

## ACTA EVALUACIÓN TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

El día de hoy, jueves 23 de noviembre de 2017, en la ciudad de Caracas a las 11:30 a.m. horas, se constituyó en el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" el Jurado designado por el Comité Académico del Postgrado para evaluar el Trabajo:

"PROPUESTA DE ACTUALIZACIÓN DE LAS NORMAS DE LA JUNTA REVISORA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, CAPÍTULO XI DE LOS EXCIPIENTES PARA LAS FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS ORALES", que presentó de conformidad con las formalidades administrativas y legales correspondientes, el ciudadano DAVID JAVIER CHAN MOK, titular de la Cédula de Identidad N° V-13.736.840 como requisito para optar al grado de: **ESPECIALISTA EN VIGILANCIA SANITARIA DE MEDICAMENTOS.**

Realizado el Acto de Evaluación, de conformidad con las Normas para la Organización y Presentación de los Trabajos de Grado en el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", se da fe del siguiente Veredicto:

APROBADO



\*Se recomienda Mención honorífica



OBSERVACIONES:

*Mención Publicación*

JURADO	NOMBRES Y APELLIDOS	Nº DE CÉDULA	FIRMA
PRESIDENTE	<i>Mirta Puente</i>	<i>6855894</i>	<i>Mirta Puente</i>
JURADO	<i>Erika Holzhauser</i>	<i>3660053</i>	<i>Erika Holzhauser</i>
JURADO	<i>Carlos Aponte</i>	<i>5963804</i>	<i>Carlos Aponte</i>

\*Anexar sustentación de la Mención Honorífica



**REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA**  
**INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE “RAFAEL RANGEL”**  
**GERENCIA DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN**  
**COORDINACIÓN DE POSTGRADO**

**CERTIFICACIÓN DE LA TUTORA**

En mi carácter de Tutora del Trabajo Especial de Grado presentado por el ciudadano **DAVID JAVIER CHAN MOK** para optar al Grado de **ESPECIALISTA EN VIGILANCIA SANITARIA DE MEDICAMENTOS**, certifico que el trabajo consignado es la versión definitiva en PDF

En la ciudad de Caracas, a los 25 días del mes de octubre de 2018.

Firma

Especialista Mirta Puente  
C.I: N° 6.855.894



**REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA**  
**INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE “RAFAEL RANGEL”**  
**GERENCIA DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN**  
**COORDINACIÓN DE POSTGRADO**

**PROPUESTA DE ACTUALIZACIÓN DE LAS NORMAS DE LA JUNTA  
REVISORA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, CAPÍTULO XI DE LOS  
EXCIPIENTES PARA LAS FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS  
ORALES.**

Presentado al Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” por:

**Autor: David Javier Chan Mok**  
**Tutora: Especialista Mirta Puente Castro**

Trabajo Especial de Grado para optar al título de Especialista en:

**VIGILANCIA SANITARIA DE MEDICAMENTOS**

Caracas, 23 de Noviembre del 2017



**REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA**  
**INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE “RAFAEL RANGEL”**  
**GERENCIA DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN**  
**COORDINACIÓN DE POSTGRADO**

**PROPUESTA DE ACTUALIZACIÓN DE LAS NORMAS DE LA JUNTA  
REVISORA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, CAPÍTULO XI DE LOS  
EXCIPIENTES PARA LAS FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS  
ORALES**

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARA  
LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE:

**ESPECIALISTA EN VIGILANCIA SANITARIA DE MEDICAMENTOS**

AUTOR: Ftico. DAVID JAVIER CHAN MOK

Firma

TUTORA: Especialista MIRTA PUENTE CASTRO

Firma

**REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA**  
**INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE “RAFAEL RANGEL”**  
**GERENCIA DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN**  
**COORDINACIÓN DE POSTGRADO**  
**CARTA DE ACEPTACIÓN**

El Trabajo Especial de Grado de David Javier Chan Mok, titulado PROPUESTA DE ACTUALIZACIÓN DE LAS NORMAS DE LA JUNTA REVISORA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS CAPÍTULO XI DE LOS EXCIPIENTES PARA LAS FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS ORALES, ha sido revisado por el Comité Académico, que le ha encontrado correcto en calidad y forma, en términos de su estructura, organización y contenido.

## **AGRADECIMIENTOS ESPECIALES**

“Atrévete a caminar, aunque sea descalzo, a sonreír, aunque no tengas motivos, a ayudar a otros sin recibir aplausos”.

Primeramente, a Dios por acompañarme durante estos años de esfuerzo y poder alcanzar tan preciada meta.

A mi sacrificados padres y hermanos, que siempre entendieron que la libertad y el conocimiento tienen su precio de ser.

A mi querida esposa Débora González y mis suegros que han estado en todo momento allí para apoyarme.

A mi tutora la Dra. Mirta Puente por ser esa persona quien es ejemplo de entrega y sacrificio por el prójimo sin esperar retribuciones.

A ese amigo que conocemos como “héroe sin capa” que, sin su ayuda, apoyo y tiempo, esto no podría ser posible.

A mis amigos y compañeros de trabajos del Instituto Nacional de Higiene, Hospital Universitario de Caracas y el Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, por su ayuda y comprensión en mis momentos de estrés.

A todos los profesores, que dictaron la especialización, por sus enseñanzas y en especial a la profesora Ofelia por su apoyo incondicional y paciencia.

**REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE “RAFAEL RANGEL”  
GERENCIA DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN  
COORDINACIÓN DE POSTGRADO**

**Especialización en Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Mención Especialista  
en Vigilancia Sanitaria de Medicamentos  
PROPUESTA DE ACTUALIZACIÓN DE LAS NORMAS DE LA JUNTA  
REVISORA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, CAPÍTULO XI DE LOS  
EXCIPIENTES PARA LAS FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS  
ORALES**

**Autor: David Javier Chan Mok  
Tutor: Mirta PuenteCastro**

**RESUMEN**

Al momento de desarrollar un nuevo medicamento, la forma farmacéutica toma gran importancia representando un gran reto, la selección de los excipientes adecuados para obtener un producto que no se vea afectado en sus características organolépticas, ni físico químicas.

La Autoridad Regulatoria implementa a través de normas y/o publicaciones oficiales, concentraciones, límites y advertencias para su empleo en la formulación. En el país rigen las Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, con el fin de obtener productos farmacéuticos que cumplan con estándares de calidad, seguridad y eficacia, lo que implica la necesidad de actualizar las Normas mencionadas, que datan del año 1998, en este estudio, el Capítulo XI “De los excipientes”, aplicado a las formas farmacéuticas líquidas orales.

La investigación se efectuó mediante análisis de fuentes secundarias de excipientes contemplados en la normativa nacional e internacional, a efecto de determinar comparación y vigencia; una vez analizadas se elaboró una lista en la cual se actualizan los excipientes. Una vez realizada la comparación de las dos listas de excipientes, se identificó los excipientes utilizados a nivel internacional y se procedió a la elaboración de la Lista de Excipientes ajustado a la necesidad actual.

Palabras Claves: excipientes, formas farmacéuticas líquidas orales, lista de excipientes.

## SUMMARY

At the time of developing a new drug, the pharmaceutical form is of great importance representing a great challenge, the selection of suitable excipients to obtain a product that is not affected in its organoleptic or physical chemical characteristics.

The Regulatory Authority implements, through standards and / or official publications, concentrations, limits and warnings for its use in the formulation. In order to obtain pharmaceutical products that comply with quality, safety and efficacy standards, the Standards of the Pharmaceutical Products Review Board are in place, which implies the need to update the mentioned Standards, which date from 1998, in This study, Chapter XI "Of the excipients", applied to oral liquid pharmaceutical forms.

The investigation was carried out by means of analysis of secondary sources of excipients contemplated in the national and international regulations, in order to determine comparison and validity; once analyzed a list was prepared in which the excipients are updated. After comparing the two lists of excipients, the excipients used at the international level were identified and the List of Excipients adjusted to the current need was drawn up.

Key Words: excipients, oral liquid dosage forms, list of excipients.

## INDICE GENERAL

	Pág.
RESUMEN.....	IV
SUMMARY.....	V
LISTA DE CUADROS.....	VIII
LISTA DE ABREVIATURAS.....	IX
INTRODUCCIÓN.....	1
<b>CAPÍTULO I. EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN</b>	
1.1.    PLANTEAMIENTO Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	3
1.2.    OBJETIVOS.....	4
1.2.1. GENERAL.....	4
1.2.2. ESPECÍFICOS.....	4
1.3.    JUSTIFICACIÓN.....	4
<b>CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO</b>	
2.1. FUNDAMENTOS TEÓRICOS.....	6
2.2. BASES LEGALES.....	35
<b>CAPÍTULO III. METODOLOGÍA</b>	
3.1. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN.....	36
3.2. TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	36
3.3. NIVEL DE INVESTIGACIÓN.....	37
3.4. FASES DE LA INVESTIGACIÓN.....	37
3.5. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	38
3.6. TÉCNICA DE ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE DATOS.....	39
<b>CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	
4.1. PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	40

<b>CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</b>	<b>68</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>70</b>

## LISTA DE CUADROS

	Pág.
Cuadro 1. Calificación de las Autoridades Regulatoras recomendada por la OPS.....	17
Cuadro 2. Excipientes para formas farmacéuticas líquidas orales.NJRPF.1998.....	41
Cuadro 3. Excipientes para formas farmacéuticas líquidas orales contemplados en normativas de otros países.....	46
Cuadro 4. Propuesta de actualización del listado de excipientes para formas farmacéuticas líquidas orales.....	58

## NOMENCLATURAS, ABREVIATURAS Y/O ACRÓNIMOS

<b>ANMAT</b>	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.
<b>ARN</b>	Autoridad Reguladora Nacional.
<b>DIGEMID</b>	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas.
<b>EMA</b>	Agencia Europea para la evaluación de los Medicamentos.
<b>FDA</b>	Administración de los Alimentos y Medicamentos.
<b>GRAS</b>	Generalmente reconocido como seguro.
<b>IFA</b>	Ingrediente Farmacéutico Activo.
<b>INH “RR”</b>	Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”.
<b>ISP</b>	Instituto de Salud Pública de Chile.
<b>JRPF</b>	Junta Revisora de Productos Farmacéuticos
<b>NDA</b>	Aplicación para nuevos medicamentos.
<b>NF</b>	Formulario Nacional.
<b>NJRPF</b>	Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos. 5ta Edición 1998.
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud.
<b>OPS</b>	Organización Panamericana de la Salud.
<b>OTC</b>	Productos de Venta Libre.
<b>USA</b>	Estados Unidos de América.
<b>USP</b>	Farmacopea de los Estados Unidos.

## INTRODUCCIÓN

Los excipientes son sustancias inactivas, que acompañan al principio activo, son utilizados para conseguir la forma farmacéutica deseada y ayudar al proceso de formulación, conservación y administración del medicamento. Estas sustancias revisten gran importancia dentro de la práctica tecnológica farmacéutica y de seguridad, debido a que permiten la obtención de un producto final estable, de calidad y confiable.

Existen diversos factores que condicionan la obtención de un medicamento que cumpla con los requerimientos establecidos, entre los cuales se encuentran, las propiedades organolépticas y las propiedades físico-químicas como disolución, desintegración, friabilidad, valoración, entre otras.

La adopción de normas, es una decisión estratégica de la Autoridad Reguladora Sanitaria de cada país. El diseño y la implementación de dichas normas están determinados por condiciones de calidad, eficacia, seguridad, riesgos asociados, necesidades, procesos, metodología empleada, población a la cual va dirigida, entre otros.

El propósito de una actualización de las Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos; Capítulo XI de los Excipientes para las Formas Farmacéuticas líquidas: elixires, emulsiones, jarabes, suspensiones y soluciones orales, es la de estar al día, con los últimos avances en calidad y seguridad.

El presente trabajo está estructurado en capítulos. El capítulo I contiene lo relacionado con el Problema de Investigación, dividiéndose en planteamiento del problema, objetivos y justificación.

En el capítulo II se desarrollan los temas que constituyen la plataforma teórica que sustenta la investigación, así como las bases legales de contexto.

El capítulo III contiene lo relacionado con el diseño metodológico del trabajo de investigación, especificando el tipo de estudio, métodos, instrumentos y proceso para la recolección de la información.

El capítulo IV recoge tanto la presentación de la data como los resultados del estudio.

Se finaliza con el capítulo V donde se presentan las conclusiones y recomendaciones respectivas.

## **CAPÍTULO I**

### **1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las distintas formas farmacéuticas que se comercializan requieren del uso de excipientes, sustancias que se combinan con los principios activos a fin de conseguir una formulación idónea, incorporando los hallazgos de las investigaciones y estudios realizados por la industria, en concordancia con los avances de la ciencia y tecnología.

De esta manera es importante resaltar, que al momento de la selección de los excipientes a emplear en la formulación, es preciso contar con material documental especializado y actualizado, de los cuales se pueda obtener toda la información requerida y vigente.

En Venezuela, es el Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” el ente encargado de hacer cumplir con los requerimientos de los productos farmacéuticos en base a lo establecido en las Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, 5ta revisión, año 1998 y en los boletines publicados por ese cuerpo; lo que indica que la norma ha estado en vigencia por casi dieciocho (18) años.

En base a esta situación se propone una actualización de las Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, específicamente, parte del Capítulo XI referente a los Excipientes para las Formas Farmacéuticas líquidas: elixires, emulsiones, jarabes, suspensiones y soluciones orales con la finalidad de dotar de una información actualizada, confiable y adaptada a los requerimientos del país.

## **1.2. OBJETIVOS:**

### **1.2.1. OBJETIVO GENERAL**

Proponer la actualización de las Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, Capítulo XI “De los Excipientes” para las formas farmacéuticas líquidas orales, en el Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”.

### **1.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1.2.2.1.** Identificar la lista de excipientes, para las formas farmacéuticas líquidas orales, actualmente utilizados en Venezuela según las Normas y boletines emitidos por la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos.
- 1.2.2.2.** Indicar uso y limitaciones de excipientes, a nivel internacional, para formas farmacéuticas líquidas orales.
- 1.2.2.3.** Elaborar la nueva lista de excipientes para las formas farmacéuticas líquidas orales.

## **1.3. JUSTIFICACIÓN**

El Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” utiliza como instrumento de trabajo las Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos y Sistema de Registro Nacional de Productos Farmacéuticos, cuya última versión data de julio de 1998, que establecen los requisitos para la evaluación de las Solicitudes de los

Registros de Productos Farmacéuticos a comercializar en la República Bolivariana de Venezuela, dicha norma ha estado en vigencia por casi dieciocho (18) años, por lo que es necesario una nueva revisión con los criterios vigentes y el establecimiento de una lista de excipientes aplicados para las formas farmacéuticas líquidas orales, a fin de garantizar el correcto uso, elaboración y administración de los medicamentos.

La actualización de las Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos y Sistema de Registro Nacional de Productos Farmacéuticos es importante, ya que permite el cumplimiento del imperativo legal que determina la responsabilidad del Instituto de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos.

## CAPÍTULO II.

### MARCO TEÓRICO

#### 2.1. Fundamentos Teóricos

##### 2.1.1. Productos Farmacéuticos:

Según la Ley de Medicamentos, en el artículo 4, numeral 2, “un producto farmacéutico es todo preparado que contenga el o los principios activos asociados o no a uno o más excipientes, formulados en una forma farmacéutica o de dosificación y que haya pasado por todas las fases necesarias para su dispensación”

Según la Constitución de Colombia, publicado en la página web, extraído del **Diario Oficial No. 42.909, del 30 de octubre de 1996** es un “Preparado que contiene uno o varios principios activos y excipientes, formulados en una forma farmacéutica o de dosificación” <sup>(1)</sup>

De acuerdo al Instituto de Salud Pública de Chile, “un producto farmacéutico o medicamento es cualquier sustancia, natural o sintética, o mezcla de ellas, que se destine al ser humano con fines de curación, atenuación, tratamiento, prevención o diagnóstico de las enfermedades o sus síntomas, para modificar sistemas fisiológicos o el estado mental en beneficio de la persona a quien le es administrado. Se consideran productos farmacéuticos las materias primas activas, los preparados farmacéuticos, las especialidades farmacéuticas y los medicamentos herbarios tradicionales” <sup>(2)</sup>

Las formas farmacéuticas se pueden clasificar de la siguiente manera: sólidas, semi-sólidas y líquidas. En este trabajo nos enfocaremos a las formas farmacéuticas líquidas orales: jarabes, elixires, soluciones orales, suspensiones. <sup>(3)</sup>

Cuando se refiere a los jarabes, elixires, soluciones orales, hay que tener en cuenta de que el principio activo se encuentre y se mantenga disuelto, para ello se utilizan cosolventes o solubilizantes, obteniendo así un producto transparente y límpido (característica fundamental).

Cuando se trata de una suspensión, lo más importante es que el principio activo se mantenga en suspensión por un período de tiempo suficiente para su dosificación, para ello se utilizan los agentes suspensores, los cuales modifican la viscosidad del vehículo. Dependiendo del principio activo, se utilizan los modificadores de la tensión superficial, que ayudan a la humectación de éste. Cuando la suspensión ha permanecido en reposo por un período de tiempo considerable, el principio activo tiende a precipitarse en el fondo, lo que conocemos comúnmente como “torta dura”, por lo que es necesario utilizar agentes de dispersión.

