of weight (kg) to height in square meters. After BMI is calculated, the BMI number is plotted on the CDC BMI-for-age growth chart to obtain a percentile ranking. The percentile indicates the relative position of the child's BMI number among children of the same age and sex. Children whose weight were less than 5th percentile consider as underweight. Healthy children have a BMI percentile ranging between 5th percentile to 85th percentile. The children whose weight were more than 85th to less than 95th percentile was considered as overweight and obese who were equal to or greater than the 95th percentile.⁽¹⁶⁾

Ethics:

The study has got ethical approval from institutional review board. Consent of parents were taken before sampling.

Statistical analysis:

The data was collected and computed for all statistical analysis by Microsoft Excel 2016. Mean, standard deviation and percentage were performed for each parameter separately. The independent t-test with Bonferroni adjustment was performed to test the significance of difference in mean values between groups, with level of significance set at $p < 0.05$. The correlation between hemoglobin and BMI was assessed by calculating the Pearson's correlation coefficient (r) and the significance of correlation (p).

Results

We determined BMI and Hb value of 600 children of age group 5-13 years in rural area of Ghaziabad. Children were categorized in 3 age groups: Group –I children of 5-7 years age group, Group –II children of 8-10 years age group, Group –III children of 11-13 years age group. This study revealed that overall prevalence of anemia among children in the age between 5 to 13 years was 57.67% (346/600).

Table 1: Prevalence of anaemia in children of rural area of Ghaziabad district.

SEX	NO.	NORMAL		TOTAL ANEMIA	
		NO.	%AGE	NO.	%AGE
MALE	300	158	52.67	142	47.33
FEMALE	300	96	32	204	68.00
OVER ALL	600	254	42.33	346	57.67

Anemia is found to be more prevalent in girls (68%) when compared to boys (47.3%) in the age group of 5 to 13 years.

Table 2: Correlation of age with mean hemoglobin (g/dL) in children of rural area of Ghaziabad district.

AGE IN YEARS	SEX	TOTAL NO.	HEMOGLOBIN	P VALUE
			(g/dl) mean + SD	
5 TO 7 (GROUP I)	BOYS	100	10.41 ± 1.48	0.02926
	GIRLS	100	9.942 ± 1.50	
8 TO 10 (GROUP II)	BOYS	100	11.50 ± 1.63	0.00018
	GIRLS	100	10.64 ± 1.55	
11 TO 13 (GROUP III)	BOYS	100	11.19 ± 1.99	0.00021
	GIRLS	100	10.18 ± 1.78	

Our study showed that Mean Hb concentration was 10.65± 1.75 and is significantly higher in boys in all age groups than those of girls. (p < 0.05)

On multiple comparison between groups by Bonferroni arrangement, we found that mean Hb value of boys in group I (10.41 ± 1.48) was significantly lower than mean Hb value of group II (11.50 ± 1.63) and group III (10.64 ± 1.55, p=0.001). The difference in mean Hb values of girls between group I (9.942 ± 1.5) and group II (10.64 ± 1.55) was highly significant (p=0.003). Our results indicated that the highest prevalence of anemia was present in the age group of 5 to 7 years for both the sexes and minimum frequency was seen in the age group of 8-10 years. Children participated in our study did not show any symptoms like easy fatigue, loss of appetite, pallor or dizziness.

Table 3: Prevalence of different grades of anemia in children of age 5-13 years using the WHO classification

AGE IN YEARS	SEX	% prevalence of different grades of anemia.				
		NORMAL (%)	MILD ANE-MIA	MODERATE	SEVERE ANEMIA	% ANEMIC
5 TO 7 (GROUP I)	Boys	35	30	33	2	65
	Girls	22	31	43	4	78
8 TO 10 (GROUP II)	Boys	63	22	15	—	37
	Girls	42	31	27	—	58
11 TO 13 (GROUP III)	Boys	59	15	25	1	41
	Girls	32	23	42	3	68

The occurrence of moderate anemia cases (53%) was higher than that of mild anemia (43.8%) and severe anemia cases (2.9%). Severity of anemia was present mostly in girls.

Table 4: Mean ±SD BMI in children of rural area of Ghaziabad district.

AGE IN YEARS	BMI (kg/m2)		
	5 TO 7 (GROUP I)	8 TO 10 (GROUP II)	11 TO 13 (GROUP III)
MALE	16.97 ± 4.29	15.12 ± 2.48	15.81 ± 3.23
FEMALE	15.37 ± 2.33	15.14 ± 2.01	15.13 ± 1.64

From the results it was revealed that mean value of BMI (15.69 ± 2.81) of study population was within the normal range. Based on the CDC BMI percentile scale, it has been determined that 60.33% children (187 boys, 175 girls) were of normal weight having a BMI percentile ranging between 5th percentile to 85th percentile. 30.7% (99 boys, 85 girls) were underweight having BMI less than 5th percentile, 7.33% children (19 boys, 25 girls) whose weight were more than 85th percentile and less than 95th percentile, were considered as overweight and 1.67% (3 boys, 7 girls) were obese. 52.2% children with normal BMI were found to be anemic. However, a negative correlation was found with BMI and hemoglobin concentration in this study.

The socioeconomic status and dietary habits of the subjects were studied and indicated that 90% of the study population belonged to lower socio-economic status.

Table 5: Association of Anemia and feeding habits.

Variable	Subjects (n)	% with Anemia	p-value
Meat			
Consumed	105	62	0.6
not consumed	495	57.1	
Vegetables			
Consumed	174	23	0.001
not consumed	426	72	
Fruits			
Consumed	53	18	0.001
not consumed	547	61.4	
Milk			
Consumed	490	63.1	0.001
not consumed	110	30	
Rice			
Consumed	532	63.9	0.001
not consumed	68	8.9	
Fat&oil			
Consumed	422	64.9	0.003
not consumed	178	40.9	

The feeding habits of these children shown in table 5 indicates that daily intake of fruits and vegetables was very less while rice and milk were main component of their diet, both of which are deficient in iron. This may be a possible reason for prevalence of anemia in the study population. Feeding habits were found to be significantly associated with anemia among these children ($p < 0.05$)

Discussion

In this cross-sectional study, 600 children of rural area of Ghaziabad between the ages of 5 to 13 years were screened for anemia, 57.6% of children found to have anemia. The prevalence of anemia in girls (68%) was significantly higher than in boys (47.3%). The result of this study corroborated the findings of Bulliyya G et al., that the prevalence of anemia in school-age children (6-12 years) of rural area of Odisha was 68.9%, of which 27.4% were mildly, 23.6% were moderately, and 17.9% were severely ane-

mic.⁽¹⁷⁾ A similar study done at pediatric hospital, in a suburb of Chennai covering children between the age group of 4 months to 12 years showed a prevalence of 70% of anemia.⁽¹⁸⁾ Sundaresan S et al. has reported anemia in 52.88% children of 8-16 years age group.⁽¹⁹⁾ In his study the prevalence of anemia in girls (67.77%) was higher than in the boys (35.55%) which was also observed in our findings. Study conducted by Jhansi RP et al also showed higher incidence of anemia in female children.⁽²⁰⁾ The occurrence of moderate (53%) and mild anemia (43.8%) cases in was still higher in our study.

Based on BMI, the results of present studies showed that higher percentage of children are of healthy weight while a low percentage of them were underweight. On comparing the anemia among BMI groups, it was observed that anemia in this population is not related to BMI. This in contrast with the studies elsewhere.⁽²¹⁾

The predominance of parasitic infestations and other risk factors for anemia were not studied in this population so we stipulate that the higher frequency of anemia in the age group of 5-7 years could be because of inadequate diet and poor access to health services. Consuming cereal-based diet by majority of the children can be the cause of iron deficiency among them. All these factors might have contributed to development of anemia in these children. Kalaivani K et al analyzed data from six different national surveys and results of hb mean of 5-9 age group was comparable to our study.⁽²²⁾

Between 2006 and 2016, India made considerable progress in reducing anemia.⁽²³⁾ Comparative outcomes were stated in the study conducted by Menon et al which showed that improvement in nutrition and health interventions are the strongest driver of anemia reduction in children.⁽²⁴⁾ To tackle anemia in India, the Anemia Mukh Bharat (AMB) program was launched by the Government of India in March 2018. Target is to reduce anemia by 3% per year to attain a goal of malnutrition free India by 2022.^(25,26)

Conclusion

Despite improvement over a decade, India still continues to be the country with highest prevalence of anemia in the world. The prevalence of anemia in young children is still a matter of concern. This study, however, is subject to certain limitations. The potential impacts of associated risk factors are not presented at large in this study. It can be concluded that less intake of iron rich food and nutritional diet are the leading cause of anemia in the rural children. Anemia is common not only among under-nourished persons but also in normal and over-nourished individuals. Various strategies of increasing iron intake through dietary diversification, use of iron-fortified iodized salt, promoting healthy diets through nutrition education programs and early detection of anemia among children will accelerate the pace of reduction in anemia and enable the country to achieve the target for reduction in anemia.

References

1. World Health Organization (WHO). The global prevalence of anemia. Geneva; 2015.
2. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutr.* 2008; 12(04):444-454.
3. Das DK, Biswas R. Nutritional status of adolescent girls in a rural area of North 24 Parganas district, West Bengal. *Indian J Public Health.* 2005; 49(1):18-21.
4. Subramaniam G, Girish M. Iron Deficiency Anemia in Children. *Indian J Pediatr.* 2015; 82(6):558-564.
5. Hallberg L, Hulthen L, Lindstedt G, Lundberg P, Mark A, Puren J et al. Prevalence of Iron Deficiency in Swedish Adolescents. *Pediatr Res.* 1993; 34(5):680-687.
6. Djokic D, Drakulovic MB, Radojicic Z, et al. Risk factors associated with anemia among Serbian school-age children 7-14 years old: results of the first national health survey. *Hippokratia.* 2010; 14(4):252-260.
7. Tariku E, Abebe G, Melketsedik Z, Gutema B, Megersa N, Sorrie M et al. Anemia and its associated factors among school-age children living in different climatic zones of Arba Minch Zuria District, Southern Ethiopia. *BMC Hematology.* 2019;19(1):1-9.

8. Lozoff B, Beard J, Connor J, Felt B, Georgieff M, Schallert T. Long-Lasting Neural and Behavioral Effects of Iron Deficiency in Infancy. *Nutr Rev.* 2006; 64(5):34-43.
9. Institute for Population Sciences (IIPS) and MoHFW. National Family Health Survey-4. 2017. [dispensibile en: http://rchiips.org/nfhs/pdf/NFHS4/India.pdf](http://rchiips.org/nfhs/pdf/NFHS4/India.pdf).
10. WHO. Nutritional Anaemias: Tools for Effective Prevention and Control. Geneva; 2015. [who.int/iris/bitstream/handle/10665/259425/](http://www.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259425/)
11. Pasricha SR, Armitage AE, Prentice AM, Drakesmith H. Reducing anaemia in low income countries: control of infection is essential. *BMJ.* 2018; 362: k3165.
12. Dedefo M, Zelalem D, Eskinder B, Assefa N, Ashenafi W, Baraki N et al. Causes of Death among Children Aged 5 to 14 Years Old from 2008 to 2013 in Kersa Health and Demographic Surveillance System (Kersa HDSS), Ethiopia. *Plos One.* 2016; 11(6): 1-11.
13. Manyanga T, El-Sayed H, Doku D, Randall J. The prevalence of underweight, overweight, obesity and associated risk factors among school-going adolescents in seven African countries. *BMC Public Health.* 2014; 14(1).
14. Pal A, De S, Sengupta P, Maity P, Dhara PC. An investigation on prevalence of anemia in relation to BMI and nutrient intake among adult rural population of west Bengal, India. *Epidemiol Biostat Public Health.* 2014; 11(2): 8915(1-10).
15. Naing L, Winn T, Rusli BN. Practical Issues in Calculating the Sample Size for Prevalence Studies. *Medical Statistics. Archives of Orofacial Science.* 2006;(1): 9-14.
16. WHO-TRS 894: Obesity: Preventing and managing the global epidemic; Geneva: WHO 2000.
17. Behera S, Bulliyya G. Magnitude of Anemia and Hematological Predictors among Children under 12 Years in Odisha, India. *Hindawi Publishing Corporation Anemia.* 2016;(4):1-10.
18. Shristi Nadar, Vijaykumar M, Gheena R. Prevalence of anemia in urban children attending a pediatric hospital of a metro city in South India. *Res J Pharm Technol.* 2016; 9(10):1571-1574.
19. Sundaresan S, William W, Prema A, Sudhagandhi B. Prevalence of anemia in the school children of Kattankulathur, Tamil Nadu, India. *Int j Nutr Pharmacol Neurol Dis.* 2011; 1(2):184-188.
20. Rani J, Bandrapalli E, Study of Prevalence of Anaemia in School Children and Factors Associated with It. *Int J Contemp Med Res.* 2017;4(9):1902-1905.
21. Aishwarya D, Saranya S. Body mass index based anemic status among children who are attending the pediatric ward of southern part of Chennai - A prospective study. *Int Arch Integr Med.* 2017; 4(11):202-206.
22. Ramachandran P, Kalaivani K. Prevalence of Anemia in India and Strategies for Achieving Sustainable Development Goal (SDG) Target. *Proc Indian Natn Sci Acad.* 2018; 84(4):899-912.
23. Bharati S, Pal M, Bharati P. Prevalence of anaemia among 6- to 59-month-old children in India : the latest picture through the NFHS-4. *J Biosoc Sci.* 2019; 52(1):97-107.
24. Nguyen P, Scott S, Avula R, Tran L, Menon P. Trends and drivers of change in the prevalence of anaemia among 1 million women and children in India, 2006 to 2016. *BMJ Global Health.* 2018;(5): 1-12.
25. Ministry of Health and Family Welfare Anemia Mukh Bharat: Intensified National Iron Plus Initiative; 2018. <https://anemiemukhbarat.info/dashboard>. Accessed 1 Jan 2019.
26. Kapil U, Kapil R, Gupta A. Prevention and Control of Anemia amongst Children and Adolescents: Theory and Practice in India. *Indian J Pediatr.* 2019; 86(6):523-531.

doi: 10.30827/ars.v62i2.17734

Artículos originales

Diseño de estudios Gauge R&R cruzado y anidado para la validación de los modelos matemáticos de Heckel y Ryshkewitch-Duckworth

Design of crossed and nested Gauge R&R studies for the validation of the Heckel and Ryshkewitch-Duckworth mathematical models

Oswaldo Castañeda Hernández¹  0000-0001-8841-896X

Isidoro Caraballo Rodríguez²  0000-0003-1905-7755

María Josefa Bernad Bernad³  0000-0002-5236-5656

Luz María Melgoza Contreras⁴  0000-0001-5509-6415

¹Universidad Autónoma Metropolitana, Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, Departamento de Sistemas Biológicos, Coyoacán, Ciudad de México, México.

