



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS DISPENSADOS EN
EL MERCADO FARMACÉUTICO ECUATORIANO

TORRES GUERRERO DIANA MICAELA
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2023



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS DISPENSADOS
EN EL MERCADO FARMACÉUTICO ECUATORIANO

TORRES GUERRERO DIANA MICAELA
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2023



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS DISPENSADOS EN EL
MERCADO FARMACÉUTICO ECUATORIANO

TORRES GUERRERO DIANA MICAELA
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

DUTAN TORRES FAUSTO BALDEMAR

MACHALA, 01 DE MARZO DE 2023

MACHALA
01 de marzo de 2023

ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS DISPENSADOS EN EL MERCADO FARMACÉUTICO ECUATORIANO

por Diana Micaela Torres Guerrero

Fecha de entrega: 23-feb-2023 09:49a.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2021250987

Nombre del archivo: TORRES_GUERRERO_DIANA_MICAELA_PT-2022-2_2.docx (32.83K)

Total de palabras: 2754

Total de caracteres: 15073

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, TORRES GUERRERO DIANA MICAELA, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS DISPENSADOS EN EL MERCADO FARMACÉUTICO ECUATORIANO, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 01 de marzo de 2023



TORRES GUERRERO DIANA MICAELA
0706416740

RESUMEN

La estabilidad es la capacidad de un fármaco de conservar sus propiedades originales por un tiempo definido, por esto, los estudios de estabilidad brindan a la comunidad información certificada acerca de la calidad y tiempo de vida útil de un medicamento. En Ecuador existe un uso irracional de medicamentos relacionados con la falta de información médico-paciente, sin conocer si los fármacos más utilizados son seguros y estables. Es por ello que, en el presente trabajo investigativo se analizaron estudios de estabilidad de los fármacos más expendidos en el mercado farmacéutico ecuatoriano mediante la revisión bibliográfica de artículos nacionales e internacionales, para así poder realizar una comparación y verificar la calidad y tiempo de vida útil de los fármacos más usados. Como resultado del estudio, se estableció que de los ocho artículos que se consultaron, los medicamentos como el omeprazol, fluoxetina, metronidazol, acetaminofén y ambroxol si cumplieron con las especificaciones requeridas, a excepción de la amoxicilina que ninguno de sus lotes cumplió con los parámetros de estabilidad. De esta manera se concluye que la mayoría de los medicamentos analizados cumplen con los estudios de estabilidad garantizando su seguridad y tiempo de vida útil.

Palabras claves: medicamentos, estabilidad acelerada, estabilidad tiempo real, mercado farmacéutico.

ABSTRACT

Stability is the ability of a drug to retain its original properties for a defined time, which is why stability studies provide the community with certified information about the quality and useful life of a drug. In Ecuador there is an irrational use of medicines related to the lack of doctor-patient information, without knowing if the most used drugs are safe and stable. That is why, in the present research work, stability studies of the most widely sold drugs in the Ecuadorian pharmaceutical market were analyzed through the bibliographic review of national and international articles, in order to make a comparison and verify the quality and useful life. of the most used drugs. As results of the investigation, it was established that of the 8 articles that were consulted, medications such as omeprazole, sildenafil, fluoxetine, metronidazole, acetaminophen and ambroxol syrup did meet the required specifications, with the exception of amoxicillin, which none of their batches met the stability parameters. In this way, it is concluded that most of the medicines sold in Ecuador comply with the stability studies, guaranteeing their safety and useful life.

