

CAPITULO 1

INTRODUCCIÓN AL CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS

María Guillermina Volonté

Garantía de Calidad de Medicamentos

Los farmacéuticos que se dedican a la elaboración de medicamentos, ya sea a nivel industrial, oficinal u hospitalario, deben asegurar que los mismos sean adecuados para su uso previsto, es decir, no expongan a los pacientes a riesgos debidos a defectos en la seguridad, calidad o eficacia de ellos.

Para que un medicamento pueda considerarse de buena calidad debe estar elaborado con procedimientos técnicos adecuados, que cumplan en forma estricta normas internacionales de fabricación. Por supuesto que la calidad no la da el control de calidad en sí mismo, sino que debe estar incorporada en el producto. De nada servirá disponer de un laboratorio o servicio de control de calidad que detecte todos los defectos de un lote de medicamentos, si la producción es defectuosa en sí misma y por lo tanto ese medicamento ya no cumplirá con su objetivo fundamental: llegar a manos de un paciente ofreciéndole eficacia y seguridad. Es decir, la calidad del medicamento dependerá de cómo fue elaborado. Este paradigma de “fabricar con calidad” generó un verdadero cambio conceptual en el enfoque que se le daba al tema. Esta calidad habrá que asegurarla tanto en la Industria Farmacéutica, como en la Oficina de Farmacia y en la Farmacia Hospitalaria. Durante mucho tiempo se consideró erróneamente que la noción de control de calidad de medicamentos solo era competencia de la industria farmacéutica, sin embargo, las preparaciones magistrales y la fabricación a nivel hospitalario, también deben someterse a reglas precisas, si bien es cierto que requieren una consideración diferente a aquellas fabricaciones de nivel industrial. Lo importante es que en ningún caso puede estar ausente la idea central de obtener un producto eficaz y seguro para el paciente, es decir, de buena calidad.

Mientras que la eficacia se define como la capacidad de un medicamento para obtener la acción terapéutica buscada, en tiempo y forma, se entiende que un medicamento es seguro en tanto los riesgos que tenga para el paciente solo resulten aceptables en términos de un análisis riesgo-beneficio.

Qué entendemos por Calidad? En líneas generales podemos decir que calidad es la capacidad de un producto, de un proceso o de un servicio, de satisfacer las necesidades del usuario. En nuestro caso el producto es el medicamento, el proceso es la elaboración propiamente dicha de éste y el servicio es su dispensa, mientras que el usuario es el paciente.

Todos los pacientes deben tener la certeza que el medicamento que consumen: no se haya contaminado, se haya fabricado de acuerdo a una formulación correcta, permanezca en su estado original y no se haya deteriorado y se encuentre en un envase correcto e inviolable, para evitar daños o contaminaciones en su transporte y almacenamiento.

Cómo aseguramos la calidad de los medicamentos? Para conseguir el objetivo de calidad de forma confiable es necesario un sistema de Garantía de Calidad, diseñado globalmente y aplicado en forma adecuada según las Buenas Practicas de Elaboración de Productos Farmacéuticos, habitualmente denominadas GMP, en referencia a las siglas de su nombre en inglés (Good Manufacturing Practice) y según el Control de Calidad, propiamente dicho.

Estos conceptos guardan una estrecha relación entre sí, cuando hablamos de Garantía de calidad no estamos diciendo otra cosa que Aseguramiento de la Calidad, por lo tanto será la suma total de actividades organizadas, con el objetivo de garantizar que los medicamentos posean la calidad requerida para su uso previsto, es decir que comprenderá todas aquellas acciones, planificadas y sistematizadas, necesarias para proveer adecuada confianza de que un material o un proceso, cumplirá los requisitos de calidad establecidos. Por lo tanto, es un concepto amplio que abarca todos los aspectos que, individual o colectivamente, influyen en la calidad del producto.

Un sistema de Garantía de Calidad adecuado para la elaboración de medicamentos debe asegurar el diseño y desarrollo de los medicamentos, que las operaciones de producción y control estén claramente especificadas, que

se tomen todas las medidas adecuadas para la elaboración, que se realicen todos los controles necesarios de los productos intermedios y del producto terminado y cualquier otro tipo de control durante el proceso, validándose todos ellos, y por último que se garantice que los medicamentos se almacenan y distribuyen de forma que su calidad se mantenga íntegra hasta la fecha de vencimiento.

El Sistema de Garantía de Calidad sustituye el antiguo concepto que suponía que la calidad era competencia únicamente del servicio de control de calidad del laboratorio farmacéutico.

Antes solamente se consideraban los controles de calidad en las distintas fases de la elaboración: materias primas, material acondicionamiento, proceso y producto.

Ahora se debe operar de acuerdo a normas que disminuyan errores y garanticen un producto de calidad.