²Universidad de Sevilla, Facultad de Farmacia, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Sevilla, España.

³Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química, Departamento de Farmacia, Coyoacán, Ciudad de México, México.

⁴Universidad Autónoma Metropolitana, Departamento de Sistemas Biológicos, Coyoacán, Ciudad de México, México.

Correspondencia

Luz María Melgoza Contreras
lmelgoza@correo.xoc.uam.mx

Received: 16.12.2020

Accepted: 19.02.2021

Published: 22.03.2021

Agradecimientos

Al programa de Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana. Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca número 735289 (CVU 516057).

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de interés.

Resumen

Introducción: Los estudios gauge permiten ganar información sobre el desempeño de procesos y son de utilidad para control de calidad, así como identificación de fuentes de variación. El objetivo del presente estudio, fue diseñar y analizar sistemas de medición para los modelos de Heckel y Ryshkewitch-Duckworth para caracterizar materiales, a través de estudios Gauge R&R.

Método: Estudio Gauge R&R cruzado para evaluar el sistema de medición del peso y estudio Gauge R&R anidado para el sistema de la resistencia a la fractura.

Resultados: Ambos estudios cumplieron con los supuestos de normalidad, varianza constante e independencia de los datos, por lo que fue posible determinar la significación de las fuentes de variación (factores) mediante un ANOVA así como su porcentaje de contribución. Para el estudio Gauge R&R cruzado los punzones evaluados contribuyen a la variación de la medición de manera significativa y en un 97,38% de la variación total; los operadores contribuyen en menos del 1% y de manera no significativa y no existió interacción parte-operador. Respecto al estudio Gauge R&R anidado, se identificó que el operador no influyó de manera significativa en la variabilidad de la medición y que ésta es atribuible en un 95% a las diferencias existentes entre las tabletas evaluadas.

Conclusiones: Se realizó el diseño, ejecución y análisis de los sistemas de medición, destacando que en ambos estudios la principal fuente de variación fueron las partes evaluadas y que los operadores no contribuyen en la variabilidad de las mediciones, por lo que los estudios pueden usarse para evaluar los modelos matemáticos y durante el control estadístico de un proceso.

Palabras clave: Validación de sistemas de medición; variación; Gauge R&R cruzado; Gauge R&R anidado; análisis de varianza.

Abstract

Introduction: Gauge studies allow gaining information about the performance of processes and are very useful tools for quality control and identification of variability sources. The objective of the present study was design and analyzes measurement systems for the Heckel and Ryshkewitch-Duckworth models for characterizing materials, through Gauge R&R studies.

Method: Crossed Gauge R&R study for the evaluation of weight measurement system and nested Gauge R&R study for the system of tablet hardness.

Results: Both studies fulfilled with the assumptions of normality, constant variance and data independence, therefore it was possible to estimate the significance of variation sources (factors) through ANOVA and their contribution percentage. The crossed Gauge R&R study showed that the flat punches contributed to variability of the measurement in a significant manner in 97.38% of the total variation of the study; operators did it in less than 1% and they were not statistically significant and there was no Part-Operator interaction. With respect to the nested Gauge R&R study, it was found that the operator did not influence in a statistically significant way in the variability of the measurement and it was attributable in 95% to the existing differences between the tablets evaluated.

Conclusions: Design, run and analysis of the measurement systems was performed, we remark that in both of the studies the main source of variability were the parts evaluated and that operators did not contribute to variability in the measurements; therefore, both studies could be used to evaluate the Heckel and Ryshkewitch-Duckworth mathematical models and also for statistical process control.

Keywords: Measurement system validation; variation; crossed Gauge R&R; nested Gauge R&R; analysis of variance.

Introducción

Durante un proceso de fabricación de las tabletas, los componentes de la fórmula son sometidos a estrés mecánico (carga y descarga, molienda, mezclado, fluidización, compresión y recubrimiento) por lo que se vuelve fundamental entender cómo responden los materiales en dichas situaciones.⁽¹⁾ A pesar de que los estudios de pre-formulación son empleados con la intención de inferir sobre el desempeño de un material para su uso en un proceso de compresión, fallan al no evaluar propiedades relacionadas a la mecánica (mecanismo de deformación) y activación mecánica de los materiales (aplicación de un estrés progresivo), lo cual se vuelve importante cuando el desarrollo del producto se realiza siguiendo los principios de la Calidad por Diseño planteados en la Guía Q8 (R2) de la *International Conference on Harmonisation*.⁽¹⁻⁴⁾

Existen diferentes metodologías para evaluar las propiedades mecánicas de los materiales (Compresibilidad, la Compactabilidad y la Tabletabilidad),⁽⁵⁾ entre éstas, las más aceptadas son la correspondiente al modelo de Heckel y Kawakita para evaluación de la compresibilidad, el modelo de Ryshkewitch-Duckworth para la evaluación de la compactabilidad, métodos gráficos y teoría de la percolación para la evaluación de la tabletabilidad, los cuales han sido reportados por distintos grupos de investigación para la caracterización de materiales.⁽⁶⁻¹³⁾ Uno de los principales inconvenientes de dichas metodologías, es que implican la medición de propiedades como peso, dimensiones, densidad y resistencia a la fractura de los comprimidos de los materiales en evaluación, por lo que la precisión del sistema de medición se vuelve fundamental para que se establezcan conclusiones adecuadas. Un estudio Gauge (o Gage) de repetibilidad y reproducibilidad (Gauge R&R) se usa para evaluar la capacidad del sistema para determinar cuánta variación de la observada puede ser atribuida al gauge, así como determinar qué tan grande es la variación de los dos componentes del sistema de medición: repetibilidad (variación del sistema bajo condiciones fijas: misma pieza o unidad experimental evaluada y mismo operador) y la reproducibilidad (variación operador a operador).⁽¹⁴⁾ En la literatura, existen pocos reportes sobre la aplicación de dichos estudios en el sector farmacéutico y a pesar del gran campo de aplicación, los estudios se enfocan al estudio de la variabilidad de la disolución, desintegración, dureza de tabletas con geometría pentagonal y variación en el análisis de valoración de principios activos.⁽¹⁵⁻¹⁹⁾

Como herramienta, los estudios gauge ayudan a ganar información sobre el desempeño de los procesos y resultan de gran utilidad en áreas como el control de calidad para el aislamiento de productos defectuosos en sistemas de manufactura; anteriormente, miembros de este grupo de investigación usaron estudios gauge para la validación de modelos matemáticos para el estudio de la compresibilidad y compactabilidad;⁽²⁰⁾ sin embargo, se destaca que a la fecha no existen reportes en la literatura sobre el uso de los estudios gauge para dicha finalidad, por lo que el objetivo del presente estudio es el de diseñar y analizar los sistemas de medición para la caracterización de los materiales con los modelos de Heckel y Ryshkewitch-Duckworth de comprimidos de distintos materiales a través de un estudio Gauge R&R cruzado para la evaluación del peso y un estudio Gauge R&R anidado para la resistencia a la fractura de los comprimidos. Mediante dichos estudios, se determinará si los investigadores (referidos como Operadores en la literatura) o las diferencias en las propiedades de los materiales constituyen la principal fuente de variación en un estudio y por tanto en los modelos matemáticos previamente indicados.

Materiales y métodos

Materiales

Para los sistemas de medición cruzados se emplearon 10 punzones cóncavos y planos de $13,00 \pm 0,10$ mm de diámetro de una prensa hidráulica, los cuales fueron etiquetados para evitar confusión durante las mediciones. Mientras que para la validación del sistema de medición anidado, se utilizaron muestras de diferentes productos: placebo de lactosa-celulosa (lactosa monohidratada 75 %, celulosa microcristalina 24 % y 1 % de estearato de magnesio) con recubrimiento pelicular (Easycoat ST, base hidroxipropilmetilcelulosa con incremento de peso al 3.0%) donado por DVA Mexicana, tabletas de

Captopril 25 mg (Lote 1811235, Laboratorios Best, S.A., México) y tabletas de ácido acetil salicílico 500 mg (Lote 18J042, Química y Farmacia S.A. de C.V., México).

Métodos

Validación del sistema de medición cruzado: Peso

Para la validación del sistema de medición Gauge R&R cruzado, se utilizaron los punzones metálicos cóncavos y planos de 13,00 ± 0,10 mm de diámetro, a los cuales se les determinó el peso con una balanza analítica Mettler Toledo AB-204S. Cada una de las mediciones fue realizada por triplicado y las mediciones las efectuaron dos operadores. En la Figura 1 se muestran los punzones metálicos empleados y la conformación del estudio.

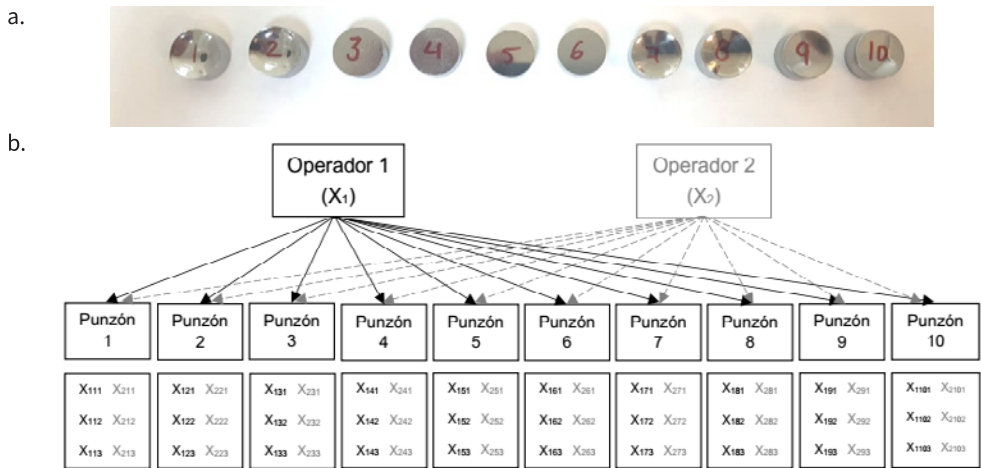


Figura 1. Estudio Gauge R&R cruzado para la validación de la medición del peso: a) Punzones metálicos cóncavos y planos usados y b) Conformación del estudio

Con respecto a la conformación del estudio (Figura 1b), el diseño es cruzado debido a que cada nivel de un factor está cruzado con el nivel de otro, es decir, ambos operadores evalúan por triplicado las mismas piezas (punzones).

Validación del sistema de medición anidado: Resistencia a la fractura

Para la validación del sistema de medición Gauge R&R anidado se utilizaron las tabletas de los productos, a las que se les determinó la resistencia a la fractura con el uso de un durómetro Pharma Alliance PAH-01. La conformación del estudio fue de acuerdo con lo siguiente: se utilizaron tres tabletas del placebo de lactosa-celulosa con recubrimiento, tres tabletas de captopril 25 mg y cuatro tabletas de ácido acetil salicílico 500 mg para conformar un total de 10 tabletas por réplica. Las mediciones fueron evaluadas por sextuplicado (seis réplicas) debido a la naturaleza destructiva del análisis y las mediciones fueron evaluadas por dos operadores. En la Figura 2 se muestran los tipos de tabletas empleados y la conformación de cada réplica del estudio.