Keywords: *Drugs, accelerated stability, real time stability.*

ÍNDICE

| | |
|---|---|
| 1. INTRODUCCIÓN | 6 |
| 1.1 Caso práctico | 6 |
| 1.2 Pregunta por resolver | 7 |
| 1.3 Objetivo General: | 7 |
| 2. DESARROLLO | 7 |
| 2.1 Estabilidad | 7 |
| 2.2 Tipos de estabilidad | 7 |
| 2.2.1 Estudios a corto plazo | 7 |
| 2.2.2 Estudios intermedios | 7 |
| 2.2.3 Estudios a largo plazo | 8 |
| 2.3 Parámetros de calidad | 8 |
| 2.3.1 Estabilidad física | 8 |
| 2.3.2 Estabilidad química | 8 |
| 2.3.4 Estabilidad microbiológica | 8 |
| 2.3.5 Estabilidad biológica | 8 |
| 2.4 Mercado farmacéutico ecuatoriano | 9 |
| 2.4.1 Medicamentos más expendidos en el Ecuador | 9 |
| 2.5 Fichas de estabilidad de acuerdo con la ARCSA | 9 |

| | |
|--|-----------|
| 2.6 Análisis de los artículos científicos y manuscritos publicados | 10 |
| 2.7 Tabla de resultados | 12 |
| 3. CONCLUSIÓN | 16 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Estudios de estabilidad a corto plazo. | 12 |
| Tabla 2. Estudios de estabilidad a largo plazo. | 15 |

1. INTRODUCCIÓN

La estabilidad de un medicamento se basa en mantener sus propiedades iniciales por un tiempo definido, de acuerdo de las especificaciones.¹ En el mundo, la estabilidad es una de las características que debe aprobar el medicamento al pasar por el control de calidad y así poder lanzarlo al mercado.² Es por esto que las gestiones de control de calidad en el mercado farmacéutico ecuatoriano están en constantes mejoras para poder evitar la comercialización de medicamentos pocos seguros debido a su alto consumo.

La demanda va relacionada con el precio del medicamento, el ingreso de pacientes, la adquisición, estructura de la oferta y las formas de acceso; de acuerdo a un estudio en la Universidad Católica del Ecuador en 2014 se considera que los medicamentos más expendidos en el Ecuador son los antihipertensivos, seguido de los analgésicos y antiinflamatorios.^{2,3} Por otro lado, es muy importante aclarar que de acuerdo a la normativa ecuatoriana, por la falta de control en la dispensación de medicamentos algunos fármacos difieren con el perfil epidemiológico y tampoco con las guías médicas acogidas por la autoridad sanitaria.²

Por ello, la estabilidad de los medicamentos en la salud es de interés por su impacto en los servicios hospitalarios y el mercado farmacéutico, incluso se establece que los estudios de estabilidad correctamente elaborados con las indicaciones de las Farmacopeas y el Comité Internacional de Armonización (ICH) que permite aplicar pruebas de estabilidad microbiológicas y fisicoquímicas con una mayor capacidad de adaptación.

En Ecuador existen insuficientes estudios de estabilidad y es por esto que en el presente trabajo de investigación se busca comparar estudios de estabilidad nacionales e internacionales de medicamentos dispensados en el mercado farmacéutico ecuatoriano, para poder conocer su seguridad y eficiencia en la actividad asistencial diaria.⁴

1.1 Caso práctico

La estabilidad es la propiedad de un medicamento de mantener sus características originales por un tiempo definido. En esta propiedad influyen la estabilidad fisicoquímica y microbiológica. La estabilidad microbiológica hace referencia al número de partículas viables que tiene un fármaco y la estabilidad fisicoquímica se refiere a la estructura de sus excipientes y principio activo.¹

1.2 Pregunta por resolver

¿Existen estudios de estabilidad a corto y largo plazo de medicamentos que se expenden en el mercado farmacéutico ecuatoriano?

1.3 Objetivo General:

- Analizar los estudios de estabilidad de medicamentos dispensados en el Ecuador mediante una revisión bibliográfica para la demostración de su calidad y tiempo de vida útil.