#### **2.1.1.1. Forma Farmacéutica**

Según lo establecido en las Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos se define como “Forma en la cual se presenta el producto farmacéutico terminado, a saber comprimidos, jarabes, supositorios, etc”. <sup>(4)</sup>

Según la OMS “es la forma en la que un medicamento se presenta”. <sup>(5)</sup>

De acuerdo en la USP se define como “Forma o estado físico en el cual se prepara un producto para facilitar su fraccionamiento, dosificación, administración o empleo”. <sup>(6)</sup>

De acuerdo a DIGEMID, una forma farmacéutica “es la forma que se ofrece un producto para su comercialización con relación al tipo de envase y contenido en volumen y número de unidades”. <sup>(7)</sup>

### **2.1.1.2. Elíxir**

Preparación que, por lo general, se trata de una solución hidroalcohólica edulcorada, transparente y saborizada, destinada para uso oral. <sup>(6)</sup>

### **2.1.1.3. Emulsión**

Formafarmacéutica que consta de un sistema de dos fases compuesto de por lo menos dos líquidos inmiscibles, uno de los cuales se dispersa como gotitas (fase interna o dispersa) dentro del otro líquido (fase externa o continua), generalmente estabilizado con uno o más agentes emulsionantes. <sup>(6)</sup>

### **2.1.1.4. Jarabe**

Solución que contiene altas concentraciones de sacarosa u otros azúcares. <sup>(6)</sup>

### **2.1.1.5. Solución Oral**

Es una preparación que contiene una o más sustancias químicas disueltas en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes mutuamente miscibles. Dado que las moléculas de un fármaco en solución se dispersan uniformemente, el uso de soluciones como formas farmacéuticas, por lo general, garantiza la administración de dosis uniformes y la exactitud cuando la solución se diluye o mezcla por otros medios. <sup>(6)</sup>

### **2.1.1.6. Suspensión**

Son formas farmacéuticas semilíquidas ó líquidas constituidas por principios activos sólidos e insolubles, dispersos en un vehículo adecuado. Se encuentra constituido por dos (02) fases:

- **Fase Sólida:** Fase interna, discontinua o dispersa, está formada por partículas sólidas insolubles finamente divididas y suspendidas en el vehículo o medio dispersante. <sup>(6) (7) (8)</sup>

- **Fase Líquida:** Fase externa, continua o dispersante, la cual consiste en un líquido, acuoso o un semisólido, que tiene cierta consistencia. <sup>(6)(7)(8)</sup>

Tipos de sedimentos:

**2.1.1.6.1. Sedimentos de Suspensiones Floculadas:** La suspensión forma redes de agregados no compactos (flóculos) que sedimentan rápido, no forman torta o cake y son fáciles de resuspender. <sup>(6)(7)(8)</sup>

**2.1.1.6.2. Sedimentos de Suspensiones No Floculadas:** La sedimentación puede resultar en la formación de una torta o cake (por expulsión total del medio dispersante), difícil de resuspender. <sup>(6)(7)(8)</sup>

### **2.1.1.7. Vía de Administración Oral**

Consiste en la administración de formas de dosificación por la boca. Es la más inocua, cómoda y económica, casi toda la absorción es por métodos pasivos lo que facilita la absorción de ácidos débiles, óptima en el medio ácido del estómago. <sup>(9)</sup>

## **Regulación Sanitaria**

### **2.1.2.1. Definición de Regulación Sanitaria**

De acuerdo a COFEPRIS, “es el conjunto de acciones preventivas que lleva a cabo el Estado para normar y controlar las condiciones sanitarias del hábitat humano, los establecimientos, las actividades, los productos, los vehículos y las personas que puedan representar riesgo o daño a la salud de la población en general, así como fomentar paralelamente el cuidado de la salud, a través de prácticas de repercusión personal y colectiva”. <sup>(10)</sup>

### **2.1.2.2. Reglamento Sanitario Internacional (RSI)**

Según lo señalado por la OMS, “es un acuerdo internacional jurídicamente vinculante suscrito por 196 países, entre los que se encuentran todos los Estados Miembros de la Organización Mundial de la Salud”.<sup>(11)</sup>

#### **2.1.2.2.1. Objetivo**

“Consiste en ayudar a la comunidad internacional a prevenir y dar respuesta a los riesgos graves para la salud pública que puedan cruzar fronteras y amenazar a la población mundial”.

#### **2.1.2.2.2. Finalidad y Alcance**

“Consisten en prevenir la propagación internacional de enfermedades y proporcionar protección frente a ellas, controlarlas y darles una respuesta de salud pública, todo ello de forma proporcional a los riesgos que supongan para la salud pública y evitando interferencias innecesarias con los viajes y el comercio internacionales”.

#### **2.1.2.3. Autoridad Reguladora**

De acuerdo a lo establecido por la OPS, “Son entidades gubernamentales, generalmente incorporadas al Ministerio de Salud osu equivalente, que tienen como propósito ejecutar la leyes que regulan la fabricación y usode los medicamentos empleados en animales y humanos como agentes de diagnóstico, productosbiológicos, productos medicamentosos, y radiofármacos.<sup>(OPS)</sup> Las agencias reguladoras más importantes en el mundo,tanto por su nivel científico, por el volumen de sus operaciones y por la influencia quetienen a nivel mundial son, entre otras:

1. Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, Estados Unidos)
2. Agencia Europea para la Evaluación de los Medicamentos (EMA o EMEA, países de la Unión Europea)
3. Instituto Nacional Japonés de Ciencias de la Salud (Japón)

4. Dirección General de Medicamentos (Canadá)
5. Agencia para elControl de los Medicamentos (MCA, Reino Unido)
6. Agencia de Productos Medicamentosos (MPA, Suecia).
7. En general, estas agencias evalúan la seguridad y efectividad de los medicamentos, autorizan su uso y vigilan su producción y calidad antes y durante su uso. En muchos casos toman otras medidas para asegurar el uso efectivo y seguro de los productos, tales como la información que brindan a los profesionales de la salud y al público en general”.<sup>(12)</sup>

Cabe destacar que esta necesidad la tienen otras Autoridades Sanitarias gubernamentales como INVIMA, DIGEMID, ISP, entre otras. Éstas constantemente están publicando guías, lineamientos, normativas y/o disposiciones en sus páginas web, referente a los nuevos requerimientos vigentes que deben ajustarse las partes interesadas (industrias), para garantizar la protección a los consumidores.

A continuación, se realiza una breve descripción de las Autoridades Regulatoras seleccionadas como referencia en esta investigación:

#### **2.1.2.4. FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América)**

Agencia del gobierno federal de ese país encargada de la aprobación, registro y, en general, de la regulación de los alimentos (exceptuando las carnes), los medicamentos, dispositivos médicos, cosméticos, suplementos dietéticos, de las sustancias que se añaden a los alimentos para determinados propósitos y otras.

La FDA solamente tiene inherencia sobre los productos mencionados cuando ellos son objeto de comercio entre diferentes estados de ese país o son importados. Es decir, que un producto (medicamento, dispositivo médico, etc.) fabricado, distribuido, promovido y consumido exclusivamente en un estado no puede ser regulado por la FDA. En la práctica, sin embargo, es muy difícil que la situación anterior ocurra

puesto que la FDA puede reclamar que un producto terminado es objeto de comercio interestatal si cualquiera de sus componentes procede de otro estado. Como la FDA tiene jurisdicción sobre los productos consumidos en ese país, puede establecer normas y llevar a cabo inspecciones in situ de establecimientos farmacéuticos localizados en otros países que fabrican productos para consumo en los Estados Unidos.

Los productos importados deben mostrar la misma calidad y cumplir con las mismas exigencias que se aplican a los productos del comercio interestatal. Consecuente con su jurisdicción, la FDA no tiene la obligación de regular el registro o la fabricación de medicamentos de exclusiva distribución y uso en otros países, aun cuando ellos se fabriquen en los Estados Unidos. Para atender los asuntos de su competencia, en particular aquellos relacionados con los productos médicos, la FDA se organiza en varios centros y oficinas.

Las más importantes son: Centro para la Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER); Centro para la Evaluación e Investigación de Productos Biológicos (CBER); Centro para Dispositivos Médicos y Salud Radiológica (CDRH); Centro Nacional para la Investigación Toxicológica; Centro para la Medicina Veterinaria; Oficina de Medicamentos Genéricos; Oficina para la Evaluación de Dispositivos Médicos; Oficina para la Evaluación de Medicamentos; Oficina para la Evaluación de Medicamentos; Oficina de Investigación y Revisión Biológica.<sup>(13)</sup>

#### **2.1.2.5. EMA (Agencia Europea para la Evaluación de los Medicamentos)**

Unidad ejecutora del nuevo sistema de aprobación y registro de medicamentos de la Unión Europea que comenzó a funcionar en enero de 1995. Esta agencia tiene como objetivos armonizar, acelerar y dar transparencia a los procedimientos empleados para la aprobación y registro de los medicamentos en los países de la Unión Europea. La Agencia posee autoridad exclusiva para regular los productos de biotecnología dentro de los países de la Unión Europea. En el caso de los otros medicamentos, la EMA puede servir de árbitro cuando las decisiones de las agencias

reguladoras nacionales entran en conflicto. Para lograr el registro y la vigilancia de nuevos productos medicinales se emplean dos procedimientos. El llamado Nuevo Sistema (New System) representa un procedimiento centralizado a través del cual se aprueban los productos que se han de usar en todos los países de la Unión Europea. La EMA, al emplear el Nuevo Sistema, trabaja a través de dos comisiones científicas en las cuales están representados todos los países: Comisión para los Productos Medicinales con Marca de Fábrica (Committee for Proprietary Medicinal Products, CMP) y la Comisión de Productos Medicinales Veterinarios (Committee for Veterinary Medicinal Products, CVMP).

Estas comisiones desarrollan toda la información necesaria para tomar las decisiones relacionadas con la aprobación del producto. Ellas, además, se encargan de las investigaciones que se efectuarán sobre el producto. El segundo procedimiento se fundamenta en el principio conocido como reconocimiento mutuo (mutual recognition). De acuerdo con este segundo procedimiento, la solicitud para el registro de un nuevo producto se hace en un país (denominado país original) en el cual se realizan las investigaciones. Este país rechazado acepta el registro del producto. Cuando los otros países no llegan a un acuerdo dentro de un plazo de 90 días sobre la decisión tomada en el país original, la EMA tiene la obligación y potestad de tomar la decisión correspondiente. <sup>(14)</sup>

#### **2.1.2.6. COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios)**

De acuerdo a lo indicado en su página web<sup>(10)</sup> “Es un órgano desconcentrado con autonomía administrativa, técnica y operativa, al frente de ésta se encuentra un Comisionado Federal designado por el Presidente de la República, a propuesta del Secretario de Salud; siendo la Secretaría de Salud quien supervisa a la COFEPRIS. Su visión es la de establecer e implementar políticas, programas y proyectos al nivel de la mejor práctica internacional, en coordinación efectiva con los diferentes actores

del ámbito público, privado y social, para prevenir y atender los riesgos sanitarios, contribuyendo así a la salud de la población”.

#### **2.1.2.7. ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica)**

“La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) es un organismo descentralizado de la Administración Pública Nacional creado en agosto de 1992, mediante decreto 1490/92. Colabora en la protección de la salud humana, garantizando que los medicamentos, alimentos y dispositivos médicos a disposición de los ciudadanos posean eficacia (que cumplan su objetivo terapéutico, nutricional o diagnóstico) seguridad (alto coeficiente beneficio/riesgo) y calidad (que respondan a las necesidades y expectativas de la población). Para ello, se encarga de llevar adelante los procesos de autorización, registro, normatización, vigilancia y fiscalización de los productos de su competencia en todo el territorio nacional. La ANMAT depende técnica y científicamente de las normas y directivas que le imparte la Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos del Ministerio de Salud, con un régimen de autarquía económica y financiera. En 2011, fue distinguida como “Autoridad Reguladora de Referencia Regional para Medicamentos” por la Organización Panamericana de la Salud (OPS)”.<sup>(15)</sup>

#### **2.1.2.8. DIGEMID (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas)**

“La Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) es un órgano de línea del Ministerio de Salud, creado con el Decreto Legislativo N° 584 del 18 de Abril del año 1990.

La DIGEMID es una institución técnico normativa que tiene como objetivo fundamental, lograr que la población tenga acceso a medicamentos seguros, eficaces

y de calidad y que estos sean usados racionalmente, por lo cual ha establecido como política:

- Desarrollar sus actividades buscando brindar un mejor servicio a los clientes.
- Aplicar la mejora continua en cada uno de sus procesos.
- Establecer y mantener un Sistema de Gestión de la Calidad basado en el cumplimiento de la norma ISO 9001:2001 y la legislación vigente.
- Proporcionar a los trabajadores capacitación y recursos necesarios para lograr los objetivos trazados”.<sup>(16)</sup>

#### **2.1.2.9. ISPCH (Instituto de Salud Pública de Chile)**

“El Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) es un servicio público, que posee autonomía de gestión y está dotado de personalidad jurídica y de patrimonio propio, dependiendo del Ministerio de Salud para la aprobación de sus políticas, normas y planes generales de actividades, así como en la supervisión de su ejecución. Su misión, contribuir a la salud pública del país, como la Institución Científico-Técnica del Estado, que desarrolla con calidad las funciones de Referencia, Vigilancia, Autorización y Fiscalización en el ámbito de sus competencias”.<sup>(2)</sup>

#### **2.1.2.10. Calificación de Autoridades Reguladoras Nacionales de Medicamentos**

El proceso de evaluación y calificación de las Autoridades Reguladoras Nacionales se basa en la verificación de indicadores contenidos en la herramienta de recolección de datos, este instrumento se fundamenta en recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el fortalecimiento de los Organismos Reguladores.

La calificación de las Autoridades Reguladoras Nacionales se basa en el cumplimiento de indicadores críticos (46% de la herramienta de recolección de datos), y se han establecido cuatro niveles de desarrollo (ver cuadro 1), siendo el

Nivel IV el que permite a OPS designar al Organismo Regulador como Autoridad de Referencia en Medicamentos y Productos Biológicos.

La Designación de Autoridad Regulador de Referencia Regional corresponde a las Autoridades Reguladoras que alcancen el nivel IV de la tabla de calificación.

- **Nivel IV** Autoridad Nacional Reguladora competente y eficiente en el desempeño de las funciones de regulación sanitaria recomendadas por la OPS/OMS para garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos. **Autoridad de Referencia Regional.**
- **Nivel III** Autoridad Nacional Reguladora competente y eficiente que debe perfeccionar el desempeño de determinadas funciones de regulación sanitaria recomendadas por la OPS/OMS para garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos.
- **Nivel II** Estructuras u organizaciones con mandato de Autoridad Nacional Reguladora que cumplen determinadas funciones de regulación sanitaria recomendadas por la OPS/OMS para garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos.
- **Nivel I** Dependencias de instituciones de salud que cumplen determinadas funciones de regulación sanitaria de medicamentos.<sup>(17)</sup>

**Cuadro 1. Calificación de las Autoridades Regulatoras recomendada por la OPS.**

N°	NIVEL	CARACTERÍSTICAS	PAÍSES
1	I	Dependencias de instituciones de salud que cumplen determinadas funciones de regulación sanitaria de medicamentos.	-----
2	II	Estructuras u organizaciones con mandato de Autoridad Nacional Reguladora que cumplen determinadas funciones de regulación sanitaria recomendadas por la OPS/OMS para garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos.	-----
3	III	Autoridad Nacional Reguladora competente y eficiente que debe perfeccionar el desempeño de determinadas funciones de regulación sanitaria recomendadas por la OPS/OMS para garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos.	CHILE
4	IV	Autoridad Nacional Reguladora competente y eficiente en el desempeño de las funciones de regulación sanitaria recomendadas por la OPS/OMS para garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos. <b>Autoridad de Referencia Regional.</b>	ARGENTINA BRASIL COLOMBIA CUBA MEXICO

Fuente: <sup>(17)</sup>

#### **2.1.2.10.1. Objetivos y alcances de una Autoridad Reguladora Nacional de Referencia Regional**

- a.** Participar en los procesos de aseguramiento de la calidad, inocuidad y eficacia de los productos comprados por la Organización Panamericana de la Salud en nombre de los países.
- b.** Colaborar como referentes en la ejecución y el seguimiento de las recomendaciones aprobadas por la Red PARF.
- c.** Apoyar a la Organización Panamericana de la Salud en las actividades de fortalecimiento de otras autoridades reguladoras nacionales de la Región, a fin de que puedan ser designadas como autoridades reguladoras de referencia regional.
- d.** Intercambiar información pública a través de sus espacios Web y en el marco de las legislaciones nacionales vigentes, sobre los productos aprobados por las autoridades reguladoras de referencia regional que permita a las autoridades con menos capacidades disponer de elementos para la toma de decisiones sobre sus propios productos, considerando que los productos registrados y comercializados en los países que cuenten con autoridades reguladoras de referencia regional cumplirán con las normas de calidad recomendadas por la OMS.
- e.** Establecer mecanismos de común acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud que permitan favorecer los procesos del reconocimiento mutuo de funciones propias de organismos de reglamentación farmacéutica.<sup>(17)</sup>

Entre las Organizaciones No Gubernamentales (ONG) de referencia, tenemos:

#### **2.1.2.11. Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH)**

Es un proyecto que reúne a las Autoridades Reguladoras de medicamentos en Europa, Japón y Estados Unidos, para discutir aspectos técnico-científicos de registro de productos farmacéuticos. El objetivo es reducir o evitar la necesidad de duplicar las pruebas llevadas a cabo durante la etapa de investigación y desarrollo de nuevos

fármacos, recomendación para lograr una mayor armonización en la interpretación y aplicación de las directrices técnicas para obtener los registros.<sup>(18)</sup>

#### **2.1.2.12. Organización Mundial de la Salud (OMS)**

Es el organismo de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) especializado en gestionar políticas de prevención, promoción e intervención en salud a nivel mundial. Inicialmente fue organizada por el Consejo Económico y Social de las Naciones Unidas que impulsó la redacción de los primeros estatutos de la OMS. Los 194 Estados Miembros de la OMS gobiernan la Organización por medio de la Asamblea Mundial de la Salud. La Asamblea está compuesta por representantes de todos los Estados Miembros de la OMS.<sup>(19)</sup>

#### **2.1.2.13. Organización Panamericana de la Salud (OPS)**

La OPS es la organización internacional especializada en salud pública de las Américas. Brinda cooperación técnica en salud a sus países miembros, combate las enfermedades transmisibles y ataca los padecimientos crónicos y sus causas, fortalece los sistemas de salud y da respuesta ante situaciones de emergencia y desastres.