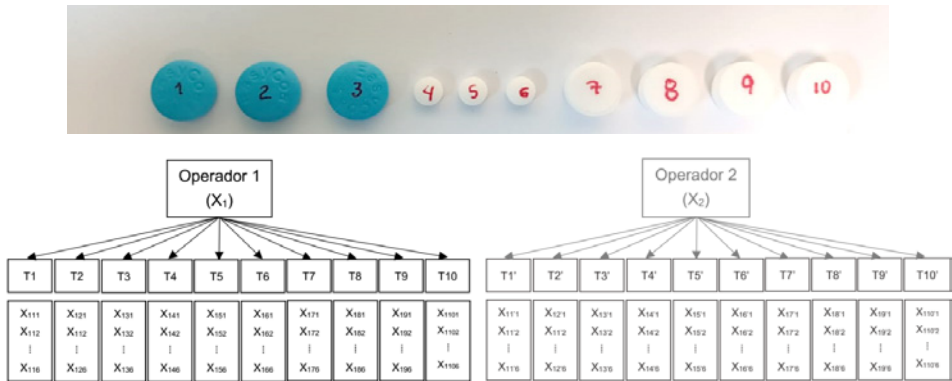


Figura 2. Estudio Gauge R&R anidado para la validación de la medición de la resistencia a la fractura: a) Tabletas empleadas en el estudio y b) Conformación del estudio

Análisis estadístico

De acuerdo con Montgomery,^(21,22) un estudio Gauge R&R debe de permitir estimar la variabilidad de la repetibilidad ($\sigma_{\text{repetibilidad}}$) y de la reproducibilidad ($\sigma_{\text{reproducibilidad}}$), por lo que se puede utilizar un enfoque de diseño factorial para estimar los componentes de la varianza. La medición del Operador i en la Parte j en la Réplica k es denotada como X_{ijk} y bajo el enfoque de diseño factorial, cada medición se representa de acuerdo con el modelo de la Ecuación 1.

$$(1) \quad X_{ijk} = \mu + O_i + P_j + (OP)_{ij} + R_{k(ij)} \quad \begin{cases} i = 1, 2, \dots, o \\ j = 1, 2, \dots, p \\ k = 1, 2, \dots, n \end{cases}$$

donde, la constante μ representa al promedio de las observaciones, O_i , P_j , $(OP)_{ij}$ y $R_{k(ij)}$ son variables aleatorias que representan los efectos de los Operadores, Partes medidas, la interacción Operador-Parte y las réplicas de la medición respectivamente. Para el análisis se asume que el O_i , P_j , $(OP)_{ij}$ y $R_{k(ij)}$ son factores independientes, de efectos aleatorios y que tienen una distribución normal con promedio igual a cero y que sus varianzas están denotadas por σ_o^2 , σ_p^2 , σ_{OP}^2 y σ_R^2 respectivamente. En los diagramas de la conformación de cada estudio (Figuras 1b y 2b para el diseño cruzado y anidado, respectivamente), las observaciones X_{ijk} aparecen denotadas con números; la lectura correcta para X_{111} en el sistema cruzado (validación del peso) sería medición del operador 1, en el punzón 1 de la réplica 1 y así sucesivamente; mientras que para el diseño anidado (validación de la resistencia a la fractura) la observación X_{126} representaría la medición del operador 1, de la tableta tipo 2, de la réplica 6 y la observación $X_{22'6}$ representaría a la misma observación pero realizada por el operador 2.

Para analizar el modelo, se parte del supuesto de que los términos O_i , P_j , $(OP)_{ij}$ y $R_{k(ij)}$ tienen promedio de cero (lo cual implica que el sistema de medición es imparcial) y que los componentes de la varianza son constantes; además, el modelo también supone que la medición es lineal para los términos P_j , $(OP)_{ij}$ y $R_{k(ij)}$, de tal manera que con dichos supuestos, el análisis estadístico consiste en un análisis de varianza (ANOVA).

La variabilidad del proceso de medición (σ_{gauge}) se define como la variabilidad de la repetibilidad aunada a la de la reproducibilidad (Ecuación 2).

$$(2) \quad \sigma_{\text{gauge}}^2 = \sigma_{\text{repetibilidad}}^2 + \sigma_{\text{reproducibilidad}}^2$$

Asimismo, la variabilidad total () se descompone en dos componentes: la variabilidad del proceso de medición y de la del producto o parte que se está evaluando (Ecuación 3).

$$(3) \quad \sigma_{Total}^2 = \sigma_{Producto}^2 + \sigma_{gauge}^2$$

Evaluación de los componentes y porcentaje de contribución del estudio cruzado

Para determinar la contribución de cada fuente de variación, es necesario cuantificar el componente de la varianza aportado y posteriormente expresarlo en porcentaje de contribución. En la Tabla 1 se muestran las ecuaciones empleadas para los cálculos de cada componente (ecuaciones 4-10) en el estudio Gauge R&R cruzado, así como la ecuación general para cuantificar el porcentaje en el que cada término contribuye (Ecuación 11).

Tabla 1. Cálculo de los componentes de la varianza y su contribución del estudio cruzado

Ecuación	Componente de la Varianza	Cálculo del componente	Cálculo del %Contribución
(4)	Gauge R&R total (CompVar _{total})	= CompVar _{repetibilidad} + CompVar _{Reproducibilidad}	<p>(11)</p> $\% \text{ Contribución } i = \frac{\text{Comp Var}_i}{\text{Variación total}} * 100$ <p>{ Gauge R&R total, Repetibilidad, Reproducibilidad, Operador Operador*Parte y Parte a Parte</p>
(5)	Repetibilidad (CompVar _{Repetibilidad})	= CM _{Repetibilidad}	
(6)	Reproducibilidad (CompVar _{Reproducibilidad})	= CompVar _{Operador} + CompVar _{Operador*Parte}	
(7)	Operador (CompVar _{Operador})	= $\frac{CM_{Operador} - CM_{Operador(Parte)}}{a * n}$	
(8)	Operador*Parte (CompVar _{Operador*Parte})	= $\frac{CM_{Operador*Parte} - CM_{Repetibilidad}}{n}$	
(9)	Parte a Parte (CompVar _{Parte a Parte})	= $\frac{CM_{Parte} - CM_{Operador*Parte}}{b * n}$	
(10)	Variación Total	= CompVar _{Total} + CompVar _{Parte a Parte}	

CompVar: componente de la varianza aportado por cada fuente; CM: cuadrados medios de cada término obtenidos mediante el ANOVA; a: Número de partes; b: número de operadores; n: número de réplicas y %Contribución i: Porcentaje de la contribución a la varianza del componente i

Evaluación de los componentes y porcentaje de contribución del estudio anidado

En la Tabla 2 se muestran las ecuaciones correspondientes al cálculo de los componentes: la determinación de los componentes del Gauge R&R total, Repetibilidad, Variación Total y %Contribución de cada componente se realiza con las mismas ecuaciones que en el estudio cruzado (ecuaciones 4, 5, 10 y 11 respectivamente), mientras que los componentes de la Reproducibilidad (Ecuación 12) y Parte a Parte (Ecuación 13) contemplan el uso del factor anidado.

El análisis estadístico fue realizado con el software Minitab v18 (Minitab Inc, Pensilvania, EUA) y se presenta a manera de tablas.

Tabla 2. Cálculo de los componentes de la varianza y su contribución del estudio anidado

Ecuación	Componente de la Varianza	Cálculo del componente
(12)	Reproducibilidad ($\text{CompVar}_{\text{Reproducibilidad}}$)	$= \frac{\text{CM}_{\text{Operador}} - \text{CM}_{\text{Parte(Operador)}}}{a * n}$
(13)	Parte a Parte ($\text{CompVar}_{\text{Parte a Parte}}$)	$= \frac{\text{CM}_{\text{Parte(Operador)}} - \text{CM}_{\text{Repetibilidad}}}{n}$

CompVar: componente de la varianza aportado por cada fuente; *CM*: cuadrados medios de cada término obtenidos mediante el ANOVA; *a*: Número de partes; *n*: número de réplicas y *%Contribución i*: Porcentaje de la contribución a la varianza del componente *i*

Resultados

El análisis del sistema de medición representa un componente clave para asegurar que un sistema o proceso mantiene su calidad, además de que ayuda a identificar problemas con el sistema de medición y determinar si es capaz de generar información confiable. Un estudio factorial podrá evaluar el efecto de dos factores (Operador y Parte) en la variación de un sistema de medición, sin embargo, estos dos factores no son suficientes para entender completamente la medición, por lo que la adición del Gauge como una tercer variable al estudio, es requerida debido a que ayuda a determinar si el sistema es adecuado para medir las partes producidas en un sistema de fabricación, lo que se ha vuelto una herramienta reconocida por los practicantes de la metodología Seis sigma y de los estándares de calidad QS9000^(23,24). El enfoque ideal para diseñar un estudio Gauge R&R incluye los factores que pueden contribuir a la variación del sistema de medición de tal manera que se pueda determinar la contribución de cada componente en la variación de las mediciones⁽²¹⁾.

Sistema de medición cruzado: Peso

Lo primero que se tiene que hacer al analizar un estudio Gauge R&R es validar el cumplimiento de los supuestos de normalidad y que la varianza permanezca constante. En la Figura 3 se muestra el análisis de normalidad y los residuales vs valores ajustados para el peso; para evaluar la normalidad del peso de los punzones, fue necesario promediar la medición de cada Operador por cada punzón debido a que constituían mediciones repetidas y en la Figura 3a se observa el cumplimiento del supuesto de normalidad (Valor $P = 0,072$, prueba Anderson-Darling, $\alpha = 0,05$), mientras que en el diagrama de Residual Peso vs Valor ajustado de la Figura 3b, se pone en evidencia que no hay un patrón ni concentración en el comportamiento de los datos (tendencias y forma de tunel, respectivamente), por lo que se cumple con el supuesto de varianza constante. Al ejecutarse la medición del peso en orden aleatorio, se valida el supuesto de la independencia de los datos y también contribuye a que no se observan tendencias, cambios abruptos en el comportamiento de los datos o ciclos.

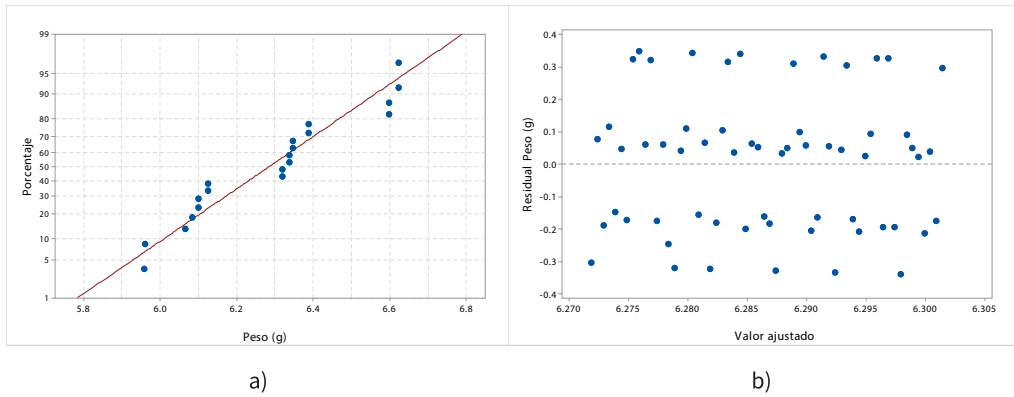


Figura 3. Evaluación gráfica de los supuestos para el peso: a) Normalidad y b) Varianza constante

Una vez validados los supuestos, se realizó un ANOVA de dos factores. En la Tabla 3 se resume dicho análisis, para el que se presentan: la suma de cuadrados (SC), que representa una medida de la variabilidad como función de cada fuente a partir del promedio general; los cuadrados medios (CM), que representan una medida de la variabilidad y resulta del cociente de la suma de cuadrados entre los grados de libertad para cada fuente de variabilidad; el estadístico F, empleado para determinar si el efecto de los factores (operador y parte) así como su interacción es significativa; y el valor P, que representa la probabilidad de obtener un estadístico de prueba que sea extremo. En el análisis se destaca que las Partes (punzones evaluados) contribuyen en gran medida a la variación en el estudio debido al valor del estadístico F, pues mientras más grande sea su valor, mayor será la contribución a la variación, aunado a un valor $P < 0.05$ que indica que la diferencia en el peso de las partes evaluadas es estadísticamente significativa. Tanto el Operador como la interacción Partes*Operador resultan de poca contribución a la variación e insignificantes en términos del estadístico F y el valor P respectivamente, lo que asegura que no influyen en la variación de la medición. Debido a que la interacción Partes*Operador no es significativa se puede prescindir de ella en el ANOVA y la cuantificación de los componentes de la variación y por tanto de la contribución expresada en porcentaje se reduce al resto de los términos.

Tabla 3. ANOVA de dos vías con interacción para el sistema de medición del peso

Fuente	GL	SC	CM	F	P
Partes	9	0,857340	0,0952600	280,176	0,000
Operador	1	0,001307	0,0013067	3,843	0,082
Partes * Operador	9	0,003060	0,0003400	0,836	0,588
Repetibilidad	40	0,016267	0,0004067		
Total	59	0,791993			

GL: Grados de libertad de la fuente; *a* para eliminar el término interacción = 0,05.

Una de las partes centrales de un estudio Gauge R&R, es la determinación de la contribución de la variación al estudio por parte de los términos. En la Tabla 4 se resume la contribución de cada componente en el estudio, en la que se destaca que la mayor variación del estudio (más del 97 %) es atribuible a las diferencias entre el peso de cada parte evaluada (Parte a Parte) y que los operadores contribuyen en menos del 1 % a la variación. En términos prácticos, la repetibilidad representa la variación o error

de las mediciones sucesivas en cada punzón por el mismo operador, destacando que éste influye en un 2,43 % de la variación total; mientras que la reproducibilidad representa la variación o error en las mediciones entre los operadores (operador a operador) que en el estudio, contribuyó en un 0,19 %.