2. DESARROLLO

2.1 Estabilidad

La estabilidad es la propiedad de un medicamento de conservar por un cierto tiempo sus características iniciales dentro de las especificaciones.¹ En el área clínica es un tema de interés debido al impacto dentro de los servicios de farmacia hospitalaria para obtener seguridad y eficiencia.⁵ Los estudios de estabilidad de los excipientes farmacéuticos activos (IFA) permiten conocer su comportamiento a través del tiempo, estableciendo así el tiempo de vida útil del medicamento bajo el estado en el que se evalúa. Su objetivo es proteger a los agentes terapéuticos contra los cambios enzimáticos o ambientales que puedan sufrir.^{6,7}

2.2 Tipos de estabilidad

2.2.1 Estudios a corto plazo

Los estudios a corto plazo o acelerados aumentan la velocidad de la degradación química para observar los cambios producidos en el medicamento después de someterlo a condiciones de temperatura distintas, todo esto con el objetivo de predecir su vida útil y sus condiciones de almacenamiento, de igual manera se deben reafirmar con pruebas a largo plazo. Al tener ambos estudios se puede determinar los efectos químicos en condiciones no aceleradas, sin embargo, los cambios físicos no siempre son predictivos.⁸

2.2.2 Estudios intermedios

Los estudios intermedios se encargan de aumentar de manera moderada la degradación química o física de un medicamento. Estos estudios se aplican en productos que se almacene a temperatura de 25°C o zonas climáticas I y II, que incluye a Ecuador por pertenecer a la zona climática IV A.⁸

2.2.3 Estudios a largo plazo

Los estudios a largo plazo evalúan periódicamente las características de un producto, ya sean físicas, químicas, microbiológicas y biofarmacéuticas durante un tiempo prolongado de conservación y con un tipo de almacenamiento preestablecido. Los medicamentos son sometidos a condiciones normales para simular su utilización a nivel clínico. De esta manera establecen el tiempo de vida útil del medicamento de acuerdo a los estados de conservación a las cuales se le sometieron.⁸

2.3 Parámetros de estabilidad

2.3.1 Estabilidad física

La estabilidad física consiste en un conjunto de técnicas sensibles y específicas que garanticen resultados correctos correspondientes a las características visuales y físicas de acuerdo a las especificaciones de las farmacopeas. Es importante considerar que las condiciones ambientales son de impacto en las pruebas físicas porque pueden producir algún tipo de descomposición, por esto, se deben analizar en climas adecuados para el medicamento y su principio activo, entre sus principales pruebas físicas se encuentran las características organolépticas, viscosidad, densidad, etc.⁹

2.3.2 Estabilidad química

La estabilidad química asegura que el principio activo del medicamento y sus excipientes se conserven y no sufran ningún tipo de cambio. Un aumento en la concentración inicial del fármaco puede ser consecuencia de algún factor de almacenamiento, incluso se lo asocia a la ebullición de agua de la disolución, siendo adecuado un seguimiento en el peso de las disoluciones.⁴ Existen varias pruebas como

el de la disolución, que determina el requisito de disolución de las formas farmacéuticas orales.¹⁰

De acuerdo a las farmacopeas, la estabilidad debe ser no menos a T95, incluso en medicamentos para pacientes oncológicos con bajo índice terapéutico y vías de administración sensibles como oculares, intravenosas, entre otras.⁴

2.3.4 Estabilidad microbiológica

Es importante garantizar la esterilidad del medicamento si se van a almacenar durante un periodo de tiempo largo, en el caso que sea dextrosa el disolvente y alguno de los preparados tengan algún iniciador de crecimiento bacteriano. Es necesario asegurar la el valor microbiológico en los fármacos, debido a que muchos de ellos deben abrirse y cerrarse durante una frecuencia determinada y así mismo se debe aprobar su estado fisicoquímico.¹¹

2.3.5 Estabilidad biológica

Se refiere al comportamiento biológico de proteínas/anticuerpos presente durante las condiciones de almacenamiento en los estudios de estabilidad de las disoluciones preparadas. El análisis de la acción farmacológica en pruebas biológicas debe tener un respaldo de estabilidad fisicoquímica. Los productos biotecnológicos son delicados ante los cambios ambientales, por lo tanto se debe tener restringidas condiciones de almacenamiento para poder evitar alguna contaminación o degradación.¹²

