
RESULTADOS CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS EN EL DEPARTAMENTO DE ANTIOQUIA 2021

SECRETARÍA SECCIONAL DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL DE ANTIOQUIA

Natalia Montoya Palacio
Subsecretaria de Salud Pública

Diana Carolina Salazar Giraldo
Directora Técnica de Salud Ambiental y Factores de Riesgo

GRUPO DE FARMACOVIGILANCIA

Elaborado por:
Alexander Aristizábal Solís
Profesional Universitario
Carolina Pérez Ospina
Profesional Universitaria

Revisado por:
David Arboleda Carvajal
Profesional Especializado Área Salud



SC4887-1

RESULTADOS CONTROL DE CALIDAD 2021 PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA SECRETARÍA SECCIONAL DE SALUD Y PROTECCION SOCIAL DE ANTIOQUIA

1. OBJETIVO

Evaluar el cumplimiento de la normatividad sanitaria vigente, por medio de la verificación de la calidad de los productos farmacéuticos en la etapa de comercialización y por medio de algunos análisis físicos, químicos, microbiológicos y revisión de rotulación a muestras definidas, como parte del proceso de vigilancia y control en el departamento de Antioquia.

2. ALCANCE

El proceso inicia con la selección de los productos a analizar y finaliza con la recepción del certificado de análisis y la publicación del informe final de los resultados del programa, así como la remisión de resultados a otros entes competentes para la gestión de los riesgos sanitarios de los productos.

3. INTRODUCCIÓN

A través del programa Departamental de Farmacovigilancia del proyecto "Fortalecimiento de la vigilancia sanitaria a la comercialización de medicamentos y otros productos farmacéuticos en el Departamento de Antioquia" de la Dirección de Salud Ambiental y Factores de Riesgo de la Subsecretaría de Salud Pública de la Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia, se ha venido realizando análisis de calidad a diferentes productos farmacéuticos que se comercializan y usan en el departamento de Antioquia.

Las alertas sanitarias emitidas por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) asociadas a productos farmacéuticos inseguros para el consumo humano en los mercados nacionales, ha agregado una nueva dimensión a los organismos estatales, en especial los encargados de ejercer vigilancia y control en los territorios, la cual debe ser basada en riesgo según lo descrito por el modelo definido por la Resolución 1229 de 2013 para los productos de uso y consumo humano. Esta circunstancia precisa intensificar las acciones y establecer mecanismos que permitan la articulación y coordinación entre los diferentes controladores y el intercambio de información, que posibilite la toma de decisiones y la generación de acciones.



SC4887-1

A pesar de las acciones que los entes sanitarios como el Invima desarrollan, continúan apareciendo en el mercado productos que no se ajustan a los exigentes requerimientos de calidad que deben permanecer durante la cadena productiva, el transporte, la distribución, el almacenamiento, la comercialización, el uso y el consumo, por lo que el objetivo es evitar que los productos que no cumplen los parámetros o estándares establecidos por los fabricantes y organismos de salud lleguen a ser utilizados por los consumidores, garantizando que solo puedan ser adquiridos productos de calidad por parte de la población antioqueña.

El control de la calidad a los productos farmacéuticos y demás insumos para la salud es fundamental como apoyo a las acciones de vigilancia y control, que buscan proteger la salud de los usuarios, que somos todos. Por medio de la evaluación cualitativa y cuantitativa, las pruebas organolépticas, ensayos fisicoquímicos, control microbiológico y de esterilidad a los productos farmacéuticos, se identifican aquellos que no las cumplen o que se encuentran por fuera de especificaciones al tomar como punto de referencia las farmacopeas oficiales y Normas Técnicas de Análisis acogidas en Colombia mediante la Resolución Invima 2004008172 del 12 de mayo de 2004, así como la normatividad sanitaria definida para los diferentes productos farmacéuticos.

Además, el presente programa da respuesta al propósito de la Política Farmacéutica Nacional CONPES social 155 de 2012, la cual plantea diez estrategias que buscan mejorar el acceso, la oportunidad de dispensación, la calidad de medicamentos y el uso adecuado en función de las necesidades de la población independientemente de su capacidad de pago, en el marco del Sistema General de Seguridad Social en Salud (Ley 9 de 1979 y Ley 715 de 2001).

4. METODOLOGÍA

Se contó con un programa de muestreo, el cual incorpora el concepto de riesgo en la inspección, vigilancia y control y consistió en los siguientes pasos generales:

4.1 Selección de productos a analizar

Se realizó una revisión de los productos farmacéuticos de interés para el programa de calidad del departamento en los siguientes procesos internos:

- Medicamentos de adecuación en centrales de mezclas y farmacias-droguerías.
- Medidas sanitarias aplicadas a los productos farmacéuticos en Antioquia.
- Alertas sanitarias emitidas por Invima.



SC4887-1

4.2 Definición de los análisis a realizar

Resultado de la priorización de productos y del estudio de mercado de pruebas realizadas por los laboratorios que cumplían con estándares de calidad según la Resolución 1619 de 2015 y con certificado de Buenas Prácticas de Laboratorio vigente otorgado por el Invima, se seleccionaron los siguientes ensayos y análisis por producto y cantidades:

PRODUCTO	ENSAYO A REALIZAR	Cantidad muestras por productos a analizar
Cosméticos	Rotulación	30
	Prueba de límite microbiano de aerobios mesófilos, hongos y levaduras	
	Ausencia de microorganismos patógenos (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Escherichia coli</i>)	
Cosméticos (Gel antibacterial y otros)	Cuantificación de etanol	25
	Identificación de metanol	
Preparados magistrales no estériles	Prueba de límite microbiano de aerobios mesófilos, hongos y levaduras	20
	Ausencia de microorganismos patógenos (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Escherichia coli</i>)	
Preparados magistrales estériles	Prueba de límite microbiano de aerobios mesófilos	25
	Ausencia de microorganismos patógenos (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Escherichia coli</i>)	
	Prueba de detección de endotoxinas bacterianas	
Dispositivos médicos esterilizados	Prueba de límite microbiano de aerobios mesófilos	30
	Ausencia de microorganismos patógenos (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Escherichia coli</i>)	
	Prueba de detección de endotoxinas bacterianas	
Fitoterapéuticos	Rotulación	35
	Prueba de límite microbiano de aerobios mesófilos, hongos y levaduras	
	Ausencia de microorganismos patógenos (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Salmonella spp</i> , <i>Escherichia coli</i>)	
Productos con <i>Cannabis</i> medicinal	Identificación de THC	10
	Valoración de THC	
Total muestras analizar		175

4.3 Recolección y entrega de las muestras

Según el listado de productos, se seleccionaron los establecimientos o sujetos de inspección, vigilancia y control sanitario donde es más probable encontrar un inventario amplio de estos. Se priorizaron los puntos de recolección en sujetos de inspección, vigilancia y control sanitario, ubicados en el Valle de Aburrá y municipios categorías 4,5 y 6.

La toma de las muestras fue realizada por los técnicos área de la salud adscritos a la Dirección de Salud Ambiental y Factores de Riesgo de la Subsecretaría de Salud Pública de la Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia. El proceso de muestreo se realizó sin tener en cuenta consideraciones estadísticas (muestreo no probabilístico, no representativo), ya que se disponía únicamente de muestras obtenidas de los inventarios en los establecimientos donde se efectuó la toma de muestra. Se tuvieron en cuenta las condiciones de almacenamiento durante la toma de la muestra y el transporte, en especial, para aquellos productos de cadena de frío.