Fomenta la cooperación entre países y trabaja en forma colaborativa con los ministerios de Salud y otras agencias de gobierno, organizaciones de la sociedad civil, agencias internacionales, universidades, organismos de la seguridad social, grupos comunitarios y otros socios.

Los miembros de la organización representan a 44 países y territorios. Bajo su liderazgo, se establecen las prioridades sanitarias de la región para enfrentar juntos problemas comunes que no respetan fronteras y que, en muchos casos, pueden poner en riesgo la sostenibilidad de los sistemas de salud.

La OPS viste dos sombreros institucionales: es la agencia especializada en salud del Sistema Interamericano y sirve como la oficina regional para las Américas de la Organización Mundial de la Salud.

Desde su sede regional en Washington, DC, sus 27 oficinas en países de la región y sus tres centros especializados, impulsa decisiones basadas en evidencia para mejorar la salud y promueve la salud como motor del desarrollo sostenible. La Organización Mundial de la Salud (OMS), publica unas recomendaciones y lista de excipientes incluyendo concentraciones y características que pueden influir en el producto final de la formulación. <sup>(20)</sup>

Dentro de los estudios o documentos relacionados al tema se puede citar:

- Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos y Sistema de Registro Nacional de Productos Farmacéuticos, 5ta revisión, Julio 1998.
- Boletines de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos.
- Además de contar con la norma, se usa como referencia de consulta los lineamientos establecidos en la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH), a través de sus QualityGuidelines (Guías de Calidad), Farmacopea de los Estados Unidos (USP), a través de sus monografías oficiales, Handbook of Excipientes, entre otros.

### **2.1.3. INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE “RAFAEL RANGEL” (INHRR)**

Fue creado por Decreto del Ejecutivo Nacional en fecha 17 de Octubre de 1938 y publicado en la Gaceta Oficial de los Estados Unidos de Venezuela N° 19.700 de fecha 18 de Octubre de 1938, por el Presidente General Eleazar López Contreras, posteriormente por Decreto N° 2104 de fecha 29 de Marzo de 1977, se designa con el nombre de “Rafael Rangel”. Desde su creación fue adscrito al Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, actual Ministerio del Poder Popular para la Salud.

Dentro de las funciones que le fueron atribuidas estaba el constituirse en un organismo de apoyo para los Proyectos del Ministerio de Salud y Desarrollo Social.

En la actualidad el Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” se ha convertido en un Centro de Referencia Sanitaria para la prevención, vigilancia y control de la salud de los venezolanos. <sup>(21)</sup>

#### **2.1.3.1. Misión del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” (INHRR)**

Es un Instituto Autónomo adscrito al Ministerio del Poder Popular para la Salud, de Referencia Nacional para Prevención y Vigilancia Sanitaria a través de los programas de:

- Control sanitario de productos de uso y consumo humano.
- Diagnóstico y Vigilancia Epidemiológica en las áreas de Bacteriología, Virología, Micología.
- Recurso humano especializado, con dominio técnico-científico adquirido, transmitido por generaciones. Procesos y equipos de avanzada tecnología e infraestructura que cumple con las normativas nacionales e internacionales de gestión de calidad, en cumplimiento con las políticas de salud del estado venezolano. <sup>(21)</sup>

#### **2.1.3.2. Visión del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” (INHRR)**

Ser Centro de Referencia Nacional e Internacional Certificado y Acreditado en Control Sanitario, Diagnóstico y Epidemiología, Docencia e Investigación Aplicada y Extensión, para el desarrollo de programas de contraloría, prevención y vigilancia a fin de generar información técnico-científica en áreas de su competencia; en apoyo en la toma de decisiones y formulación de políticas esenciales del Ministerio del Poder Popular para la Salud en defensa de la Salud Pública. <sup>(21)</sup>

#### **2.1.4. Junta Revisora de Producto Farmacéuticos**

Es un cuerpo colegiado, Asesor del Ministerio del Poder Popular para la Salud en los aspectos de la efectiva y constante vigilancia del registro, promoción, prescripción, sustitución, dispensación, expendio, farmacovigilancia y ensayos clínicos de los medicamentos. <sup>(21)</sup>

En 1937, se modifica el Reglamento de la Ley del Ejercicio de la Farmacia y se incluye en su articulado la figura de una Junta Revisora de Especialidades

Farmacéuticas; un organismo autónomo y colegiado que se encargaría de estudiar los expedientes de los productos que se sometían a Registro, emitiendo al efecto un dictamen que sería considerado por el Ministerio, previa a la aprobación final del producto.<sup>(22)</sup>

La Junta en sus primeros años estuvo integrada por funcionarios adscritos al MSAS: el Director de Salubridad Pública, el Jefe del Laboratorio Nacional de Química, el Jefe de la División de Inspección Sanitaria, el Jefe de la División de Inspección de Farmacia y Profesionales Médicas y el Director del Instituto Nacional de Higiene. Sin embargo, en una nueva modificación del Reglamento de la Ley del Ejercicio de la Farmacia, en 1943, se establece que la misma estaría constituida por el Jefe de la División de Inspección de Farmacia y Profesionales Médicas y por dos médicos y dos farmacéuticos (estos cuatro últimos preferiblemente independientes, desde el punto de vista laboral del Ministerio).<sup>(22)</sup>

A partir de esos eventos se produciría un cambio significativo y determinante en la evolución del registro y control de los medicamentos en Venezuela. Con la creación de la Junta se introducía una normativa rígida, moderna y sanitaria fundamentada en criterios éticos, técnicos y científicos que regiría en adelante el proceso, confiriéndole a las decisiones una mayor objetividad y solidez. El carácter colegiado de la Junta impedía que la toma de decisiones quedase a la discrecionalidad de una persona, a la vez que el carácter autónomo permitía a sus miembros total libertad en sus deliberaciones y dictámenes, sin el sesgo de una conducta sujeta a la disciplina jerárquica o laboral.<sup>(22)</sup>

Para el desarrollo de sus actividades, la Junta Revisora contó con el apoyo técnico-científico de los laboratorios de Química Analítica y de Microbiología del Instituto Nacional de Higiene, creado en 1938, a los cuales se sumarían posteriormente el Servicio de Asesoramiento Farmacológico en 1944 y el Laboratorio de Ensayos Biológicos en 1946. Posteriormente se fueron incorporando otras

dependencias, en la medida en que la necesidad de optimización del proceso lo impuso y los avances tecnológicos lo permitieron. <sup>(22)</sup>

En 1947 se promovió la revisión de todos los medicamentos que se comercializaban en el país, resultando ello en la eliminación de una cantidad importante de productos obsoletos, ineficaces, irracionales en su composición y, en general, todos aquellos ventajosamente superados por especialidades nuevas. Dicho proceso sería repetido años más tarde, en 1969. <sup>(22)</sup>

#### **2.1.4.1. Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos (JRPF)**

En 1993, y como resultado de una nueva modificación de la Ley del Ejercicio de la Farmacia, se cambia el nombre de la Junta Revisora de Especialidades Farmacéuticas por el de Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, funcionando como cuerpo colegiado autónomo, conformada por el Presidente del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, dos médicos y dos farmacéuticos. <sup>(4) (22)</sup>

La primera Actuaciones de la Junta Revisora de Especialidades Farmacéuticas fue publicada en la revista del Instituto Nacional de Higiene, vol. XVII, N°3, Julio- Octubre 1984, que contenía un capítulo, en el año de 1985 se publican los capítulos II, III y IV, a mediados del año de 1986 se publican los capítulos V, VI, VII, VIII y finalmente en el año de 1989 se publican los capítulos IX, X y XI.

Para Julio de 1993 se realiza una recopilación y se realiza las Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, conteniendo hasta XXXII capítulos.

Hasta hoy en día se cuenta con las Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos y Sistema de Registro Nacional de Productos Farmacéuticos, 5ta revisión, actualizada en Julio de 1998 conteniendo XIII capítulos. En la actualidad, en nuestro país, contamos con las Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos que es una publicación oficial del Ministerio de Salud y está conformada por 14 capítulos, todo lo que se refiere a excipientes se encuentra en el capítulo XI. <sup>(4)</sup>

La información presentada en esta norma, incluyen los criterios y requisitos necesarios para el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos en el país, por lo que es de suma importancia para el Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” contar con esta norma.

Por lo que es necesario, la actualización de este capítulo proporcionando a los profesionales de la salud los requerimientos fármaco-terapéuticos (límites, usos, propiedades), ajustados a las normativas nacionales al momento de la formulación, manejo, elaboración y su uso.

### **2.1.5. Excipientes**

#### **2.1.5.1. Definición**

Estas sustancias utilizadas para la incorporación del Principio Activo durante el proceso de fabricación son de gran utilidad al momento del desarrollo del producto farmacéutico, de acuerdo a la vía de administración es posible usar distintos excipientes. Adicionalmente se puede observar que un mismo excipiente puede tener más de una función dentro de la formulación según el porcentaje de uso.

A continuación, se presenta varias definiciones:

- “Sustancia o mezcla de sustancias que, en las concentraciones presentes en una forma farmacéutica, no tiene actividad farmacológica y cuya función es asegurar la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración del (los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) (IFA) del medicamento”.<sup>(6)</sup>
- “Sustancia que, en las concentraciones presentes en una forma farmacéutica, notiene actividad farmacológica. Se emplea a fin de dotar a dicha forma farmacéutica de aquellas características que aseguren la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración de uno o más principios activos del medicamento”.<sup>(6)</sup>

- De acuerdo a DIGEMID, “un excipiente es una sustancia por lo común inactiva, que se mezcla con los medicamentos para darles la consistencia, forma, sabor, etc, para facilitar su utilización”.<sup>(7)</sup>

#### **2.1.5.2. CLASIFICACIÓN DE LOS EXCIPIENTES:**

De acuerdo a su uso, se pueden clasificar según:<sup>(23)</sup>

- **Agente Adsorbente:** Se utiliza en formulaciones orales y tópicas como un agente de suspensión y estabilización, ya sea solo o en combinación con otros agentes de suspensión. Ejemplo: Silicato de magnesio y aluminio.
- **Agente Amortiguador (Buffer):** Se utiliza como un ajustador de pH farmacéutica / tampón antiácido y en ungüentos tópicos medicinales, cremas, lociones, y suspensiones, de solución acuosa. Ejemplo: Sales / hidróxidos de calcio.
- **Agente Antioxidante:** Se usa como un antioxidante en formulaciones farmacéuticas acuosas a una concentración de 0,01-0,1% w / v (por ejemplo, el ácido ascórbico) se ha utilizado para ajustar el pH de soluciones para inyección y como un adjunto para líquidos orales. También es ampliamente utilizado en alimentos como un antioxidante. Ejemplo: Ácido Ascórbico.
- **Agente Quelante (Complejante):** Los agentes quelantes son sales de ácido edético y sal de EDTA que se utilizan en formulaciones farmacéuticas, cosméticos, y alimentos como agentes complejantes. Ellos forman complejos estables solubles en agua (quelatos) con alcalinotérreos e iones de metales pesados. La forma en complejo cuenta con algunas de las propiedades de los iones libres, y por esta razón los agentes formadores de complejos se describen a menudo como eliminadores de iones de la solución; Este proceso también se llama secuestrante. La estabilidad del complejo de metal-edetato depende del ión metálico en cuestión y también en el pH. El complejo de calcio es relativamente débil y preferentemente de intercambio de calcio para

los metales pesados, como el hierro, cobre y plomo, con la liberación de iones de calcio. Ejemplo: EDTA.

- **Agente Conservante Antimicrobiano:** Se usa como un conservante antibacteriano o antifúngico en productos farmacéuticos orales y en muchos cosméticos a base de agua. Se utiliza generalmente en combinación con otros ésteres de parabenos. Ejemplo: Propilparabeno de sodio.
- **Agente de Suspensión y/o Viscosante:** Se utiliza para producir geles tixotrópicos adecuados como vehículos de suspensión en formulaciones farmacéuticas y cosméticas. Las concentraciones de menos de 1% de sólidos producen dispersiones de fluidos, mientras que las concentraciones de más de 1,2% de sólidos producen geles tixotrópicos. Cuando se dispersan adecuadamente, que imparte estabilidad de la emulsión, la opacidad, y la suspensión a una variedad de productos, y se utiliza en forma de aerosoles nasales, aerosoles tópicos y lociones, suspensiones orales, emulsiones, cremas y geles. Ejemplo: Carboximetilcelulosa.
- **Agente Solubilizante:** Agente que se añade para promover la solubilidad de un ingrediente activo.
- **Edulcorantes:** sirven para proporcionar sabor dulce a las formas farmacéuticas, otorgándoles sabor más agradable.
- **Saborizantes y Colorantes:** sirven para mejorar las propiedades organolépticas.

### **2.1.5.3. Importancia**

Al momento de la evaluación científica y analítica de los documentos para la aprobación de los productos farmacéuticos, la selección de los excipientes descrita (capítulo XI. De los Excipientes), y la escogencia de la forma farmacéutica a elaborar, suele ser determinada por el IFA (ingrediente farmacéutico activo), ya que ellos son los responsables de la acción terapéutica; sin embargo, son los excipientes que permiten que esto sea posible, debido a que ayudan a que el IFA se formule de manera estable, eficaz y sobre todo, seguras para el paciente.

No todos los excipientes son sustancias inertes; Algunos han demostrado ser potenciales tóxicos. La Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de 1938, la cual fue promulgada después de la tragedia del elixir de sulfanilamida en 1937, en la que un excipiente no probado fue responsable de la muerte de muchos niños que consumieron el producto farmacéutico. La ley obligaba a los fabricantes a realizar ensayos de seguridad de productos farmacéuticos ya presentar nuevas aplicaciones de fármacos (NDA) que demostraran la seguridad antes de la comercialización. Desde entonces, el Organismo ha tenido conocimiento de que ciertos excipientes utilizados en el comercio pueden causar serios efectos tóxicos en los consumidores de medicamentos prescritos y de venta libre (OTC) en los Estados Unidos y otros países.

La primera intoxicación masiva por un excipiente, tuvo lugar en los E.E.U.U. en el año 1937 por el uso de Dietilenglicol con centenares de muertos debido a la ingestión de medicamentos contaminados con este compuesto. En Octubre de 2006, y a pesar del conocimiento y procedimientos difundidos para evitar la contaminación en productos de uso humano, fue la causa de casi un centenar de decesos en Panamá, esta vez como componente de un jarabe para la tos fabricado por el laboratorio de un hospital estatal. En 2009 hubo otro caso de intoxicaciones mortales en niños de Nigeria por formulaciones pediátricas de paracetamol. <sup>(24)</sup>

En el año 1969, en la Ciudad del Cabo, Sudáfrica, siete niños habían ingerido un jarabe para la fiebre que contenía dietilenglicol en lugar de propilenglicol, presentaron todos los síntomas de la intoxicación y de la insuficiencia renal, al final todos murieron. <sup>(3)</sup>

En la ciudad de Bombay, India para el año 1986, murieron por insuficiencia renal, catorce (14) pacientes hospitalizados por diversas enfermedades como glaucoma, cataratas, tumor cerebral, traumatismo de cráneo, accidente cerebrovascular e iridociclitis. A todos se les administró un medicamento que

contenía glicerina para provocar diuresis osmótica. La glicerina del preparado era de bajo costo, pero industrial y contaminada en un 18,5% por dietilenglicol. <sup>(24)</sup>

Entre 1990 y 1992, trescientos treinta y nueve (339) niños en Bangladesh presentaron una insuficiencia renal sin causa aparente, y fueron internados en el Hospital de Niños. Los niños presentaban hepatomegalia, acidosis, edema, más de un 66% de los pequeños tuvieron un desenlace fatal. Como rasgo común, a todos ellos se les había administrado un elixir de paracetamol que contenía dietilenglicol como diluyente antes de ser ingresados en el hospital. <sup>(24)</sup>

Todos estos episodios tienen características comunes: un escenario de falta de regulación y de controles, dando como resultado la muerte de decenas y centenares de personas.

#### **2.1.5.4. Mecanismo de Aprobación de Excipientes**

Se utilizará como organismo de referencia la FDA para el desarrollo de los procedimientos para la aprobación de los excipientes

De acuerdo a lo recomendado por la FDA, "nuevos excipientes" significa cualquier ingrediente inactivo que se añade intencionalmente a productos terapéuticos y de diagnóstico, pero que no están destinados a ejercer efectos terapéuticos en la dosis prevista, aunque puedan actuar para mejorar la entrega del producto y que no estén completamente calificados por los datos de seguridad existentes con respecto al nivel de exposición propuesto actualmente.

Es importante realizar evaluaciones riesgo-beneficio sobre los nuevos excipientes propuestos en los productos farmacéuticos y establecer límites permisibles y seguros para estas sustancias. Para ello se requiere la evaluación de una base de datos de seguridad.

Los Centros reconocen que los datos humanos existentes para algunos excipientes pueden sustituir ciertos datos de seguridad no clínicos y un excipiente con exposición humana previamente documentada bajo circunstancias relevantes para el

uso propuesto puede no requerir evaluación en la batería completa de estudios de toxicología descritos en esta guía.

Así los Centros seguirán considerando factores como el uso en productos previamente aprobados o el estado de GRAS como un aditivo alimentario directo. En algunos casos como la vía de administración similar, nivel de exposición, población de pacientes y duración de la exposición, la experiencia asociada con el uso anterior puede calificar adecuadamente un excipiente.