2.4 Mercado farmacéutico ecuatoriano

En el Ecuador, el mercado farmacéutico a lo largo de los años ha cambiado para poder cumplir con el libre acceso a la salud en la población. Existen ciertas políticas de algunos sectores estratégicos que han logrado mejorar el suministro de fármacos en la comunidad de la red pública integral de salud (RPIS). Este desarrollo le ha ahorrado al Estado el costo de los medicamentos y a través de la producción nacional de principios activos se reduce la importación de medicamentos y así mismo mejora la disponibilidad de fármacos dentro de los centros de salud a nivel nacional.²

2.4.1 Medicamentos más expendidos en el Ecuador

De acuerdo a un estudio del 2014 en la Universidad Católica del Ecuador, los productos farmacéuticos en promedio con mayor demanda son los antihipertensivos, donde las mujeres son las que mayormente los consumen con el 52%, mientras que el segundo medicamento en promedio más consumido son los productos de medicina natural con el 14% y en tercer puesto se encuentran los antiinflamatorios con el 6,7%.³

Las farmacéuticas ecuatorianas dependen de algunas patentes extranjeras, esto se ve influido también por las ventas y la participación directa en la producción, es por esto que se promete mejorar las farmacéuticas ecuatorianas para cada vez depender menos de otros países y consumir medicamentos seguros y accesibles a toda población. Otro factor importante de las farmacéuticas es que el consumidor no solo busca precios económicos sino también el valor que tiene el fármaco, obteniendo esta información desde reseñas o comentarios de usuarios anteriores, por eso es importante brindar medicamentos que cumplan con todos los estudios de estabilidad.¹³

2.5 Fichas de estabilidad de acuerdo con la ARCSA

Si el titular de Registro Sanitario solicita obtener un tiempo de vida útil mayor a seis meses en su fármaco, se deberá presentar los resultados de los estudios de estabilidad con las condiciones correspondientes a Zona Climática IV que respalden el tiempo de vida útil propuesta, y las condiciones de almacenamiento correspondientes para Ecuador. Se consideran adecuados estudios de estabilidad acelerados o natural realizados de acuerdo a los requerimientos de la Zona Climática IV, de conformidad con la Guía ICH.¹⁴

2.6 Análisis de los artículos científicos y manuscritos publicados.

Lemus P., en Guatemala inició un estudio de estabilidad a corto y largo plazo del jarabe de ambroxol en distintas concentraciones, de 15 mg y 30 mg, los parámetros analizados fueron los correspondientes a físico químicos. Durante el estudio de corto plazo que fueron 6 meses no se encontró diferencia de estabilidad entre ambas concentraciones, por lo que cumplieron a las especificaciones. En el estudio a largo plazo que fueron 24 meses tampoco se encontraron diferencias significativas entre ambas concentraciones, por lo que se estableció que ambas eran estables y tenían un tiempo de vida útil prolongado.¹⁵

En un estudio realizado por Maldonado G., en el año 2013, en Quito – Ecuador, analizó tres formulaciones de un gel tópico de metronidazol, la cual, utilizó diferentes excipientes como agentes gelificantes para su posterior control de calidad y estudio de estabilidad. Se determinaron parámetros fisicoquímicos y microbiológicos a corto plazo por tres meses, dando como resultados que la fórmula farmacéutica que contiene carbopol cumplió con todos los estándares de calidad y estabilidad.¹⁶

En Bolivia, en el año 2014, Cutipa D., realizó un estudio de estabilidad a corto plazo para identificar el tiempo de vida útil de la Amoxicilina en cápsulas de 500mg, para la cual usaron tres productos de lotes diferentes y realizando pruebas fisicoquímicas por seis meses. Como resultado, el grupo A más estable y con cinco meses de vida útil para la Amoxicilina de 500 mg, en su presentación normal.¹⁷