Se realizó registro por duplicado en acta dejando copia en el establecimiento y realizando la entrega en el laboratorio encargado de realizar las pruebas analíticas. El transporte de las muestras se realizó en un vehículo oficial o contratado por la Secretaría.

4.4 Recepción de certificados de análisis

El laboratorio contratado para realizar los análisis de calidad, luego de procesar las muestras según la normatividad sanitaria vigente (Normas Técnicas de Calidad-Guía Técnica de Análisis de Medicamentos y Farmacopeas oficiales aceptadas en Colombia), emitió un Certificado de análisis con resultado y concepto técnico. La información fue recibida en la Secretaría e ingresada a una base de datos la cual constó de las siguientes variables:

- Datos del producto muestreado: como número de muestra, acta toma de muestra, nombre, fabricante, lote, fecha de vencimiento, registro sanitario, cantidad muestreada.
- Datos del establecimiento donde se tomó la muestra: como nombre, municipio, tipo de establecimiento, condiciones ambientales (temperatura en °C), fechas de toma de muestra y entrega al laboratorio.
- Datos de los análisis realizados por productos, métodos utilizados y resultados obtenidos.



SC4887-1

4.5 Verificación y análisis de resultados

Los resultados de análisis fueron revisados y verificados con respecto a:

- Datos del producto muestreado como número de muestra, nombre, fabricante, lote, fecha de vencimiento, registro sanitario.
- Verificación de los análisis realizados por productos, métodos utilizados y detección de errores.
- Interpretación de los resultados analíticos obtenidos y las especificaciones técnicas de calidad del ensayo realizado.

Se generó un informe anual del programa de control de calidad el cual contiene los resultados obtenidos. Así mismo se remitieron los certificados de análisis de calidad al Invima.



SC4887-1

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se tomaron 175 muestras entre los meses de agosto y diciembre de 2021, las cuales fueron recolectadas en 35 municipios de las nueve subregiones del departamento. En ninguno de los municipios se tomó más de 10 muestras con excepción de Bello y Medellín, con 12 y 77 muestras respectivamente. La distribución de muestras recolectadas por municipio se indica en el gráfico 1.

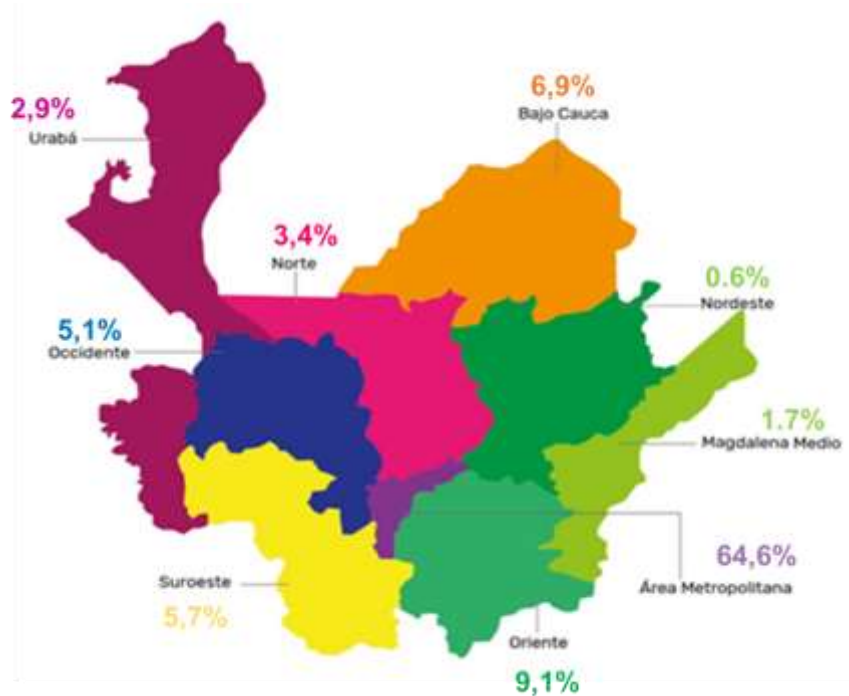
Gráfico 1. Número de muestras recolectadas en los municipios.



Fuente: Archivos del Programa de Control de Calidad año 2021. Dirección Salud Ambiental y Factores de Riesgo – Subsecretaría Salud Pública -Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia.

En el gráfico 2 se puede observar el porcentaje de muestras tomadas por subregión del departamento de Antioquia, donde el 64,6% de las muestras fueron tomadas en municipios del Valle de Aburrá.

Gráfico 2. % de muestras por subregión



Fuente: Archivos del Programa de Control de Calidad año 2021. Dirección Salud Ambiental y Factores de Riesgo – Subsecretaría Salud Pública -Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia.

En la tabla 1 se indica la cantidad de muestras tomadas por tipo de producto y el porcentaje que representa dentro del total de muestras.

Tabla 1. Muestras por tipo de producto

Tipo producto	Número de muestras	%
Cosméticos	30	17,1
Cosméticos (Gel antibacterial)	25	14,3
Preparados magistrales no estériles	20	11,4
Preparados magistrales estériles	25	14,3
Dispositivos médicos esterilizados	30	17,1
Fitoterapéuticos	35	20,0
Productos con <i>Cannabis</i> medicinal	10	5,7
Total	175	100

Fuente: Archivos del Programa de Control de Calidad año 2021. Dirección Salud Ambiental y Factores de Riesgo – Subsecretaría Salud Pública -Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia.

Las 175 muestras fueron tomadas en 122 sujetos de inspección, vigilancia y control sanitario (ver tabla 2), entre los que se encuentran los establecimientos farmacéuticos minoristas como droguerías, farmacias-droguerías, comercializadores de dispositivos médicos y tiendas naturistas.

Tabla 2. Sujetos de inspección, vigilancia y control sanitario donde se tomaron muestras de productos.

Sujeto sanitario	No. Sujetos visitados	Número muestras tomadas	% muestras
Depósitos distribuidores mayoristas	3	7	4,0
Droguerías	61	78	44,6
Farmacias-droguerías	10	20	11,4
Comercializadores de dispositivos médicos	1	4	2,3
Tienda naturista	6	9	5,1
Centrales de mezclas de medicamentos	19	25	14,3
IPS	22	32	18,3
Total	122	175	100

Fuente: Archivos del Programa de Control de Calidad año 2021. Dirección Salud Ambiental y Factores de Riesgo – Subsecretaría Salud Pública -Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia.

1. Requisitos de rotulado

La revisión de los requisitos de rotulado permite determinar el cumplimiento de la información obligatoria que debe contener la etiqueta de los productos comercializados según la normatividad sanitaria vigente. De acuerdo con el Decreto 2266 de 2004 del entonces Ministerio de Salud, aplicable a los productos fitoterapéuticos y la Decisión 516 de 2002 de la Comunidad Andina el cual aplica para productos cosméticos, el cumplimiento de la información mínima como el nombre o razón social del fabricante o del responsable de la comercialización, nombre del país de origen, el contenido nominal en peso o en volumen, las precauciones particulares de empleo, restricciones o condiciones de uso, el número de lote o la referencia que permita la identificación de la fabricación, el registro sanitario de autorización entre otros, es la información específica que debe estar presente en el envase o en el empaque de dichos productos y deben cumplir con caracteres indelebles, fácilmente legibles y visibles entre otros aspectos.