Buenas Prácticas de Manufactura (GMP)

Las GMP son la parte de la Garantía de Calidad que asegura que los productos se elaboran de forma homogénea y se controlan para conseguir los niveles de calidad adecuados a su uso previsto. Se refieren tanto a la producción como al control de calidad.

Las GMP abarcan todos los aspectos del proceso de fabricación: locales, almacenamiento y transporte adecuados; personal calificado y capacitado para la producción y el control de la calidad; descripciones detalladas de las tareas a realizar y organigrama de trabajo de cada sección; programas de higiene y salud del personal y detalle de la especial vestimenta que deberán poseer.

Los laboratorios deberán ser apropiados y estar diseñados, construidos y mantenidos de acuerdo a las operaciones a realizar; con iluminación, temperatura, humedad y ventilación adecuadas.

Podemos distinguir varias áreas en un establecimiento de elaboración de medicamentos, que cumpla con las GMP:

- Áreas Accesorias: vestuarios, talleres, descanso, etc.
- Áreas de Almacenamiento: de materiales, productos, recepción, muestreo, materiales aprobados o rechazados o en cuarentena, psicotrópicos, impresos, etc.
- Áreas de Pesaje: parte del área de almacenamiento o de producción.
- Áreas de Producción: independientes según el producto, almacenamiento durante proceso, envasado, etc.
- Áreas de Control de calidad: equipos, muestras, referencias.

Procedimientos e instrucciones escritas aprobadas; registros donde consten todas las etapas de los procedimientos definidos adoptados; posibilidad de seguir un producto en todas sus etapas mediante registros de procesado de lotes y registros de distribución y por último sistemas para la investigación de reclamos mediante procedimientos escritos, personal a cargo, registros, investigación, acciones a seguir (correctivas y/o preventivas), plan de acción para eliminar la causa del problema, plan de seguimiento y retiro de productos del mercado farmacéutico, que se efectúa una vez que es identificado el defecto, requiriendo también procedimientos escritos, información a las autoridades sanitarias y un almacenamiento segregado del producto retirado y del stock remanente.

Respecto a los tipos de defectos y la premura con que se tomen acciones frente a estos, podrán ser:

- Críticos: constituyen un riesgo para la vida del paciente: etiquetado incorrecto, potencia incorrecta, contaminación microbiana, etc.
- Mayores: pueden poner al paciente en riesgo de reacciones adversas: información en prospectos o rótulos incompleta o incorrecta, falta de cumplimiento de ciertas especificaciones, etc.
- Menores: constituyen un riesgo menor para el paciente: empaque y/o cierre defectuoso, contaminaciones menores, etc.

Entre otros documentos que deberán llevarse para cumplir con las GMP podemos mencionar a las: **Especificaciones**, es decir los requisitos que tienen

que cumplir los productos o materiales utilizados u obtenidos, generalmente serán las que codifiquen las Farmacopeas más reconocidas.

Fórmula Patrón, Método Patrón e Instrucciones de acondicionamiento, incluyendo a las materias primas utilizadas y las operaciones de elaboración y acondicionamiento.

Procedimientos, forma de realizar ciertas operaciones (limpieza, vestuario, muestreo).

Protocolos, historia de cada lote de producto.

Rótulos, internos y de los productos.

Además se deben validar las fases críticas de los procesos de elaboración es decir aquellas que pueden causar variación en la calidad final del producto farmacéutico, por ejemplo el mezclado y homogenización de los polvos en el proceso de elaboración de comprimidos.

Las GMP tienen como objetivo fundamental disminuir los riesgos inherentes a la producción farmacéutica, en especial riesgos provenientes de una contaminación cruzada o de una confusión provocada por un rotulado equivocado. De esta manera se disminuyen los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica, que no pueden prevenirse completamente mediante el control final del producto.

En nuestro país las Autoridades Regulatorias (ANMAT/INAME) adoptaron las Buenas Prácticas de Manufactura emitidas por la OMS y actualizadas en 1992, que figuran en la Farmacopea Argentina (FA VII ed. año 2003), capítulo <1020>

Cuando una persona se acerca por primera vez a estos conceptos, puede pensar que es algo sencillo, pero en la práctica no lo es. Uno de los principales agentes que producen contaminación, confusiones y errores son las personas.

Los principales tipos de contaminantes, característicos de la industria farmacéutica, son:

- Contaminación por partículas, polvo o suciedad.
- Contaminación por mezcla errónea de componentes, como parte de la fórmula farmacéutica.
- Contaminación por microorganismos.

La aplicación estricta de las GMP evita cualquiera de estas contaminaciones. La meta de las GMP es garantizar productos seguros y que tengan la identidad, eficacia, pureza y calidad que el fabricante expresa que tiene.

Por qué deben cumplirse estas condiciones?