Tabla 4. Componentes de la variación del estudio Gauge R&R cruzado

Fuente	Componente de la Varianza	% Contribución a la Varianza
Gauge R&R total	0,0004248	2,62
Repetibilidad	0,0003944	2,43
Reproducibilidad	0,0000304	0,19
Operador	0,0000304	0,19
Parte a Parte	0,0158109	97,38
Variación Total	0,0162358	100,00

Sistema de medición anidado: Resistencia a la fractura

Con respecto a la Resistencia a la fractura, en el diagrama de normalidad de la Figura 4a se muestra que los valores experimentales de las mediciones se ajustan a una distribución normal (Valor $P = 0,123$, prueba Anderson-Darling, $\alpha=0,05$), mientras en el diagrama de Residuales de la resistencia a la fractura vs valores ajustados de la Figura 4b, se observa que la varianza permanece constante al no encontrarse patrones de tendencia o concentración de los datos. Al igual que en el peso, la orden de ejecución de las mediciones fue aleatorizada y se asume independencia de las observaciones.

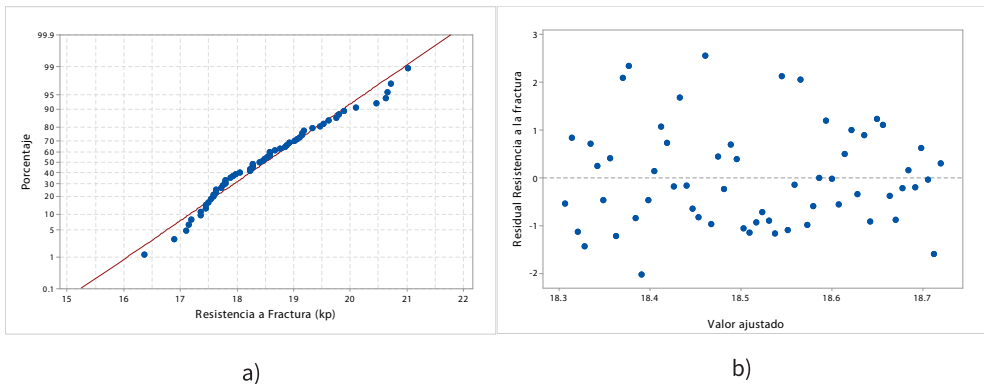


Figura 4. Evaluación gráfica de los supuestos para resistencia a la fractura: a) Normalidad y b) Varianza constante

Un estudio anidado se emplea cuando los niveles de un factor son similares pero no idénticos o cuando el análisis que se va a realizar es destructivo debido a que los operadores no podrían evaluar la misma pieza, es decir, cada parte evaluada es única para cada operador y por tanto no están cruzados con otro factor, sino anidados a éste; debido a lo anterior, en éste tipo de estudios no es posible evaluar la interacción Parte*Operador. En la Tabla 5 se presenta el ANOVA del estudio cruzado para la validación de la medición de la Resistencia a la fractura.

Tabla 5. ANOVA del Sistema de medición anidado para la Resistencia a la fractura

Fuente	GL	SC	CM	F	P
Operador	1	15,67	15,667	0,088	0,770
Partes (Operador)	18	3203,25	177,958	114,276	0,000
Repetibilidad	100	155,73	1,557		
Total	119	3374,65			

GL: Grados de libertad de la fuente

Mediante el ANOVA del sistema anidado (Tabla 5), se muestra que el Operador tiene un estadístico F menor a 1, el cual indica que existe una baja probabilidad de que un operador contribuya a la variación en la resistencia a la fractura de los comprimidos evaluados, es decir, la resistencia a la fractura no dependerá del operador que evalúe a los objetos y el valor *P* lo confirma ($> 0,05$). La fuente de variación Partes(Operador) muestra un estadístico F mucho mayor que 1 y un valor *P* menor al nivel de significación ($P < 0,05$), lo cual significa que las mediciones promedio de las partes anidadas a cada operador son significativamente diferentes en términos estadísticos, es decir, el promedio de la resistencia a la fractura en las tabletas tipo 1 es diferente a la de las tabletas tipo 4 y 10 (ver Figuras 2 y 3).

Con respecto a la contribución de los componentes a la varianza, la variación debido a Parte a Parte, es decir, tableta a tableta, representa prácticamente el 95 % de la contribución (Tabla 6); esto indica que el sistema tiene una alta capacidad de discriminar por la resistencia a la fractura como función del tipo de tableta (y por tanto de su composición) y que el resultado de la medición es independiente al operador que la evalúe.

Tabla 6. Componentes de la variación del estudio Gauge R&R anidado

Fuente	Componente de la Varianza	% Contribución a la Varianza
Gage R&R total	1,5573	5,03
Repetibilidad	1.5573	5.03
Reproducibilidad	0.0000	0.00
Parte a parte	29.4002	94.97
Variación total	30.9575	100.00

En la Figura 3 se muestra un gráfico de la respuesta anidada al operador, es decir, la resistencia a la fractura de cada tipo de tableta de acuerdo con las mediciones de cada operador; en el gráfico, los círculos en color azul representan el valor promedio de la resistencia a la fractura de cada tipo de tableta, mientras que en color gris se muestran los valores individuales y entre operador y operador se encuentra una línea punteada en rojo que separa las mediciones del Operador 1 de las del Operador 2; en términos generales, se observa que el Operador 2 tiene una variación ligeramente mayor en los tipos de tableta 1,2 y 9, empero, el ANOVA demostró que tal variación no es estadísticamente significativa para atribuir la variación en la medición al operador.

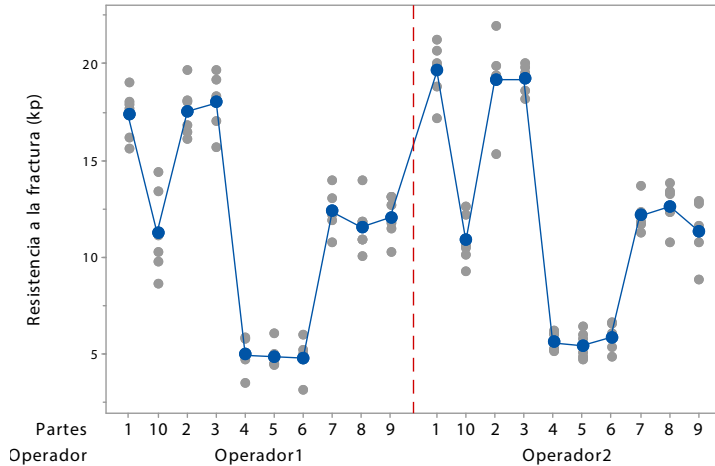


Figura 3. Gráfico de respuesta Parte (Operador)

Las tabletas son formadas por compresión *uni-axial* del polvo mediante el uso del punzón superior e inferior y la matriz, lo cual influye en las propiedades mecánicas de las tabletas -entre ellas la resistencia a la fractura, desintegración y disolución- cuando se miden en orientaciones diferentes, propiedad conocida como anisotropía mecánica. Dicha propiedad, es a su vez el resultado de las diferencias existentes entre el tamaño y la forma de la partícula de los componentes de una fórmula, así como a la estructura interna heterogénea en la tableta^(25,26). En un proceso de fabricación de comprimidos difícilmente se controla el uso de un material con un tamaño y forma de partícula en específico sin tener variación en tales propiedades, pues el proceso encarecería el desarrollo y por tanto el costo de un producto, por lo que normalmente se trabaja con formas (ejemplo: partículas esféricas) y tamaños de partícula promedio y como respuesta a ello, las compañías definen los atributos críticos de calidad de sus productos como “especificaciones” que les permiten cierta tolerancia para asegurarse que un producto no salga de esa variabilidad permisible. En el presente estudio, la variabilidad entre las tabletas del mismo tipo podría deberse a dicha propiedad debido a que se observa variación en un mismo tipo de tableta y con un mismo operador; sin embargo, para asegurarse de ello se tendría que realizar un estudio más específico en el que se controlara el uso de distintos materiales con tamaño y forma de partícula definidos.

Conclusiones

El objetivo de un estudio Gauge R&R es entender las fuentes de variabilidad presentes en un proceso de medición, lo que constituye la base para la operación de procesos, compensación de variabilidad, evaluación de desempeño de los procesos, control de calidad y aislamiento de productos defectuosos, sobre todo en procesos de manufactura. En el presente estudio, se realizó el diseño, ejecución y evaluación de dos estudios; tipo Gauge R&R cruzado y Gauge R&R anidado para validar los sistemas de medición empleados en los modelos de Heckel y Ryshkewitch-Duckworth para el estudio de la compresibilidad y compactabilidad respectivamente, en ambos estudios se determinó que la principal fuente de variación estuvo constituida por las partes evaluadas, lo cual destaca la capacidad de los sistemas de medición para discriminar entre las propiedades evaluadas en los materiales: peso y resistencia a la fractura. Es importante señalar que dicho tipo de estudios pueden y deben ser empleados durante el control estadístico de procesos en sistemas de manufactura para validar los sistemas de

medición y evitar que producto defectivo pase a las etapas de fabricación posteriores y que sin duda, contribuya a la generación de conocimiento científico y entendimiento de procesos, el principal objetivo del enfoque de la calidad por diseño.

Bibliografía

1. Klevan I, Nordström J, Tho I, Alderborn G. A statistical approach to evaluate the potential use of compression parameters for classification of pharmaceutical powder materials. *Eur J Pharm Biopharm.* 2010;75(3):425-435. doi:10.1016/j.ejpb.2010.04.006
2. Roberts RJ, Rowe RC. Brittle/ductile behaviour in pharmaceutical materials used in tableting. *Int J Pharm.* 1987;36(2-3):205-209. doi:10.1016/0378-5173(87)90157-8
3. ICH Expert Working Group. *Pharmaceutical Development*. Vol 4. (ICH, ed.). International Conference on Harmonisation; 2009:i-24. doi:10.1016/B978-0-12-802103-3.00003-1
4. Hüttenrauch R, Fricke S, Zielke P. Mechanical Activation of Pharmaceutical Systems. *Pharm Res.* 1985;2(6):302-306. doi:10.1023/A:1016397719020
5. United States Pharmacopeial Convention. <1062> Tablet Compression Characterization. In: Convention U, ed. *United States Pharmacopeia and National Formulary 41*. 41st ed. United States Pharmacopeial Convention; 2017.
6. Nordström J, Klevan I, Alderborn G. A protocol for the classification of powder compression characteristics. *Eur J Pharm Biopharm.* 2012;80(1):209-216. doi:10.1016/j.ejpb.2011.09.006
7. Denny PJ. Compaction equations: A comparison of the Heckel and Kawakita equations. *Powder Technol.* 2002;127(2):162-172. doi:10.1016/S0032-5910(02)00111-0
8. Ryshkewitch E. Compression Strength of Porous Sintered Alumina and Zirconia: 9th Communication to Ceramography. *J Am Ceram Soc.* 1953;36(2):65-68. doi:10.1111/j.1151-2916.1953.tb12837.x
9. Duckworth W. Discussion of Ryshkewitch Paper. *J Am Ceram Soc.* 1953;36(2):68. doi:10.1111/j.1151-2916.1953.tb12838.x
10. Kuentz M, Leuenberger H. A new theoretical approach to tablet strength of a binary mixture consisting of a well and a poorly compactable substance. *Eur J Pharm Biopharm.* 2000;49(2):151-159. doi:10.1016/S0939-6411(99)00078-8
11. Patel S, Kaushal AM, Bansal AK. Effect of particle size and compression force on compaction behavior and derived mathematical parameters of compressibility. *Pharm Res.* 2007;24(1):111-124. doi:10.1007/s11095-006-9129-8
12. Arndt OR, Kleinebudde P. Towards a better understanding of dry binder functionality. *Int J Pharm.* 2018;552(1-2):258-264. doi:10.1016/j.ijpharm.2018.10.007
13. Paul S, Sun CC. The suitability of common compressibility equations for characterizing plasticity of diverse powders. *Int J Pharm.* 2017;532(1):124-130. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.08.096
14. Weaver BP, Hamada MS, Vardeman SB, Wilson AG. A Bayesian approach to the analysis of gauge R&R data. *Qual Eng.* 2012;24(4):486-500. doi:10.1080/08982112.2012.702381
15. Gao Z, Moore T, Smith AP, Doub W, Westenberger B, Buhse L. Gauge repeatability and reproducibility for accessing variability during dissolution testing: A technical note. *AAPS PharmSciTech.* 2007;8(4):2-6. doi:10.1208/pt0804092
16. Gao Z, Moore T, Smith AP, Doub W, Westenberger B. Studies of variability in Dissolution testing with USP Apparatus 2. *J Pharm Sci.* 2007;96(7):1794-1801. doi:10.1002/jps
17. Low A, Kok SL, Khong YM, Chan SY, Gokhale R. A New Test Unit for Disintegration End-Point Determination of Orodispersible Films. *J Pharm Sci.* 2015;104(11):3893-3903. doi:10.1002/jps.24609


- 18.** Malladi J, Sidik K, Wu S, et al. Novel platens to measure the hardness of a pentagonal shaped tablet. *Pharm Dev Technol.* 2017;22(2):246-255. doi:10.1080/10837450.2016.1219370
- 19.** Dejaegher B, Jimidar M, De Smet M, Cockaerts P, Smeyers-Verbeke J, Vander Heyden Y. Improving method capability of a drug substance HPLC assay. *J Pharm Biomed Anal.* 2006;42(2):155-170. doi:10.1016/j.jpba.2006.01.001
- 20.** Castañeda HO, Hernández BE, Amador GE, Melgoza CLM. Production of directly compressible excipients with mannitol by wet granulation: Rheological, compressibility and compactibility characterization. *Farmacia.* 2019;67(6):973-985. doi:10.31925/farmacia.2019.6.7
- 21.** Runger GC, Montgomery DC. Gauge capability and designed experiments. Part I basic methods. *Qual Eng.* 1993;6(1):115-135. doi:10.1080/08982119308918710
- 22.** Montgomery DC, Runger GC. Gauge capability analysis and designed experiments. Part II: Experimental design models and variance component estimation. *Qual Eng.* 1993;6(2):289-305. doi:10.1080/08982119308918725
- 23.** Johnson L, Deaner M. Necessary measures: Expanded gage R&R to detect and control measurement system variation. *Qual Prog.* 2014;47(7):34-38. doi:10.1145/1290958.1290969
- 24.** Pan JN. Evaluating the gauge repeatability and reproducibility for different industries. *Qual Quant.* 2006;40(4):499-518. doi:10.1007/s11135-005-1100-y
- 25.** Mullarney MP, Hancock BC. Mechanical property anisotropy of pharmaceutical excipient compacts. *Int J Pharm.* 2006;314(1):9-14. doi:10.1016/j.ijpharm.2005.12.052
- 26.** Akseli I, Hancock BC, Cetinkaya C. Non-destructive determination of anisotropic mechanical properties of pharmaceutical solid dosage forms. *Int J Pharm.* 2009;377(1-2):35-44. doi:10.1016/j.ijpharm.2009.04.040

doi: 10.30827/ars.v62i2.16166

Artículos de revisión

Errores de medicación en pacientes hospitalizados: una revisión sistemática

Medication errors in hospitalized patients: a systematic review

Cristina Bohórquez-Moreno¹  0000-0002-3816-6749.

