

2.7.1. Farmacotecnia: formas farmacéuticas no estériles

I. ARIAS

A. PARADELA

Á. CONCHEIRO

R. MARTÍNEZ

A. REGUEIRA

J. L. VILA

1 INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

A pesar de los profundos cambios que se han producido en los últimos años en el ámbito y en el modo de elaboración de las formas farmacéuticas, la Sección de Farmacotecnia sigue constituyendo una parte fundamental del Servicio de Farmacia de un hospital. Con su actividad se persigue cubrir el importante objetivo de proporcionar, en cualquier momento y con independencia de las disponibilidades del mercado, formas de dosificación adecuadas a las necesidades específicas del hospital, o de determinados pacientes, manteniendo un nivel de calidad apropiado. Hasta no hace muchos años, atender a este objetivo suponía afrontar la elaboración de la práctica totalidad de los preparados farmacéuticos administrados. Hoy en día, sin embargo, el desarrollo de la Tecnología Farmacéutica y, sobre todo, el rigor creciente en cuanto a requerimientos de calidad, ha tenido como consecuencia que la razón de ser de esta sección se circunscriba esencialmente a la preparación de fórmulas no disponibles en el comercio y a la manipulación, en condiciones que garanticen su correcta utilización, de otras suministradas por la in-

dustria. En consecuencia, sus actividades comprenden la elaboración y control de una serie de formulaciones normalizadas y extemporáneas y la preparación de mezclas intravenosas y de nutrición parenteral. Las operaciones implicadas en el reenvasado de especialidades comerciales para su adecuación a los sistemas de distribución propios del hospital, de importancia creciente, deben considerarse adscritas a esta sección por los problemas a que puede dar lugar no afrontarlas con criterios tecnológicos rigurosos.

Estos cambios de planteamiento se encuadran en la evolución general del modo de empleo de los medicamentos que tiene como rasgo más característico la adaptación de los tratamientos a las necesidades concretas de cada paciente. Ello, lejos de llevar aparejada una reducción de la importancia de la Tecnología Farmacéutica como actividad genuina del Farmacéutico de Hospital, debe contribuir a que la sección de Farmacotecnia sea el elemento integrador de las restantes actividades del servicio, juegue un papel insustituible en la preparación de los nuevos especialistas y, en definitiva, haga posible una mayor contribución del farmacéutico a la ele-

vacación del nivel de calidad asistencial.

En el capítulo se desarrollan los aspectos más importantes en lo que se refiere a organización, dotación de material y objetivos concretos a cubrir por esta sección. Además, se intenta destacar los puntos concretos de los procedimientos de elaboración de formas de dosificación que exigen una metodología específica, o que plantean especiales dificultades a nivel hospitalario. No se pretende, por el contrario, aportar una información completa sobre los procesos de elaboración, en gran medida coincidentes con los que se aplican a escala industrial, acerca de los cuales existe abundante bibliografía de la que se aporta una selección.

Finalmente, se comentan los problemas derivados de la necesidad de mantener unos niveles de calidad a la altura que hoy se exige y las posibilidades de aplicación de las técnicas de control desarrolladas, básicamente, para su aplicación a nivel industrial.

2 MARCO LEGAL

La ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, regula en sus artículos 35 y 36 los requisitos sanitarios de las fórmulas magistrales y preparados oficinales.

Según esta ley, una fórmula magistral es un medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por el farmacéutico, o bajo su dirección, para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada de las sustancias medicinales que incluye, según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, dispensado en su farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario en los términos previstos por la ley.

Un preparado oficial es un medicamento elaborado y garantizado por el farmacéutico o bajo su dirección, dispensado en su oficina de farmacia o servicio farmacéutico, enumerado y descrito en el Formulario Nacional, destinado a su entrega directa a los enfermos a los que abastece dicha farmacia o servicio farmacéutico.

Los requisitos sanitarios para la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales, según la ley del medicamento, se abordan en los puntos 2.1 y 2.2.

2.1. Fórmulas magistrales

1. Las fórmulas magistrales serán preparadas con sustancias de acción e indicación reconocidas legal-

mente en España, y según las directrices del Formulario Nacional.