Seguridad: porque el producto debe ser destinado para consumo humano, sin efectos adversos o tóxicos debidos a errores de elaboración.

Identidad: porque debe tener lo que declara su rótulo, sin excepción ni errores.

Potencia: porque debe tener la concentración correcta para ser efectivo en su acción.

Pureza: porqué tiene que ser puro, es decir, sin contaminantes

Calidad: porque siempre debe elaborarse igual, con los mismos estándares de calidad.

El principio rector de las GMP debe ser que la calidad forma parte integral de la elaboración del medicamento, y no es algo que meramente se somete a prueba en el producto. Por consiguiente, con esto se asegura que el producto no sólo cumple con las especificaciones finales, establecidas por las Farmacopeas en su monografía respectiva, sino que se ha fabricado por los mismos procedimientos y en las mismas condiciones cada vez que se elabora.

Hay muchas formas de lograr esto: la validación es la parte de las GMP por la cual se logra que los sistemas, los equipos, los procesos y los procedimientos para los ensayos de calidad estén bajo control y, por consiguiente, se produzca uniformemente un producto de calidad.

Control de Calidad

En cuanto al Control de Calidad, es la parte de las GMP que se refiere al muestreo, especificaciones y ensayos necesarios para que las materias primas, material de acondicionamiento y productos terminados, sean considerados de buena calidad y por lo tanto aprobados para su distribución y dispensación.

El Departamento de Control de Calidad debe ser independiente de otros departamentos, en especial del de Producción, y estar bajo la autoridad de una

persona calificada y experimentada, que tenga a su disposición uno o más laboratorios de control. Debe contar con recursos suficientes para asegurar que los procedimientos de control de calidad pueden efectuarse con eficacia y confiabilidad.

Un medicamento es un producto complejo que requiere un protocolo de control, que solo puede garantizarse mediante la utilización de métodos analíticos apropiados.

Los requisitos básicos de un correcto control de calidad contemplan la realización del muestreo y control de materias primas, material de acondicionamiento y producto terminado, así como también del medio ambiente donde se elaboren los productos, que serán llevados a cabo por personal adecuado, es decir entrenado y calificado, mediante la aplicación de métodos analíticos validados, y llevando una documentación organizada de todos los pasos.

Además se encargarán de los estudios de estabilidad de nuevos productos, de que se mantenga una investigación analítica permanente para la actualización y validación de los métodos.

Será este departamento responsable de las sustancias de referencia, utilizadas en los ensayos de control de calidad, así como también de las contra muestras de cada lote analizado.

Buenas Prácticas de Laboratorio

Los laboratorios de control de calidad hoy en día deben organizarse de tal manera que trabajen bajo estrictas normas de Buenas Prácticas de Laboratorio o GLP, en referencia a las siglas de su nombre en inglés (Good Laboratory Practice), asegurando que los resultados obtenidos en dicho laboratorio sean confiables, para lo cual se deben disponer de reglas, procedimientos y prácticas que aseguren la calidad y rectitud de dichos resultados.

Las GLP establecen requisitos de aptitud de instalaciones, de métodos debidamente validados, de reactivos en cuyos rótulos deberá figurar la

identificación del contenido del envase, su concentración o título, la fecha de preparación, de valoración y de vencimiento, así como las condiciones de almacenamiento. Respecto a los equipos deberán estar correctamente verificados, limpios y con un mantenimiento actualizado. Todo estará debidamente documentado o registrado. Por ello es tan importante llevar al día Procedimientos Normalizados de Trabajo, denominados también Procedimientos Operativos Estándar, que son documentos que describen como llevar a cabo ciertas actividades o ensayos de rutina. Se escriben para los siguientes casos:

- Inspecciones de rutina, limpieza, mantenimiento, control y calibración de equipos
- Acciones frente a fallas de equipos
- Métodos analíticos
- Almacenamiento, manipuleo y descarte de materiales
- Precauciones referentes al cuidado de la salud y la seguridad

Estos procedimientos deben ser escritos detalladamente como para que el analista no tenga que realizar consultas continuamente, pero sin crear confusión.

Se deben guardar en el archivo general del laboratorio y copias en los lugares de trabajo, archivando correctamente tanto los que están en vigencia como las versiones anteriores.

En el caso de los equipos de laboratorio lo importante es obtener resultados confiables con ellos, en tiempos razonables, con una actualización constante de la tecnología, por lo cual se deben contar con instrumental y equipos adecuados, con un correcto mantenimiento y calibración y con personal capacitado y calificado.

Con respecto a la calificación de los equipos, podemos mencionar tres tipos de procedimientos:

Calificación de Instalación (IQ). Se verifica que todos los aspectos claves de la instalación se cumplan de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Ejemplos: descripción del equipo, información del fabricante, especificaciones

del diseño del equipo, información del mantenimiento, procedimientos de operación, planos de instalación, etc.