Rojas C., y colaboradores en el 2016 realizaron un estudio de estabilidad a corto plazo en cápsulas de fluoxetina 20mg, iniciando con las características físicas y químicas, por el lapso de seis meses. Se estimó que las cápsulas de fluoxetina 20 mg son estables respecto a los parámetros físico químicos.¹⁸

Por otro lado, Avalos S. en Perú en el año 2016 realizó un estudio a largo plazo de tabletas de acetaminofén 500 mg analizando tres lotes diferentes de 40 comprimidos cada uno durante un periodo de 12 meses. Los resultados obtenidos fueron positivos para cada ensayo, por lo que se concluyó que dicho producto farmacéutico cumple con las especificaciones dadas.¹⁹

Alvarado C., en el año 2018 en Trujillo-Perú realizó un estudio de estabilidad de un gel de metronidazol 1%, usando 30 muestras aleatorias durante 9 semanas, para lo cual, se procedió a determinar los parámetros físicos y químicos. Los resultados obtenidos fueron positivos debido a que la concentración de principio activo se mantuvo y en los parámetros físicos todas cumplieron con las especificaciones.²⁰

Bernal J., Ricaurte A., en Ecuador en el año 2022 estudiaron la estabilidad de cuatro formulaciones de Omeprazol elaboradas con diferentes vehículos, de los cuales se analizaron parámetros físicos, químicos y microbiológicos durante 30 días. Se obtuvieron resultados positivos en la formulación 3 con Oral plus como vehículo, debido a que cumplió con todos los parámetros establecidos, a diferencia de las demás formulaciones que no cumplían con ciertas especificaciones.²¹

2.7. Tabla de resultados

Tabla 1. Estudios de estabilidad a corto plazo.

| Autor | Medicamento | Parámetros analizados | Condición de almacenamiento y tiempo | Resultado |
|-----------------------------|----------------------------------|---|--|--|
| Lemus P. Guatemala | Jarabe de Ambroxol 15 mg y 30 mg | Organolépticos Físicos: Densidad: 1.09 – 1.20 g/ml Viscosidad: 5 – 10 cps (a 25°C) pH: 3.0 – 4.5 Químico: Concentración del principio activo: 90-110% | 15 – 30°C 70 % HR ± 5 % Por 6 meses | La presentación de 15 mg y 30 mg tienen el mismo comportamiento y son estables. |
| Maldonado G., 2013. Ecuador | Metronidazol gel tópico | Organolépticos Físicos: Viscosidad 14339 – 42112 cP pH: 5.5 a 7.5 Químico: Cuantificación del principio activo: 90 – 110 % Microbiológicos: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomona aeruginosa</i> : ausencia | 40 °C ± 2 °C 70 % HR ± 5 % Por 3 meses | La fórmula con gel gelificante con carbopol cumplió con todos los parámetros de calidad y estabilidad. |

| | | | | |
|---|-------------------------------------|--|--|--|
| Cutipa D., 2014. Bolivia | Amoxicilina cápsulas de 500mg | Organolépticos Físicos: Hermeticidad: Cumple Humedad: no más de 14,5% pH: 8.2 a 9 Valoración: 450 mg – 600 mg de amoxicilina trihidrato/ cápsula (90 % - 120%) Disolución: mínimo 85 % en 60 min | 40 °C ± 2 °C 75% HR ± 5% Por 6 meses | Los tres lotes no cumplieron con el tiempo de vida establecido. |
| Rojas, C.; Castillo, E. & Rodrigo, M., 2016. Perú | Cápsulas de Fluoxetina 20mg | Organolépticos Físicos: Peso: Menos de 300 mg Prueba de uniformidad: L1 = 15.0 a menos que se especifique algo diferente. Químico: Cuantificación del principio activo: 18 g/caps. - 22 mg/caps. | 40°C ± 2°C HR ≤ 25% Por 6 meses | Las cápsulas de fluoxetina cumplen con las especificaciones físicoquímicas del estudio y se establece 2 años de vida útil.. |
| Alvarado, C., 2018. Perú | Gel de metronidazol 1% | Organolépticos Físicos: Viscosidad: 25240 – 35140 mPa pH: 4.0 – 6.5 Químico: Cuantificación del principio activo: 90 – 110 % | 40 °C ± 2 °C 70 % HR ± 5 % Por 9 semanas | El gel de metronidazol es estable hasta las cinco semanas de su elaboración. |