Sin embargo, puede ser necesario que la base de datos de seguridad asociada con ese excipiente sea llevada a las normas actuales. La información disponible que respalda el uso anterior se considerará a la luz de cualquier nuevo uso propuesto por la división de revisión apropiada. Es importante tener en cuenta que la inclusión de un excipiente en una monografía USP / NF u otro documento no FDA no es una indicación de que la sustancia ha sido revisada por la FDA y se encontró segura para el uso. <sup>(25)</sup> <sup>(26)</sup>

#### **2.1.5.5. Para Productos de Venta Libre (OTC)** <sup>(27)</sup> <sup>(28)</sup> <sup>(29)</sup>

Los productos comercializados bajo monografías de medicamentos OTC, 21 CFR 330.1 (e) requiere: "El producto contiene sólo ingredientes inactivos adecuados que son seguros en las cantidades administradas y no interfieren con la eficacia de la preparación o con ensayos adecuados para determinar si el producto cumple con sus estándares de identidad, eficacia, calidad y pureza. Los aditivos de color sólo pueden utilizarse de conformidad con la sección 721 del acto y el subcapítulo A de este capítulo". Es responsabilidad del fabricante cumplir estos requisitos y disponer de los correspondientes datos de soporte en sus ficheros. Las disposiciones de la sección 330.1 (e) no se aplican a los productos OTC comercializados bajo NDA (Aplicación para Nuevos Medicamentos). Algunos excipientes usados en productos farmacéuticos aprobados para nuevos medicamentos pueden no ser seguros para su uso en productos OTC (por ejemplo, algunos excipientes tóxicos usados en quimioterapéuticos para el cáncer).

#### **2.1.5.6. Productos Genéricos** <sup>(27)</sup> <sup>(28)</sup> <sup>(29)</sup>

Los requisitos para la presentación de información de seguridad sobre los excipientes en NDA para productos genéricos se indican en 21 CFR 314.94 (a) (9). Bajo esta regulación, la vía de administración oral, no hay ningún requisito de que los excipientes en las formulaciones finales sean los mismos que en el medicamento de referencia, aunque la parte interesada debe demostrar que los ingredientes inactivos no afecten la seguridad o eficacia del medicamento propuesto (21 CFR 314.94 (a) (9) (ii)). Sin embargo, recomiendan que el solicitante identifique y caracterice las diferencias en los excipientes y proporcione información que demuestre que las diferencias no afecten la seguridad del medicamento propuesto. Se debe considerar la indicación previa y la población de pacientes para los que se consideró seguro el uso del excipiente, además se debe hacer referencia a la información nueva o adicional para apoyar el nuevo uso.

#### **2.1.5.7. Solicitud de Datos de Seguridad Adicionales** <sup>(27)</sup> <sup>(28)</sup> <sup>(29)</sup>

Se debe solicitar datos adicionales de seguridad si se determina que las condiciones de uso propuestas no están plenamente respaldadas por los datos disponibles. Adicionalmente se debe solicitar un perfil farmacocinético para excipientes que son absorbidos extensamente o biotransformados. Cuando se aplique, también se puede solicitar estudios de interacción fármaco-excipiente.

#### **2.1.5.8. Excepciones** <sup>(27)</sup> <sup>(28)</sup> <sup>(29)</sup>

Cada excipiente es único y pueden existir razones científicamente válidas para modificar y eliminar ciertos estudios preclínicos enumerados. Entre los que podemos señalar:

- Se puede justificar que la evaluación de la inocuidad de los excipientes considerados medicamentos de emergencia, sea resumida (para uso en productos de indicaciones de baja morbilidad) o que se complete después de la aprobación del producto.

- Los excipientes que son polímeros grandes que difieren de los excipientes previamente determinados en peso molecular (longitud de cadena) se pueden determinar adecuadamente de manera resumida (usando menos datos de seguridad), siempre que el nuevo excipiente y el excipiente previamente estudiado sean similares.
- Por tales motivos, la FDA propone y/o recomienda a través de guías estratégicas para apoyar la comercialización de nuevos excipientes, dichas recomendaciones se destinan principalmente a excipientes para los que no se ha documentado una exposición humana previa adecuada.

#### **2.1.5.9. Seguridad Farmacológica**

Se recomiendan que todos los nuevos excipientes potenciales se evalúen adecuadamente para la actividad farmacológica utilizando un conjunto de pruebas estándar. Estas evaluaciones se pueden realizar durante los estudios toxicológicos o como estudios independientes de farmacología de seguridad. Es útil que estos datos se obtengan en un punto inicial durante la evaluación de seguridad de un excipiente, ya que, si se determina que el excipiente es farmacológicamente activo, esta información puede influir en el desarrollo posterior.

#### **2.1.5.10. Excipientes potenciales para uso a corto plazo** <sup>(27) (28) (29)</sup>

Se recomienda que la evaluación de la inocuidad de nuevos excipientes potenciales destinados a ser utilizados en productos que estén limitados por el etiquetado, al uso clínico de 14 días consecutivos o menos, por episodio de tratamiento y que su uso no sea frecuente, incluya al menos lo siguiente:

1. Estudios de toxicología aguda.
2. Se recomienda estudiar la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción del excipiente.

3. Se recomienda evaluar los excipientes en la batería estándar de estudios de toxicología genética.
4. Se recomienda que se realicen estudios de toxicología de dosis repetidas de 1 mes tanto en especies de roedores como en especies no roedoras de mamíferos por la vía de administración destinada al uso clínico. Es importante que los estudios incluyan patología clínica completa, histopatología y análisis toxicocinético.
5. Se recomienda evaluar la toxicidad reproductiva del excipiente incluyendo la evaluación del potencial de afectar la fertilidad o el desarrollo embrionario temprano hasta la implantación.

#### **2.1.5.11. Excipientes potenciales para uso intermedio** <sup>(27) (28) (29)</sup>

Se recomienda que la evaluación de seguridad no clínica de los nuevos excipientes potenciales que estén destinados a ser utilizados en productos farmacéuticos que estén etiquetados para uso clínico de más de 2 semanas pero menos o igual a 3 meses por episodio de tratamiento incluyan al menos lo siguiente:

1. Si se observa toxicidad o actividad biológica significativa en estudios a corto plazo, los estudios toxicológicos de un mes pueden ser útiles para establecer dosis que se utilizarán en estudios de 3 meses.
2. Se recomienda que se realicen estudios toxicológicos de dosis repetidas de 3 meses. Es importante que los estudios incluyan patología clínica completa, histopatología y análisis toxico-cinético.

#### **2.1.5.12. Excipientes potenciales para uso a largo plazo** <sup>(27) (28) (29)</sup>

Se recomienda que la evaluación de seguridad de nuevos excipientes potenciales destinados a ser utilizados en productos farmacéuticos etiquetados para uso clínico de más de 3 meses en un paciente dado (ya sea como un solo episodio de

tratamiento o como resultado de varios cursos de terapia para tratar una enfermedad crónica o recurrente) incluyan al menos lo siguiente:

- 1.** Los estudios toxicológicos de 1 mes y 3 meses no son esenciales, pero pueden proporcionar datos útiles de selección de dosis.
- 2.** Se recomienda que se realice un estudio toxicológico de dosis repetidas de 6 meses por la vía apropiada. Es importante que el estudio incluya patología clínica completa, histopatología y análisis toxico-cinético. Adicionalmente los estudios que incluyan excipientes de baja toxicidad en general usen la dosis límite como la dosis más alta para la prueba.
- 3.** Es importante que se realice un estudio de toxicología crónica por la ruta apropiada. Si la toxicidad y el efecto farmacológico estuvieran ausentes en los estudios sub-crónicos de última generación, un estudio de 6 meses podría ser suficiente. Cuando se detecta toxicidad en estudios de duración más corta, o en roedores, puede ser apropiado un estudio crónico en individuos de 9 a 12 meses.
- 4.** Se puede utilizar uno de los siguientes enfoques para evaluar el potencial carcinogénico:
  - a)** Dos años de bioensayos de carcinogenicidad en dos especies apropiadas por las rutas pertinentes.
  - b)** Un estudio de 2 años de carcinogenicidad.
  - c)** Presentación de la documentación que justifique científicamente que los datos de carcinogenicidad no son necesarios. Por ejemplo, basándose en datos toxicológicos genéticos negativos, exposición sistémica limitada, ausencia de acumulación basada en datos farmacocinéticos no clínicos y clínicos, datos histopatológicos negativos de estudios toxicológicos crónicos realizados a la dosis máxima factible (DMF) (Ausencia de lesiones pre-neoplásicas y otros

efectos toxicológicos) y el conocimiento de otros excipientes de la misma clase, puede ser razonable renunciar a las pruebas de carcinogenicidad. Las decisiones relativas a la adecuación de este enfoque se harían caso por caso, utilizando un enfoque basado en el peso de la evidencia.

#### **2.1.5.13. Términos Condicionantes**

El uso de excipientes que requieren ciertas consideraciones debido a un efecto o actividad en determinadas circunstancias sea sensibilidad, reacciones alérgicas u otras, es de declaración obligatoria en etiquetado y prospecto interno, con el fin de asegurar la administración y uso correcto de la misma; dentro de los términos condicionantes destacaremos los siguientes:

#### **2.1.5.14. Advertencia**

Llamado de atención, generalmente incluido en la rotulación sobre algún riesgo en particular asociado al consumo del medicamento. <sup>(4)</sup>

Escrito, por lo común breve, con que en una obra o en una publicación cualquiera se advierte algo al lector. <sup>(30)</sup>

#### **2.1.5.15. Especificaciones**

Descripción de los requerimientos que deben ser satisfechos por el material de inicio, empaque, productos intermediarios, a granel y terminados. Dichos requerimientos incluyen ciertas propiedades físicas, químicas y de ser posibles biológicas. <sup>(4)</sup>

#### **2.1.5.16. Precaución**

Los vehículos al igual que el resto de los excipientes a pesar de ser sustancias farmacológicamente inactivas pueden producir efectos adversos importantes en determinados grupos de pacientes.

Reserva, cautela para evitar o prevenir los inconvenientes, dificultades o daños que pueden temerse. <sup>(31)</sup>

Información incluida en el rótulo del medicamento, dirigida al personal sanitario y al paciente, sobre los cuidados que se deben tomar para evitar consecuencias indeseables que podrían resultar de su uso. <sup>(4)</sup>

## **2.2. Bases Legales** <sup>(35)</sup>

La base legal de esta investigación se encuentra enmarcada dentro:

- Constitución de la República Bolivariana de Venezuela, 15 de Diciembre de 1999.
- Ley de Medicamentos, Gaceta Oficial N° 37.006 de fecha 3 de Agosto de 2000.
- Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos y Sistema de Registro Nacional de Productos Farmacéuticos, Capítulo XI. De los Excipientes.
- Ley del Sistema Venezolano para la Calidad, Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 37.555, de fecha 23 de octubre de 2002.

## CAPÍTULO III.

### 3. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN:

#### 3.1. Línea de la Investigación:

De acuerdo a las líneas de investigación disponibles para la Especialización en Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, el presente estudio se enmarca en la línea de Investigación relacionada a *“BUENAS PRÁCTICAS REGULATORIAS”*.

#### 3.2. Tipo y Diseño de la Investigación:

El diseño de la investigación es documental o bibliográfico. “El diseño documental o bibliográfico se caracteriza fundamentalmente porque realiza análisis de fuentes secundarias, es decir, material elaborado por otros autores de manera sistemática. Las principales fuentes de información son textos, documentos, tesis, revistas especializadas, entre otros”.<sup>(32)</sup> La investigación se considera documental o bibliográfica, debido a que la información a recolectar es a través de fuentes secundarias. Esta investigación se llevó a cabo mediante la búsqueda y revisión en los centros de documentación, medios electrónicos, el programa computarizado del sistema modelo para el registro de medicamentos asistido por ordenador (SIAMED) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” (INHRR).

El procedimiento que se aplicó para recoger la información es la siguiente:

- Medios electrónicos como la página web de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH), otras Autoridades Regulatorias.

- El programa Sistema Modelo para el Registro de Medicamentos asistido por ordenador (SIAMED) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” (INHRR).
- Información técnico - científica a través de la revisión del Handbook of Pharmaceutical Excipients, Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos (NJRPF), Farmacopea de los Estados Unidos (USP), entre otros.

### **3.3. Nivel de Investigación:** <sup>(32)</sup>

Los estudios descriptivos por lo general fundamentan las investigaciones correlacionales, las cuales a su vez proporcionan información para llevar a cabo estudios explicativos que generan un sentido de entendimiento y son altamente estructurados. Las investigaciones que se están realizando en un campo de conocimiento específico pueden incluir los tipos de estudio en las distintas etapas de su desarrollo.

De acuerdo a la definición anterior, el trabajo se ubicó en el nivel descriptivo, puesto que se procedió a recopilar toda la información relativa a los excipientes utilizados en la elaboración de los medicamentos de forma farmacéutica líquida oral.

### **3.4. Fases de la Investigación:**

La metodología empleada se realizará en cuatro (04) fases:

#### **3.4.1. Primera Fase**

Identificar la lista de excipientes, para las formas farmacéuticas líquidas orales, actualmente utilizados en Venezuela según las Normas y Boletines emitidos por la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos. En esta fase se recopila la información referente a los excipientes aprobados y utilizados en la formulación de los medicamentos registrados en el país.

Una vez recopilada la información señalada en las Normas y Boletines vigentes de la JRPFse procedió a elaborar la lista de excipientes.

Cabe destacar que actualmente la Norma no cuenta estrictamente con un listado, ni clasificación de excipientes utilizados en las distintas formas farmacéuticas, por tal razón fue necesario la elaboración del listado en referencia y complementado con la base de datos contenida en SIAMED.

### **3.4.2. Segunda Fase**

Indicar uso y limitaciones de excipientes, a nivel internacional, para formas farmacéuticas líquidas orales.

Una vez identificada los excipientes utilizados en las formas farmacéuticas líquidas orales se procede a la recopilación y organización de la información para la elaboración de la lista.

### **3.4.3. Tercera Fase**

Comparar las listas obtenidas en las dos primeras fases, con el fin de elaborar una propuesta de excipientes actualizada.

### **3.4.4. Cuarta Fase**

Se procedió a la elaboración de la lista de excipientes comúnmente utilizados en la formulación de medicamentos con las formas farmacéuticas líquidas: elixires, emulsiones, jarabes, suspensiones y soluciones orales, incluyendo los límites y recomendaciones utilizados a nivel internacional.

## **3.5. Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

La recolección de los datos para la elaboración de la lista de excipientes, se realizó a través de la búsqueda de información en las páginas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH), de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), y de la

consulta en la base de datos del Sistema Modelo para el Registro de Medicamentos Asistido por Ordenador (SIAMED), disponible en el Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” (INHRR), además de material documental especializado como el Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th Edition y USP 38 – NF 33, así como información complementaria.

### **3.6. Técnica de análisis e interpretación de datos**

En este punto se describen las distintas operaciones a las que serán sometidos los datos obtenidos.

Se recolectaron los datos necesarios para la elaboración de la lista de excipientes con información que incluye los límites mínimos y máximos aprobados por el despacho, además de las advertencias y precauciones de cada excipiente registrado y aprobado en Venezuela.

El manejo de los datos se hizo mediante una comparación simple de los listados nacionales e internacionales de manera de hacer una lista actualizada con la conjunción de ambas listas de excipientes

### **3.7. Limitaciones**

El presente trabajo de investigación presentó en su desarrollo obstáculos y dificultades, entre los cuales merece destacar la dificultad de acceso a los sitios web de las diferentes Agencias Regulatoras en referencia a lista de excipientes normativos, que obligó a la búsqueda de la data de forma indirecta, a través de consultas a publicaciones específicas de uno u otro producto.

## CAPITULO IV

### 4.1. Resultados

En este capítulo se presentan datos y resultados de cada uno de los objetivos específicos planteados en la planificación de la investigación.

**Objetivo Específico N° 1:** Identificar la lista de excipientes, para las formas farmacéuticas líquidas orales, actualmente utilizados en Venezuela según las Normas y boletines emitidos por la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos.

Para lograr el objetivo específico N° 1 se procedió a realizar el listado que se presenta a continuación (ver cuadro 2), en el cual están reflejados los excipientes para formas farmacéuticas líquidas orales extraídos de las Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos.