Calificación de Operación (OQ). Se verifica que todos los equipos funcionen de la forma esperada y sean capaces de operar satisfactoriamente sobre todo el rango de los parámetros operacionales para los que han sido diseñados. La finalidad es demostrar que el sistema, maquinaria y/o equipo involucrado opera correctamente una vez que se ha concluido la calificación de instalación.

Calificación de Funcionamiento (PQ). Es el programa documentado que demuestra la efectividad y reproducibilidad del proceso bajo condiciones normales de operación y bajo condiciones límites de operación. Los aspectos incluidos en esta calificación son específicos para cada equipo, sistema o proceso. Se llama también Calificación de Desempeño.

Tecnología Analítica de Proceso

Los últimos avances en calidad están dados por el Proceso PAT (Process Analytical Technology) ó Tecnología Analítica de Proceso, al cual podemos definir como una oportunidad para mejorar y optimizar los procesos productivos y la calidad de los productos farmacéuticos.

PAT es un sistema para diseñar, analizar y controlar la elaboración por medio de medidas en línea de los atributos definidos como críticos en las materias primas, productos intermedios, terminados y en el proceso en sí mismo. El término “analítico” en PAT tiene una definición amplia, abarcando cuestiones químicas, físicas, microbiológicas, matemáticas y de análisis de riesgo, trabajando en forma conjunta.

Los objetivos de trabajar con PAT son, entre otros, incrementar profundamente el conocimiento de los procesos productivos. El concepto de “calidad por diseño” se basa en este conocimiento acabado del proceso ya que solo con este conocimiento vamos a ser capaces de monitorear y controlar efectivamente un proceso. Debemos conocer los puntos críticos y saber qué propiedades medir en los mismos. Trabajar activamente para reducir la

variabilidad de los mismos y reducir los muestreos y análisis off-line. Predecir la calidad del producto final por medio de medidas efectuadas en diferentes pasos de la elaboración del mismo.

Esto permitirá la liberación rápida de productos y la desaparición de eventuales “sorpresas desagradables” cuando se está esperando la salida de un producto, así como minimizar los potenciales riesgos de no conformidades y problemas regulatorios.

PAT es una forma de control de calidad “en línea” que permite realizar pequeños ajustes en un lote en tiempo real, de modo que se pueda mantener su calidad y completar el proceso de acuerdo con un programa establecido.

Un sistema PAT consiste en sensores conectados en red a sistemas computacionales que realizan aplicaciones analíticas para procesar en tiempo real datos en bruto sobre los lotes.

No obstante, si no se cuenta en forma permanente con computadoras, redes y sistemas de almacenamiento adecuados, los sistemas PAT serán menos útiles que los procesos manuales. La infraestructura IT (Tecnología de la Información) deberá superar niveles estándares de confiabilidad, disponibilidad y tiempo de funcionamiento.

Las principales herramientas utilizadas en un sistema PAT son:

- Herramientas multivariantes para el diseño, adquisición de datos y análisis. Existen métodos que pueden adquirir información de múltiples atributos en forma simultánea y no destructiva.
- Analizadores de procesos
- Herramientas de control de proceso. En los procesos clásicos la variabilidad no medida de propiedades de los componentes hace que el resultado no sea el esperado, para evitar esto se pueden utilizar métodos que permitan medir variables críticas “en-tiempo” PAT y así detener un proceso cuando se alcanza la condición óptima.
- Herramientas de mejora continua y gestión del conocimiento adquirido.

Ejemplos: Análisis en línea de la humedad remanente en un proceso de secado en un secadero de lecho fluido y seguimiento de un proceso de mezclado.

Ambos ejemplos están basados en técnicas espectrofotométricas utilizando la zona del infrarrojo cercano (NIR) ya que ha demostrado ser una zona con información muy útil para obtener datos de sustancias y procesos en forma no destructiva.

Otro ejemplo: Sensores instalados en la línea de producción que alimentan datos continuos de pH en un modelo PAT matemático. El sistema PAT detecta una significativa disminución de la acidez del lote y comunica la novedad al técnico en tiempo real, quién hace las correcciones necesarias para superar el problema.

Garantía de Calidad de Formulaciones Magistrales

Cuando hablamos de medicamentos elaborados en la farmacia oficial u hospitalaria nos referimos a las Formulaciones Magistrales, cuya definición nos dice que son medicamentos destinados a un paciente individualizado, elaborado por el farmacéutico, o bajo su dirección, para cumplimentar una prescripción detallada de los principios activos que incluye, según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, dispensado en su farmacia y con la debida información al paciente.