2. Las fórmulas magistrales se elaborarán en las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos legalmente establecidos que dispongan de los medios necesarios para su preparación de acuerdo con las exigencias establecidas en el formulario nacional.
3. En la preparación de fórmulas magistrales se observarán las normas de correcta fabricación y control de calidad.
4. Las fórmulas magistrales irán acompañadas del nombre del farmacéutico que las prepare y de la información suficiente que garantice su correcta identificación y conservación, así como su segura utilización.
5. Para la formulación magistral de sustancias o medicamentos no autorizados en España se requerirá autorización del Ministerio de Sanidad y Consumo, cuando resulte imprescindible para el tratamiento o diagnóstico de patologías concretas.

2.2. Preparado oficial

1. Estar enumerados y descritos por el formulario nacional.
2. Cumplir las normas de la Real Farmacopea Española.
3. Ser elaborados y garantizados por un farmacéutico de la oficina de farmacia, o del servicio farmacéutico que los dispense.
4. Deberán necesariamente presentarse y dispensarse bajo denominación genérica y en ningún caso bajo marca comercial.
5. Los preparados oficinales irán acompañados del nombre del farmacéutico que los prepare y de la información suficiente que garantice su correcta identificación y conservación, así como su segura utilización.

Por otra parte, el 16 de marzo se publica el Real Decreto 175/2001, del 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales.

Este Real decreto parte de la base de que el apartado 5 del artículo 55 de la Ley del Medicamento prevé que el Formulario Nacional contendrá las fórmulas magistrales tipificadas y los preparados oficinales reconocidos como medicamentos, sus categorías, indicaciones y materias primas que intervienen en su com-

posición o preparación, así como las normas de correcta preparación y control de aquellos. Además, en su disposición transitoria segunda, establece que, en tanto no se apruebe y publique el Formulario Nacional, la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales se ajustará a los principios de esta Ley y a las normas técnicas y científicas aceptadas. En virtud de ello, el Real Decreto 175/2001 viene a desarrollar los artículos 35 y 36 de la ley del medicamento, aprobándose mediante el mismo las normas de correcta elaboración y control de calidad aplicables, con carácter general, a las fórmulas magistrales y preparados oficinales. La aplicación de dichas normas se entenderá sin perjuicio de las especiales condiciones que, para la correcta elaboración y control de determinadas FM y PO, se prevean en el Formulario Nacional.

El citado Real Decreto establece un plazo de adaptación, para las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos que elaboren FM y PO, de 2 años a partir de su entrada en vigor.

3 ORGANIZACIÓN Y FUNCIONAMIENTO DE LA SECCIÓN DE FARMACOTECNIA

La organización de la Sección de Farmacotecnia se ve fuertemente condicionada por las disponibilidades de personal, espacio y equipamiento del Servicio y del hospital en los que se integra. Por lo tanto, con el con-

tenido de este apartado, se pretende más que fijar normas rígidas, ofrecer directrices generales y como tales flexibles, que puedan ser útiles en una gama tan amplia de situaciones como la que se da en la realidad, al tiempo que sean compatibles con la legislación vigente.

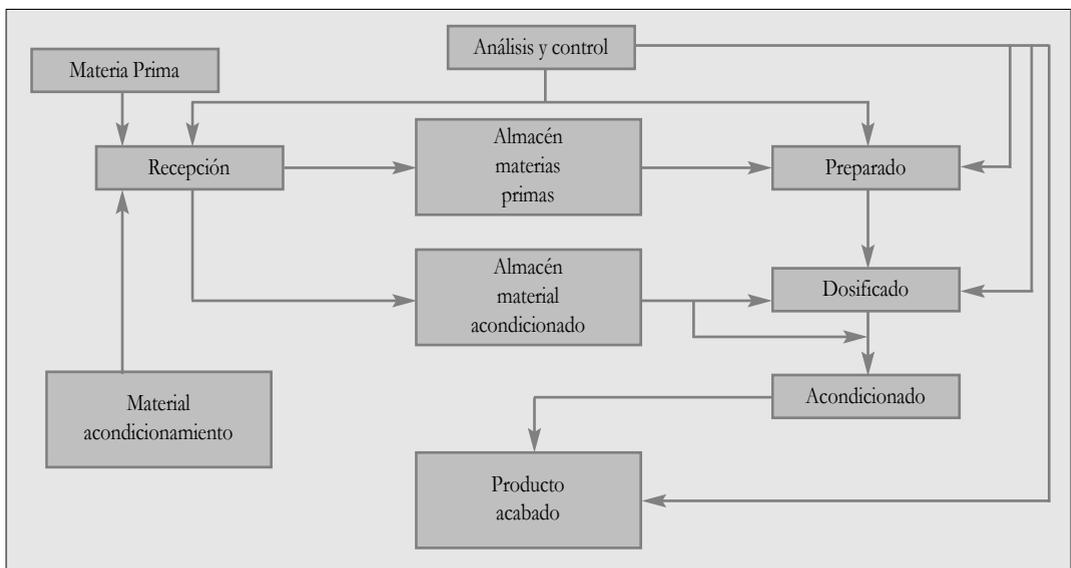
El punto de referencia que contiene la filosofía que debe orientar los aspectos organizativos son las Normas de Buena Fabricación. A este respecto, las publicaciones de la Food & Drug Administration Norteamericana, sobradamente conocidas, las normas declaradas obligatorias en nuestro país para la industria farmacéutica por el Ministerio de Sanidad y Consumo (O.M. de 19 de abril de 1985), y, por supuesto, el Real Decreto 175/2001, representan guías de conocimiento obligado.