Marco Manotas-Castellar²  0000-0002-2316-9111.

Andrés Ríos-Paternina³  0000-0002-4967-0107

Ladini Hernández -Bello⁴  0000-0002-8951-7262

¹Corporación Universitaria Rafael Núñez- Barranquilla, Programa de Enfermería, Barranquilla, Colombia.

²Universidad de Cartagena, Facultad de Medicina, Cartagena, Colombia.

³Universidad del Sinú- Cartagena, Escuela de Medicina, Cartagena, Colombia.

⁴Universidad de Cartagena, Facultad de Enfermería, Grupo Cuidado a la Salud de los Colectivos, Cartagena, Colombia.

Correspondencia

Cristina Bohórquez Moreno. cristina.bohorquez@curnvirtual.edu.co, cristinabohorquezmoreno@gmail.com

Received: 16.10.2020

Accepted: 24.01.2021

Published: 22.03.2021

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la ausencia de conflictos de intereses.

Resumen

Objetivo: Describir los errores de la medicación y sus factores asociados, así como evaluar la calidad metodológica de los estudios disponibles.

Método: Se realizó una revisión sistemática de la literatura en las bases de datos PubMed, Scielo, LILACS, Ebsco, Medes, Sietes, Dialnet y Science Direct, teniendo en cuenta las referencias bibliográficas encontradas entre 2010 y 2020, entre los meses de mayo y abril de 2020, utilizando la ecuación de búsqueda Errores de medicación and Pacientes AND Hospitalización, y sus equivalentes en inglés y portugués. Se seleccionaron los estudios a través de un cribado que inició con la lectura de títulos, resumen y texto completo y se realizó la valoración de la calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios mediante la lectura crítica con la guía Ciapponi.

Resultados: Se incluyeron en la revisión 23 artículos, 43,4% transversales y 39% prospectivos. Se evidenció que los errores de medicación se presentan en las diferentes etapas del proceso de atención del paciente, siendo más frecuentes en la etapa de prescripción y administración del mismo. Estos errores se asociaron a la sobrecarga laboral, el número de medicamentos recibidos, las enfermedades complejas de los pacientes, estancias hospitalarias prolongadas, medicación intravenosa y distracción.

Conclusiones: Los errores están presentes en los procesos de medicación, principalmente en las fases de prescripción y medicación de los medicamentos, asociados en mayor medida a la sobrecarga laboral, el número de medicamentos y la presencia de enfermedades complejas.

Palabras clave: Errores de medicación; pacientes; Hospitalización.

Abstract

Objective: to describe the errors of the medication and its associated factors, as well as to evaluate the methodological quality of the available studies.

Method: a systematic review of the literature was carried out in the PubMed, Scielo, LILACS, Ebsco databases. Medes, Sietes, Dialnet and Science Direct, considering the bibliographic references found between 2010 and 2020, between the months of May and April 2020 using the search equation Medication Errors and Patients AND Hospitalization and their equivalents in English and Portuguese. The studies were selected through a screening that began with the reading of titles, abstracts and full text, and the methodological quality and risk of bias of the studies were assessed by means of critical reading with the Ciapponi guide.

Results: 23 articles were included in the review, 43.4% cross-sectional and 39% prospectives. It was evidenced that medication errors occur in the different stages of the patient care process, being more frequent in the prescription and administration stage. These errors were associated with work overload, the number of medications the patients receive, complex patient illnesses, prolonged hospital stays, intravenous medication, and distraction.

Conclusions: medication errors are present in the medication processes, mainly in the prescription and medication phases of medications, associated to a greater extent with work overload, the number of medications and the presence of complex diseases.

Keywords: Medication errors; patients; Hospitalization.

Introducción

La seguridad del paciente ha sido un tema de estudio en los sistemas de salud, que ha surgido como respuesta a los múltiples eventos adversos que sufren las personas en los centros hospitalarios, situación que se expuso en el año 2000 con la publicación del libro “To Err is Human”^(1,2), el cual cita que los errores médicos producen entre 44.000 y 98.000 muertes al año en Estados Unidos, cifra que supera las muertes ocasionadas por accidentes automovilísticos. Esta situación llevó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a crear un grupo de trabajo para evaluar la seguridad del paciente en los servicios de salud⁽³⁾.

Actualmente, la calidad de la atención y la seguridad del paciente es un tema permanente en la agenda del personal de salud, quienes se enfocan en prevenir y evitar los posibles riesgos que pudieran ocasionar la presencia de un evento adverso al paciente, prueba de ello son las guías clínicas estandarizadas, los protocolos de atención y los indicadores de calidad, entre otros^(4,5).

Los EM suelen ser eventos adversos que se definen como cualquier daño o incidente iatrogénico que constituye un riesgo inherente, que se crea por omisión o por comisión a través de la administración de uno o varios medicamentos cuando la farmacoterapia está indicada, y que dañan al paciente con efectos que pueden ir desde un malestar leve hasta la fatalidad y se encuentran entre la cuarta y sexta causa de muerte a nivel mundial^(6,7).

Los EM pueden estar relacionados con la práctica profesional, en la prescripción, la dispensación, distribución, administración de medicamentos, monitoreo y problemas de comunicación entre profesionales de la salud⁽⁸⁾. De acuerdo con la OMS en el año 2017: solo en Estados Unidos de América, los EM provocan al menos una muerte diaria y daños en aproximadamente 1,3 millones de personas al año, se estima que no hay diferencia en la incidencia de EM entre los países de bajos, medianos y altos ingresos, sin embargo, en países de ingresos bajos el número de años perdidos de vida saludable a causa de este problema es aproximadamente el doble⁽⁹⁾.

Los EM prevenibles tienen diversas consecuencias en los sistemas de salud, uno de estas es el impacto económico que se produce, se calcula que el costo mundial asociado a estos eventos es de US\$ 42 000 millones al año, es decir, casi un 1% del gasto sanitario mundial⁽⁹⁾, lo que evidenció Years⁽¹⁰⁾ en 2012 quien reportó que los EM prevenibles específicamente de medicamentos intravenosos, representan un costo aumentado debido a gastos médicos directos, de \$3,100 USD por paciente, lo que se convierte al año en un costo total de \$2.7 a \$5.1 billones de USD.

Es necesaria la comprensión por parte de las instituciones de salud, de que los eventos adversos están, directamente relacionados con los errores en el sistema, y no solamente con la negligencia o incompetencia profesional. Por eso, es necesario identificar las fragilidades existentes en el proceso de medicación y adoptar medidas preventivas⁽¹⁰⁾. Se han realizado diversas revisiones sistemáticas que giran en torno a la problemática de los errores de medicación, algunas enfocadas a detectar las intervenciones efectivas para reducir el número de errores de medicación donde una de las más estudiadas es el empleo de expedientes clínicos informáticos que permitan la prescripción electrónica de los medicamentos⁽¹¹⁻¹³⁾.

Por su parte, otras revisiones han buscado intervenciones efectivas para prevenir los errores de medicación en pacientes pediátricos^(14,15) y algunas se han centrado en determinar los EM en la fase de prescripción⁽¹⁶⁾. Cabe resaltar que ninguna de las revisiones antes mencionadas ha evaluado la calidad metodológica de los estudios incluidos en los resultados y ninguna ha descrito los factores asociados a dichos errores. Por lo tanto, resulta relevante una revisión sistemática que describa los EM y los factores asociados a su ocurrencia, así como la calidad de los estudios publicados en la literatura actual. Es así como el objetivo de la presente revisión es describir los errores de la medicación y sus factores asociados, así como evaluar la calidad metodológica de los estudios disponibles.

Método

Se realizó una revisión sistemática de la literatura basada en las directrices de la declaración PRISMA⁽¹⁷⁾, fueron consultadas las bases de datos PubMed, Scielo, LILACS, Ebsco, Medes, Sietes, Dialnet y Science Direct. Se examinó los descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) para la obtención de palabras clave como errores de medicación, pacientes y hospitalización, las cuales se conjugaron en ecuaciones de búsqueda con la utilización del operador booleano AND: Errores de medicación AND Pacientes AND Hospitalización, y sus equivalentes en inglés y portugués, sin restricción en los resultados. La búsqueda se realizó en abril y mayo del año 2020.

Crterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron estudios primarios cuantitativos escritos en idioma inglés, español o portugués, publicados en los últimos de 10 años para contar con la literatura más reciente. El tema central de los artículos debían ser los errores de la medicación ya sea desde la dispensación, prescripción hasta su preparación y administración en los servicios de hospitalización de baja, mediana o alta complejidad y los factores asociados a la ocurrencia de los EM, la muestra podría ser pacientes de servicios de hospitalización incluida la UCI o historias clínicas de dichos servicios. Se excluyeron los estudios secundarios, con diseños metodológicos cualitativos o que no hayan sido realizados en servicios de hospitalización.

Selección y evaluación de la calidad metodológica

Para la selección de los estudios primero se leyeron los títulos de los resultados, luego los resúmenes y por último el texto completo, los artículos en texto completo fueron leídos por dos de los autores y se resolvieron las discrepancias en consenso. La extracción de los datos se hizo mediante una matriz de Microsoft Excel 2016 para realizar la aplicación de los filtros de acuerdo con los criterios de inclusión y la eliminación de duplicados. En los artículos seleccionados se hizo una búsqueda inversa en las referencias bibliográficas de los estudios y una búsqueda hacia adelante con Google académico para localizar la mayor cantidad de artículos posibles, relacionados con la temática de estudio.

Para evaluar el riesgo de sesgo y la calidad metodológica de los estudios primarios, se utilizó la guía de lectura crítica Ciapponi que permite valorar la calidad global de los estudios teniendo en cuenta la validez interna y externa^(18,19). Para el caso de esta revisión se tuvieron en cuenta los ítems que valoran la validez interna y la calidad global pues permite minimizar los sesgos o el posible riesgo de confusión, así como valorar la calidad metodológica global del estudio. Esta evaluación fue realizada por dos autores, los resultados se consolidaron en una tabla donde se analizaron las discrepancias de las dos observaciones y se realizó un consenso para la obtención de la evaluación final.

Variable y recogida de datos

Se recogieron tres tipos de variables: (I) características de la muestra como año de publicación, idioma, país, diseño y participantes. (II) tipos de errores de medicación como errores de prescripción, dosificación, dispensación, preparación, administración e interacción. (III) factores asociados a los errores como sobrecarga laboral, número de medicamentos, comorbilidades, estancias hospitalarias y distracción del personal de salud.

Análisis de los datos

Los resultados se analizaron de forma cualitativa, se integraron las similitudes y diferencias en la calidad metodológica de los estudios y los errores de la medicación.

Resultados

Tras la búsqueda, selección y evaluación de los estudios, se obtuvieron 1.797 artículos de los cuales se excluyeron 1.752 a causa de que no guardaban relación con la temática de estudio o estar duplicados, se evaluaron para elegibilidad 32 artículos a texto completo, para obtener un total de 23 estudios incluidos en la revisión; los criterios que excluyeron dichos artículos fueron diseño cualitativo, no ser

realizados en servicios de hospitalización, prácticas de medicación centradas en el paciente y baja calidad metodológica (Figura 1).