No debe confundirse con Preparaciones Oficinales, que son aquellos medicamentos de acción terapéutica comprobable, distinguidos con un nombre genérico y que puede prepararse en la oficina de farmacia. Para su expendio a semejanza de la especialidad farmacéutica o medicinal, deberá presentar una forma farmacéutica estable, envasarse uniformemente y sujetarse a la autorización previa de la Secretaría de Salud Pública de la Nación. El término preparación magistral tampoco debe asociarse al de medicamento o Preparado Oficial, que es todo medicamento inscripto en la Farmacopea y que por tanto puede prepararse libremente en la oficina de farmacia.

Las formulaciones magistrales constituyen una parte integral de la práctica farmacéutica y son esenciales para la administración del cuidado de la salud.

Algunas de las características que las diferencian de las especialidades medicinales elaboradas en la industria, incluye la existencia de una relación específica entre el farmacéutico, el paciente y el profesional prescriptor, logrando tratamientos individualizados que responden a necesidades particulares.

Dentro de las pautas de actuación tendientes a optimizar la prescripción y dispensación de estos medicamentos, debemos considerar que solamente deberán ser utilizadas para cubrir vacíos terapéuticos (caso de medicamentos pediátricos no elaborados por las industrias farmacéuticas) o adaptar los medicamentos a los pacientes (modificación de la forma farmacéutica para lograr una mejor aceptación por parte del paciente, por ejemplo comprimidos muy voluminosos destinados a pacientes con problemas de deglución). Salvo que, mediante una variación de la dosis del principio activo o del excipiente se pretenda una adaptación del medicamento a la situación clínica del paciente, no se justifica una preparación magistral cuya composición sea igual que la de una especialidad ya comercializada. De existir una especialidad que posea el o los mismos principios activos prescritos en cantidad igual a la especificada en la prescripción, con idéntica vía de administración y que no contenga entre los componentes de la formulación sustancias no toleradas por el paciente, se preferirá siempre la dispensación de la especialidad.

Por otra parte no se deberán utilizar principios activos retirados del mercado, por su ineficacia o falta de seguridad. Se debe procurar no asociar más de dos principios activos, salvo en aquellos casos en los que esa asociación esté claramente indicada. Este principio se ajusta a los criterios del uso racional de medicamentos, según los cuales son pocas las ocasiones en que es necesario asociar más de dos principios activos. De esta manera se evitan los riesgos de incompatibilidades físico-químicas que pueden afectar negativamente el efecto farmacológico.

No se debe elaborar, ni dispensar más cantidad de la estrictamente necesaria. Se evitarán así problemas de inestabilidad, de mayor consumo de dosis por parte del paciente, etc.

Se recomienda elegir cuidadosamente los excipientes. Considerar siempre las posibles incompatibilidades entre el principio activo y los excipientes

Facilitar siempre instrucciones al paciente. Las formulaciones magistrales tienen que ir siempre acompañadas de la información suficiente que garantice su correcta identificación y conservación y su segura utilización.

Los casos en que se aconseja la utilización de preparados magistrales son para pacientes que responden mejor con fármacos que no se encuentran en el mercado, o pacientes que necesitan dosis de principios activos que no se encuentran en las especialidades, pacientes con afecciones dermatológicas o con problemas de intolerancia a determinados excipientes o que necesitan una vía de administración no habitual.

Las Buenas Prácticas de Elaboración de Magistrales comienzan con el diseño de la formulación, desde el momento de la recepción de la receta. Por lo cual se debe estudiar y evaluar la prescripción, en especial la posología de los principios activos, los excipientes y la cantidad de fórmula a preparar, para, si fuese necesario, proponer modificaciones al prescriptor. A su vez, si fuera necesario, se deberá recoger información del paciente, para complementar la que suministra la receta, como por ejemplo, perfil farmacológico del paciente, modo de aplicación del producto, etc.

El diseño galénico, es probablemente el acto más importante desde el punto de vista farmacéutico para asegurar la calidad final.

Las normas o pautas de correcta elaboración no se adoptan únicamente en un sentido evaluador del producto terminado, sino que incluyen también al personal responsable de la elaboración y al local o laboratorio de magistrales, que deberá estar diferenciado en la farmacia, totalmente independiente del lugar de atención al público y del depósito, adecuadamente diseñado para realizar en él la elaboración de los preparados. Deberá estar diseñado de forma que tenga superficies lisas de fácil limpieza, fácilmente lavado, desinfectado e incluso esterilizado si fuere necesario. Ninguna de las superficies que puedan entrar en contacto con el producto ha de ser susceptible de afectar la calidad del medicamento o de sus componentes.

Los equipos a usar deberán ser adecuados a la preparación que se va a elaborar y compatibles con las materias primas a utilizar, fáciles de limpiar y calibrados, sobre todo la balanza, y otros elementos de medidas, como probetas, etc. En el caso de pesadas de sustancias muy activas, se recomienda efectuar las diluciones adecuadas para dar más exactitud a la pesada y facilitar la posterior mezcla de las sustancias.