El esquema de funcionamiento que se presenta a continuación cumple, en el peor de los casos, las recomendaciones comentadas y se ha construido con la intención de que pueda ponerse en práctica, con pequeñas adaptaciones, en la mayor parte de nuestros hospitales.

En la Figura 1 se presenta un organigrama de la sección, desarrollado inicialmente para la elaboración y control de formulaciones normalizadas pero aplicable, con indudables ventajas y con las matizaciones a las que se hará referencia más adelante, a las restantes actividades reseñadas para esta sección.

El sector de análisis y control, además de disponer de una dependencia propia, deberá funcionar, a ser po-

Figura 1. Organización de una sección de Farmacotecnia.



sible, bajo la responsabilidad de un facultativo diferente del que se ocupa de la elaboración.

La mecánica de funcionamiento debe asegurar el acceso en cualquier momento a una información completa sobre todos aquellos aspectos de interés relativos al proceso de elaboración y a la calidad de los productos. Para ello es necesario cumplimentar cuidadosamente una serie de documentos normalizados, cuyo examen permita responder a las siguientes preguntas:

- ¿Quién hizo el trabajo?
- ¿Cuándo se hizo el trabajo?
- ¿Cómo se hizo el trabajo?
- ¿Dónde se hizo el trabajo?
- ¿En qué condiciones se hizo el trabajo?
- ¿Qué conclusiones se extrajeron del trabajo?

Se podrán alcanzar así los importantes objetivos de:

- Fomentar la responsabilidad de las personas que participan en la elaboración y control de los productos.
- Seguir con detalle la trayectoria de fabricación de cada formulación.
- Reducir al mínimo posible las desviaciones de la calidad.
- Identificar el origen y las características concretas de cualquier preparado.

A continuación se describe detalladamente un esquema de funcionamiento que, a nuestro juicio, compatibiliza las necesidades comentadas con la sencillez administrativa. El sistema propuesto, que se puede llevar a la práctica utilizando el tradicional procedimiento de fichas es, al mismo tiempo, de fácil informatización.

3.1. Recepción y control de materias primas y materiales de acondicionamiento

Las materias primas y los materiales de acondicionamiento se depositan al llegar al Servicio de Farmacia en un pre-almacén de recepción donde, bajo la dirección del responsable de análisis y control, se procede a efectuar la toma de las muestras que se someterán a los análisis necesarios para su caracterización y para decidir, en función del nivel de calidad, sobre su aceptación o rechazo.

Se ha de tener en cuenta que el Real Decreto 175/2001 establece que las materias primas utilizadas en la preparación de fórmulas magistrales y preparados oficinales deberán ser sustancias de acción e indicación reconocidas legalmente en España, según lo dispuesto en la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, y el Real Decreto 294/1995, de 24 de febrero, por el que se regula la Real Farmacopea Española, el Formulario Nacional y los órganos consultivos del Ministerio de Sanidad y Consumo en esta materia. Las posibilidades de aprovisionamiento de materias primas son:

- Materias primas adquiridas a un centro autorizado, definido según el Real Decreto 2259/1994, de 25 de noviembre, por el que se regula los almacenes farmacéuticos y la distribución al por mayor de medicamentos de uso humano y productos farmacéuticos.
- Materias primas adquiridas a otras entidades. El farmacéutico responsable deberá conocer el sistema de calidad del fabricante de la materia prima y mantendrá intercambio de información, bien con éste o con el proveedor, sobre aspectos de producción, control y manipulación.