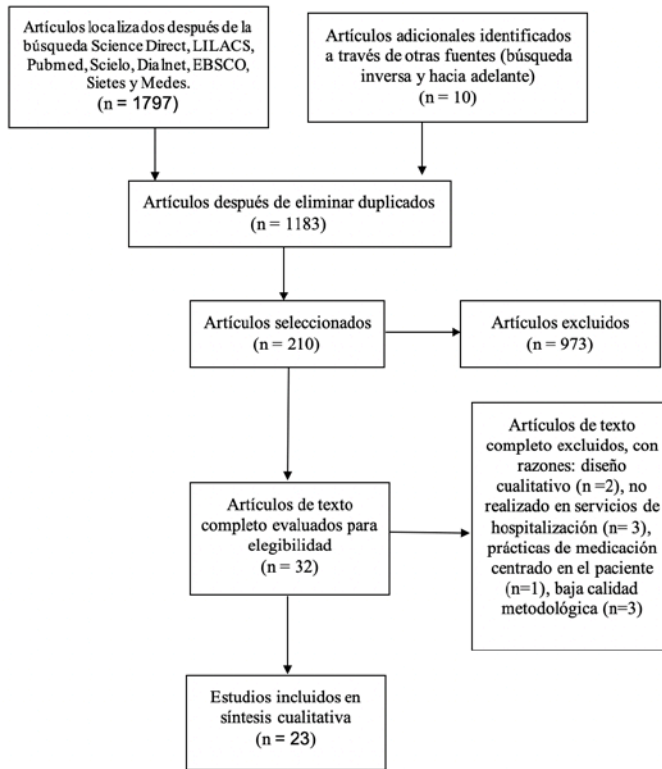


Figura 1: Esquema general del estudio

Características de los estudios

En cuanto a las características de los estudios incluidos en la revisión, 10 de estos eran transversales^(20,29,33,34,38-41,43,44), 9 fueron prospectivos^(22,24,26,27,30,35,36,42,45), 4 fueron retrospectivos^(21,28,31,32). Con relación al lugar de realización de los estudios, 6 fueron realizados en África^(20,33-35,38,40), 6 en Asia Occidental^(21,39,41-44), 6 en Europa^(22,24,28,30,32,36), 4 en América Latina^(26,27,29,31) y 1 en América del Norte⁽⁴⁵⁾. Además, se resalta que 13 de los artículos fueron publicados en los últimos 5 años^(20-22,27,31,32-35,39-42). La muestra de los estudios fue variada, en 6 de ellos se observaron a los profesionales de la salud en virtud de su ejercicio diario^(20,24,30,39,40,41) y 17 estudiaron las historias clínicas y registros de reportes de errores^(21,22,26,27-29,31-36,38,42-45) (Tabla 2).

Evaluación de la calidad metodológica

La evaluación de la calidad metodológica se realizó a 26 artículos mediante la guía de lectura crítica Ciapponi⁽¹⁸⁾ en esta la evaluación de los artículos se hace por ítems, clasificados en la validez interna, validez externa y calidad global; en esta revisión se determinó que la calidad metodológica estaría determinada por la validez interna y la calidad global. Es por esto por lo que se descartaron 3 estudios por baja validez interna y baja calidad global^(22,25,37). Además, 11 estudios obtuvieron una calidad global media^(20,23,24,26,28-32,40-43) y 12 estudios obtuvieron una calidad global alta^(21,27-28,33-36,38,39,44,45) (Tabla 1).

Tipos de errores de medicación

Se encontraron 8 tipos de EM, agrupados en tres fases del proceso de medicación; prescripción, distribución y administración, en lo que respecta a la prescripción se encontraron 14 artículos con errores de dosificación^(21,23,28-30,4,35,39,42), 9 en omisión en la prescripción de medicación indicada para la patología^(20,23,32,34,41,44,45), 2 prescripción de medicamento contraindicado por factores del paciente como hipersensibilidad, comorbilidades o interacción con otros medicamentos^(23,35,39,33), en lo que concierne a la dispensación se analizaron en 7 artículos^(26,27,30,42) (incluyendo omisión y dispensación de la presentación incorrecta).

En cuanto a la fase de administración, fueron analizados en 13 artículos^(3,20,23,30,39,41-44) (administración de medicamento por vía incorrecta, medicamento no prescrito, duplicados y/o técnica inadecuada); entre 3 artículos se presentaron errores preparación^(30,42,44), 3 de periodicidad de dosis^(3,20,36) y duración del tratamiento errada^(21,24) (por déficit o por exceso) (Tabla 2).

Factores asociados a los errores de la medicación

Los factores asociados a los EM fueron agrupados de acuerdo con el número de veces que fueron relacionados en los estudios incluidos en la revisión, es decir, los factores más frecuentes y en mayor porcentaje fueron 22% (n=5) el aumento en la carga del trabajo de los profesionales de enfermería donde se incluye también el estrés, la fatiga laboral y la alta relación paciente/enfermera^(24,35,38-40,41) y 22% (n=5) alto número de medicamentos recetados a los pacientes, en este sentido, Rashoud⁽⁴²⁾, relaciono que más de 5 medicamentos recetados estaba asociado a mayor error de la medicación^(27,34,33,41,44). Por su parte, en menor proporción se relacionaron otros factores como 13% (n=3) las estancias hospitalarias prolongadas^(27,34,33).

Se encontraron otros factores asociados que solo se relacionaron en un único estudio, estos fueron según Alemu W⁽¹⁸⁾ medicamentos similares, distracción, falta de disponibilidad de un sistema de información y miedo; Hartel M⁽²⁸⁾, relaciono la edad del paciente; Fekadu G⁽³⁴⁾, asocio la gravedad de enfermedad y la ruta de administración del fármaco; Zeleke A⁽³⁸⁾ encontró que se relacionaba ser atendido durante los días laborales y múltiples órdenes con vía intravenosa, orales y otras y Zarea K⁽³⁹⁾ relaciono las similitudes de forma de medicamentos. Otros factores asociados se describen en la Tabla 2.

Discusión

Los EM se han convertido en una de las preocupaciones de los profesionales sanitarios en el mundo, por las consecuencias que estos pueden generar en los pacientes, instituciones y sistemas de salud⁽⁴⁶⁾. En la presente revisión sistemática, los errores de medicación más comunes en pacientes hospitalizados fueron los errores de prescripción y los de administración.

En la fase de medicación se destacan cuatro fases principales ubicadas de la siguiente forma; prescripción, dispensación, distribución, administración, siendo las fases de prescripción, administración y dispensación donde se presentaron la mayoría de los errores. Con respecto a los errores de la primera fase o fase de prescripción, donde estuvieron involucrados los profesionales de medicina, se puede observar que las discrepancias encontradas en los artículos analizados fueron relacionadas principalmente con la dosificación y omisión de los medicamentos, de acuerdo con la patología del paciente. Estos resultados guardan relación a lo encontrado por Gutiérrez⁽⁴⁷⁾, quien afirmó que los errores de prescripción más comunes en las recetas correspondían con el manejo de la dosis y de las indicaciones de acuerdo con la patología que presentaba el paciente. Es importante revisar que los errores de medicación son procesos mayoritariamente involuntarios que pueden o no producirle daño al paciente y no debe confundirse con iatrogenia⁽⁴⁸⁾.

En relación con la fase de administración de los medicamentos, responsabilidad de los profesionales de enfermería, se evidenció que esta fase fue la segunda con más errores siendo la administración por vía incorrecta y la administración de medicamentos no prescritos los más comunes, sin embargo, no se evidencia en los artículos cual es la vía más frecuente donde se comete el error. Similar a lo reportado por Toffoletto⁽⁴⁹⁾, en su revisión integrativa, donde evidenció que los errores más comunes en el pro-

fesional de enfermería fueron los relacionados con la técnica de administración del medicamento en cuanto a la dilución y vía de administración. Estos errores causan impacto directo en la concentración del medicamento necesaria para obtener dosis efectiva en la terapia farmacológica del paciente.

En lo que concierne a las características de los estudios incluidos, se comprobó que fueron realizados principalmente en Asia, Europa, América y en el continente Africano, lo que demuestra la posible heterogeneidad en los sistemas de salud de los artículos encontrados, Consistente con los resultados de Vallano⁽⁵⁰⁾ quien encontró en su revisión, que los estudios sobre los EM fueron heterogéneos, al ser publicados en diferentes países y al haber utilizado distintos sistemas de notificación, pero a su vez evidencia una problemática mundial que da a conocer falencias en los sistemas de salud para el manejo de los EM.

Con respecto a la fuente de información de los artículos revisados, se pudo observar que los datos fueron tomados principalmente de historias y registros clínicos de los pacientes hospitalizados y en algunos casos de la observación directa de los profesionales de salud que laboran en las instituciones. Resultados similares a los obtenidos por Vallano⁽⁵⁰⁾, quien encontró que los estudios incluidos tuvieron como fuentes de información historias, registros clínicos y la observación directa de los profesionales de salud. Esta situación puede deberse a la accesibilidad de la información depositada en los registros clínicos que evidencian las actividades realizadas por los profesionales de la salud. en cambio, la observación directa del profesional puede generar sesgos de reactividad en los sujetos observados que conlleva a la modificación de la naturalidad del proceso⁽⁵¹⁾.

Un aspecto importante evaluado en la revisión fue la presencia de interacciones de medicación presente en el 30%⁽⁷⁾ de los artículos revisados, estos resultados convergen con los evaluados por Salas⁽⁵²⁾ en su revisión sistemática, quien encontró una prevalencia de interacciones medicamentosas del 31,1%⁽⁵⁾ en los estudios analizados. Las interacciones medicamentosas son definidas como aquellos cambios farmacocinéticos o farmacodinámicos de un fármaco en presencia de otro fármaco o alimento, las cuales pueden ser beneficiosas o por el contrario generar daños al paciente, sea por inhibición o potenciación del mismo, y aparece principalmente cuando hay un número significativo de fármacos administrados concomitantemente⁽⁵³⁾.

La atención sanitaria segura comprende la evaluación de los factores que pueden estar conllevando al profesional de la salud a que aparezcan errores en su práctica profesional, esta revisión evidenció que el aumento de la carga de trabajo, incluido el estrés y la fatiga, así como la alta relación paciente/enfermera son los factores de riesgo más comunes para la aparición de EM en los pacientes. Estos factores encontrados hacen parte de lo que se conoce como sobrecarga laboral, que a su vez genera en los profesionales fatiga y estrés. Lo anterior converge con lo obtenido por Sanz⁽⁵⁴⁾, quien encontró que la sobrecarga laboral asociada a poco personal, y aumento de tareas, contribuyen a la aparición de errores en la atención del paciente. La sobrecarga laboral produce en el profesional estrés y cansancio, factores que predisponen a las violaciones de los protocolos de uso seguro de medicamentos, conllevando al profesional a cometer errores que ponen en riesgo la condición el paciente⁽⁵⁵⁾.

En este sentido se observó que, un alto número de medicamentos, estancias prolongadas y medicación intravenosa influyen en la aparición de los errores, similar a lo reportado por Salazar⁽⁵⁶⁾ en su estudio quien encontró que los EM fueron más comunes en aquellos pacientes que recibieron 3 o más medicamentos, con una probabilidad de 63% de presentar un EM, a diferencia de que aquellos que recibían entre 1 y 2 medicamentos con una probabilidad de aparición del 39%. La probabilidad que aparezca un EM aumenta con el número de los medicamentos que recibe el paciente, debido a factores genéticos, interacciones de medicamentos y administración de los ciclos incorrectos al paciente⁽⁵⁷⁾.

Finalmente, cabe resaltar que esta revisión sistemática se constituye en un insumo importante al describir los EM más comunes reportados en las investigaciones primarias, así como los factores que se asocian a la ocurrencia de estos. También, se fortalece al incluir los estudios con la mejor calidad metodológica posible de acuerdo con los resultados obtenidos de la lectura crítica. Las limitaciones de la revisión tienen que ver con la heterogeneidad de los estudios incluidos lo que no permite hacer metaanálisis.

Los principales EM en pacientes hospitalizados, fueron de las fases de prescripción y administración, el aumento de la carga de trabajo por parte del personal de enfermería, la fatiga laboral donde se incluye el estrés y el alto número de medicamentos son los factores de riesgo para la aparición de dichos errores. Este documento aporta información para los profesionales sanitarios con el fin de promover protocolos y sistemas de gestión de calidad que conlleven a una disminución de los errores. A pesar de la limitación que existió por la heterogeneidad en los estudios analizados en esta revisión, que no permiten realizar metaanálisis, se obtuvieron resultados relevantes de EM en diferentes contextos tanto de países desarrollados como en vía de desarrollo, lo que da cuenta de la alta ocurrencia de estos eventos en la atención en salud, que amerita el control de los factores de riesgo para reducir la prevalencia de los errores e impactar en la calidad del cuidado.