Las materias primas son fundamentales en este caso, pues de su calidad dependerá sustancialmente el resultado del producto final. Se entiende por materia prima todo producto que participe en la composición de una fórmula magistral, ya sea principio activo o excipientes. Como es lógico la calidad de la materia prima va a ser un determinante de la calidad del producto final. El farmacéutico debe garantizar la adecuación de los productos que utiliza, para ello deberá tener en cuenta el origen de las materias primas, el control analítico de las mismas, (realizado por el proveedor, quién deberá suministrar un Certificado Analítico de las materias primas, por un tercero o en su defecto por el propio farmacéutico). Deberá poner atención en la recepción de las mismas examinándolas para verificar su integridad, aspecto y etiquetado del envase. Se deberá etiquetar adecuadamente cada materia prima, constando nombre y número de lote, fecha de recepción, si se ha controlado, fecha de vencimiento, condiciones especiales de almacenamiento, etc.

Los documentos constituyen una parte fundamental del sistema de control de calidad, pues permiten autenticar los procesos realizados y supervisar “a posteriori” su desarrollo. Estos documentos deberán ser claros y concisos para facilitar la rápida comprensión de los mismos. Deberán mantenerse registros y documentos generales, relativos a la materia prima, al material de acondicionamiento y al producto terminado. En general deberán documentarse procedimientos de limpieza del local y del material, normas de higiene del personal, lista de proveedores, registros de materias primas y de envases, fichas de análisis de materias primas, procedimientos de elaboración de fórmulas magistrales y datos de su dispensación (Libro Recetario).

Los residuos de origen químico serán evacuados en forma regular, en recipientes adecuados, y bajo las consideraciones legales correspondientes a residuos patogénicos.

En la Oficina de Farmacia la garantía de calidad alcanza su máxima importancia en la fase de la preparación propiamente dicha. Consistirá en la aplicación de técnicas y procedimientos que permitan asegurar que se alcanzará el objetivo de un producto no desviado del óptimo, establecido en su diseño. Se deberán realizar comprobaciones previas a la elaboración como por ejemplo: verificar que en la zona de trabajo no existan otras materias primas que las necesarias para esa preparación en particular, la limpieza del local, equipos preparados y calibrados, documentos disponibles, etc. Luego están las acciones propias de la elaboración, todas realizadas por el farmacéutico o bajo su supervisión, como por ejemplo: pesadas, medidas, etc. En el caso de productos poco estables y/o tóxicos, se manipularán conforme a procedimientos escritos de manejo de los mismos. Durante la preparación se irá cumpliendo la ficha de elaboración previamente diseñada. El envasado se hará acorde con la formulación en particular.

Por último un correcto etiquetado, la información al paciente, oral y escrita, las pautas para la conservación y el establecer una fecha de vencimiento, son el valor agregado a los medicamentos magistrales que jerarquizan la dispensación.

En la etiqueta deberán figurar los siguientes datos: composición cuali y cuantitativa de los principios activos (utilizando el nombre en español de la Denominación Común Internacional de la OMS, no aceptándose las sinonimias o nombres alternativos); descripción cualitativa de los excipientes; forma farmacéutica, vía de administración y cantidad dispensada; número de registro en el libro recetario; fecha de preparación; fecha de vencimiento; condiciones de conservación; nombre del paciente.

La dispensación de un medicamento debe ir siempre acompañada de la información al paciente necesaria para su correcta utilización, toda la información tanto oral como escrita, deberá ser suministrada por el farmacéutico. Si el envase lo permite esta información podría consignarse en el

rótulo adherido al mismo, de no ser posible se puede entregar en hoja aparte. La información constará al menos de: identificación de la formulación, forma farmacéutica y vía de administración, precauciones, contraindicaciones, incompatibilidades, interacciones, efectos secundarios, intoxicación y su tratamiento, normas de correcta administración, condiciones de conservación y advertencias, nombre, dirección y teléfono de la Farmacia.

Las pautas para la conservación es una actividad que deberá ser desarrollada con especial atención por el farmacéutico y las instrucciones que dará al paciente son las siguientes: guardar los preparados al abrigo de la luz y en un lugar fresco y seco (nunca en el cuarto de baño); conservarlos en heladera cuando es necesario, no siempre, puesto que algunas formulaciones pueden alterarse con los cambios de temperatura; mantener los envases abiertos el menor tiempo posible y asegurarse que queden bien cerrados; consultar al farmacéutico frente a cualquier cambio observado en la formulación, etc.