La evaluación de los requisitos de rotulado se les realizó a 65 productos entre cosméticos y fitoterapéuticos (ver gráfico 3).

Gráfico 3. Análisis de Rotulación por producto.



Fuente: Archivos del Programa de Control de Calidad año 2021. Dirección Salud Ambiental y Factores de Riesgo – Subsecretaría Salud Pública -Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia.

En el gráfico 3 se observa que el 8,6% de los 35 productos fitoterapéuticos a los que se les realizó revisión de rotulado presentaron resultado “No Conforme”, incumplimientos que hacen referencia a la falta de leyendas obligatorias y la no descripción de la forma farmacéutica. Las muestras fueron tomadas en los municipios de Nechí, Medellín y San Juan de Urabá.

El 26,6% de los 30 productos cosméticos a los que se les realizó revisión de rotulado presentaron resultado “No Conforme”. Dichos incumplimientos están relacionados con información faltante en el envase, como el nombre del país de origen del cosmético, el número de notificación sanitaria obligatoria, la lista de ingredientes precedida por la palabra "ingredientes" y las precauciones particulares del empleo. Dichas muestras fueron tomadas en los municipios de Arboletes, Bello, Dabeiba, Medellín y Vegachí.

Del total de productos a los que se les realizó la revisión de los requisitos de rotulado, el 16,9% presentaron resultado “No Conforme”. En el gráfico 4 se puede observar la subregión donde fue tomada la muestra que presenta resultado “No Conforme”.

Gráfico 4. Subregión donde fue tomada la muestra que presenta resultado de rotulado "No Conforme".



Fuente: Archivos del Programa de Control de Calidad año 2021. Dirección Salud Ambiental y Factores de Riesgo – Subsecretaría Salud Pública -Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia.

2. Ensayos Físicoquímicos

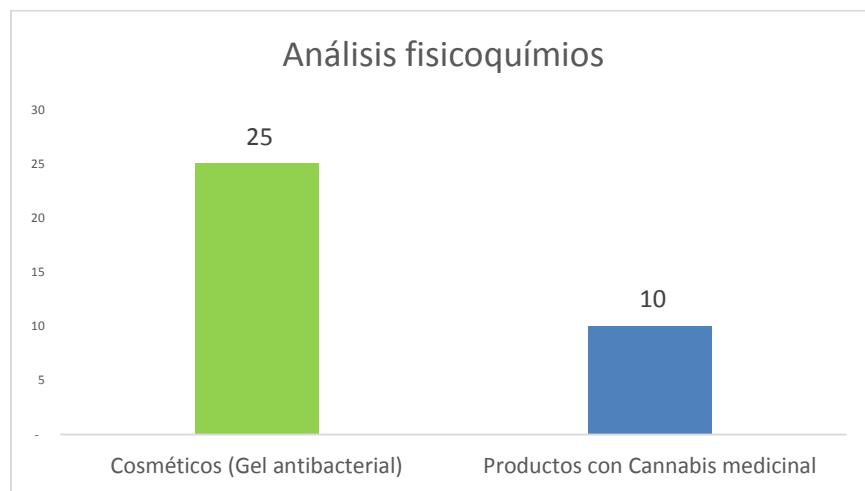
Los análisis físicoquímicos a productos farmacéuticos son parte del control de calidad y tienen como objetivo la verificación y la conformidad de los productos frente a las especificaciones establecidas por el fabricante o por la normatividad sanitaria. Se realizó análisis de calidad a 25 cosméticos clasificados como geles antibacteriales que son preparados a base de alcohol para la higiene de las manos, donde se realizó ensayo de identificación de metanol y cuantificación de etanol como sustancia desinfectante. Así mismo se realizó análisis de calidad a 10 preparados considerados productos no fiscalizados¹ que contienen *cannabis* y los cuales fueron sometidos a análisis de identificación y valoración de Tetrahidrocannabinol THC (ver gráfico 5).

En Colombia los ingredientes que pueden incorporarse a los cosméticos y sus correspondientes restricciones o condiciones de uso se encuentran aprobadas en la Decisión 833 de 2018 "Armonización de Legislaciones en materia de Productos Cosméticos" de la Comunidad Andina, así como el Decreto 219 de 1998 del Ministerio de Salud de Colombia. Es así que están autorizados los ingredientes de^{2,3}:

- Las listas y disposiciones emitidas por la Food & Drug Administration de los Estados Unidos de Norte América (FDA) que le sean aplicables;
- Los listados de ingredientes cosméticos de The Personal Care Products Council;
- Las Directivas o Reglamentos de la Unión Europea que se pronuncien sobre ingredientes cosméticos; y
- Los listados de ingredientes cosméticos de Cosmetics Europe – The Personal Care Association.

En el caso en que un ingrediente esté permitido en un listado de referencia y prohibido en otro, el Invima acepta el uso del ingrediente en el producto cosmético.

Gráfico 5. Análisis fisicoquímicos a productos



Fuente: Archivos del Programa de Control de Calidad año 2021. Dirección Salud Ambiental y Factores de Riesgo – Subsecretaría Salud Pública -Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia.

Si bien el alcohol en soluciones y geles es utilizado para la desinfección de la piel, su uso no sustituye un adecuado lavado de manos, con suficiente agua y jabón, que es la técnica de higiene de preferencia para la prevención de infecciones, y que es obligatoria en casos donde se evidencie suciedad visible en las manos.⁴

Como resultados de importancia se tiene que en ninguno de los preparados a base de alcohol para la higiene de las manos se les identificó metanol como sustancia prohibida según las Directivas de la Unión Europea (CosIng)⁵.

Con relación a la cuantificación de etanol como sustancia desinfectante, la misma Decisión 833 de 2018 "Armonización de Legislaciones en materia de Productos Cosméticos" de la Comunidad Andina describe que los geles antibacteriales deben contener una concentración menor del 70% de alcohol². Se presentaron los siguientes resultados (Ver gráfico 6).

Gráfico 6. Resultados de los análisis de preparados a base de alcohol para la higiene de las manos



Fuente: Archivos del Programa de Control de Calidad año 2021. Dirección Salud Ambiental y Factores de Riesgo – Subsecretaría Salud Pública -Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia.

En el gráfico se observa que, de las 25 muestras analizadas, se cuantificó etanol en un rango entre el 19% y 80%, con 21 muestras que presentaron resultado de concentración de alcohol menor del 70% y únicamente 4 muestras con un resultado superior al 70% de alcohol.

Según los lineamientos para la elaboración de soluciones de alcohol para la desinfección de las manos en el marco de la emergencia sanitaria por COVID-19 código GMTG14 versión 01 del Ministerio de Salud y Protección Social, se recomendó a los establecimientos dedicados a la manufactura de productos cosméticos, la preparación de geles y soluciones de alcohol con etanol al 80%⁶ como características del producto final, encontrando un único producto cosmético en los resultados de los análisis realizados.

La Resolución 777 de 2021 del Ministerio de Salud y Protección Social adopta el protocolo de Bioseguridad en la emergencia sanitaria por COVID-19, donde se recomienda el uso de alcohol glicerinado para la higiene de manos, con un mínimo del 60% y un máximo del 95% de alcohol⁷. Dicha norma está alineada con criterios internacionales como el del Centro para Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos de América el cual recomienda a los consumidores usar un desinfectante de manos a base de alcohol que contenga al menos un 60% de alcohol (etanol)⁸. De los productos analizados, 9 muestras presentaron resultados con etanol por debajo del 60%, y las restantes muestras presentan cuantificación de etanol entre el 60% al 80%.