Una garantía adicional de la calidad de las materias primas, la aportan aquellos productos certificados como “calidad reactivo”, que asegura una gran pureza.

Para cada una de las materias primas se elaborará una metódica a aplicar en su análisis y control, que comprenderá, además de la descripción detallada de las técnicas que hayan de utilizarse, todas las especificaciones a las que debe ajustarse el producto y las referencias de la información bibliográfica que ha servido de base para su establecimiento. Es importante que en la hoja destinada a este fin (Figura 2) aparezcan recogidos claramente los nombres de la materia prima y del facultativo que desarrolló la metódica, así como la fecha en que lo hizo.

Los resultados de las pruebas realizadas deben recogerse con detalle en una ficha de análisis y control (Figura 3), en la que se hará constar también la decisión final que, con respecto a ese lote, haya adoptado el responsable de análisis y control. En el dorso de la ficha se anotarán las operaciones matemáticas efectuadas con el fin de facilitar en cualquier momento la detección de los errores de cálculo que hubieran podido producirse.

Figura 2. Modelo de metódica para el análisis y control de materias primas (las instrucciones corresponden a un producto hipotético).

PRODUCTO ACTIVOPEN		Nº 18
REF. BIBLIOGRAFICA – USP XXI ed. – Extra Pharmacopeia Martndale 28 ed. – Clarke's Isolation and Identification of Drugs 2ª ed. – J. Pharm. Sci. 73,398, 1984	ESTABLECIDA POR	
	J. Pérez	
	FECHA	
	1-5-00	
	SUSTITUYE A	
	2-3-98	
METODICA		
Características organolépticas		
- Polvo blanco amarillento de aspecto cristalino.		
Características fisico-químicas		
- Solubilidad: Muy soluble en agua y ligeramente soluble en etanol.		
- Contenido en humedad: El producto no debe experimentar una pérdida de peso superior al 3% en estufa a 105°C al cabo de 4 horas.		
- PH en disolución acuosa al 2%: Comprendido entre 6,5 y 7,5.		
Identificación		
- Espectro de absorción UV: Máximos en medio acuoso, a 254 y 310 nm (concentración adecuada 10mg/ml).		
- Cromatografía en capa fina:		
a) Disolver alrededor de 100 mg de producto en 100 ml de agua destilada.		
b) Depositar muestras de 5 ml de la disolución anterior en placa cromatográfica de silicagel (0,25 mm de espesor de capa) y secar.		
c) Desarrollar durante 4 horas en cámara cromatográfica saturada con una mezcla compuesta por n-butanol: ácido glacial: agua (4:1:1).		
d) Secar y revelar la placa utilizando como reactivo almidón: yodo: ácido acético (1:30:50)		
e) El valor de R _f obtenido debe estar comprendido entre 0,45 y 0,55.		
Valoración		
- Cromatografía líquida:		
a) Pesar exactamente alrededor de 100 mg de producto.		
b) Disolver en 100 ml de agua destilada.		
c) Inyectar 20 µl de la solución anterior, previamente filtrada, en el cromatógrafo funcionando en las siguientes condiciones:		
Columna: Fase reversa RP-18 m m; 20 cm		
Flujo: 2 ml/min.		
Detector: U.V. 250 nm.		
Eluyente: Agua: metanol: Acido acético (80:20:0,5)		
d) Determinar el área del pico correspondiente a un tiempo de retención 7-8 minutos utilizando atenuación 0,3.		
e) Cálculos:		
$\text{Riqueza (\%)} = \frac{\text{Area medida}}{3.423.831} \cdot \frac{100}{\text{Peso muestra}}$		
El valor obtenido debe estar comprendido entre el 90% y el 105% calculado sobre sustancia seca.		
En caso de productos multienvase, deberán repetirse estos análisis sobre porciones de producto tomados al azar de un número de envases que se establecerá en función del plan de muestra Mil-Std-414.		
Los resultados obtenidos en cada uno de los análisis deberán ajustarse a las especificaciones indicadas.		