Respecto a la fecha de vencimiento, se deberá tener en cuenta que los preparados farmacéuticos se hacen con la intención de dispensarse para una administración inmediata o para almacenamiento a corto plazo, pueden asignarse fechas de vencimiento en base a criterios diferentes a los empleados para productos elaborados en escala industrial. Cuando se asigna una fecha de vencimiento, los farmacéuticos deben consultar y aplicar la documentación general sobre estabilidad y la vinculada a la droga en particular. La fecha de vencimiento deberá asignarse siguiendo un criterio conservador. Como pautas generales y en ausencia de información sobre la estabilidad aplicable a la droga o a un preparado específico, se recomiendan las siguientes pautas:

- Para preparaciones sólidas o líquidas no acuosas y cuando una especialidad medicinal es la fuente del principio activo, la fecha de vencimiento no deberá exceder el 25% del tiempo remanente hasta la fecha de vencimiento de la especialidad, o de 6 meses; el tiempo que resulte más corto.
- Para preparaciones sólidas o líquidas no acuosas que se realicen a partir de materias primas individuales, la fecha de vencimiento no deberá exceder los 6 meses.

- Para preparaciones acuosas la fecha de vencimiento no deberá exceder los 14 días, conservadas en heladera.
- Para todas las otras preparaciones la fecha de vencimiento no deberá exceder el tiempo de duración de la terapia ó 30 días; el tiempo que resulte más corto.

La calidad de las formulaciones magistrales vendrá enmarcada en la adecuación de estas a una serie de propiedades cuantitativas y cualitativas tales como: peso, composición, aspecto, estabilidad, absorción y distribución en el organismo, etc. El control de calidad de preparaciones magistrales, se aplica de manera diferente a como se hace en la industria, en este caso se pone especial énfasis en asegurar la calidad de los pasos intermedios de elaboración, fundamentalmente en lo que se refiere a la idoneidad de las materias primas, al correcto seguimiento del protocolo de preparación y a la preparación realizada únicamente por el farmacéutico, lo cual constituye un verdadero respaldo para la calidad final.

No es menos cierto, sin embargo, que existen una serie de pruebas sencillas de realizar y que pueden facilitar una idea de la aceptabilidad o no del producto terminado.

En general podemos afirmar que la seguridad, calidad y rendimiento de los preparados farmacéuticos dependen del empleo de ingredientes y cálculos correctos, mediciones exactas y precisas, condiciones de formulación y procedimientos apropiados y del juicio prudente del farmacéutico. Como control final, el farmacéutico debe revisar cada procedimiento del proceso de elaboración del preparado farmacéutico. Para garantizar la exactitud y la integridad, el farmacéutico debe observar la preparación terminada para asegurarse de que parece ser el preparado esperado. Si hubiera alguna discrepancia deberá investigar el origen y tomar medidas correctivas apropiadas antes de que la prescripción se dispense al paciente.

Controles de calidad recomendados para preparados magistrales:

Se procederá, como mínimo, al examen detallado de los caracteres organolépticos y un control de la rotulación.

Sería sumamente deseable y a veces necesario, realizar el análisis cuantitativo del principio activo al menos cuando el margen terapéutico es estrecho. En una farmacia esto representa una verdadera dificultad, por lo que es preferible renunciar a elaborar preparaciones riesgosas si no se tienen los medios adecuados para determinar la cantidad de principio activo.

Es conveniente efectuar además los siguientes controles no destructivos o que requieran una pequeña cantidad adicional de preparado, para las diferentes formas farmacéuticas:

1. Cápsulas y otras formas sólidas vía oral:

- *Uniformidad de peso*: pesar individualmente 20 unidades ó todas las elaboradas si el número es inferior a 20. Cada unidad controlada deberá tener un peso entre 90 – 110 % del peso teórico.
- *Test de desintegración*: según Farmacopea Argentina.
- *Revisión de caracteres externos*: cápsulas limpias, bien cerradas, con buen aspecto.

2. Preparados semisólidos de aplicación tópica:

- *Homogeneidad*: extender una capa fina sobre una superficie negra, comprimir con una placa de vidrio y examinar con una lupa.
- *pH*: realizar sobre una dispersión al 10% en agua
- *Desviación de peso respecto al teórico*: peso de la fórmula terminada descontando el envase, una desviación alta sobre el valor teórico puede indicarnos un error de elaboración.
- *En el caso de emulsiones confirmar su tipo (O/W ó W/O)*: por dispersión de una pequeña cantidad en agua ó por colorantes. Si se utilizan colorantes de la serie Sudán y se colorea, estaremos ante una emulsión w/o; con azul de metileno si se produce coloración, la emulsión será o/w.

3. Soluciones y suspensiones orales y tópicas:

- *Aspecto*: deberá observarse ausencia de partículas extrañas y transparencia en las soluciones.
- *Hermeticidad del cierre*.

- *pH*: para preparados acuosos se tomará directamente, mientras que para los no acuosos se recomienda una dispersión al 10% en agua.