La desinfección con productos a base de alcohol es un medio para desactivar de manera rápida y eficaz una gran variedad de microorganismos potencialmente nocivos y

presentes en las manos, estando esta recomendación basada en la siguiente evidencia que a continuación se describe:

- Posee actividad antimicrobiana, rápida y amplia (especialmente frente a bacterias, pero también frente a algunos hongos y virus como el COVID-19), con un riesgo mínimo de generar resistencia a los agentes antimicrobianos.
- Es apropiado en lugares apartados o con recursos limitados, para lavado e higiene de las manos.
- Fomenta una mayor frecuencia en la higiene de las manos, por ser de fácil uso, rápido y conveniente.
- Es más seguro y eficaz que otros productos desinfectantes.
- En vista de la evidencia disponible respecto a su eficacia, tolerabilidad y relación efectividad/costo, la OMS recomienda utilizar un producto con base en alcohol para la antisepsia habitual de las manos en la mayoría de las situaciones clínicas. Como consecuencia de la introducción de la enfermedad COVID-19 en Colombia, la demanda de geles y soluciones desinfectantes de alcohol se ha incrementado de forma importante en el mercado ⁴, lo cual ha llevado a realizar el análisis de calidad para muestrear y cuantificar el alcohol en dichos preparados a base de alcohol para la higiene de las manos.

Con relación a los análisis de calidad para identificación y cuantificación de tetrahidrocannabinol THC, la Resolución 315 de 2020 define que los productos que contienen cantidades iguales o superiores a 2 mg de tetrahidrocannabinol THC son considerados medicamentos de control especial, mientras que los productos que contienen menos de 2 mg de tetrahidrocannabinol THC son considerados productos no fiscalizados.¹ Fueron sometidos a análisis de identificación y valoración de tetrahidrocannabinol THC 10 muestras, 8 eran productos cosméticos y 2 de ellos eran preparados magistrales homeopáticos.

Desde el año 2017, los cosméticos en Colombia se les permite contener ingredientes de la familia de las cannabinaceas, según ingredientes permitidos en los listados de las Directivas de la Unión Europea Cosing permitidos en la Decisión 833 de 2018 "Armonización de Legislaciones en materia de Productos Cosméticos" de la Comunidad Andina, así como el decreto 219 de 1998. Así mismo, estos productos cosméticos que contienen *cannabis*, deben dar cumplimiento a los descrito en el decreto 613 de 2017⁹ y resolución 315 de 2020¹ la cuales limitan y restringen el uso de las materias primas que contienen *cannabis*, así como la clasificación de los productos que la contienen. Como resultado de los análisis de calidad de dichos cosméticos, en ninguno de ellos se identificó y se valoró tetrahidrocannabinol THC.

Con relación a los preparados magistrales homeopáticos, ambos fueron gotas sublinguales los cuales se tomaron en una droguería y una tienda naturista ubicadas en Frontino e Ituango respectivamente, presentaron resultado de no identificación y

cuantificación de tetrahidrocannabinol THC, sin embargo, es importante dar a conocer que estos dos productos incumplen con la normatividad sanitaria vigente para ser considerados preparados magistrales homeopáticos.

En conclusión, ninguna de las muestras a las que se les realizó ensayos de identificación y cuantificación de tetrahidrocannabinol THC presentaron resultado o medición de contenido de THC, por lo que son considerados productos terminados provenientes de derivados no psicoactivos de *cannabis* aplicable a los productos cosméticos. Con relación a los productos magistrales homeopáticos, la norma prohíbe el uso de cepas homeopáticas o tinturas madre provenientes del *cannabis* para la preparación de medicamentos homeopáticos oficinales⁹ de que trata el Decreto 1737 de 2005.

3. Ensayos Microbiológicos

La microbiología tiene un gran campo de aplicación a nivel mundial, uno de sus pilares es la industria farmacéutica donde el aporte es de alto impacto en el control del proceso de fabricación de los productos, desde las materias primas hasta el producto terminado, el monitoreo ambiental, la sanitización y limpieza de áreas y equipos, incluidas la evaluación de los desinfectantes entre muchos más aspectos¹⁰.

Para la verificación de calidad de los productos en la etapa de comercialización, se realizaron ensayos microbiológicos y biológicos a 140 muestras de las cuales 25 análisis de calidad se realizaron a preparados magistrales estériles como nutriciones parenterales y medicamentos; así mismo se realizaron 30 análisis a dispositivos médicos esterilizados. Dichos análisis tienen como objetivo verificar la ausencia de contaminación por microorganismos en productos estériles. Los restantes 85 análisis de calidad fueron realizados a productos farmacéuticos no estériles, entre los que se encuentran magistrales no estériles, cosméticos y fitoterapéuticos. Ver gráfico 5.

Los análisis corresponden a recuentos totales de aerobios viables, hongos y levaduras y la detección de microorganismos patógenos como *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Salmonella spp.* Para el recuento totales de aerobios viables, hongos y levaduras, la normatividad establece unos límites óptimos (especificaciones) permitiendo unos rangos o tolerancias dentro de los cuales deben mantenerse los recuentos de los microorganismos dependiendo de la naturaleza del producto. Teniendo en cuenta que la no satisfacción de un límite óptimo puede derivar en un riesgo crítico de contaminación, lo ideal es que los resultados de los análisis no superen dichos límites permitidos. Por el contrario, para microorganismos patógenos, lo ideal en el ensayo o prueba es la ausencia total del patógeno.

Los resultados de los análisis de calidad aplicados son alentadores, ya que los preparados magistrales estériles, dispositivos médicos esterilizados, preparados magistrales no estériles y los productos cosméticos presentaron resultados “Conforme”

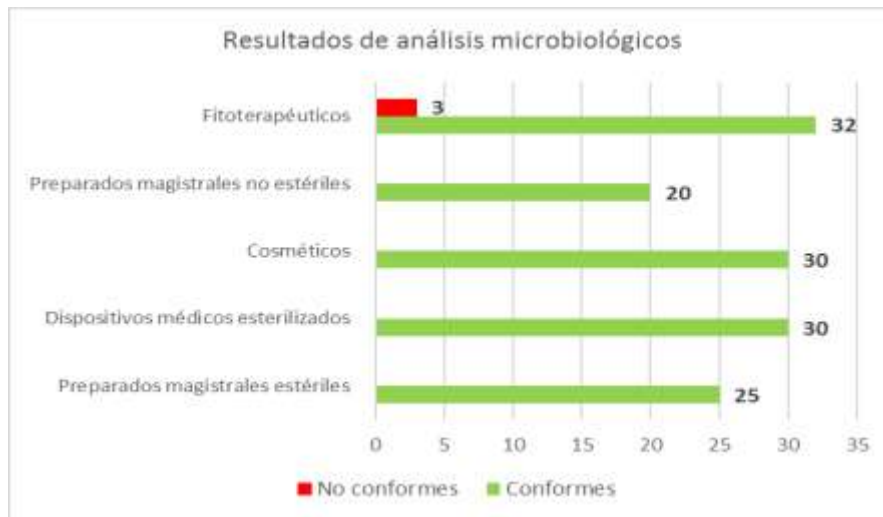


SC4887-1

para los ensayos realizados, es decir que no se presentó contaminación microbiológica. Sin embargo, se presentó contaminación microbiológica en 3 de los 35 fitoterapéuticos analizados (Ver gráfica 5).