| | | | | |
|---|------------------------------|---|---|---|
| Bernal J., & Ricaurte A., 2022. Ecuador | Omeprazol en suspensión oral | Organolépticos pH: 7.5 – 8.5 Químico: Concentración del principio activo: 90% - 110% Microbiológico: Hongos, levaduras. <i>Escherichia coli</i> : ausencia | 30°C ± 2° C 70 % HR ± 5 % Por 30 días | La formulación 3 con Ora plus cumple con todos los parámetros establecidos. |
|---|------------------------------|---|---|---|

Tabla 2. Estudios de estabilidad a largo plazo.

| Autor | Medicamento | Parámetros analizados | Condición de almacenamiento y tiempo | Resultado |
|--------------------|-------------------------------|---|--|---|
| Lemus P. Guatemala | Jarabe de Ambroxol 15 y 30 mg | Organolépticos Físicos: Densidad: 1.09 – 1.20 g/ml Viscosidad: 5 – 10 cps (a 25°C) pH: 3.0 – 4.5 Químico: Concentración del principio activo: 90-110% | 15 – 30°C 70 % HR ± 5 % Por 24 meses | La presentación de 15 mg y de 30 mg cumplieron con todos los parámetros y son estables. |

| | | | | |
|--------------------------|-----------------------------------|---|--|--|
| Avalos S., 2016. Perú | Tabletas acetaminofen 500mg | Organolépticos Físicos: Peso promedio: 560,00 – 660,00 Dosaje: 450,00 - 550,00. Disolución: No menor a 80% | 30°C ± 2° C 65% ± 5% HR Por 12 meses | Todos los lotes cumplieron con todos los parámetros de calidad y estabilidad. |
|--------------------------|-----------------------------------|---|--|--|

3. CONCLUSIÓN

Se evidenció que en el Ecuador no existen los suficientes estudios de estabilidad de los medicamentos más expendidos, sin embargo, se estimó su estabilidad mediante la comparación de artículos realizados en otros países con los realizados a nivel nacional, de los cuales, la mayoría de medicamentos analizados como el omeprazol, metronidazol, acetaminofén, fluoxetina y el jarabe de ambroxol cumplieron con las especificaciones establecidas a corto y largo plazo, a excepción del estudio de la Amoxicilina que sus tres lotes no cumplieron con la estabilidad. Por lo tanto, se considera que la mayoría de medicamentos analizados en el presente estudio cumplen con los parámetros de estabilidad, garantizando así su calidad y tiempo de vida útil.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lopera S, Valencia NY. Estabilidad de los medicamentos después del primer uso. *J Pharm Pharmacogn Res.* 2018;6(5):412-423.
2. Ortiz-prado E, Galarza C, Cornejo F, Ponce J. Acceso a medicamentos y situación del mercado farmacéutico en Ecuador. *Rev Panam salud publica.* 2014;36(1):57-62.
3. Fernanda E, Valenzuela T. Lineamientos de Política Pública para incrementar el acceso a medicamentos por parte del Estado. 2015. <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/12351>.
4. Barrueco N, Rodríguez IE, Díaz BG, Alegre MEG, Lunar EL. Estabilidad de medicamentos en la práctica clínica . De la seguridad a la eficiencia. *Farm Hosp.* 2013. doi:10.7399/FH.2013.37.3.587
4. Barrueco N, Rodríguez IE, Díaz BG, Alegre MEG, Lunar EL. Estabilidad de medicamentos en la práctica clínica . De la seguridad a la eficiencia. 2013. doi:10.7399/FH.2013.37.3.587
5. Usarralde-Pérez Á, Toro-Chico P, Pérez-Encinas M. Actualización de la estabilidad de los medicamentos citostáticos y otras mezclas intravenosas aplicando la metodología de la matriz de riesgo para la elaboración de medicamentos estériles. *Farm Hosp.* 2016;40(4):260-271.
6. Luisa C, Caridad R De, Luis V, et al. Estudios de estabilidad acelerados y a largo plazo de nuevos lotes industriales del ingrediente activo D002. *Rev CENIC Ciencias Químicas.* 2015;46:102-106.
7. Villafuerte-Robles L. Nanotecnología Farmacéutica. *Razón y Palabra.* 2009:1-20.
8. Naranjo Balseca, Liliana del Rocío; Palacios Chalacan AM. Estabilidad de formulaciones magistrales a nivel hospitalario. 2021. <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/25181>.