Bibliografía

1. Macedo R, Bohomol E. Validação de instrumento de autoavaliação dos Núcleos de Segurança do Paciente. *Rev Bras Enferm.* 2019; 72(Supl 1): 259-265.
2. Avendaño K, Castañeda J. Caracterización de los errores de prescripción reportados al Programa Distrital de farmacovigilancia de Bogotá DC 2012-2016. 2017
3. Lopes M, D'Innocenzo M. Eventos adversos relacionados con las prácticas asistenciales: una revisión integradora. *Enferm glob.* 2017;16(47): 605-650. doi:10.6018/eglobal.16.3.256091.
4. Zárate-Grajales R, Salcedo-Álvarez R, Olvera-Arreola S, Hernández-Corral S, Barrientos-Sánchez J, Pérez-López M. et al . Eventos adversos en pacientes hospitalizados reportados por enfermería: un estudio multicéntrico en México. *Enferm univ.* 2017;14 (4): 277-285. doi: 10.1016/j.reu.2017.08.005.
5. Viana A, Silva F, Oliveira G, Nobrega T, Cortez D, Maderios R. Análisis de las notificaciones de eventos adversos en un hospital privado. *Enferm Glob.* 2019; 18(55), 314-343.
6. Puértolas F, Ibarra R, Soria I, Zamora S, Lozano E., Amezcua M, Castro L. Costos evitados por bombas de infusión inteligentes al interceptar errores por sobredosificación de insulina en una unidad de cuidados intensivos. *Rev Mex Cienc Farm.* 2016; 47(1): 40-56.
7. Villegas F, Figueroa D, Barbero V, Juárez E, Uribe, M, Chávez N, González O. La importancia de la farmacovigilancia intrahospitalaria en la detección oportuna de los errores de medicación. *Gaceta Médica de México.* 2018; 154(2): 172-179.
8. Rebouças A, De Queiroz J, Nunes A, Da Silva Solon L, De Souza E. Os erros de medicação e os fatores de risco associados a sua prescrição. *Enferm. Foco* 2019; 10 (4): 12-16
9. Organización Mundial de la Salud. La OMS lanza una iniciativa mundial para reducir a la mitad los errores relacionados con la medicación en cinco años. OMS; 2017
10. Lahue BJ, Pyenson B, Iwasaki K, Blumen HE, Forray S, Rothschild JM. National Burden of Preventable Adverse Drug Events Associated with Inpatient Injectable Medications: Healthcare and Medical Professional Liability Costs. *Am Health Drug Benefits.* 2012;5(7):1-9
11. Reckmann MH, Westbrook JI, Koh Y, Lo C, Day RO. Does computerized provider order entry reduce prescribing errors for hospital inpatients? A systematic review. *J Am Med Inform Assoc.* 2009;16(5):613-623
12. Ammenwerh E, Schnell-Inderst P, Machan C, Siebert U. The effect of electronic prescribing on medication errors and adverse drug events: A systematic review. *J Am Med Inform Assoc.* 2008; 15(5):585-600
13. Eslami S, De Keizer NF, Abu-Hanna A. The impact of computerized physician medication order entry in hospitalized patients - A systematic review. *Int J Med Inf.* 2008; 77:365-376.
14. Gates, PJ, Baysari, MT, Gazarian, M. et al. Prevalencia de errores de medicación entre pacientes pediátricos: revisión sistemática y metaanálisis. *Drug Saf* 42, 1329-1342 (2019). doi:10.1007/s40264-019-00850-1

15. Michael L. Rinke, David G. Bundy, Christina A. Velasquez, Sandesh Rao, Yasmin Zerhouni, Katie Lobner, Jaime F. Blanck and Marlene R. Miller. Reducción de errores en la medicación pediátrica. *Rev Pediatrics* 2014; 134; 338
16. Núñez A, Cornejo J, Pérez M. Evaluación de estudios prospectivos sobre errores de medicación en la prescripción: revisión sistemática. *Rev Mex Cienc Farm [revista en la Internet]*. 2014;45(1):07-14. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952014000100002&lng=es.
17. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med clín*. 2010; 135(11):507-511. doi: 10.1016/j.medcli.2010.01.015.
18. Ciapponi A. Guía de lectura crítica de estudios observacionales en epidemiología. *Evid actual práct ambul*. 2010;13(1): 135-140.
19. Montaigne M. Les essais [libro en internet]. Versión HTML d'après l'édition de 1595 [acceso 31 de octubre de 2008]. Disponible en: <http://www.bribes.org/trismegiste/montable.htm>
20. Alemu W, Belachew T, Yimam I. Medication administration errors and contributing factors: A cross sectional study in two public hospitals in Southern Ethiopia. *International Journal of Africa Nursing Sciences*, 2017; 7(1): 68–744.
21. Altebainawi A, Aljofan M, Alrashidi M, Alshammari T. Completeness of medication prescriptions: Prescription errors study in Hail region, Saudi Arabia (PeSHR). *Int J Adv Appl Sci*. 2019; 6(12): 1-6
22. AlRuthia Y, Alkofide H, Dakheel F, Sales I, Alnasser A, Aldahash A, Almutairi M, Alanazi M. Drug-drug interactions and pharmacists' interventions among psychiatric patients in outpatient clinics of a teaching hospital in Saudi Arabia. *Saudi Pharm J*. 2019; 27: 798–802. Doi: 10.1016/j.jsps.2019.05.001
23. Akhil N, Thomas P, Shivaraj D, Thomas S, Londhe S. Evaluation and analysis of medication errors in patients admitted in the department of emergency of a hospital of education of tertiary care from a Southern Indian city. *Asian J Pharm Clin Res*. 2017; 10 (5). Doi: 10.22159/ajpcr.2017.v10i5.17170
24. Berdot S, Sabatier B, Gillaizeau F, Caruba T, Prognon P, Durieux P. Evaluation of drug administration errors in a teaching hospital. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:60. Doi: 10.1186/1472-6963-12-60.
25. Boostani K, Noshad H, Farnood F, Rezaee H, Teimouri S, Entezari T, Najafiazar R, Hassanpouri A, Gharekhani A. Detection and Management of Common Medication Errors in Internal Medicine Wards: Impact on Medication Costs and Patient Care. *Rev Adv Pharm Bull*. 2019; 9(1): 174-179. Doi: 10.15171/apb.2019.020
26. Castro J. Frecuencia y caracterización de los errores de medicación en un servicio de hospitalización de una clínica en Cali, Colombia. *Rev Colomb Cienc Quím Farm* 2013; 42 (1): 5-18.
27. Ceriani J, Bogado L, Espinola F, Galletti M. Informe voluntario y anónimo de errores de medicación en pacientes ingresados en el Departamento de Pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2019; 117 (6): e592-e597 / e592
28. Hartel M, Staub L, Röder C, Egli S. High incidence of medication documentation errors in a Swiss university hospital due to the handwritten prescription process. *BMC Health Serv Res*. 2011; 11(1): 199.
29. Machado-Alba J, Ossa-Ochoa L, Lotero-Jaramillo N, Valencia-Rojas A. Identificación de errores de medicación en un hospital de primer nivel de Pereira, Colombia. *Revista de la Facultad de Medicina*. 2013; 61(3): 267-273.
30. Ghaleb M, Barber N, Franklin B, Wong I. The incidence and nature of prescribing and medication administration errors in pediatrics inpatients. *Arch Dis Child*. 2010; 95(2): 113-118.
31. López A, Castro J, Zúñiga D, Moctezuma J. Análisis comparativo de los errores en la prescripción farmacoterapéutica en pacientes ambulatorios y hospitalizados en expedientes de queja médica en la CONAMED. *Revista CONAMED*. 2016; 21(2): 56-61.
32. Härkänen M, Vehviläinen-Julkunen K, Murrells T, Rafferty A, Franklin B. Medication administration errors and mortality: Incidents reported in England and Wales between 2007 - 2016. *Res Social Adm Pharm*. 2019; 15(7): 858-863.

33. Ekama S, David A, Musa A, Olojo I, Herbertson E, Oladele D, Ezechi O. Medication Errors among Healthcare Workers in a Major HIV Treatment Centre in Nigeria. *J A M P S*. 2019; 20(3): 1-9.
34. Fekadu G, Abdisa E, Fanta K. Medication prescribing errors among hospitalized pediatric patients at Nekemte Referral Hospital, western Ethiopia: cross-sectional study. *BMC Res notes*. 2019; 12(1), 421.
35. Gebre M, Haileamlak A, Tarekegn A. Incidence and determinants of medication errors and adverse drug events among hospitalized children in West Ethiopia. *BMC pediatrics*. 2016; 16 (81): 1-10.
36. Merino P, Martín M, Alonso A, Gutiérrez I, Álvarez J, Becerril F. Errores de medicación en los servicios de Medicina Intensiva españoles. *Rev Med Intensiva*. 2013; 37(6):391-399. Doi:10.1016/j.medint.2012.11.002.
37. Rodríguez V, Sánchez R, Quispillo J, Rincón A. Identification of medication errors in patients with noncommunicable chronic diseases in a Tungurahua hospital, Ecuador. *Rev An Real Acad Farm* 2019; 85(2): 182-188.
38. Zeleke A, Chanie T, Woldie M. Medication prescription errors and associated factors in pediatric wards of the Dessie Reference Hospital in Northeast Ethiopia. *Rev Int Arch Med* 2014; 7(18).
39. Zarea K, Mohammadi A, Beiranvand S, Hassani F, Baraz S. Iranian nurses' medication errors: A survey of the types, the causes, and the related factors. *Int J Africa Nurs Sci*. 2018; 8 (1): 112-116.
40. Oyenike M, bukunoluwa P. Perception and contributing factors to medication administration errors among nurses in Nigeria. *Int J Africa Nurs Sci*. 2019;100153.
41. Yeke T, Nazari J, Asghary M, Alinia T. Impact of psychosocial factors on occurrence of medication errors among Tehran public hospitals nurses by evaluating the balance between effort and reward. *Saf Health Work*. 2018; 9(4): 447-453.
42. Al-Rashoud I, Al-Ammari M, Al-Jadhey H, Alkatheri A, Poff G, Aldebasi T, Al-Bekairy, A. Medication discrepancies identified during medication reconciliation among medical patients at a tertiary care hospital. *Saudi Pharm J*. 2017; 25(7): 1082.
43. Vazin A, Fereidooni M. Determination of the frequency of prescription, administration, and transcript in the Internal Intensive Care Unit of the Shahid Faghihi Hospital in Shiraz with a direct observation approach. *Iran J Pharm Scir*. 2012; 8 (3): 189-194.
44. Dabaghzadeh F, Rashidian A, Torkamandi H, Alahyari S, Hanafi S, Farsaei S, Javadi, M. Medication errors in an emergency department in a large teaching hospital in Tehran. *IJPR*. 2013; 12(4): 937.
45. Hussain T, Perona S, Shields W, Salek S, Sanders A, Patanwala A. Medication errors in psychiatric patients boarded in the emergency department. *Int J Risk Saf Med*. 2014; 26(4): 191-198.
46. Taravilla B., Larrubia O, De la Corte M, Cruz E. Trazando el mapa de errores de medicación en el ámbito extrahospitalario de la Comunidad de Madrid. *Aten Prim*. 2011; 43(12): 648-655.
47. Gutiérrez S, Mogni A, Berón A, Iramain R. Errores de medicación en niños hospitalizados. *Arch Pediatr Urug*. 2011; 82(3): 133-140.
48. Medina M, Clivio N, Etchechoury M, Italia M, Davenport C. Errores de prescripción médica en pacientes internados en el Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. *Revista Pediátrica Elizalde*. 2017; 8(1): 1-2
49. Toffoletto M, Juan M, Arce D, Guerra A, Rodriguez C. Errores en la preparación y administración de medicamentos: una revisión integradora de la literatura Latino Americana. *Enferm Glob*. 2015; 14(1): 350-371.
50. Vallano A, Escasany A, Xolvi C, De Bolós J. Revisión sistemática de los estudios de evaluación del coste de las reacciones adversas a medicamentos. *Gac Sanit*. 2012; 26(3): 277-283.
51. Bautista L, Vejar L, Pabón M, Moreno J, Fuentes L, León K, Bonilla J. Grado de adherencia al protocolo de registros clínicos de enfermería. *Revista Cuidarte*. 2016; 7(1): 1195-1203

52. Salas S, Pérez M, Meléndez S, Castro L. Reacciones adversas a medicamentos relacionadas con ingresos y estancias hospitalarias: revisión sistemática de 2000-2011. *Rev Mex Cienc Farm.* 2012; 43(3): 19-35
53. Rodríguez, M, Oliveira C. Interacciones medicamentosas y reacciones adversas a los medicamentos en polifarmacia en adultos mayores: una revisión integradora. *Rev Latinoam Enfermagem.* 2016; 24, e2800.
54. Sanz A, Iriarte S, Gascón A. Aspectos sociodemográficos y laborales en el error asistencial de enfermería. *Enferm Glob.* 2016; 15(43): 176-188.
55. Ambrosio L, Pumar M, Factores del entorno de trabajo que influyen en la ocurrencia de errores de administración de medicación. In *Anales del sistema sanitario de Navarra.* 2013; 36(1): 77-85.
56. Salazar N, Jirón M, Escobar L, Tobar E, Romero C. Errores de medicación en pacientes críticos adultos de un hospital universitario: Estudio prospectivo y aleatorio. *Rev Med Chil.* 2011; 139(11): 1458-1464.
57. Varghese D, Koya H. Polypharmacy. In *Stat Pearls [Internet]. Stat Pearls Publishing.*2020.