Las Farmacopeas

Las Farmacopeas constituyen las normas oficiales de calidad. Para el registro de Medicamentos ante los Organismos de Control, no solo es necesario aportar datos de seguridad y eficacia de las materias primas y los productos terminados sino que es imprescindible garantizar esas condiciones, estableciendo adecuados controles de calidad. En nuestro país este control de la calidad se debe realizar de acuerdo a las monografías correspondientes que figuran en la Farmacopea Argentina VII edición, de reciente actualización.

Las Farmacopeas son códigos oficiales que recogen los estándares de calidad de las materias primas farmacéuticas y de los medicamentos, que deben estar adaptados a la situación actual del conocimiento y a las posibilidades de la instrumentación analítica.

De un modo general la función de una Farmacopea es establecer los requisitos de calidad que los principios activos y los medicamentos deben obligatoriamente cumplir.

Para que un producto sea considerado de buena calidad deberá responder adecuadamente con una serie de estándares, como ser, identidad, pureza, potencia, biodisponibilidad y estabilidad, cada uno de ellos involucra ensayos específicos que el producto deberá cumplir.

En las farmacopeas encontramos: Monografías de principios activos y monografías de medicamentos, sin la dosis utilizada. En una monografía de un principio activo se incluye:

- Definición
- Sinonimia
- Caracteres generales
- Envasado y conservación
- Sustancias de Referencia

- Identificación
- Pérdida por secado o Determinación de agua
- Residuo de ignición
- Pureza cromatográfica o Sustancias relacionadas
- Otros ensayos: ensayos límites, impurezas orgánicas volátiles, rotación óptica, pH.
- Valoración

En una monografía de un medicamento se incluye

- Definición
- Envasado y conservación
- Sustancias de Referencia
- Identificación
- Disolución (según la forma farmacéutica)
- Uniformidad de unidades de dosificación
- Otros ensayos: pH (para formas farmacéuticas líquidas, polvos, cremas), endotoxinas bacterianas (para inyectables), esterilidad (para soluciones oftálmicas)
- Valoración

Preguntas Orientadoras

1. A qué se denomina “Fase crítica de un proceso”? Ejemplos.
2. Qué tipos de documentos deben llevarse en un Laboratorio productor para cumplir con las GMP?
3. Cómo define GLP?. Qué son los Procedimientos Normalizados de Trabajo, en qué casos se aplican y qué incluyen?
4. Con que finalidad se procede a la calibración de equipos de laboratorio como por ejemplo balanzas y espectrofotómetros?

5. Cuáles son las etapas en la calificación de un equipo que nos permitirá asegurar un funcionamiento coherente dentro de los límites establecidos?
6. En las preparaciones magistrales, que controles de calidad le realizaría a las cápsulas y a las soluciones?

Test de Autoevaluación

1. Uno de los principales objetivos de las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) es:
 - (a) Disminuir los errores de trazabilidad de las Sustancias de Referencia
 - (b) Disminuir los riesgos de confusión en los rótulos
 - (c) Disminuir los errores de dispensación de los medicamentos
 - (d) Aumentar la eficacia de un principio activo
2. Qué controles de calidad le realizaría a un preparado magistral, cuya forma farmacéutica es una crema?
 - (a) Determinación del tiempo de disolución
 - (b) Determinación del pH
 - (c) Ensayo de uniformidad de contenido
 - (d) Determinación de la viscosidad
3. Qué fecha de vencimiento asignaría a un preparado magistral elaborado a partir de una especialidad:
 - (a) 1 año
 - (b) La fecha de vencimiento de la especialidad
 - (c) 50% de la fecha de vencimiento de la especialidad
 - (d) 25% de la fecha de vencimiento de la especialidad

4. Qué ensayo de control de calidad le realizaría a cápsulas preparadas en una Farmacia Oficial:
- (a) Ensayo de Disolución
 - (b) Ensayo de Uniformidad de Unidades de Dosificación por peso
 - (c) Determinación del pH
 - (d) Ensayo de esterilidad

Bibliografía

1. Ministerio de Salud – ANMAT. *Farmacopea Argentina*. VII ed. (2003) Buenos Aires.
2. Aiache, J-M; Aiache, S.; Renoux, R. (1996) *Introducción al estudio del medicamento*. Barcelona: Masson.
3. Barbé Rocabert, C. (2001) *Preparados farmacéuticos y parafarmacéuticos*. Barcelona: Masson.
4. Colegio de Farmacéutico de Bizkaia. (1997) *Formulación magistral en atención primaria*. España.
5. Rodríguez de Ordaz, R. (1991) *Compendio de fórmulas magistrales y sus técnicas de manufactura*. Caracas: Compograf .
6. Llopis Clavijo, M.J.; Baixauli Comes, V. (1997) *La formulación magistral en la oficina de farmacia*. Valencia: Distribuciones Cid.