Las muestras sometidas a ensayos de detección de microorganismos patógenos como *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Salmonella spp* no confirmó la presencia de los mismos.

Gráfico 5. Resultados de análisis microbiológicos y biológicos por tipo de producto.



Fuente: Archivos del Programa de Control de Calidad año 2021. Dirección Salud Ambiental y Factores de Riesgo – Subsecretaría Salud Pública -Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia.

El incumplimiento o no conformidad microbiológica identificada en 3 productos fitoterapéuticos, se presentó en dos preparaciones farmacéuticas con base en plantas medicinales, una de ellas solución oral y la otra suspensión oral y un tercer producto el cual es clasificado como un fitoterapéutico tradicional jarabe. Todas las muestras fueron procesadas para el recuento total de hongos y levaduras (RTCHL) dando un resultado de 1270 UFC/g o ml, 2020 UFC/g o ml y 7240 UFC/g o ml respectivamente, resultados más altos que la especificación de máximo 1×10^3 UFC/g o ml, sobrepasando ampliamente el límite y demostrando su contaminación debida ya sea al ambiente donde se fabrica el producto, el operador, el agua utilizada o la calidad de la materia prima utilizada donde se puede producir contaminación durante el cultivo, la cosecha y el procesamiento como molida, mezcla, envasado y almacenamiento de la materia prima vegetal.¹¹

Estos resultados están de acuerdo con el estudio de Gad et al. (2010), donde se analizaron 300 productos farmacéuticos no estériles sintéticos: 120 jarabes, 20 suspensiones, 60 gotas orales, 80 comprimidos y 20 gotas nasales, los cuales fueron comprados al azar en 20 farmacias de Egipto, se reportó que los jarabes y suspensiones

presentaron un recuento microbiano mayor a 10^3 UFC/ ml. Estas formas farmacéuticas mostraron un recuento elevado de hongos como *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Rhizopus* y *Alternaria*. El estudio concluye que la contaminación provenía principalmente de la flora humana y del ambiente donde se almacenaban los productos, apoyando a la idea de un control microbiológico previo a la comercialización (Gad, Ibrahim, & El-din, 2011).¹¹

Las 3 muestras fueron recolectadas en el mes de octubre de 2021 en droguerías ubicadas en los municipios de Santa Bárbara, San Juan de Urabá y Medellín respectivamente.

4. Resultados generales

Como resultados finales de rotulación, fisicoquímicos y microbiológicos, se debe tener en cuenta que los ensayos se distribuyeron para los 175 productos recolectados de acuerdo a su naturaleza física y química y a la necesidad de determinar en ellos el grado de cumplimiento según especificaciones técnicas establecidas en la farmacopea vigente para el año 2021 y variados métodos de análisis. Por tanto, hubo productos que fueron objeto de un solo tipo de análisis y otros productos a los que se les realizaron hasta tres tipos de análisis. Se realizaron 260 análisis de calidad, de los cuales 11 productos entre cosméticos y fitoterapéuticos incumplen en especificaciones de rotulación, 3 fitoterapéuticos presentaron contaminación microbiológica.

Con respecto a los geles antibacteriales analizados, los resultados no muestran incumplimientos ya que la especificación de la Decisión 833 de 2018 de la Comunidad Andina para cosméticos, describe que los geles antibacteriales deben contener una concentración menor del 70% de alcohol², sin establecer un valor mínimo de referencia. Sin embargo, se identifican 9 producto cosméticos que presentan concentración de etanol menor al 60%, productos que incumplen según la Resolución 777 de 2021 del Ministerio de Salud y Protección Social y los cuales no podrían usarse como parte de los protocolos de Bioseguridad para el desarrollo de las actividades económicas, sociales y del estado en la emergencia sanitaria por COVID-19. Ver tabla 3.

Tabla 3. Consolidado de los resultados de los análisis de calidad.

Análisis realizado	Resultado		No. Productos analizados
	Conforme	No Conforme	
Rotulación	74	11	85
Microbiológicos	137	3	140
Fisicoquímico (Alcohol)	16	9	25
Fisicoquímico (THC)	10	0	10

Fuente: Archivos del Programa de Control de Calidad año 2021. Dirección Salud Ambiental y Factores de Riesgo – Subsecretaría Salud Pública -Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia.



SC4887-1

Se destaca entonces el trabajo realizado en las 19 centrales de mezcla de medicamentos del departamento visitadas la mayoría de ellas ubicadas en las IPS, dado que todas las muestras tomadas presentaron resultado “Conforme” en los análisis microbiológicos realizados. Esto evidencia la relevancia del cumplimiento de la normatividad sanitaria que se exige a las centrales de mezclas en la Certificación en Buenas Prácticas de Elaboración (BPE) otorgadas por Invima, denotando el compromiso y el cumplimiento de los protocolos de preparación de nutriciones parenterales y adecuación y ajuste de concentración de dosis de medicamentos estériles elaborados en Antioquia y que son suministrados a los pacientes hospitalizados.

Así mismo, es de resaltar que los dispositivos médicos esterilizados los cuales fueron muestreados en 20 IPS ubicadas en los municipios de Barbosa, Bello, Caldas, Copacabana, Itagüí, La Estrella, Marinilla, Medellín y Rionegro, presentaron resultados “Conforme” en los análisis microbiológicos realizados.

Las muestras de preparados magistrales no estériles que fueron tomadas en 10 farmacias-droguerías ubicadas en el departamento presentaron resultado “Conforme” al no presentar ningún tipo de contaminación microbiológica.

Con relación a los productos cosméticos, es el primer año en el que luego de procesar las muestras, no se identifica contaminación microbiológica, situación que sin duda representa una mejora en el estatus sanitario de los productos comercializados en el departamento.

En total se recolectaron 3 productos fraudulentos y que no cuentan con registro sanitario autorizado por Invima. Estos productos también fueron objeto de análisis microbiológico, rotulación, *cannabis* medicinal. Los resultados de los análisis microbiológicos son conformes, independiente de dichos resultados, al ser productos que no presentan registro sanitario para su fabricación y comercialización, son considerados productos fraudulentos y serán objeto de medida sanitaria de seguridad de decomiso cuando sean identificados en las visitas de vigilancia y control realizadas por el ente territorial.

Para aquellos productos cuyos resultados presentaron no conformes, existe la necesidad de investigar los resultados obtenidos y así, corroborar su cumplimiento respecto de las disposiciones normativas, por lo que la Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia envió la información al Invima, incluyendo copia del resultado del análisis con el objetivo de que se inicien las acciones correspondientes según las competencias asignadas a dicho ente.