**Cuadro 2.** Excipientes para formas farmacéuticas líquidas orales. NJRPF. 1998.

N°	EXCIPIENTE	USO	CONDICIONES	FUENTE
1	ALCANFOR	Correctivo de sabor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se acepta como correctivo de sabor en una dosis total diaria inferior a la dosis terapéutica mínima.</li> </ul>	JRPF, Capítulo XI, Numeral 8
2	ÁCIDO SÓRBICO	Preservativo antimicrobiano	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se acepta por ser sensibilizante.</li> </ul>	JRPF, Capítulo XI, Numeral 4
3	ALCOHOL ETÍLICO	Preservativo Antimicrobiano solvente.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deben declararse cuantitativamente.</li> <li>• Sólo se acepta un contenido de alcohol entre el 4%-20% para elixir.</li> </ul>	a) JRPF, Capítulo VIII, Numeral 1, Literal b.2.5) b) JRPF, Capítulo X, Numeral 5.
4	ALCOHOL METÍLICO	-----	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se acepta por ser tóxico.</li> </ul>	JRPF, Capítulo XI, Numeral 10
5	ASPARTAME	Agente Edulcorante		
6	CICLAMATO	Agente Edulcorante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis máxima diaria: 3500mg para adultos y 1200mg para niños de peso corporal superior a 25 Kg. Para niños menores, se aceptan dosis proporcionalmente más reducidas.</li> <li>• Debe declararse cualitativamente en las etiquetas</li> </ul>	JRPF, Capítulo XI, Numeral 15

			<p>y empaques que lo contenga.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La Ciclohexilamina contenida en el ciclamato, no debe exceder de 25 p.p.m. (partes por millón)</li> </ul>	
7	DIETILENGLICOL		<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se aceptan.</li> </ul>	JRPF, Capítulo XI, Numeral 22
8	ETILENGLICOL		<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se aceptan en preparaciones orales.</li> </ul>	JRPF, Capítulo XI, Numeral 22. Boletín N° 28, Normas Individuales N°6.
9	MENTOL	Saborizante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se acepta como correctivo del sabor en una dosis total diaria, inferior a la dosis terapéutica mínima.</li> </ul>	JRPF, Capítulo XI, Numeral 28
10	OXIDO DE HIERRO	Colorante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se acepta como colorante en productos farmacéuticos.</li> <li>• Su uso no debe exceder la cantidad de 5 mg / día / individuo calculado como hierro elemental.</li> </ul>	JRPF, Capítulo XI, Numeral 29. Boletín 23, Normas Generales, numeral 1.5
11	PROPILENGLICOL	Solvente	<p>Advertencia destinada al gremio médico: El Propilenglicol a dosis altas y por tiempo prolongado tiene efectos depresores del sistema nervioso central y aparato cardiovascular, hemolíticos y efectos irritativos intensos en el sitio</p> <p>Los productos a ser destinados por la vía oral, los cuales contengan derivados del etilenglicol en su</p>	JRPF, Capítulo XI, Numeral 35

			<p>fórmula, se someten al régimen de venta con prescripción facultativa.</p> <p>Declarar en las etiquetas y empaques del producto, el nombre del derivado del etilenglicol utilizado y su concentración.</p> <p>Colocar en el texto de etiquetas y empaques la siguiente advertencia: “Producto de uso delicado el cual solamente debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. No sobrepase la dosis indicada por el médico.</p> <p>Los laboratorios fabricantes de productos farmacéuticos en la fórmula de los cuales se encuentren derivados del etilenglicol deberán comprometerse con el Despacho:</p> <p>a).Comunicar la siguiente advertencia destinada al Gremio Médico: <u>Advertencia</u>: La fórmula de este producto contiene un derivado del etilenglicol. Estas sustancias tienen efectos depresores del sistema nervioso central y aparato cardiovascular y hemolítico. El médico tratante debe valorar cuidadosamente el beneficio resultante del uso de este producto con el riesgo de su aplicación.</p> <p>b).Proceder a investigar el problema de desarrollar un solvente, o un sistema de solvente adecuado. Este solvente debe permitir administrar la droga(s)</p>	
--	--	--	---	--

			<p>activa(s) por vía oral y ser menos tóxico que los derivados del etilenglicol. El laboratorio deberá informar al Despacho sobre los resultados parciales y finales de la investigación.</p> <p>c). Someter a revisión todos los productos los cuales contengan derivados del etilenglicol en su fórmula y esté destinado a ser administrado por la vía oral. La revisión tendrá por objetivo valorar la relación riesgo/beneficio para cada uno de los productos estudiados, así como el solicitar, de los interesados, el envío de trabajos en los cuales se evalué la inocuidad de la administración de los derivados del etilenglicol por vía oral. La evaluación de la inocuidad de los derivados del etilenglicol por vía oral debe contemplar un estudio sobre su acumulación y eliminación en organismos animales de diferentes edades.</p> <p>d). La aceptación de nuevos derivados del etilenglicol como solventes de productos farmacéuticos estará condicionada a una valoración riesgo/beneficio. Los patrocinantes deberán enviar estudios publicados en los cuales se evalué la toxicidad y farmacología de la droga activa del producto en forma individual, y asociada al derivado del etilenglicol propuesto.</p>	
--	--	--	--	--

12	SACARINA	Edulcorante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Debe declararse cuantitativamente en etiquetas y empaques.</li> <li>• Se fija para la sacarina contenida en productos farmacéuticos una dosis máxima diaria de 5 mg/kg de peso.</li> <li>• No se permite ningún tipo de publicidad sobre la sacarina, sus sales y otros edulcorantes artificiales utilizados como excipientes.</li> </ul>	JRPF, Capítulo XI, Numeral 37
13	SACAROSA	Azúcar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deben declararse cuantitativamente, en la fórmula que aparece en etiquetas, empaques y prospectos.</li> </ul>	JRPF, Capítulo XI, Numeral 13
14	SORBITOL	Edulcorante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se acepta como edulcorante.</li> </ul>	JRPF, Capítulo XI, Numeral 38
15	TARTRAZINA	Colorante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Advertencia: "Este producto contiene Tartrazina, colorante que puede ocasionar reacciones alérgicas".</li> </ul>	JRPF, Capítulo XI, Numeral 39

Fuente: Recopilación de datos <sup>(4)</sup>

En el cuadro anterior se puede observar una lista de excipientes para formas farmacéuticas líquidas orales, ya que en las Normas de la Junta Revisora en su capítulo XI, aparecen listados los excipientes por orden alfabético, sin clasificación por forma farmacéutica. Como se puede apreciar existen contemplados en la Norma 15 excipientes para este tipo de formas farmacéuticas, acompañado de sus limitaciones y/o requerimientos permitidos.

**Objetivo Específico N°2:** Indicar uso y limitaciones de excipientes, a nivel internacional, para formas farmacéuticas líquidas orales.

A continuación, se presentan (ver cuadro 3) los excipientes para formas farmacéuticas líquidas orales utilizados en otros países.

**Cuadro 3.** Excipientes para formas farmacéuticas líquidas orales contemplados en normativas de otros países.

N°	EXCIPIENTE	USO	CONDICIONES	FUENTE
1	<b>ACEITE DE ARACHIS (ACEITE DE MANÍ)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vehículo oleoso.</li> <li>• Solvente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Este producto contiene aceite de arachis (aceite de maní). Si es alérgico al maní o a la soya no use este producto medicinal.</li> </ul>	<b>EMA</b>
				<b>AEMPS</b>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se han reportado rash cutáneo, alergias y shock anafiláctico.</li> <li>• Laxante suave a dosis entre 15 - 60 mL por vía oral.</li> </ul>	<b>Handbook Of Pharmaceutical Excipients</b>
2	<b>ACEITE DE RICINO (CASTOR OIL) POLIOXIL Y ACEITE DE CASTOR POLIOXIL HIDROGENADO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vehículo oleoso.</li> <li>• Solvente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede causar malestar estomacal y diarrea</li> </ul>	<b>EMA</b>
				<b>AEMPS</b>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede causar náuseas, vómitos y cólicos.</li> </ul>	<b>Handbook Of Pharmaceutical Excipients</b>
3	ACEITE DE SESAMO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vehículo oleoso.</li> <li>• Solvente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede causar severas reacciones alérgicas.</li> </ul>	EMA
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se han reportado reacciones anafilácticas y alérgicas.</li> </ul>	<b>Handbook Of Pharmaceutical Excipients</b>
4	ACEITE DE SOYA Y ACEITE DE SOYA HIDROGENADO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vehículo oleoso.</li> <li>• Solvente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Este producto contiene aceite de soya.</li> <li>• Si es alérgico al maní o a la soya no use este producto medicinal.</li> </ul>	EMA
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se han reportados reacciones adversas y hipersensibilidad.</li> </ul>	<b>Handbook Of Pharmaceutical Excipients</b>
5	ASPARTAME (E951)	Edulcorante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contiene fuente de Fenilalanina.</li> <li>• Puede ser perjudicial para Personas con fenilcetonuria.</li> </ul>	EMA
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se acepta hasta 40 mg /Kg /día</li> </ul>	AEMPS
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se recomienda la no ingesta por personas con fenilcetonuria.</li> </ul>	OMS
				<b>Handbook Of Pharmaceutical Excipients</b>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>Precauciones: Fenilcetonúricos: Contiene fenilalanina... x mg por dosis</li> </ul>	<b>FDA</b>
<b>6</b>	AMARILLO SUNSET FCF (E110) (AMARILLO N°6)	Azo colorante	<ul style="list-style-type: none"> <li>Puede ocasionar reacciones alérgicas</li> </ul>	<b>EMA</b>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe declarar en los textos de etiqueta</li> </ul>	<b>FDA</b>
<b>7</b>	AMARANTO (E123)	Azo colorante	<ul style="list-style-type: none"> <li>Puede ocasionar reacciones alérgicas</li> </ul>	<b>EMA</b>
				<b>AEMPS</b>
<b>8</b>	AZORUBINA, CARMOISINA (E122)	Azo colorante	<ul style="list-style-type: none"> <li>Puede ocasionar reacciones alérgicas</li> </ul>	<b>EMA</b>
				<b>AEMPS</b>
<b>9</b>	AZÚCAR INVERTIDO (SUCROSA)	Edulcorante	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consulte a su médico antes de tomar este medicamento.</li> <li>Puede ser perjudicial para los dientes.</li> <li><b>5 g:</b> Contiene x g mezcla de fructosa y glucosa por dosis.</li> <li>Debe tenerse en cuenta en pacientes con Diabetes Mellitus.</li> </ul>	<b>EMA</b>
				<b>AEMPS</b>
<b>10</b>	DIETILENGLICOL	-----	<ul style="list-style-type: none"> <li>No se aceptan (tóxico)</li> </ul>	<b>OMS</b>

11	ETANOL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PRESERVATIVO ANTIMICROBIANO</li> <li>• SOLVENTE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>&lt; De 100 mg por dosis:</b> este producto contiene pequeñas cantidades de etanol (alcohol).</li> <li>• <b>100 mg – 3 g por dosis:</b> Este producto contiene... vol % etanol (alcohol). Ejemplo: hasta... mg por dosis, equivalente a ...mL de cerveza, ... mL de vino por dosis.</li> <li>• Perjudicial para aquellos que sufren de alcoholismo.</li> </ul>	EMA
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Debe tomar en cuenta las embarazadas, mujeres en amamantamiento, niños y grupos de pacientes con alto riesgo de enfermedad hepática o epilepsia.</li> <li>• <b>3 g por dosis:</b> Este producto contiene... vol. % etanol (alcohol). Ejemplo: hasta... mg por dosis, equivalente a ...mL de cerveza, ... mL de vino por dosis.</li> <li>• Perjudicial para aquellos que sufren de alcoholismo.</li> <li>• Debe tomar en cuenta las embarazadas, mujeres amamantando, niños y grupos de pacientes con alto riesgo de enfermedad hepática o epilepsia.</li> <li>• La cantidad de alcohol contenido en este producto puede alterar los efectos de otros medicamentos.</li> <li>• La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar su capacidad para conducir o utilizar</li> </ul>	AEMPS

			maquinarias.	
			<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 0,5 % niños menores de 6 años</li> <li>&lt; 5 % niños entre 6 a 12 años</li> <li>&lt; 10 % niños mayores de 12 años</li> </ul>	<b>OMS</b>
			<p><b>Usos (limites):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Como preservativo antimicrobiano: <math>\geq 10\%</math> v / v</li> <li>• Como solvente la concentración en variable.</li> <li>• En USA, la cantidad máxima permitida de alcohol incluidos en los productos medicinales OTC es de 10% v/v para niños mayores de 12 años, 5% v/v para niños de edad comprendida entre 6 a 12 años y 0,5 % v/v para niños menores de 6 años de edad.</li> </ul>	<b>Handbook Of Pharmaceutical Excipients</b>
<b>12</b>	FENILALANINA	-----	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene fenilalanina.</li> </ul>	<b>AEMPS</b>
<b>13</b>	FRUCTOSA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agente Edulcorante</li> <li>• Agente Saborizante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulte a su médico antes de tomar este medicamento.</li> <li>• Puede ser perjudicial para los dientes.</li> <li>• <b>5 g:</b> Contiene x g de fructosa por dosis.</li> <li>• Debe tenerse en cuenta en pacientes con Diabetes Mellitus.</li> </ul>	<b>EMA</b>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Debe declararse en el etiquetado</li> </ul>	<b>FDA CPG Sec.</b>

				400.335 Fructose-Containing Drugs
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.</li> <li>• Puede producir caries en los dientes.</li> <li>• Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar/usar este medicamento.</li> </ul>	AEMPS
14	FORMALDEHIDO	-----	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede causar malestar estomacal y diarrea</li> </ul>	EMA
				AEMPS
15	GLICEROL (E-422)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agente Edulcorante</li> <li>• Incremento de la viscosidad</li> <li>• Preservativo antimicrobiano</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>10 g por dosis máxima posológica.</b></li> <li>• Puede causar dolor de cabeza, malestar estomacal y diarrea.</li> </ul>	EMA
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>10 g / dosis máxima posológica.</b></li> <li>• Este medicamento puede producir dolor de cabeza, molestias de estomago y diarrea porque contiene glicerol.</li> </ul>	AEMPS
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Usos (límites):</b> Preservativo antimicrobiano: &lt; 20% Agente edulcorante: &lt; 20% A medianas dosis puede tener efecto laxante, a dosis altas puede causar dolor de cabeza, sed, nausea y hiperglicemia.</li> </ul>	Handbook Of Pharmaceutical Excipients

16	GLUCOSA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vehículo</li> <li>• Agente edulcorante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulte a su médico antes de tomar este medicamento.</li> <li>• <b>5 g:</b> Contiene x g de glucosa por dosis.</li> <li>• Debe tenerse en cuenta en pacientes con Diabetes Mellitus.</li> </ul>	EMA
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Este medicamento contiene glucosa.</li> <li>• Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.</li> <li>• <b>5g:</b> Los pacientes con Diabetes Mellitus, deben tener en cuenta que este medicamento contiene x g de glucosa por dosis.</li> <li>• Puede producir caries en los dientes.</li> </ul>	AEMPS
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Como vehículo: Límite entre 20% - 60%</li> </ul>	Handbook Of Pharmaceutical Excipients
17	GLUCOSA HIDROGENADA ( MALTITOL LÍQUIDO)	Agente edulcorante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulte a su médico antes de tomar este medicamento.</li> <li>• Puede tener un efecto laxante suave</li> <li>• Valor calórico 2.3 kcal / g de jarabe de glucosa hidrogenado.</li> </ul>	EMA

			> 50 g diarios puede causar diarrea	<b>Handbook Of Pharmaceutical Excipients</b>
18	MANITOL (E421)	Edulcorante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>10 g:</b> Puede tener un efecto laxante suave</li> </ul>	<b>EMA</b>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Una ingesta de 20 g puede tener un efecto laxante.</li> </ul>	<b>FDA</b>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Previene el engrosamiento de las suspensiones acuosas antiácidas de hidróxido de aluminio a una concentración de &lt;7 % p/v.</li> </ul>	<b>Handbook Of Pharmaceutical Excipients</b>
19	MENTOL	Saborizante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Usos (límites):</b> Suspensión: 0,003% Jarabe: 0,005 - 0,015% Spray oral: 0,3 % A pequeñas dosis tiene acción carminativa.</li> </ul>	<b>Handbook Of Pharmaceutical Excipients</b>
20	METILPARABENO	Preservativo Antimicrobiano	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Límites:</b> No debe exceder del 0,1%.</li> </ul>	<b>FDA</b>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Usos (límites):</b> En soluciones y suspensiones: 0,015% – 0,2%.</li> </ul>	<b>Handbook Of Pharmaceutical Excipients</b>
21	NEGRO BRILLANTE BN, NEGRO PN (E151)	Azo colorante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede ocasionar reacciones alérgicas</li> </ul>	<b>EMA</b>

22	PARAHIDROXI BENZOATO Y SUS ESTERES	-----	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede causar reacciones alérgicas</li> </ul>	EMA
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato.</li> </ul>	AEMPS
23	PROPILENGLICOL Y SUS ESTERES	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solvente</li> <li>• Cosolvente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>200 mg / Kg (niños):</b> Puede causar síntomas parecidos al alcohol.</li> <li>• <b>400 mg / Kg (adultos):</b> Puede causar síntomas parecidos al alcohol.</li> </ul>	EMA
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>200 mg / Kg (niños):</b> Puede causar síntomas parecidos al alcohol.</li> <li>• <b>400 mg / Kg (adultos):</b> Puede causar síntomas parecidos al alcohol.</li> <li>• Por lo que puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinarias.</li> </ul>	AEMPS
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Usos (límites):</b> Solvente o cosolvente en las soluciones: 10% - 25%. A altas dosis se han asociados efectos adversos sobre el sistema nervioso central, especialmente en neonatos y niños.</li> </ul>	Handbook Of Pharmaceutical Excipients
24	ROJO PONCEAU 4R, ROJO COCHINEAL A (E124)	Azo colorante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede ocasionar reacciones alérgicas.</li> </ul>	EMA

25	SACARINA	Agente Edulcorante	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe declarar cuali-cuantitativamente en el etiquetado.</li> </ul>	FDA
			<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Usos (limites):</b> 0,02% - 0,5% p/p La OMS recomienda su uso diario, hasta 2,5mg / Kg de peso corporal.</li> </ul>	Handbook Of Pharmaceutical Excipients
26	SACAROSA	Azúcar	<ul style="list-style-type: none"> <li>Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la malabsorcion de la glucosa, insuficiencia de la sacarosa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.</li> <li>Este medicamento contiene glucosa.</li> <li>Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.</li> <li>5 g: Los pacientes con Diabetes Mellitus, deben tener en cuenta que este medicamento contiene x g de glucosa por dosis.</li> <li>Puede producir caries en los dientes.</li> </ul>	AEMPS
27	SORBITOL (E420)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Agente edulcorante</li> <li>Humectante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consulte a su médico antes de tomar este medicamento.</li> <li><b>10 g:</b> Puede producir un efecto laxante suave. Valor calórico 2.6 kcal / g de sorbitol.</li> </ul>	EMA

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Usos (limites):</b> Soluciones: 20% - 35% Suspensiones: 70% Prevención del “caplocking” en jarabes y elixires: 15% - 30%</li> </ul>	<b>Handbook Of Pharmaceutical Excipients</b>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cualitativamente cuando la cantidad en la dosis máxima diaria exceda los 2 g, se incluirá la advertencia: "Este medicamento contiene X g. de sorbitol como excipiente por...(unidad de dosificación)*. Puede causar molestias de estómago y diarrea.</li> <li>• No debe utilizarse en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa."</li> </ul>	<b>AEMPS</b>
<b>28</b>	TARTRAZINA (E102)	Azo Colorante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede ocasionar reacciones alérgicas</li> </ul>	<b>EMA</b>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Advertencia: "Este producto contiene FD&amp;C Amarillo N° 5 (tartrazina) que puede causar reacciones alérgicas (incluyendo asma bronquial) en ciertas personas susceptibles.</li> </ul>	<b>FDA</b>
<b>29</b>	XYLITOL	Agente edulcorante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>10 g:</b> Puede producir un efecto laxante suave.</li> <li>• Valor calórico 2.4 kcal / g de xilitol.</li> </ul>	<b>EMA</b>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se ha demostrado buena tolerancia a una dosis diaria de 0,5g – 1g / Kg peso corporal.</li> <li>• Prevención del “caplocking” en jarabes.</li> </ul>	<b>AEMPS</b>
				<b>Handbook Of Pharmaceutical Excipients</b>

**Fuente:** <sup>(33)</sup> <sup>(34)</sup> Recopilación de datos de las distintas Autoridades Reguladoras: AEMPS, EMA, FDA

De la información recabada a través de las distintas Autoridades Reguladoras como: EMA, FDA, AEMPS, entidades tipo ONG, como la OMS, OPS y el Manual de Excipientes Farmacéuticos, se obtuvo como resultado una mayor cantidad de excipientes utilizados en las formas farmacéuticas líquidas orales, acompañados de ciertas recomendaciones o limitaciones en cuanto a su uso en la formulación. Cabe destacar que muchos de ellos ya se encuentran dentro del listado de excipientes declarados en el Capítulo XI de las Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos ya citado en el Objetivo N° 1, con la diferencia en algunas de las recomendaciones o limitaciones sugeridas.