9. Rosa A, Lores C, Cleger YG, Vistel M, Escobar JB. Estabilidad de la formulación sales de rehidratación oral de osmolaridad reducida (polvo y solución oral). *Amaz Investig.* 2021;10(48):63-73.
10. Duran C, Cristian C. Estudio de degradación de la aspirina en tabletas de diferentes marcas comercializadas en la ciudad de La Paz en la gestión 2015. *Con-ciencia.* 2016;4:115-126.
11. José M, Poy C, Ramírez CC, et al. Calidad microbiológica de las formulaciones orales líquidas pediátricas. *Farm Hosp.* 2016;40(5):427-435. doi:10.7399/fh.2016.40.5.10541
12. Felipe D, Cruz-sui O, Montano-tamayo L, Pérez-guevara MT, Felipe D. Estabilidad de las tiras de nitrocelulosa recubiertas con antígenos de VIH-1 y HTLV-I de los sistemas DAVIH-BLOT y DAVIH-BLOT-HTLV-I . *Rev CENIC Ciencias Biológicas.* 2017;1:19-24.
13. Monserrath K, Carlos J, Ivonne C, Erazo-álvarez JC, Narváez-zurita CI. Estrategias de marketing viral y el posicionamiento de marca en el sector farmacéutico. *Rev Arbitr Interdiscip Koinonía.* 2020;5:313-332.
14. Para R, Inscripción LA, Homologación POR. Anexo 3: guía de requisitos. 2014.
15. Lemus P. Análisis comparativo de estabilidad acelerada y estabilidad a largo plazo de Ambroxol en dos diferentes concentraciones, adultos y niños. Informe de Tesis, Universidad de San Carlos de Guatemala, 2006. http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_2468.pdf.
16. Maldonado G. Diseño y formulación de un gel de uso tópico a base de metronidazol, para el tratamiento de acné rosácea y estudio de estabilidad por el método de Arrhenius. Tesis para optar por el Título Profesional de Química Farmacéutica, Universidad Central del Ecuador 2013.
17. Cutipa D. Determinación del tiempo de vida útil de Amoxicilina en cápsulas de 500 mg, mediante un estudio de estabilidad acelerada. Tesis de Grado, Universidad Mayor de San Andrés, 2014.

18. Paul C, Anhuaman R. Estudio de Estabilidad Acelerada de Cápsulas de Fluoxetina 20 mg. *Rev Tzhoecoen*. 2016;8:125-140.
19. Avalos S. Estudio de estabilidad a largo plazo de Acetaminofén 500 mg tabletas de un laboratorio farmacéutico. Trabajo de Titulación, Universidad Nacional de Trujillo, 2016.
20. Chávez J. Estabilidad de un gel de metronidazol 1% del servicio de Farmacotecnia, Hospital Belén de Trujillo. Trabajo de titulación, Universidad Nacional de Trujillo, 2018.
21. Bernal J, Ricaurte A. Análisis de la estabilidad de cuatro formulaciones magistrales con omeprazol en suspensión oral pediátrica, elaboradas con diferentes vehículos. Trabajo de Integración curricular, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, 2022. <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/17345/1/56T01066.pdf>.