Factores ambientales en la toma de muestras

Existen factores ambientales que juegan un papel clave para mantener las condiciones de estabilidad de los productos como la temperatura, información que fue recopilada en los

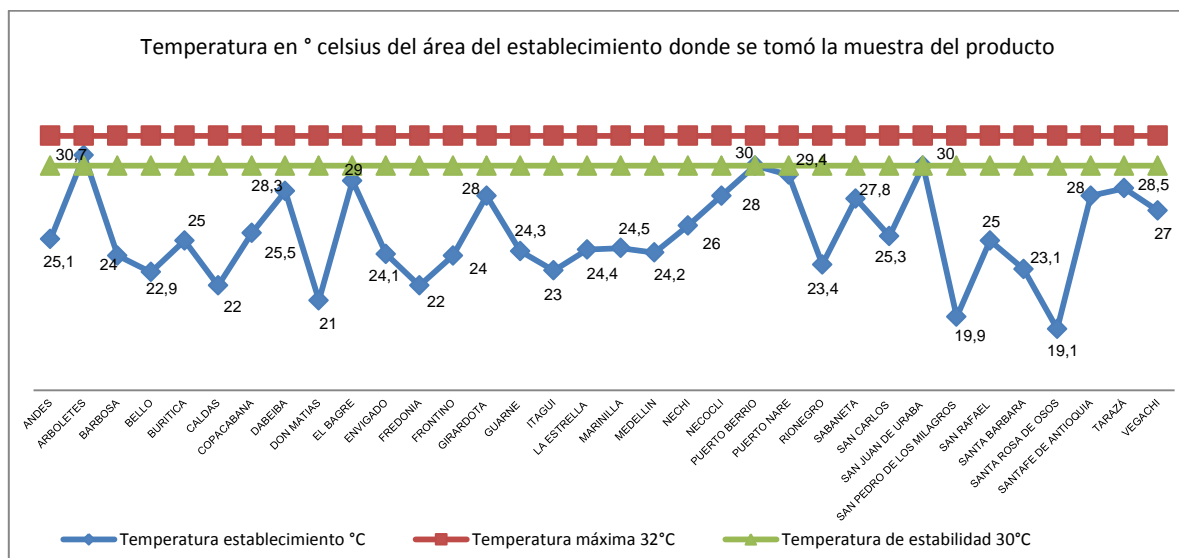


SC4887-1

establecimientos visitados al momento de la toma de muestra. Como resultado se pudo identificar que los rangos de temperatura del área de almacenamiento de los productos fluctuaron entre 18,4°C a 33°C, con una temperatura media de 24,7°C que no supera la temperatura permitida de 30°C ± 2°C para medicamentos existentes en el mercado, lo que si supone un riesgo para la estabilidad de los productos ubicados en establecimientos que registran temperaturas cercanas de los límites recomendados.

El gráfico 6 describe el promedio de la temperatura del área de toma de muestra según el municipio donde se localiza el establecimiento donde se tomó la muestra. En el cálculo del promedio de temperatura, se exceptuaron los datos tomados en las centrales de mezclas, ya que en estos establecimientos se registró la temperatura de los productos y/o contenedores donde se tenían almacenadas las muestras, más no del área de preparación. En el gráfico se identifica que las temperaturas más bajas son registradas para los municipios de Santa Rosa de Osos y San Pedro de los Milagros con 19,1°C y 19,9°C respectivamente. Así mismo, los municipios de Arboletes, San Juan de Urabá y Puerto Berrio presentan las temperaturas más altas con 30,7°C, 30°C y 30°C respectivamente, situación que es corroborada, por ejemplo, con los promedios mensuales de temperaturas máximas en la zona de Urabá los cuales superan los 31°C¹², principalmente durante los meses de junio a agosto, así mismo que los promedios de temperatura media y de temperatura mínima se incrementan entre los meses de enero a abril⁷, y luego disminuyen levemente hasta el mes de noviembre.

Gráfico 6. Temperatura en grados Celsius del área del establecimiento donde se tomó la muestra del producto.



Fuente: Archivos del Programa de Control de Calidad año 2021. Dirección Salud Ambiental y Factores de Riesgo – Subsecretaría Salud Pública -Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia.

Aunque no existe un criterio único nacional que describa la temperatura óptima del área de almacenamiento de medicamentos y productos en los establecimientos farmacéuticos, los directores responsables de los establecimientos deben garantizar las condiciones de almacenamiento definidas por el fabricante para cada producto. Para el presente análisis de la variable ambiental de temperatura, se consideró tener presente lo descrito por la normatividad sanitaria relacionada con los estudios de estabilidad que realizan los fabricantes de medicamentos, ya que estos determinan las condiciones de almacenamiento de un medicamento, el tiempo de vida útil del producto, las condiciones de uso, incluso las condiciones de transporte más apropiadas para garantizar la seguridad, eficacia y calidad de los productos.

Por lo tanto, para estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química, la resolución 003157 de 2018 del Ministerio de Salud y Protección Social estableció que los países ubicados en zona tropical como lo es Colombia, les corresponde realizar estudios de estabilidad según la zona climática IVb de acuerdo con las condiciones armonizadas entre la International Conference of Harmonization (ICH) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la cual se define los rangos para los ensayos de estabilidad natural para productos farmacéuticos terminados los cuales deben realizarse a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ para la temperatura y $75\%HR \pm 5\%$ para la humedad relativa^{13,14}. Las condiciones de almacenamiento de los medicamentos y productos afines para los estudios de estabilidad natural se determinan mediante el cálculo de la Temperatura Cinética Media (TCM) en la cual se obtiene la misma velocidad de degradación del medicamento que se obtendría si la muestra estuviera almacenada en condiciones naturales, por lo que la TCM se calcula a partir de las condiciones climáticas de la región donde será comercializado y distribuido el producto junto con los factores cinéticos de degradación del medicamento. En resumen, estos estudios de estabilidad, lo que permiten es garantizar que los medicamentos mantengan sus especificaciones de calidad a lo largo de la cadena de distribución y almacenamiento cuando son comercializados¹⁵. Aunque dicha norma aplica únicamente a los medicamentos de síntesis química, al revisar la información relacionada con los cosméticos, el Invima referencia los mismos criterios según lo descrito por el Programa Safe+ en el documento “Recomendaciones para el Desarrollo de Estudios de Estabilidad de Productos Cosméticos” de la Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial - ONUDI, 2018¹⁶.

Con relación a los productos fitoterapéuticos, la resolución 2514 de 1995 reglamenta los estudios de estabilidad natural, los cuales deben ser realizados a temperatura ambiente según la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) del almacenamiento y otra que el laboratorio considere como pertinente. La USP define la temperatura ambiente y ambiente controlado que la describe como la temperatura mantenida termostáticamente en el ambiente de trabajo habitual y se acoge a lo descrito por la ICH, es decir bajo los mismos criterios antes descritos.



SC4887-1

Los diferentes productos farmacéuticos distribuidos y comercialización en el departamento, pueden verse afectados por condiciones ambientales como la temperatura que es cambiante en el territorio antioqueño. Sin embargo, la temperatura de almacenamiento registrada para el momento de la toma de la muestra de los productos, no es un parámetro que se pueda relacionar de forma directa con los presentes resultados fisicoquímicos y microbiológicos obtenidos al procesar las muestras.



SC4887-1

CONCLUSIONES

Los resultados de los análisis realizados a los cosméticos antibacteriales preparados a base de alcohol para la higiene de manos, sugiere un riesgo por medir en los resultados de los protocolos de bioseguridad implementados para el desarrollo de las actividades económicas, sociales y del estado en la emergencia sanitaria por COVID-19, al identificar productos que presentan un resultado por debajo del 60% de etanol, incumpliendo requisitos definidos no solo en la Resolución 777 de 2021, sino también criterios internacionales como el del Centro para Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos de América.

Los resultados de contaminación microbiológica de los análisis relacionados con los productos fitoterapéuticos, sugieren dificultades en la cadena de fabricación representada en la contaminación ya sea de materias primas, equipos, ambiente o del recurso humano que interviene en el proceso de elaboración o envasado entre otros aspectos.