A nivel internacional se logró detectar el uso de 29 excipientes para formas farmacéuticas líquidas orales, de los cuales 9 son comunes a los utilizados en Venezuela, por ende 20 excipientes no están contemplados en la normativa del país.

**Objetivo N°3:** Elaborar la nueva lista de excipientes para las formas farmacéuticas líquidas orales.

A continuación, se presenta (ver cuadro 4) la propuesta de modificación del Capítulo XI referente a excipientes para formas farmacéuticas líquidas orales.

**Cuadro 4.** Propuesta de actualización del listado de excipientes para formas farmacéuticas líquidas orales.

<b>N°</b>	<b>EXCIPIENTE</b>	<b>USO</b>	<b>CONDICIONES</b>
<b>1</b>	<b>ACEITE DE ARACHIS (ACEITE DE MANÍ)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vehículo oleoso.</li> <li>• Solvente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Este producto contiene aceite de arachis (aceite de maní). Si es alérgico al maní o a la soya no use este producto medicinal.</li> </ul>
<b>2</b>	<b>ACEITE DE RICINO (CASTOR OIL) POLIOXIL Y ACEITE DE CASTOR POLIOXIL HIDROGENADO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vehículo oleoso.</li> <li>• Solvente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede causar nauseas, vómitos y cólicos</li> </ul>
<b>3</b>	<b>ACEITE DE SESAMO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vehículo oleoso.</li> <li>• Solvente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede causar severas reacciones alérgicas</li> </ul>
<b>4</b>	<b>ACEITE DE SOYA Y ACEITE DE SOYA HIDROGENADO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vehículo oleoso.</li> <li>• Solvente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si es alérgico a la soya no use este producto medicinal.</li> </ul>
<b>5</b>	<b>ÁCIDO SÓRBICO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preservativo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se acepta por ser sensibilizante.</li> </ul>

6	<b>ALCANFOR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Correctivo de sabor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se acepta como correctivo de sabor en una dosis total diaria inferior a la dosis terapéutica mínima.</li> </ul>
7	<b>ALCOHOL METÁLICO</b>	-----	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se acepta por ser tóxico.</li> </ul>
8	<b>ASPARTAME (E951)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edulcorante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Precauciones: Fenilcetonúricos: contiene fuente de Fenilalanina.</li> <li>• Puede ser perjudicial para Personas con fenilcetonuria.</li> <li>• Se acepta hasta 40 mg /Kg /día</li> </ul>
9	<b>AMARILLO SUNSET FCF (E110) (AMARILLO N°6)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azo colorante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se debe declarar en los textos de etiqueta.</li> <li>• Puede ocasionar reacciones alérgicas</li> </ul>
10	<b>AMARANTO (E123)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azo colorante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede ocasionar reacciones alérgicas</li> </ul>
11	<b>AZORUBINA, CARMOISINA (E122)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azo colorante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede ocasionar reacciones alérgicas</li> </ul>

12	<b>AZÚCAR INVERTIDO (SUCROSA)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edulcorante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede ser perjudicial para los dientes.</li> <li>• <b>5 g:</b> Contiene x g de mezcla de fructosa y glucosa por dosis.</li> <li>• Debe tenerse en cuenta en pacientes con Diabetes Mellitus.</li> </ul>
13	<b>CICLAMATO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edulcorante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis máxima diaria: 3500 mg para adultos y 1200 mg para niños de peso corporal superior a 25 Kg.</li> <li>• Para niños menores, se aceptan dosis proporcionalmente más reducidas.</li> <li>• Debe declararse cualitativamente en las etiquetas y empaques que lo contenga.</li> <li>• La Ciclohexilamina contenida en el ciclamato, no debe exceder de 25 p.p.m. (partes por millón).</li> </ul>
14	<b>DIETILENGLICOL</b>	-----	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se aceptan (tóxico)</li> </ul>
15	<b>ETANOL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preservativo</li> <li>• Solvente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Debe tomar en cuenta las embarazadas, mujeres amamantando, niños y grupos de pacientes con alto riesgo de enfermedad hepática o epilepsia.</li> <li>• La cantidad de alcohol contenido en este producto puede alterar los efectos de otros medicamentos.</li> <li>• La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar su capacidad para conducir o utilizar maquinarias.</li> <li>• Sólo se acepta un contenido de alcohol entre el 4%-20% para elixir.</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deben declararse cuantitativamente.</li> <li>• Límites:  &lt; 0,5 % niños menores de 6 años  &lt; 5 % niños entre 6 a 12 años  &lt; 10 % niños mayores de 12 años</li> </ul>
<b>16</b>	<b>ETILENGLICOL</b>	-----	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se aceptan en preparaciones orales.</li> </ul>
<b>17</b>	<b>FENILALANINA</b>	-----	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene fenilalanina.</li> </ul>
<b>18</b>	<b>FRUCTOSA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edulcorante</li> <li>• Saborizante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Debe declararse en el etiquetado</li> <li>• Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.</li> <li>• Puede producir caries en los dientes.</li> <li>• Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar/usar este medicamento.</li> <li>• Debe tenerse en cuenta en pacientes con Diabetes Mellitus.</li> </ul>

19	FORMALDEHIDO	-----	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede causar malestar estomacal y diarrea</li> </ul>
20	GLICEROL (E-422)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edulcorante</li> <li>• Incremento de la viscosidad</li> <li>• Preservativo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>10 g / dosis máxima posológica.</b></li> <li>• Este medicamento puede producir dolor de cabeza, molestias de estomago y diarrea porque contiene glicerol.</li> <li>• <b>Límites:</b> Preservativo antimicrobiano: &lt; 20% Agente edulcorante: &lt; 20% A medianas dosis puede tener efecto laxante, a dosis altas puede causar dolor de cabeza, sed, nausea y hiperglicemia.</li> </ul>
21	GLUCOSA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vehículo</li> <li>• Edulcorante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Este medicamento contiene glucosa.</li> <li>• Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.</li> <li>• 5g: Los pacientes con Diabetes Mellitus, deben tener en cuenta que este medicamento contiene x g de glucosa por dosis.</li> <li>• Puede producir caries en los dientes.</li> <li>• Como vehículo para Jarabe: 20% - 60%</li> </ul>
22	GLUCOSA HIDROGENADA ( MALTITOL LÍQUIDO)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edulcorante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulte a su médico antes de tomar este medicamento.</li> <li>• Puede tener un efecto laxante suave.</li> <li>• A concentraciones &gt; 50 g diarios puede causar diarrea.</li> <li>• Valor calórico 2.3 kcal / g de jarabe de glucosa hidrogenado.</li> </ul>

23	MANITOL (E421)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edulcorante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A concentraciones <math>\geq 10</math> g puede tener un efecto laxante suave.</li> <li>• Prevenir el engrosamiento de las suspensiones acuosas antiácidas de hidróxido de aluminio a una concentración de <math>&lt;7</math> % p/v.</li> </ul>
24	MENTOL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Saborizante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se acepta como correctivo del sabor en una dosis total diaria, inferior a la dosis terapéutica mínima.</li> <li>• <b>Usos (límites):</b> Suspensión: 0,003% Jarabe: 0,005 - 0,015% Spray oral: 0,3 % A pequeñas dosis tiene acción carminativa.</li> </ul>
25	METILPARABENO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preservativo</li> </ul>	<p><b>Usos (límites):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En soluciones y suspensiones: 0,015% – 0,2%.</li> </ul>
26	NEGRO BRILLANTE BN, NEGRO PN (E151)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azo colorante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede ocasionar reacciones alérgicas</li> </ul>
27	OXIDO DE HIERRO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colorante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se acepta como colorante en productos farmacéuticos.</li> <li>• Su uso no debe exceder la cantidad de 5 mg / día / individuo calculado como hierro elemental.</li> </ul>
28	PARAHIDROXI BENZOATO Y SUS ESTERES	-----	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene</li> </ul>

29	<p style="text-align: center;"><b>PROPILENGLICOL Y SUS ESTERES</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solvente</li> <li>• Cosolvente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Advertencia destinada al gremio médico: El Propilenglicol a dosis altas y por tiempo prolongado tiene efectos depresores del sistema nervioso central y aparato cardiovascular, hemolíticos y efectos irritativos intensos en el sitio</li> <li>• Los productos a ser destinados por la vía oral, los cuales contengan derivados del etilenglicol en su fórmula, se someten al régimen de venta con prescripción facultativa.</li> <li>• Declarar en las etiquetas y empaques del producto, el nombre del derivado del etilenglicol utilizado y su concentración.</li> <li>• Colocar en el texto de etiquetas y empaques la siguiente advertencia: “Producto de uso delicado el cual solamente debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. No sobrepase la dosis indicada por el médico.</li> <li>• Los laboratorios fabricantes de productos farmacéuticos en la fórmula de los cuales se encuentren derivados del etilenglicol deberán comprometerse con el Despacho: <ul style="list-style-type: none"> <li>a). Comunicar la siguiente advertencia destinada al Gremio Médico: <u>Advertencia:</u> La fórmula de este producto contiene un derivado del etilenglicol. Estas sustancias tienen efectos depresores del sistema nervioso central y aparato cardiovascular y hemolítico. El médico tratante debe valorar cuidadosamente el beneficio resultante del uso de este producto con el riesgo de su aplicación.</li> <li>b). Proceder a investigar el problema de desarrollar un solvente, o un sistema de solvente adecuado. Este solvente debe permitir administrar la droga(s) activa(s) por vía oral y ser menos tóxico que los derivados del</li> </ul> </li> </ul>
----	--	--	--

			<p>etilenglicol. El laboratorio deberá informar al Despacho sobre los resultados parciales y finales de la investigación.</p> <p>c). Someter a revisión todos los productos los cuales contengan derivados del etilenglicol en su fórmula y esté destinado a ser administrado por la vía oral. La revisión tendrá por objetivo valorar la relación riesgo/beneficio para cada uno de los productos estudiados, así como el solicitar, de los interesados, el envío de trabajos en los cuales se evalué la inocuidad de la administración de los derivados del etilenglicol por vía oral. La evaluación de la inocuidad de los derivados del etilenglicol por vía oral debe contemplar un estudio sobre su acumulación y eliminación en organismos animales de diferentes edades.</p> <p>d). La aceptación de nuevos derivados del etilenglicol como solventes de productos farmacéuticos estará condicionada a una valoración riesgo/beneficio. Los patrocinantes deberán enviar estudios publicados en los cuales se evalué la toxicidad y farmacología de la droga activa del producto en forma individual, y asociada al derivado del etilenglicol propuesto.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>200 mg / Kg (niños):</b> Puede causar síntomas parecidos al alcohol.</li> <li>• <b>400 mg / Kg (adultos):</b> Puede causar síntomas parecidos al alcohol. Por lo que puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinarias.</li> <li>• Solvente o cosolvente en las soluciones: 10% - 25%..</li> </ul>
30	<b>ROJO PONCEAU 4R, ROJO COCHINEAL A (E124)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azo colorante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede ocasionar reacciones alérgicas</li> </ul>

31	SACARINA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edulcorante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Debe declararse cuantitativamente en etiquetas y empaques.</li> <li>• Se fija para la sacarina contenida en productos farmacéuticos una dosis máxima diaria de 5 mg/kg de peso.</li> <li>• No se permite ningún tipo de publicidad sobre la sacarina, sus sales y otros edulcorantes artificiales utilizados como excipientes.</li> <li>• <b>Usos (límites):</b> 0,02% - 0,5% p/p. La OMS recomienda su uso diario, hasta 2,5mg / Kg de peso corporal.</li> </ul>
32	SACAROSA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azúcar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deben declararse cuantitativamente, en la fórmula que aparece en etiquetas, empaques y prospectos.</li> </ul>
33	SORBITOL (E420)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edulcorante</li> <li>• Humectante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se acepta como edulcorante.</li> <li>• Consulte a su médico antes de tomar este medicamento.</li> <li>• <b>10 g:</b> Puede producir un efecto laxante suave. Valor calórico 2.6 kcal / g de sorbitol.</li> <li>• <b>Usos (límites):</b> Soluciones: 20% - 35% Suspensiones: 70% Prevención del “caplocking” en jarabes y elixires: 15% - 30%.</li> </ul>
34	TARTRAZINA (E102) (AMARILLO #5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azo Colorante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Advertencia: "Este producto contiene Tartrazina (amarillo N° 5), colorante que puede ocasionar reacciones alérgicas".</li> </ul>

35	XYLITOL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edulcorante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se ha demostrado buena tolerancia a una dosis diaria de 0,5g – 1g / Kg peso corporal.</li> <li>• <b>10 g:</b> Puede producir un efecto laxante suave.</li> <li>• Valor calórico 2.4 kcal / g de xilitol.</li> <li>• Prevención del “caplocking” en jarabes.</li> </ul>
----	---------	---	---

**Fuente:** <sup>(4)</sup> <sup>(33)</sup> <sup>(34)</sup> Recopilación de datos de las distintas Autoridades Regulatoras: AEMPS, EMA, FDA, JRPF

El cuadro anterior permite observar que la lista propuesta de excipientes para formas farmacéuticas líquidas orales, estaría constituida por 35 excipientes, de los cuales 9 excipientes son comunes con ciertas modificaciones y 6 excipientes que se mantienen inalterados según se contempla en las Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos.

## **CAPÍTULO V**

### **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

#### **CONCLUSIONES**

Recabada y analizada la información pertinente a los objetivos perseguidos, y obtenidos los resultados derivados de la investigación, se puede concluir que existe la necesidad de actualizar la norma que rige el uso de excipientes para formas farmacéuticas líquidas orales.

Es de observar que no existe un listado, estructurado como tal, que identifique y clasifique los excipientes, la información se encuentra dispersa y en formato de difícil manejo.

El estudio arroja el uso de al menos 29 excipientes a nivel internacional, obtenidos de la compilación de diferentes autoridades reguladoras, cuando en el país, la norma sólo hace indicación de 15, en base a las listas elaboradas.

#### **RECOMENDACIONES**

En razón de las conclusiones obtenidas, surgen una serie de recomendaciones, comenzando por la oficialización de la actualización de las normas de la Junta Revisora, con base al listado de excipientes para formas farmacéuticas líquidas orales, producto de la investigación realizada.

Por otra parte, se recomienda se elabore un listado con clasificación e identificación de los excipientes para todas las formas farmacéuticas, a manera de tabla, que facilitaría el manejo de la información, en términos de claridad, accesibilidad y rapidez.