Tabla 1: Evaluación de la calidad metodológica

Estudio	Validez interna										Calidad global	
	Calificación	Ítems										
		2	3	4	5	6	15	16	17	18		
Alemu W, et al, 2017, Etiopia ¹⁹ .	Media	B	B	R	R	B	B	B	R	R	Media	
Altebainawi A, et al, 2019, Arabia Saudita ²⁰	Alta	MB	MB	MB	B	B	MB	B	B	B	Alta	
Alruthia Y, et al, 2019, Arabia Saudita ²¹ .	Baja	R	R	R	R	R	R	R	R	R	Baja	
Akhil N, et al, 2017, Francia ²² .	Media	B	B	B	R	R	B	B	B	R	Media	
Berdot S, et al, 2012 Francia ²³ .	Media	B	B	B	B	R	B	B	R	R	Media	
Boostani K, et al, 2019, Iran ²⁴	Baja	R	R	R	M	M	R	M	M	M	Baja	
Castro J, 2013, Colombia ²⁵	Media	B	B	B	R	R	B	R	R	R	Media	
Ceriani J, et al, 2019, Argentina ²⁶ .	Alta	MB	MB	B	B	B	MB	MB	B	B	Alta	
Hartel M, et al, 2011, Suiza ²⁷ .	Alta	MB	MB	MB	B	B	MB	B	B	B	Alta	
Machado J, et al, 2013, Colombia ²⁸ .	Alta	MB	MB	B	B	B	MB	MB	B	B	Alta	
Ghaleb M, et al, 2010, Reino Unido ²⁹ .	Media	B	B	R	R	R	B	B	R	R	Media	
López A, et al, 2016, México ³⁰ .	Media	B	B	R	R	B	B	B	R	R	Media	
Härkänen M, et al, 2019, Finlandia ³¹ .	Media	B	B	B	R	B	B	B	NI	NI	Media	
Ekama S, et al, 2019, Nigeria ³² .	Alta	MB	B	B	B	B	MB	MB	B	NI	Alta	
Fekadu G, et al, 2019, Etiopia ³³ .	Alta	MB	MB	B	B	NI	MB	MB	B	B	Alta	
Gebre M, et al, 2016, Etiopia ³⁴ .	Alta	MB	MB	MB	MB	B	MB	MB	B	NI	Alta	
Merino P, et al, 2013, España ³⁵ .	Alta	MB	MB	B	B	B	MB	MB	B	B	Alta	
Rodríguez V, et al, 2019, Ecuador ³⁶ .	Baja	R	R	R	R	M	R	R	M	NI	Baja	
Zelege A, et al, 2014, Etiopia ³⁷ .	Alta	MB	MB	B	B	NI	MB	MB	B	B	Alta	
Zarea K et al, 2018, Iran ³⁸ .	Alta	MB	MB	B	B	B	MB	MB	B	NI	Alta	
Oyenike M y Ibukunoluwa P, 2019, Nigeria ³⁹ .	Media	B	B	B	B	R	B	B	R	NI	Media	
Yeke T, et al, 2018, Iran ⁴⁰ .	Media	B	B	B	R	R	B	B	R	R	Media	

Estudio	Validez interna										Calidad global	
	Calificación	Ítems										
		2	3	4	5	6	15	16	17	18		
Rashoud I, et al, 2017, Arabia Saudita ⁴¹ .	Media	B	B	B	R	R	B	B	B	R	Media	
Vazin A y Fereidooni M, 2012, Iran ⁴² .	Media	B	B	R	R	R	B	B	B	R	Media	
Dabaghzadeh F et al, 2013, Iran ⁴³ .	Alta	MB	MB	B	B	B	MB	MB	B	NI	Alta	
Hussain T et al, 2014, EE.UU ⁴⁴ .	Alta	MB	MB	MB	B	B	MB	B	B	B	Alta	

A) Validez interna: define si el diseño del estudio permite minimizar los sesgos y el efecto de confusión. **Ítems:** 2. Se indican los criterios de inclusión y de exclusión de participantes, así como las fuentes y los métodos de selección; 3. Los criterios de selección son adecuados para dar respuesta a la pregunta o el objetivo del estudio; 4. La población de estudio, definida por los criterios de selección, contiene un espectro adecuado de la población de interés. 5. Se hizo una estimación del tamaño, el nivel de confianza o la potencia estadística de la muestra para la estimación de las medidas de frecuencia o de asociación que pretendía obtener el estudio. 6. Se informa del número de personas potencialmente elegibles, las inicialmente seleccionadas, las que aceptan y las que finalmente participan o responden; 15. El análisis estadístico fue determinado desde el inicio del estudio; 16. Se especifican las pruebas estadísticas utilizadas y son adecuadas; 17. Se trataron correctamente las pérdidas de participantes, datos perdidos u otros. 18. Se tuvieron en cuenta los principales elementos de confusión posibles en el diseño y en el análisis. **Valoración:** MB: muy bueno, B: bueno, R: regular, M: malo, NI: no informa.

B) Calidad global de los estudios: ALTA: la mayoría de los enunciados se responden como «muy bien» o «bien»; MEDIA: la validez interna es calificada como «MEDIA» o la mayoría de los enunciados se responden como «bien» o «regular»; BAJA si la validez interna es calificada como «BAJA», o la mayoría de los enunciados de resumen se responden como «regular» o «mala»

Tabla 2. Resumen de los estudios incluidos en la revisión.

Autor, año y país.	Tipo de estudio	Participantes	Tipos de errores de medicación	Factores asociados
Alemu W, et al, 2017, Etiopia ¹⁹ .	Cuantitativo, analítico de corte transversal	141 enfermeras de dos hospitales públicos en el sur de etiopia	71% de las enfermeras cometieron errores en la administración de medicamento, como omisión del medicamento (58.5%), administración en el tiempo inadecuado (23,7%) y administración por una vía diferente a la ordenada (40%).	Medicamentos similares, distracción, falta de disponibilidad de un sistema de información y miedo.
Altebainawi A, et al, 2019, Arabia Saudita ²⁰	Cuantitativo retrospectivo Durante un período de dos meses en 2014.	1000 recetas de pacientes adultos de dos hospitales terciarios de la región Hail, Arabia Saudita.	47.8% de las recetas no contenían el diagnóstico del paciente y 28.2% no eran legibles. Hubo un error de prescripción en todas las prescripciones (100%). 78% de las recetas no tenía un número de archivo, 28% mala escritura, 34% fecha de prescripción faltante, 22% sexo del paciente, 34% fecha de prescripción, 27% firma del médico y 16% sello.	No informa

Autor, año y país.	Tipo de estudio	Participantes	Tipos de errores de medicación	Factores asociados
Akhil N, et al, 2017, Francia ²¹ .	Estudio prospectivo de intervención en el servicio de urgencias	200 pacientes adultos hospitalizados en el servicio de urgencias	75,3% interacciones entre medicamentos, 13,5% duplicaciones de medicamentos, 8,5% administración de medicamentos sin indicaciones y 2,6% errores de dosis. 287 errores de prescripción: 67,6% sin dosis y 16,4% error de omisión.	No informa
Berdot S, et al, 2012 Francia ²³ .	Estudio prospectivo basado en la técnica de observación encubierta	28 enfermeras de un hospital universitario en París, Francia	415 errores de administración, 312 errores de tiempo incorrecto, 10 simultáneamente con otro tipo de error. No se observaron errores potencialmente mortales y el 6% se clasificaron como de impacto grave o significativo en los pacientes (principalmente omisión).	Número de pacientes bajo el cuidado del profesional de enfermería.
Castro J, 2013, Colombia ²⁵	Descriptivo longitudinal y prospectivo	144 pacientes adultos hospitalizados de una institución de salud de tercer y cuarto nivel de complejidad.	Se identificaron 31 EM (10%), 23 EM / 100 pacientes, 5 EM / 100 estancias y 2 EM / 100 días de medicación. El más frecuente fue omisión del medicamento, el proceso donde más se generaron fue en la dispensación, quienes más lo cometieron fueron los auxiliares de farmacia y quienes más lo detectaron fue el personal de enfermería.	No informa
Ceriani J, et al, 2019, Argentina ²⁶ .	Observacional prospectivo	Pacientes pediátricos	67% errores en la prescripción de medicamentos y 33% la administración. El más frecuente fue error de dosificación. No se observó mortalidad asociada a errores de medicación.	No informa
Hartel M, et al, 2011, Suiza ²⁷ .	Descriptivo, retrospectivo	167 historias de pacientes adultos hospitalizados	37% error de prescripción, 53% de transcripción 10% de documentación de administración. 2% de buena legibilidad de escritura y 42%, mala e ilegible 4%.	Edad del paciente, número de medicamentos recetados y duración de la estadía.
Machado J, et al, 2013, Colombia ²⁸ .	Descriptivo observacional	96 pacientes mayores de 18 años hospitalizados	97,3% falta de registro de duración de la formulación, 72,1% falta descripción presentación del medicamento, 29,9% falta registro vía de administración, 9,8% dosis inadecuada, 8,2% dosis insuficiente y 3,9% interacciones medicamentosas.	No informa
Ghaleb M, et al, 2010, Reino Unido ²⁹ .	Descriptiva prospectiva	Pacientes pediátricos y enfermeras en un servicio de hospitalización	391 errores de prescripción, 429 errores de administración de medicamentos (administraciones erróneas, preparación del fármaco y tasas incorrectas de administración intravenosa).	No informa
López A, et al, 2016, México ³⁰ .	Descriptivo, retrospectivo	Historias clínicas de 37 pacientes hospitalizados y ambulatorios	4366 errores de medicación: 76 % fueron en pacientes hospitalizados y 24% en ambulatorios En hospitalización los errores más frecuentes fueron forma farmacéutica (42 %), dosis (22 %) y frecuencia de administración (20 %).	No informa
Härkänen M, et al, 2019, Finlandia ³¹ .	Descriptivo, retrospectivo	Sistema Nacional de Informes y Aprendizaje (NRLS) para Inglaterra y Gales	Omisión de medicamento requerido (31.4%). Observaron 229 muertes a consecuencia de los errores de medicación, siendo más frecuente en pacientes mayores de 75 años.	No informa

Autor, año y país.	Tipo de estudio	Participantes	Tipos de errores de medicación	Factores asociados
Ekama S, et al, 2019, Nigeria ³⁵ .	Transversal,	1529 recetas Adultos VIH positivos de 18 años	11.9% de las recetas tuvieron errores del médico (57.1%) y del farmacéutico (42,9%). Error de omisión (36.5%), prescripción de régimen farmacológico incorrecto (14.4%) y prescripción no firmada (12.5%). Errores de ingreso de datos (15.3%), error de verificación (15.3%) y errores de etiquetado (7.7%).	No informa
Fekadu G, et al, 2019, Etiopia ³³ .	Transversales	384 pacientes pediátricos hospitalizados	67,97% errores de prescripción de medicamentos, 48,6% de dosificación y 19,0% selección incorrecta de medicamentos.	Gravedad de enfermedad, ruta de administración del fármaco y número de medicamento por paciente
Gebre M, et al, 2016, Etiopia ³⁴ .	Observacional prospectivo	233 pacientes pediátricos hospitalizados	75,1% errores de medicación. Dosificación (23.0%), medicamento incorrecto (21.2%) y momento incorrecto de administración (15.4%).	Duración de la estancia hospitalaria y número de medicación.
Merino P, et al, 2013, España ³⁵ .	Observacional longitudinal con seguimiento	1.017 adultos hospitalizados en servicios de medicina interna	La tasa de errores fue de 1,13 por 100 pacientes/día de estancia, 34% errores de prescripción y 28% de administración. El 82% de los errores fueron considerados mayoritariamente como evitables.	No informa
Zelege A, et al, 2014, Etiopia ³⁷ .	Transversal	136 pacientes ingresados a un servicio de pediatría	223 errores de prescripción, las prescripciones incompletas y los errores de dosificación fueron los tipos de error más frecuentes que representaron el 54,26% y el 31,39%, respectivamente.	Tener 28 días o menos, ser atendidos durante los días laborables, múltiples órdenes con vía intravenosa, orales y otras.
Zarea K et al, 2018, Iran ³⁸ .	Analítico, transversal	225 enfermeras que laboran en diferentes hospitales de Irán	50,2% administrar medicamentos antes o después de la fecha de vencimiento y 36% administrar varios medicamentos al tiempo sin importar las interacciones e interferencias.	Alta relación paciente / enfermera, aumento de la carga de trabajo, las similitudes de forma de medicamentos y fatiga del alto volumen de trabajo.
Oyenike M y Ibukunoluwa P, 2019, Nigeria ³⁹ .	Descriptivo, transversal	300 enfermeras que laboran en hospitales de Nigeria	52,7% confusión acerca de los medicamentos con nombres similares y el 47.3% creyó que aumentar el índice de personal de enfermería podría conducir a un error.	Uso de abreviaturas y dificultades para leer las órdenes escritas, ambiente agitado y estresante y lapsus de memoria.
Yeke T, et al, 2018, Iran ⁴⁰ .	Descriptivo Transversal	379 enfermeras de 16 hospitales públicos en Teherán	31,7% dosis incorrectas, 24,4% prescripción incorrecta de medicamento, 18% paciente equivocado, 16,1% prescripción de tiempo equivocado, 5,4% prescripción adicional de medicamento, 3,4% ruta incorrecta y 1% falta de observación.	El estrés del desequilibrio entre el esfuerzo y la recompensa, compromiso y estrés laboral, prescripción incorrecta de medicamentos, sala de cirugía.

Autor, año y país.	Tipo de estudio	Participantes	Tipos de errores de medicación	Factores asociados
Rashoud I, et al, 2017, Arabia Saudita ⁴¹ .	Observacional prospectivo	173 pacientes adultos hospitalizados	Se identificaron con una media (DE) de 4,7 (2,8) discrepancias por paciente. El 18% (n = 22) de estos pacientes presentaron al menos una discrepancia no intencional. La frecuencia de discrepancias no intencionales fue de 34 (6% del total de discrepancias), la discrepancia involuntaria más común fue la omisión de medicamentos donde se identificó 23 veces (68%).	Número de medicamentos por encima de 5.
Vazin A y Fereidooni M, 2012, Iran ⁴² .	Observación directa	27 pacientes adultos hospitalizados	Se identificaron 214 EM en 307 dosis, es decir el 69,7%. Errores de administración (43,1%), preparación (24.1%) y transcripción (2,5%). Técnicas de monitoreo.	No informa
Dabaghzadeh F et al, 2013, Iran ⁴³ .	Descriptivo	275 pacientes adultos hospitalizados	Se presentaron 203 errores en 139 registros, lo que equivale al 50,5%. Los errores más comunes fueron los de omisión (29,6%), prescripción (22,6%) y dosis incorrecta (11,2%).	No informa
Hussain T et al, 2014, EE.UU ⁴⁴ .	Observacional, Prospectivo	100 pacientes adultos	288 errores de medicación en 100 pacientes, la mayoría de los errores (n = 256, 89%) se debieron a errores de omisión, los errores fueron: insignificante (n = 77), significativo (n = 152) y grave (n = 3).	Número de medicamentos y aumento del número de comorbilidades.