Figura 3. Modelo de ficha para el registro de los resultados obtenidos en el análisis y control de materias primas.

PRODUCTO	REF. ANALISIS	CANTIDAD	FECHA
ACTIVOPEN	M/201	500 g	10/1/01

<p>Análisis efectuados</p> <p>Organolépticos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Polvo blanco amarillento de apariencia cristalina <p>Físico-químicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Muy solubles en agua, poco soluble en etanol. - Pérdida de peso por desecación: 1,3%. - pH en disolución al 2%: 7,1. <p>Identificación</p> <ul style="list-style-type: none"> - Picos de absorción U.V. a 252 nm y 312 nm. - R_t cromatográfico: 0,46. <p>Valoración</p> <ul style="list-style-type: none"> - Area del pico correspondiente a tiempo de retención 7-8 minutos 3.411.692 $\text{Riqueza} = \frac{3.411.692}{3.423.831} \times 100 \approx \frac{100}{103,8} = 96,0\%$	<table border="1"> <tr> <td>1 / 1</td> </tr> </table>	1 / 1
1 / 1		

Riqueza	
Teórica	Práctica
90-105%	96,0

Realizó el análisis	Nombre	Fecha	DECISION
	J. Pérez	10/1/01	ACEPTABLE

No debe olvidarse que, según el Real Decreto 175/2001, la ficha de control de calidad de materias primas debe contener, al menos, los siguientes datos:

- Datos de identificación:
 - Número de registro de control interno (que debe figurar en la ficha de registro de formulación magistral).
 - Nombre de la materia prima.
 - Número de lote.
 - Proveedor.
 - Cantidad de materia prima.
 - Fecha de caducidad o de repetición del control analítico.
- Controles efectuados y datos complementarios:
 - Técnicas analíticas utilizadas.
 - Descripción de los métodos analíticos.
 - Resultados obtenidos.
 - Confirmación de aceptación o de rechazo.
 - Farmacéutico responsable.

En el sistema propuesto, a cada lote de materia prima se le asignará una referencia que exprese el tipo de producto, el orden de entrada y el año. Para ello se puede recurrir a una letra y dos números de modo que la letra, M o C, indique si se trata de un medicamento o de un coadyuvante y el primer número corresponda al orden de entrada en el Servicio durante el año que se expresa con el segundo número. Por ejemplo, una hoja con referencia M/2/01 correspondería a un medicamento al que se dio entrada en 2001 a continuación de un coadyuvante cuya referencia sería C/1/01. Con el material de acondicionamiento (E) se puede seguir un procedimiento idéntico, si bien se suelen archivar las hojas en lugar distinto al que se destina a las de los productos químicos.

La decisión de análisis y control habrá de ser aceptar o rechazar el lote. En el primer caso, el responsable cumplimentará la ficha que se presenta en la Figura 4 y lo fijará al contenedor del producto evaluado. A continuación se procederá a dar la entrada correspondiente en la ficha resumen de existencias y se trasladará el producto al correspondiente almacén para su uso posterior.

3.2. Elaboración de formulaciones normalizadas

Para cada formulación se confeccionará una me-

tódica de elaboración, que corresponde a un lote de tamaño estandar cuyas características de fabricación se designarán como operación tipo (OT), y que comprenderá toda la información necesaria para llevar a cabo el proceso en las condiciones prefijadas. La complejidad de los estudios previos al establecimiento de esta metódica variará en función de las características de cada preparado.

En la Figura 5 se presenta, a modo de ejemplo, la metódica de unas hipotéticas cápsulas con 25 mg de Activopen.

Partiendo de la petición procedente de otra sección del Servicio, recogida en la orden de fabricación (Figura 6), y siguiendo las instrucciones contenidas en la metódica de elaboración se procede a preparar el lote solicitado.

Figura 4. Modelo de ficha de control para fijar en los contenedores de las materias primas, una vez tomada la decisión de aceptar el lote.

Producto		Ref. Análisis	Riqueza	
ACTIVOPEN		M/2/01	99,8 %	
	gr			
Existencia	500			
Salida	250	Lote	Fecha	
		1/01	3-8-01	
Existencia				
Salida				
Existencia				
Salida				
Existencia				
Salida				
Existencia				
Salida				
Existencia				
Salida				

Figura 6. Modelo de orden de fabricación.