Así mismo, es recomendable realizar un estudio para determinar, en el lapso comprendido desde 1998 a la fecha, cuáles de los productos aprobados para su

comercialización, contienen alguno de los excipientes que no aparecen en la normativa actual a efectos del control respectivo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Colombia, Constitución de.** [En línea] 30 de 10 de 1996. [Citado el: 10 de 10 de 2016.] [http://www.col.ops-oms.org/medicamentos/Documentos/dec1945\\_96.htm..](http://www.col.ops-oms.org/medicamentos/Documentos/dec1945_96.htm..)
2. **Chile, Instituto de Salud Pública de.** [ispch.cl](http://www.ispch.cl). [En línea] [Citado el: 10 de 10 de 2016.] [http://www.ispch.cl/anamed/subdeptoregistro/definicion\\_medicamentos..](http://www.ispch.cl/anamed/subdeptoregistro/definicion_medicamentos..)
3. **Vila, Jato.** *Tecnología Farmacéutica Vol. I y II.* Madrid : Síntesis, 1997.
4. **JRPF.** *Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos y Sistema de Registro Nacional de Productos Farmacéuticos.* Caracas : Ministerio de Salud, 07/1998.
5. **WHO.** [En línea] 04 de 2012. [Citado el: 01 de 08 de 2016.] <http://whocc.goeg.at/Literaturliste/Dokumente/MethodologyTemplate/Spanish%20Glossary%20final.pdf..>
6. **Pharmacopeial, The United States.** *USP 38 - NF 33.* Rockville : The United States Pharmacopeial Convention, 01/05/2015.
7. **DIGEMID.** [digemid.minsa.gob.pe](http://www.digemid.minsa.gob.pe). [En línea] [Citado el: 12 de 09 de 2016.] [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/101\\_al\\_105\\_07.pdf..](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/101_al_105_07.pdf..)
8. **Alfonso Genaro, Grafton Chase, Ara Der Marderosian, Glen Hanson, Daniel Hussar.** *Remington, Farmacia, Tomo I.* Buenos Aires : Médica Panamericana, 1998.
9. **Hospitalaria, Sociedad Española de Farmacia.** [sefh.es](http://www.sefh.es). [En línea] 12 de 2014. [Citado el: 19 de 09 de 2016.] <http://www.sefh.es/..>
10. **COFEPRIS.** [cofepris.gob.mx](http://www.cofepris.gob.mx). [En línea] [Citado el: 28 de 10 de 2016.] <http://salud.edomexico.gob.mx/html/article.php?sid=253..>
11. **WHO.** [who.int](http://www.who.int). [En línea] [Citado el: 13 de 11 de 2016.] <http://www.who.int/features/qa/39/es/..>
12. **OPS.** [paho.org](http://www.paho.org). [En línea] [Citado el: 13 de 11 de 2016.] OPS. [paho.org](http://www.paho.org). [En línea] [Citado <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/751/9275323054.pdf?sequence=1..>

13. **FDA.** fda.gov. [En línea] [Citado el: 01 de 12 de 2015.] FDA. FDA. [En línea] [Citado el: 01 de 12 de 2015.] [https://www.fda.gov/..](https://www.fda.gov/)
14. **EMA.** ema.europa.eu. [En línea] [Citado el: 23 de 01 de 2016.] [http://www.ema.europa.eu/ema/..](http://www.ema.europa.eu/ema/)
15. **ANMAT.** anmat.gov.ar. [En línea] [Citado el: 23 de 01 de 2016.] [http://www.anmat.gov.ar/.](http://www.anmat.gov.ar/)
16. **DIGEMID.** DIRECCIÓN GENERAL DE MEDICAMENTOS, INSUMOS Y DROGAS. [En línea] [Citado el: 11 de 10 de 2016.] [http://www.digemid.minsa.gob.pe/..](http://www.digemid.minsa.gob.pe/)
17. **OPS.** paho.org. [En línea] [Citado el: 14 de 05 de 2016.] —. paho.org. [En línea] [http://www2.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1615%3A2009-sistema-evaluacion-autoridades-reguladoras-nacionales-medicamentos&catid=1267%3Aquality-drug-regulation&Itemid=1179&lan.](http://www2.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1615%3A2009-sistema-evaluacion-autoridades-reguladoras-nacionales-medicamentos&catid=1267%3Aquality-drug-regulation&Itemid=1179&lan)
18. **HARMONISATION, INTERNATIONAL CONFERENCE ON.** ich.org. [En línea] [Citado el: 10 de 02 de 2016.] ICH. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. [http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html..](http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html)
19. **SALUD, ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA.** who.int. [En línea] [Citado el: 03 de 08 de 2015.] [http://www.who.int/es/..](http://www.who.int/es/)
20. *Especificaciones para los preparados farmacéuticos, Serie de Informes Técnicos, N° 970. Informe 46. (OMS), ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. GINEBRA : OMS, 2011.*
21. **HIGIENE, INSTITUTO NACIONAL DE.** inhrr.gob.ve. [En línea] [Citado el: 09 de 12 de 2014.] [http://www.inhrr.gob.ve/..](http://www.inhrr.gob.ve/)
22. *REVISTA DEL INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE "RAFAEL RANGEL". RANGEL", INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE "RAFAEL. CARACAS : COMITÉ EDITORIAL DEL INH"RR", 2005, Vol. 36.*
23. **DIGEMID.** digemid.minsa.gob.pe. [En línea] —. 2015. DIGEMID-Diccionario del Catálogo Estándar de Productos Farmacéuticos [http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/UpLoaded/PDF/Catalogacion/DIGEMID/Productos\\_Farmacuticos/Diccionarios/D\\_Tipo\\_Excipientes.pdf..](http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/UpLoaded/PDF/Catalogacion/DIGEMID/Productos_Farmacuticos/Diccionarios/D_Tipo_Excipientes.pdf)

24. **Raquel Herrera Comoglio, Luis Alesso.** *Farmacovigilancia, hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos.* s.l. : Uppsala Monitoring Centre, 2012.
25. **FDA.** fda.gov. [En línea] [Citado el: 21 de 07 de 2016.] —. FDA-GUIDANCE. [En  
línea] <http://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm122886.htm>..
26. **FDA-** fda.gov. [En línea] [Citado el: 21 de 07 de 2016.] <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm079250.pdf>..
27. **REGULATION, CODE FEDERAL.** fda.gov. [En línea] [Citado el: 11 de 12 de 2016.] <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=201.21>..
28. **REGULATION., CODE FEDERAL.** fda.gov. [En línea] [Citado el: 11 de 12 de 2016.] <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=582.3490>..
29. **CFR.** fda.gov. [En línea] [Citado el: 11 de 12 de 2016.] <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?cfrpart=180&showfr=1&subpartnode=21:3.0.1.1.11.2>..
30. **ESPAÑOLA, REAL ACADEMIA.** rae.es. [En línea] [Citado el: 01 de 04 de 2015.] <http://dle.rae.es/?id=0sl9iEl>.
31. **ESPAÑOLA., REAL ACADEMIA.** rae.es. [En línea] [Citado el: 01 de 04 de 2015.] <http://dle.rae.es/?id=Tuj1W1L>.
32. **Hernández, Fernández, Baptista.** [En línea] 2009. [Citado el: 18 de 11 de 2014.] [http://catarina.udlap.mx/u\\_dl\\_a/tales/documentos/lmk/munoz\\_m\\_m/capitulo3.pdf](http://catarina.udlap.mx/u_dl_a/tales/documentos/lmk/munoz_m_m/capitulo3.pdf).
33. *Directrices en el Etiquetado de los excipientes y el prospecto de Medicamentos para uso humano.* **EMA.** 2003, Vol. 3 B.
34. **YMOND C. ROWE, PAUL J. SHESKEY y MARIAN E. QUINN.** *Handbook Of Pharmaceutical Excipients, 6th Edition.* USA : Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009.
35. *Reglamento de la Ley de Ejercicio de la Farmacia.* **Gaceta Oficial N° 4.529 Extraordinario del 10 de febrero de 1993.** CARACAS : Gaceta Oficial, 1993.

**SINTESIS CURRICULAR**  
**Mirta Puente Castro**

**DATOS PERSONALES**

- ◆ Nombre y apellidos: Mirta Puente Castro
- ◆ Cédula de identidad N° 6.855.894
- ◆ Nacionalidad: Venezolana.
- ◆ Estado civil: Casada.
- ◆ Lugar de Nacimiento: Caracas, Venezuela.
- ◆ Fecha de nacimiento: 18 de Agosto de 1965.
- ◆ Dirección de habitación: Av. Teresa de la Parra con calle Rufino Blanco Fombona, Edif. Carmela; Piso 2; Apto. 6; Santa Mónica.
- ◆ Teléfonos: (0212) 661-25-92; celular: 0416-623-00-47
- ◆ Correo electrónicos: mirtapuentec@yahoo.com / mirtapuentec@gmail.com
- ◆ Colegio de Farmacéuticos del Distrito Federal y Estado Miranda N°: 3210
- ◆ Instituto de Previsión Farmacéutica "IN.PRE.FAR". N°: 01110510
- ◆ Ministerio de Salud y Desarrollo Social. N° de registro: 5513

**TÍTULOS OBTENIDOS**

Especialista en Gerencia de Servicios Asistenciales en Salud. Universidad Católica Andrés Bello. (2010).  
Farmacéutico, Mención en Tecnología Cosmética. Universidad Central de Venezuela, Facultad de Farmacia. (1989).

**ESTUDIOS REALIZADOS**

- ◆ **Post grado:** Universidad Católica Andrés Bello. Dirección General de los Estudios de Postgrado. Área de Ciencias Administrativas y de Gestión. (2010).
- ◆ **Universitaria:** Universidad Central de Venezuela, Facultad de Farmacia. (1989).
- ◆ **Secundaria:** Colegio Agustiniiano "Cristo Rey", Santa Mónica, período: 1977-1982.
- ◆ **Primaria:** Colegio Agustiniiano "Cristo Rey", Santa Mónica, período: 1971-1977.

**CURSOS DE MEJORAMIENTO PROFESIONAL**

- ◆ **PROGRAMACIÓN.** Computaciones Gepser C.A. Caracas. Fecha: Del 07/05/88 al 18/03/89. Duración: 172 horas.
- ◆ **REDACCIÓN DE INFORMES TÉCNICOS.** Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, Caracas. Fecha: Del 10 al 26 de junio de 1991. Duración: 30 horas.
- ◆ **"I CURSO INTERNACIONAL EVALUACIÓN INTEGRAL DE LOS PRODUCTOS COSMÉTICOS PARA SU REGISTRO, CONTROL Y MERCADEO"** MODULO: 1 "ASPECTOS FILOSÓFICOS, LEGALES Y ADMINISTRATIVOS DEL REGISTRO Y CONTROL DE COSMÉTICOS". Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas. Fecha: Del 16 de octubre al 20 de octubre de 1995. Duración: 40 horas.
- ◆ **OPERACIÓN DE MICRO AVANZADO.** INCE, San Martín. Fecha: Del 23 de septiembre al 04 de noviembre de 1998. Duración: 60 horas.
- ◆ **SUPERVISIÓN GENERAL,** dictado por la Universidad Bicentenario de Aragua. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Fecha: Del 17 al 19 de noviembre de 1999. Duración: 20 horas.
- ◆ **VIII CURSO INTERNACIONAL ASPECTOS NORMATIVOS Y METODOLÓGICOS DEL REGISTRO Y CONTROL DE MEDICAMENTOS.** MÓDULO IV: EVALUACIÓN DE PRODUCTOS GENÉRICOS. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas. Fecha: octubre de 2000. Duración: 24 horas.
- ◆ **VIII CURSO INTERNACIONAL ASPECTOS NORMATIVOS Y METODOLÓGICOS DEL REGISTRO Y CONTROL DE MEDICAMENTOS.** MÓDULO V: CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS". Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas. Fecha: octubre de 2000. Duración: 16 horas.
- ◆ **VIII CURSO INTERNACIONAL ASPECTOS NORMATIVOS Y METODOLÓGICOS DEL REGISTRO Y CONTROL DE MEDICAMENTOS.** MÓDULO VII: EVALUACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS". Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas. Fecha: octubre de 2000. Duración: 16 horas.
- ◆ **BIODISPONIBILIDAD, BIOEQUIVALENCIA Y DISOLUCIÓN.** MÓDULO I: BASES CONCEPTUALES DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA. Duración: 14 horas teóricas y 06 horas de taller. MÓDULO II: ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA. DISEÑO ESTADÍSTICO Y CONDUCCIÓN EXPERIMENTAL. Duración: 20 horas teóricas y 10 horas de taller. MÓDULO III: ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN. DESARROLLO Y APLICACIONES EN BIOEQUIVALENCIA. Duración: 20 horas teóricas y 06 horas de taller. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas. Fecha: marzo 2001. Duración: 54 horas teóricas y 22 horas de taller.
- ◆ **FARMACOTECNIA HOMEOPÁTICA.** Escuela Médica Homeopática de Venezuela – EMEHOV. Fecha: Del 21 al 24 de junio de 2001. Duración: 20 horas teóricas y 08 horas prácticas.
- ◆ **ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.** Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas. Fecha: julio 2002. Duración: 20 horas.
- ◆ **BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.** Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". Caracas. Fecha: octubre 2003. Duración: 20 horas.

## *Mirta Puente Castro*

### *Farmacéutica. Especialista en Servicios Asistenciales en Salud*

- ◆ **INTEGRADO OFFICE 2000** (Word-Excel-Power Point-Internet). U.C.V. Facultad de Ciencias Económicas y Sociales. Centro de Extensión Profesional. Centro de Computación Académica. Fecha: junio 2004. Duración: 42 horas.
- ◆ **X CURSO INTERNACIONAL DE "ASPECTOS NORMATIVOS Y METODOLÓGICOS DEL REGISTRO Y CONTROL DE MEDICAMENTOS.** Módulo 8. Aspectos Regulatorios de Productos Biológicos. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". Caracas. Fecha: octubre 2004. Duración: 24 horas.
- ◆ **ISO 9000/9001:2000.** Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". Caracas. Fecha: 25 y 27 de octubre 2005. Duración: 04 horas.
- ◆ **LENGUAJE Y ORATORIA (NIVEL I).** Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas. Fecha: 16 de noviembre de 2007. Duración: 16 horas.
- ◆ **LENGUAJE Y ORATORIA (NIVEL II).** Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas. Fecha: 11 y 12 de junio de 2008. Duración: 16 horas.
- ◆ **METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.** Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". Caracas. Fecha: junio 2008. Duración: 33 horas.
- ◆ **XII CURSO INTERNACIONAL "REGISTRO Y CONTROL DE MEDICAMENTOS.** Módulo I. Evaluación de los Aspectos Legales, Éticos e Históricos de los Medicamentos. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". Caracas. Fecha: 22 y 23 de septiembre de 2008. Duración: 17 horas.
- ◆ **XII CURSO INTERNACIONAL "REGISTRO Y CONTROL DE MEDICAMENTOS.** Módulo VI. Aspectos Normativos del Registro y Control de Productos Biológicos. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". Caracas. Fecha: 13 al 15 de octubre de 2008. Duración: 24 horas.
- ◆ **ELABORACIÓN DE INFORMES TÉCNICOS.** Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". Caracas. Fecha: 29 y 30 de octubre de 2009. Duración: 16 horas.
- ◆ **SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD EN EL INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE.** Caracas. Fecha: 15 de noviembre de 2011. Duración: 02 horas.
- ◆ **EVALUACIÓN DE COMPETENCIAS DE LAS AUTORIDADES NACIONALES DE REGULACIÓN DE MEDICAMENTOS.** Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas. Fecha: 08 de octubre de 2013. Duración: 05 horas.
- ◆ **ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS Y COSMÉTICOS.** Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". Caracas. Fecha: 10 de diciembre 2013. Duración: 20 horas.
- ◆ **RESOLUCIÓN DE CONFLICTOS Y TOMA DE DECISIONES.** Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas. Fecha: 26 de septiembre de 2014. Duración: 16 horas.
- ◆ **LIDERAZGO TRANSFORMADOR Y PERSUACIÓN.** Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas. Fecha: 11 de noviembre de 2014. Duración: 16 horas.

### **EVENTOS CIENTÍFICOS**

- ◆ **RECIENTES AVANCES EN COSMIATRÍA;** celebrado durante la XXIV Reunión Anual de la Sociedad Venezolana de Dermatología. Caracas. Fecha: 16 de noviembre de 1988.
- ◆ **Simposio "INTERACCIÓN DROGAS-NUTRIENTES";** celebrado por la Junta Directiva de la Sociedad Médica del Hospital Privado Centro Médico de Caracas. Fecha: 17 de junio de 1989.
- ◆ **Simposio "ACTUALIZACIÓN EN COSMÉTICA";** celebrado por la Sociedad Venezolana de Ciencias Cosméticas. Caracas. Fecha: 08 de julio de 1989.
- ◆ **Simposio "ACTUALIZACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA".** Caracas. Fecha: 19 de octubre de 1989.
- ◆ **Simposio "CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN";** coordinado por el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto, del Hospital Universitario de Caracas. Fecha: 21 de octubre de 1989.
- ◆ **Simposio "ACTUALIZACIÓN EN COSMÉTICA";** celebrado por la Sociedad Venezolana de Ciencias Cosméticas. Caracas. Fecha: 13 y 14 de julio de 1990.
- ◆ **Simposio "AVANCES EN EL TRATAMIENTO ORAL Y TÓPICO DE LAS MICOSIS";** coordinado por "Janssen Research Council". Fecha: 16 de octubre de 1990.
- ◆ **"X CONGRESO LATINOAMERICANO E IBÉRICO DE QUÍMICOS COSMÉTICOS".** Caracas. Fecha: Del 13 al 17 de octubre de 1991.
- ◆ **"I JORNADA DE CALIDAD EN ORGANIZACIONES DE SALUD";** coordinada por el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas. Fecha: Del 20 al 22 de mayo de 1992.
- ◆ **Simposio "ACTUALIZACIÓN EN COSMÉTICA";** celebrado por la Sociedad Venezolana de Ciencias Cosméticas. Caracas. Fecha: 03 y 04 de julio de 1992.
- ◆ **Simposio "MUJER, SALUD Y MEDICAMENTOS";** celebrado por la Sociedad Venezolana de Farmacología. Caracas. Fecha: 24 de octubre de 1992.
- ◆ **Evento "I SEMANA DE LA SALUD FEMENINA";** coordinado por "Laboratorios Wyeth S.A.". Fecha: 19 de febrero de 1994.
- ◆ **"IV JORNADAS NACIONALES DE CIENCIAS COSMÉTICAS. CURSO FORMULACIÓN DE PRODUCTOS COSMÉTICOS";** celebrado por la Sociedad Venezolana de Ciencias Cosméticas. Caracas. Fecha: Del 24 al 26 de febrero de 1994.
- ◆ **Simposio "NUEVOS AVANCES EN TECNOLOGÍA ODONTOLÓGICA";** coordinado por "Colgate-Palmolive". Fecha: 20 de junio de 1994.
- ◆ **"VI CONGRESO NACIONAL DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS UCV. ULA. USM. IX JORNADAS CIENTÍFICAS DE LA FACULTAD DE FARMACIA UCV".** Caracas. Fecha: Del 29 de octubre al 03 de noviembre de 1995.