Los incumplimientos en rotulado de cosméticos y fitoterapéuticos evidencian la necesidad de educar a la comunidad sobre la información que debe contener el envase o el empaque del producto ya que es, información útil que le permite identificar el producto, conocer sus características como ingredientes, componentes, peso, entre otros e indicaciones para su uso o conservación, precauciones, nombre del fabricante, procedencia, fecha de fabricación y de vencimiento, entre otros datos de interés para el consumidor.

Las nutriciones parenterales y medicamentos estériles adecuados en las centrales de mezclas del departamento de Antioquia y que se incluyeron en la muestra, cumplen con las condiciones de calidad microbiológica exigidas por la normatividad sanitaria vigente.

Los preparados magistrales no estériles elaborados en las farmacia-droguerías del departamento y que se incluyeron en la muestra, cumplen con condiciones de calidad microbiológica al no presentar contaminación microbiológica como producto final.

Profundizar en los análisis fisicoquímicos de los productos farmacéuticos que contienen *cannabis* medicinal con el objetivo de identificar el cumplimiento de las especificaciones definidas para este tipo de productos.



SC4887-1

RECOMENDACIONES

Dada la emergencia de salud pública de importancia internacional, se recomienda continuar con los análisis fisicoquímicos de los cosméticos antibacteriales preparados a base de alcohol para la higiene de las manos, con el objetivo de identificar los productos que no cuentan con la cantidad de alcohol recomendada por algunas agencias internacionales.

En los análisis de calidad relacionados con productos que contienen *cannabis* medicinal, sería relevante incluir la identificación y cuantificación del Cannabidiol CBD.

Continuar con el análisis de calidad a la amplia variedad de dispositivos médicos reprocessados y esterilizados en las IPS, contribuyendo con la seguridad del paciente al que están dirigidos estos dispositivos.

Se recomienda al sector productivo, implementar medidas de autocontrol que permitan validar el cumplimiento de las características fisicoquímicas y microbiológicas de sus productos durante la etapa de comercialización.



SC4887-1

DEFINICIONES

Alertas sanitarias: toda sospecha de una situación de riesgo potencial para la salud de la población y/o de trascendencia social, frente a la cual sea necesario el desarrollo de acciones de salud pública urgentes y eficaces¹⁷.

Cadena de trazabilidad metrológica: Sucesión de patrones y calibraciones que relacionan un resultado de medida con una referencia¹⁸.

Calibración: Operación que bajo condiciones específicas establece, en una primera etapa, una relación entre los valores y sus incertidumbres de medida asociadas obtenidas a partir de los patrones de medida y las correspondientes indicaciones con sus incertidumbres asociadas y, en una segunda etapa, utiliza esta información para establecer una relación que permita obtener un resultado de medida a partir de una indicación¹⁸.

Control microbiológico: determinación del número más probable de coliformes fecales. Ensayos para detectar la presencia o no de microorganismos patógenos¹⁹.

Cosméticos: sustancia o formulación de aplicación local que se emplea en las diversas partes superficiales del cuerpo humano (epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos o en los dientes y las mucosas bucales), con el fin de limpiarlas, perfumarlas, modificar su aspecto, protegerlas o mantenerlas en buen estado y prevenir o corregir los olores corporales²⁰.

Depósitos de drogas: Los Depósitos de Drogas son los establecimientos comerciales dedicados exclusivamente a la venta al por mayor de medicamentos, dispositivos médicos y productos autorizados y deberán cumplir con las disposiciones establecidas en el artículo 11 del Decreto 2200 de 2005, el presente Manual y la resolución que lo adopta y demás normas que los modifiquen, adicionen o sustituyan, respecto a las condiciones esenciales para los procesos generales de recepción y almacenamiento, embalaje, distribución física y transporte al por mayor de medicamentos y dispositivos médicos²¹.

Dispositivos médicos: se entiende por dispositivo médico para uso humano, cualquier instrumento, aparato, máquina, software, equipo biomédico u otro artículo similar o relacionado, utilizado sólo o en combinación, incluyendo sus componentes, partes, accesorios y programas informáticos que intervengan en su correcta aplicación, propuesta por el fabricante para su uso en:

- Diagnóstico, prevención, supervisión, tratamiento o alivio de una enfermedad.
- Diagnóstico, prevención, supervisión, tratamiento, alivio o compensación de una lesión o de una deficiencia.
- Investigación, sustitución, modificación o soporte de la estructura anatómica o de un proceso fisiológico.



SC4887-1

- Diagnóstico del embarazo y control de la concepción.
- Cuidado durante el embarazo, el nacimiento o después del mismo, incluyendo el cuidado del recién nacido.
- Productos para desinfección y/o esterilización de dispositivos médicos²².

Droguerías: es el establecimiento farmacéutico dedicado a la venta al detal de medicamentos alopáticos, homeopáticos, fitoterapéuticos, dispositivos médicos, suplementos dietarios, cosméticos, productos de tocador, higiénicos y productos que no produzcan contaminación o pongan en riesgo la salud de los usuarios²¹.

Ensayos físico-químicos: perfil cromatográfico o características fitoquímicas, valoración con su límite de aceptación cuando los productos contengan principios activos definidos¹⁹.

Farmacias-droguerías: es el establecimiento farmacéutico dedicado a la elaboración de preparaciones magistrales y a la venta al detal de medicamentos alopáticos, homeopáticos, fitoterapéuticos, dispositivos médicos, suplementos dietarios, cosméticos, productos de tocador, higiénicos y productos que no produzcan contaminación o pongan en riesgo la salud de los usuarios²¹.

Medicamento: es aquél preparado farmacéutico obtenido a partir de principios activos, con o sin sustancias auxiliares, presentado bajo forma farmacéutica que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad. Los envases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto éstos garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado²³.

Preparación magistral: Es el preparado o producto farmacéutico para atender una prescripción médica, de un paciente individual, que requiere de algún tipo de intervención técnica de variada complejidad. La preparación magistral debe ser de dispensación inmediata²⁴.

Principio activo: compuesto o mezcla de compuestos que tiene una acción farmacológica²³.

Producto fitoterapéutico: es el producto medicinal empacado y etiquetado, cuyas sustancias activas provienen de material de la planta medicinal o asociaciones de estas, presentado en estado bruto o en forma farmacéutica que se utiliza con fines terapéuticos. También puede provenir de extractos, tinturas o aceites. No podrá contener en su formulación principios activos aislados y químicamente definidos. Los productos obtenidos de material de la planta medicinal que haya sido procesado y obtenido en forma pura no será clasificado como producto fitoterapéutico²³.

Producto fraudulento: Es todo producto elaborado por laboratorio farmacéutico que no tenga registro sanitario de funcionamiento, que no tenga autorización para su fabricación, que no proviene del titular del registro sanitario, del laboratorio fabricante o del distribuidor

legalmente autorizado, cuyo envase o empaque no hubiere sido aprobado o cuya rotulación es diferente a la aprobada, que hubiere sido introducido al país sin cumplir los requisitos legales exigidos, que tenga la marca, apariencia o características generales de un producto legítimo y oficialmente aprobado, sin serlo¹⁹.

Registro sanitario: es el documento expedido por la autoridad sanitaria competente, mediante el cual se autoriza a una persona natural o jurídica para fabricar, envasar; e importar un alimento con destino al consumo humano²³.

En el documento fueron referidos términos que no se encuentran definidos en la normatividad sanitaria vigente, por lo que se describe su contexto a continuación.