## *Mirta Puente Castro*

### *Farmacéutica. Especialista en Servicios Asistenciales en Salud*

- ◆ Taller **"BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA EN LA INDUSTRIA COSMÉTICA"**. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas. Fecha: 24 de octubre de 1995.
- ◆ Taller **"NUEVOS ENFOQUES EN COSMÉTICOS"**. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas. Fecha: 02 de noviembre de 1995.
- ◆ Taller **"USO DE VITAMINAS EN LA INDUSTRIA COSMÉTICA"**. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas. Fecha: 03 de noviembre de 1995.
- ◆ Taller **"ALTERNATIVAS TOXICOLÓGICAS EN COSMÉTICOS"**. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas. Fecha: 08 de noviembre de 1995.
- ◆ Taller **"REACCIONES ADVERSAS Y SISTEMA DE INFORMACIÓN Y VIGILANCIA EN COSMÉTICOS"**. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas. Fecha: 09 de noviembre de 1995.
- ◆ Evento **"II SEMANA DE LA SALUD FEMENINA"**; coordinado por Laboratorios Wyeth, S.A. y FUNDESA. Caracas. Fecha: 22 y 23 de marzo de 1996.
- ◆ **"SALUD INTEGRAL AL ALCANCE DE TODOS"**; Facultad de Farmacia de la UCV. Caracas. Fecha: Del 27 de marzo al 24 de abril de 1996.
- ◆ Seminario **"POLÍMEROS Y SUS APLICACIONES EN EL CABELLO, FILTROS SOLARES, SUSTANCIAS ACTIVAS Y VITAMINAS PARA EL CUIDADO DE LA PIEL"**; coordinado por "BASF Venezolana S.A.". Caracas. Fecha: 30 de abril de 1996.
- ◆ **I CURSO DE COSMIATRÍA**; Grupo Picas C.A. Facultad de Farmacia UCV, Caracas. Fecha: 18 de mayo de 1996.
- ◆ Seminario de **"ACTUALIZACIÓN EN COSMÉTICA"**; celebrado por la Sociedad Venezolana de Ciencias Cosméticas. Caracas. Fecha: 15 de junio de 1996.
- ◆ Seminario **"REGISTRO Y CONTROL DE PRODUCTOS NATURALES"**; coordinado por la Sociedad Venezolana de Farmacéuticos Patrocinantes. Caracas. Fecha: 03 de julio de 1996.
- ◆ Conferencia y exposición **"COSMÉTICOS NUEVOS 1997"**. Radisson Centre, Miami, Florida, EE.UU. Fecha: Del 29 al 31 de enero de 1997.
- ◆ **V CURSO INTERNACIONAL ASPECTOS NORMATIVOS Y METODOLÓGICOS DEL REGISTRO Y CONTROL DE MEDICAMENTOS. TALLER 1: RENOVACIÓN DE REGISTRO**. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas. Fecha: 20 de junio de 1997. Duración: 04 horas.
- ◆ **V CURSO INTERNACIONAL ASPECTOS NORMATIVOS Y METODOLÓGICOS DEL REGISTRO Y CONTROL DE MEDICAMENTOS. TALLER 3: ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS**. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas. Fecha: 27 de junio de 1997. Duración: 04 horas.
- ◆ **V CURSO INTERNACIONAL ASPECTOS NORMATIVOS Y METODOLÓGICOS DEL REGISTRO Y CONTROL DE MEDICAMENTOS TALLER 4: ASPECTOS ETICOS, LEGALES Y METODOLÓGICOS DE LA EVALUACIÓN CLÍNICA**. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas. Fecha: 03 de julio de 1997. Duración: 08 horas.
- ◆ Seminario **"REGISTRO Y CONTROL DE PRODUCTOS COSMÉTICOS"**. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, Caracas. Fecha: 31 de julio de 1997. Duración: 04 horas.
- ◆ **"DOLOR Y ANALGÉSICOS OPIACEOS"**. Facultad de Farmacia UCV, Caracas. Fecha: 01 de noviembre de 1997.
- ◆ **"PRIMERAS JORNADAS CIENTÍFICAS DE COSMÉTICA MUNDIAL. PRIMER SEMINARIO DE COSMÉTICA APLICADA"**, celebrado por la Sociedad Venezolana de Ciencias Cosméticas. Caracas. Fecha: Del 30 de marzo al 02 de abril de 1998.
- ◆ Simposio **"LA SALUD Y LOS PRODUCTOS NATURALES"**. Facultad de Farmacia UCV, Caracas. Fecha: 20 de junio de 1998.
- ◆ Seminario **"COLOR'S 2000"**, presentado por SunChemical y Gremacor, C.A. Caracas. Fecha: 04 de noviembre de 1999.
- ◆ **"PNL APLICADA A LA COMUNICACIÓN"**. Novartis de Venezuela. Caracas. Fecha: 09 de agosto de 2001. Duración: 08 horas.
- ◆ **IX CURSO INTERNACIONAL "ASPECTOS NORMATIVOS Y METODOLÓGICOS DEL REGISTRO Y CONTROL DE MEDICAMENTOS". MÓDULO 4: PRODUCTOS NATURALES. ASPECTOS NORMATIVOS E IMPLICACIONES SANITARIAS**. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas. Fecha: 08 de octubre de 2001. Duración: 08 horas.
- ◆ Seminario **"ACTUALIDAD EN COSMÉTICA"**. Facultad de Farmacia UCV, Caracas. Fecha: 31 de octubre de 2001.
- ◆ **I CURSO INTERNACIONAL DE PRODUCTOS NATURALES – PRODUCCIÓN – LEGISLACIÓN Y COMERCIALIZACIÓN. MÓDULO IV: LEGISLACIÓN, COMERCIALIZACIÓN Y VIGILANCIA SANITARIA DE PRODUCTOS NATURALES**. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas. Fecha: 22 de noviembre de 2002. Duración: 08 horas.
- ◆ TALLER **"ESTRATEGIAS DE FACILITACIÓN"**. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas. Fecha: 29 y 30 de junio 2006. Duración: 04 horas.
- ◆ **LA LOPCYMAT EN EL DESARROLLO LABORAL**. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas. Fecha: 10 de marzo de 2008. Duración: 10 horas.
- ◆ Conferencia **"CALIDAD DE SERVICIOS E INDICADORES EN SALUD"**, Universidad Católica Andrés Bello. Caracas, Fecha: 07 de noviembre de 2008.
- ◆ SEMINARIO **"NUEVAS TECNOLOGÍAS Y AVANCES EN MEDICINA"**. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas. Fecha: 21 de octubre de 2013. Duración: 05 horas.

### **EXPERIENCIA PROFESIONAL**

- ◆ **Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Dirección de Drogas y Cosméticos.** Período: Del 28/09/89 al 15/07/2000.
  - **Departamento de Inspección.** Farmacéutico evaluador.
  - **Departamento de Registro y Control de Productos Cosméticos.** Farmacéutico evaluador.
- ◆ **Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”. División de Control de Medicamentos y Cosméticos.** Período: Del 17/07/2000 a la actualidad.
  - **Unidad de Recepción de Muestras de Medicamentos.** Farmacéutico receptor. Período: Del 17/07/2000 al 01/03/2001.
  - **Unidad de Admisión.** Farmacéutico evaluador. Período: Del 01/03/2001 al 01/09/2004.
  - **Departamento de Evaluación Científico-Legal. Unidad de Calidad Farmacéutica.** Farmacéutico evaluador. Período: Del 01/09/2004 al 01/04/05.
  - **INH “RR”. Departamento de Evaluación Científico-Legal. Unidad de Certificación Legal.** Farmacéutico evaluador 01/04/2005 al 06/11/09.
  - **Comisión Técnica Evaluadora. División de Control de Medicamentos y Cosméticos.** Farmacéutico evaluador. Período: Del 09/11/2009 al 21/01/2011.
  - **Departamento de Admisión de Especialidades Farmacéuticas. Jefe del Departamento.** Período: Del 24/01/2011 al 14/10/2014.
  - **Departamento de Calidad Farmacéutica. Jefe del Departamento.** Período: Del 15/10/2014 a la actualidad.

**Funciones**

  - Gerenciar el funcionamiento del Departamento, planificar, organizar, coordinar, asignar, evaluar y controlar las operaciones del mismo.
  - Supervisar y evaluar el desempeño del personal a fin de dotar al Departamento de un equipo profesional que cumpla con cabalidad con las tareas asignadas, mejorar la eficiencia y la eficacia laboral.
  - Elaborar los informes anuales, mensuales y especiales del desempeño del Departamento, para la evaluación permanente de su funcionalidad.
  - Asistir a las reuniones institucionales y/o internacionales a las que sea convocado con el objeto de mantener la coherencia operativa con el resto de la institución.

### **EXPERIENCIA DOCENTE**

- ◆ Clases sobre Aspectos Legales del Registro y Control de Medicamentos en el X, XI y XII Curso Internacional de Registro y Control de Medicamentos”. (Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel). Año 2004 - 2006 – 2008.
- ◆ Clases en el Curso: Registro y Control de Productos Farmacéuticos en Venezuela, Aspectos Legales y Aplicaciones Prácticas. (Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel). Año 2005.
- ◆ Coordinadora Académica en el XII Curso Internacional de Registro y Control de Medicamentos” (Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel). Año 2008.
- ◆ Miembro principal del Jurado Examinador del Postgrado Vigilancia Sanitaria de Medicamentos. (Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel) Año 2014.
- ◆ Coordinadora académica de la asignatura “Registro Sanitario” del Programa de Perfeccionamiento Profesional en Regulación Sanitaria de Medicamentos. (Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel). Año 2015 - a la fecha.
- ◆ Tutora académica Tesis (2) en el Postgrado Vigilancia Sanitaria de Medicamentos. (Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel) Año 2016.
- ◆ Clases sobre Solicitudes de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos en:
  - Diplomado Medicamentos Biotecnológicos (Facultad de Farmacia UCV). Año 2012
  - Diplomado Regulación Sanitaria de Medicamentos (Facultad de Farmacia UCV). Desde el año 2011.
  - Postgrado Vigilancia Sanitaria de Medicamentos. (Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel) Año 2013 a la fecha.
  - Pregrado en la asignatura Gestión Farmacéutica dictada en el 5to año de la carrera de Farmacia. (Facultad de Farmacia de la UCV). Desde año 2012.

### **HABILIDADES Y DESTREZAS**

- ◆ Manejo de personal.
- ◆ Capacidad de adaptación en diferentes ambientes.
- ◆ Manejo de: Word, Excel.
- ◆ Trabajo en equipo e individual.

# David J. Chan Mok



**P.A.S:** V-085382051

**E-mail:** [d\\_javy28@hotmail.com](mailto:d_javy28@hotmail.com), [davebjj28@gmail.com](mailto:davebjj28@gmail.com)

**Teléfonos:** Celular- 918482305

**Dirección:** Calle Juan Enrique Valladares 145, Maranga – San Miguel

**Fecha de Nacimiento:** 30 – 11– 1979.

**Edad:** 38años.

**Edo. Civil:** Casado

## CAPACIDADES DESTREZAS Y HABILIDADES

- ◆ Manejo y utilización de las herramientas de Micro computación Windows 7, 10, Office 2010, 2013 (Word, Power Point, Excel, Acrobat Reader, Internet).
- ◆ Orientado al logro, alto nivel de superación personal y laboral, buenas relaciones interpersonales a diferentes niveles, buena dicción, dispuesto a enfrentar retos e innovar, trabajo en equipo, dinámico, proactivo, analítico, adaptación al medio.
- ◆ Disposición y rápido aprendizaje de nuevas tendencias, sistemas, programas, acatar normas y procedimientos. Trabajo bajo presión con responsabilidad, sentido de equidad, pensamiento empresarial, orientado al cliente y calidad de servicio.
- ◆ Inglés Intermedio

## FORMACIÓN Y CONOCIMIENTOS

### Ciclo Básico

Colegio San Martin-Caracas

### Ciclo Diversificado

Colegio San Martin-Caracas (hasta 4to año). Instituto Libertador-Edo. Sucre (5to año) Bachiller en Ciencias

### Universitario

Universidad Central de Venezuela -**Título Obtenido:** Farmacéutico, **Mención:** Ciencias y Tecnología de los Alimentos (12/2012).

Universidad Alejandro de Humboldt **Diplomado Componente Docente para el Desempeño en la Educación Superior** (culminado en Octubre 2014).

Hospital Universitario de Caracas convenio con Universidad Pedagógica Experimental Libertador. **Diplomado Gerencia de los Servicios en Salud** (culminado en Marzo 2015). **Diplomado en Salud Pública** (culminado en Febrero 2017).

Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel. **Especialización en Vigilancia Sanitaria de los Medicamentos** (culminado 12/2017)

## CURSOS

**Empresa:** Cruz Roja Venezolana

**Cursos:** ● Primeros auxilios (12-2000, 55 hrs.)

**Empresa:** Hospital Universitario de Caracas

**Cursos:** ● Preparación de NPT (11-2005, 30hrs)

**Empresa:** Sensor Medical, C.A

**Cursos:** ● Introducción al sistema centralizado de gases medicinales (09-2009, 32 hrs.)

**Empresa:** Federación Farmacéutica Venezolana

**Cursos:** ● Responsabilidad profesional Farmacéutica y Ley orgánica de drogas. (06-2011, 5hrs)

**Empresa:** Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel

**Cursos:** ● Pasantías Agosto / Octubre 2012 (240 horas)

**Empresa:** Universidad Central de Venezuela

**Cursos:** ● CIDAF (Congreso Internacional de Atención Farmacéutica) Del 05-07-2012 al 08-07-2012

**Empresa:** Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel

**Cursos:** ● Modelos de los Estudios de Estabilidad (Diciembre 2014 - 16 horas).

**Empresa:** Hospital Cardiológico Infantil

**Cursos:** ● Servicios Farmacéuticos (05- 2006, 116 hrs).

**Empresa:** Hospital Universitario de Caracas

**Cursos:** ● Capacitación en mezclas I.V. (05-2008, 20hrs)

**Empresa:** Hospital Cardiológico Infantil

**Cursos:** ● Inglés Nivel Básico.(03-2009, 144hrs)

◆ Inglés Nivel Intermedio (07-2009, 144hrs )

◆ Inglés Nivel Avanzado (04-2010, 96hrs )

**Empresa:** Hospital Universitario de Caracas

**Cursos:** ● Electrocardiograma(08-2011, 10-2011)

**Empresa:** Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel

**Cursos:** ● XXXIV Jornadas Científicas (29-10-2012/02-11-2012)

**Empresa:** Pfizer de Venezuela

**Cursos:** ● Medicamento de Salud Sexual Masculina (23/10/2012)

## EXPERIENCIA LABORAL

<p><b>HOSPITAL DR. MIGUEL PEREZ CARREÑO</b></p> <p><b>Teléfono:</b> 0212- 4078003</p> <p><b>Dirección:</b> La Paz - Caracas</p>	<p><b>Cargo: Farmacéutico I</b> <b>Período:</b> Junio 2012 – Marzo 2018 (Area: Unidad de Mezcla Parenterales)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Preparación y dispensación de mezclas intravenosas</li><li>Preparación y dispensación de nutriciones parenterales.</li><li>Preparación y dispensación de dosis unitarias.</li><li>Presentación de estadísticas de consumo mensual, al evaluador.</li><li>Elaboración de perfiles Farmacoterapéuticos.</li><li>Evaluación de ODIS al personal (Objetivo Desempeño Individual)</li><li>Control de inventario de stock.</li><li>Aplicación de las BPA y BPM en las preparaciones parenterales.</li></ul> <p><b>Nota: TURNO NOCTURNO (7:00 pm – 7:00 am)</b></p>
<p><b>Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel</b></p> <p><b>Teléfono:</b> 0212-219</p> <p><b>Dirección:</b> Av. Los Ilustre, Ciudad Universitaria-UCV</p>	<p><b>Cargo: Farmacéutico II</b> <b>Período:</b> Octubre 2012- Marzo 2018 (Area; División de Registro y Control. Unidad de Calidad Farmacéutica)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Evaluar la calidad de los Productos Farmacéuticos Categoría "A", "B" y "C", sometidos a registro, a través del estudio de la información de los aspectos Legales, Químico-Farmacéuticos contenido en los expedientes.</li><li>Elaborar informes de calidad de los Productos Farmacéuticos sometidos a registro.</li><li>Evaluar comunicaciones en respuesta a oficios emitidos por la División de Control de Medicamentos y Cosméticos.</li><li>Introducir los datos originados de la evaluación de los Productos Farmacéuticos en el S.I.A.M.E.D. y S.I.V.E.R.C.</li><li>Asistir a cursos, congresos, talleres y charlas para mejoramiento y actualización de conocimientos y transmitir los conocimientos adquiridos en breves charlas al resto del personal de la unidad.</li><li>Participar en la elaboración de Normas y Procedimientos.</li></ul>
<p><b>BOTICAS PERÚ (PLAZA UNIÓN)</b></p> <p><b>Dirección:</b> Plaza Unión</p>	<p><b>Cargo: Técnico de Farmacia</b> <b>Período:</b> Diciembre 2017 - actualmente</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Dispensación y venta de medicamentos.</li><li>Recepción de medicamentos y misceláneos.</li><li>Reposición y Control de inventario de stock.</li><li>Transferencia de medicamentos.</li><li>Cumplimiento de las BPA.</li></ul> <p><b>Nota: TURNO TARDE (2:30pm – 10:30 pm)</b></p>
<p><b>HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS</b></p> <p><b>Teléfono:</b> 0212-6067810</p> <p><b>Dirección:</b> Ciudad Universitaria- Caracas</p>	<p><b>Cargo: Farmacéutico I</b> <b>Período:</b> Julio 2005 – Febrero 2012 (Area: Unidad de Mezcla Parenterales y Farmacia Satélite)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Preparación y dispensación de mezclas intravenosas</li><li>Preparación y dispensación de nutriciones parenterales.</li><li>Preparación y dispensación de dosis unitarias.</li><li>Presentar estadísticas de consumomensual, al evaluador.</li><li>Elaboración de perfiles farmacoterapéuticos.</li><li>Aplicación de las BPA y BPM en las preparaciones parenterales.</li><li>Control de inventario de stock.</li></ul> <p><b>Nota: TURNO TARDE (1:00pm – 7:00 pm)</b></p>

## EXPECTATIVAS

- Trabajar en un ambiente dinámico, en una organización de reconocido prestigio donde pueda dar todo mi potencial con calidad y excelencia profesional, crecer y continuar mi desarrollo profesional apoyando el crecimiento de la empresa con la visión de un mejor entorno económico.
- Posibilidad de hacer carrera y ascender.
- Apoyar al crecimiento de la empresa y su gente.

LOS DOCUMENTOS QUE SOPORTAN EL RESUMEN CURRICULAR ESTAN A LA DISPOSICIÓN CUANDO SEAN REQUERIDOS