Central de mezclas: Hace referencia a los establecimientos farmacéuticos que se encargan de realizar una o más actividades y/o procesos propios del servicio farmacéutico como lo son operaciones de elaboración, transformación, preparaciones, mezclas, adecuación y ajuste de concentraciones de dosis, reenvase o reempaque de medicamentos, y para realizar estas actividades y procesos deben obtener el Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Elaboración otorgado por el Invima. Este tipo de establecimientos están descritos en el párrafo 4to del artículo 2.5.3.10.11 del Decreto 780 del 6 de mayo de 2016 del Ministerio de Salud y Protección Social.



SC4887-1

Referencias bibliográficas

1. Resolución 315 de 2020 Por la cual se actualizan los listados de estupefacientes, psicotrópicos, precursores y demás sustancias sometidas a fiscalización, de aquellas clasificadas como monopolio del estado, y de los medicamentos de control especial de uso humano y veterinario y se dictan otras disposiciones. Ministerio de Salud y Protección Social.
2. Decisión 833 de 2018 "Armonización de Legislaciones en materia de Productos Cosméticos" de la Comunidad Andina
3. Decreto 219 de 1998. Por el cual se reglamentan parcialmente los regímenes sanitarios de control de calidad, de vigilancia de los productos cosméticos, y se dictan otras disposiciones. Ministerio de Salud Pública. Colombia.
4. Guía de lineamientos para elaboración de solución de alcohol para la desinfección de las manos en el marco de la emergencia sanitaria por covid-19. Ministerio de Salud y Protección Social. Bogotá. Marzo 2020.
5. European Commission database for information on cosmetic substances and ingredients CosIng. Enero 2022.
<https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=app.welcome>
6. Guía de lineamientos para la elaboración de soluciones de alcohol para la desinfección de las manos en el marco de la emergencia sanitaria por COVID-19 código GMTG14 versión 01 del Ministerio de Salud y Protección Social.
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/gmtg14-guia-lineamientos-alcohol-desinfeccion.pdf>
7. Resolución 777 de 2021. Por medio de la cual se definen los criterios y condiciones para el desarrollo de las actividades económicas, sociales y del Estado y se adopta el protocolo de bioseguridad para la ejecución de estas. Ministerio de Salud y Protección Social.
8. Campaña La Vida es Mejor con las Manos Limpias. Centers for Disease Control and Prevention. Agosto 2021. <https://www.cdc.gov/handwashing/pdf/hand-sanitizer-esp-p.pdf>
9. Decreto 613 de 2017. Por el cual se reglamenta la Ley 1787 de 2016 y se subroga el Título 11 de la Parte 8 del Libro 2 del Decreto 780 de 2016, en relación con el acceso seguro e informado al uso médico y científico del *cannabis*.
10. Microbiología Farmacéutica. Laboratorios de Especialidades Inmunológicas SA. de CV. México. <https://lei.mx/2019/03/28/microbiologia-farmacautica/>

11. Control microbiológico de jarabes de origen natural para trastornos gastrointestinales, de la ciudad de Quito Ecuador. Universidad Central del Ecuador Facultad de Ciencias Químicas Carrera de Química Farmacéutica. 2018.
<http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/14327/1/T-UCE-0008-QF038-2018.pdf>
12. Oceanografía Operacional. Centro de Investigaciones Oceanográficas e Hidrográficas - CIOH. Enero 2022. Cartagena.
<https://www.cioh.org.co/meteorologia/Climatologia/ResumenGolfoDeUraba3.php>
13. Resolución No. 3157 de 2018. Por la cual se expide la "Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química" Ministerio de Salud y Protección Social. Colombia.
https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Forms/DispForm.aspx?ID=5312
14. Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH). Organización Mundial de la Salud. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/74086>
15. Análisis de la temperatura propuesta por la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) para Colombia en los estudios de estabilidad natural de medicamentos. Oscar A. Florez, Jhon J. Rojas. Cecilia Gallardo. Revista de la Facultad de Química Farmacéutica. Volumen 12 número 1, año 2005. Universidad de Antioquia, Medellín - Colombia. Págs. 55-62 ISSN 0121-4004.
16. Recomendaciones para el desarrollo de estudios de estabilidad de productos cosméticos. ©Programa Safe+ Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial - ONUDI, 2018 ISBN: 978-958-59851-3-1
17. Farmaseguridad. Vol. 9 N° 1 / Enero – Agosto / 2020 Invima.
<https://www.invima.gov.co/documents/20143/3925561/Bolet%C3%ADn+Farmaseguridad+Vol.+9+No.+1+Enero+Agosto+de+2020.pdf>
18. Decreto 1595 de agosto 5 de 2015. Por el cual se dictan normas relativas al Subsistema Nacional de la Calidad y se modifica el capítulo 7 y la sección 1 del capítulo 8 del título 1 de la parte 2 del libro 2 del Decreto Único Reglamentario del Sector Comercio, Industria y Turismo, Decreto 1074 de 2015, y se dictan otras disposiciones. Ministerio de Comercio, Industria y Turismo. Colombia
19. Decreto 677 de 1995. Por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia. Ministerio de Salud. Colombia.
20. Armonización de Legislaciones en materia de Productos Cosméticos. Decisión 516 de

2002. CAN.

<https://www.INVIMA.gov.co/decisiones-cosmetico/decision-516-pdf/download.html>

21. Resolución 1403 de 2007. Por la cual se determina el Modelo de Gestión del Servicio Farmacéutico, se adopta el Manual de Condiciones Esenciales y Procedimientos y se dictan otras disposiciones. Ministerio de Protección Social. Colombia

22. Ministerio de Protección Social, Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. ABC de Dispositivos Médicos. 2013. INVIMA.
https://www.invima.gov.co/documents/20143/442916/abc_dispositivosmedicos.pdf/d32f6922-0c50-bcaa-6b53-066edfb98274

23. Glosario de Términos. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. INVIMA. 3 Enero 2012.
<https://www.invima.gov.co/glosario-de-terminos>

24. Decreto 780 del 6 de mayo de 2016. Por medio del cual se expide el Decreto Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social. Ministerio de Salud y Protección Social. Colombia

25. H Cerra, MC Fernández, C Horak, M Lagomarsino. Manual de Microbiología aplicada a las industrias farmacéutica, cosmética y de productos médicos. División de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos Subcomisión de Buenas Prácticas. Argentina: Asociación argentina de microbiología; 2013.

26. Informe Programa Demuestra la Calidad. Dirección de Cosméticos, Aseo, Plaguicidas y Productos de Higiene Doméstica 2019. Invima.
<https://www.invima.gov.co/documents/20143/449339/INFORME+DEMUESTRA+LA+CALIDAD+COSMETICOS+2019+PARA+PUBLICACION.pdf>

Enlace para consulta de Registro Sanitario

http://consultaregistro.INVIMA.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp

Enlace para consultar alertas emitidas por el INVIMA frente a productos fraudulentos

<https://app.invima.gov.co/alertas/alertas-sanitarias-general>



SC4887-1

Siglas

Invima	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
TCM	Temperatura Cinética Media
ICH	International Conference of Harmonization
OMS	Organización Mundial de la Salud
USP	United States Pharmacopeia (Farmacopea de los Estados Unidos)
BPE	Buenas Prácticas de Elaboración
IPS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud

Sistema Internacional de unidades

°C	Grado Celsius
UFC	Unidades formadoras de colonia
g	gramo
ml	mililitro