ORDEN DE FABRICACIÓN			
EE -n°	Nombre	N° de ejemplares	Lote
142	Activopen 25 mg/cap	200	1/01
OBSERVACIONES			
			3-8-01 El Jefe del Servicio

Una vez efectuada la extracción de las materias primas necesarias, que deberá registrarse en las fichas fijadas en los contenedores, se llevan a cabo las operaciones de fabricación. En este momento habrá de cumplimentarse la hoja de fabricación-análisis (Figura 7) excepto los apartados de análisis y control. Una vez más, se recogerán en el dorso todas las operaciones matemáticas realizadas.

Para la identificación del lote se utilizarán dos números de los que el primero se asignará correlativamente a los lotes de cada preparado y el segundo corresponde al año de fabricación.

El Real Decreto 175/2001 establece que de los preparados oficiales la farmacia guardará y conservará, en un lugar apropiado (farmacoteca), hasta un año después de la fecha de caducidad, una muestra de cada lote preparado, de tamaño suficiente para permitir un examen completo

3.3. Control de producto acabado

El lote elaborado o, en su caso, una muestra del mismo extraída por el responsable de análisis y control, pasará junto con la hoja de fabricación a la zona destinada a este fin, donde se efectuarán las necesarias operaciones analíticas, que deberán estar recogidas en una metódica previamente establecida para cada preparado de modo similar al indicado para las materias primas.

Además de los resultados de los controles intermedios y de las observaciones que consideren oportunas los responsables de elaboración, análisis y control, habrá de consignarse en la hoja la decisión excluyente de aceptar o rechazar el lote.

El Real Decreto 175/2001 establece como controles mínimos de producto terminado:

- Fórmulas magistrales: examen de los caracteres organolépticos.
- Fórmulas magistrales tipificadas y preparados oficiales: los controles serán los establecidos en el Formulario Nacional.

3.4. Operaciones complementarias

En caso de que sea aceptado el lote, se procede a su acondicionamiento y etiquetado, anotando las salidas de materias primas en las fichas resumen de existencias y archivando las hojas de fabricación siguiendo un criterio alfabético por preparados. En las etiquetas, que deberán permitir una perfecta identificación del preparado, se hará constar la fecha de caducidad del mismo.

El esquema de funcionamiento de la sección en lo que se refiere a preparados normalizados es aplicable, al menos en sus aspectos esenciales, a la elaboración de formulaciones extemporáneas. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que la gran variedad de problemas a los que se pretende dar respuesta y la necesidad de su resolución en períodos de tiempo muy breves, hace imposible casi siempre la puesta a punto de pautas metodológicas con la descripción detallada de las operaciones a desarrollar en la preparación de cada fórmula concreta. En cualquier caso, resulta muy útil, si se pretende asegurar un nivel aceptable de calidad, confeccionar instrucciones generales para las técnicas habitualmente implicadas en los procedimientos de elaboración.

Figura 7. Modelo de hoja de fabricación - análisis (para cumplimentarla se han seguido las instrucciones contenidas en las metódicas de elaboración y control correspondientes a la especialidad a que se hace referencia).

COMPLEJO HOSPITALARIO					
SERVICIO DE FARMACIA (Sección de Elaboración)					
ESPECIALIDAD ACTIVOPEN 25 MG/ CAP	EE. 192 Lote 1/01	PREPARADO E. Teóricos <u>200</u> E. Obtenidos <u>200</u>		Rto. 100%	ACONDICIONADO E. Teóricos <u>200</u> E. Obtenidos <u>200</u> Rto. 100%
FABRICACION					
COMPONENTES	Riqueza	Ref. Análisis	Tara	Bruto	Neto
A <i>Activoopen</i>		<i>M/2/01</i>	1	6	5 g
B <i>Talco</i>		<i>C/1/01</i>	1	1,0g	0,6 g
C <i>Esterato magnésico</i>		<i>C/3/01</i>	1	1,0g	0,6 g
D <i>Avicel pl-101</i>		<i>C/8/00</i>	1	25	24 g
E					
F					
G					
H					
I					
Realizó la operación		Nombre <i>Adolfo Durado</i>	Fecha 3-8-2001	Rto. Total 100%	
ANALISIS Y CONTROL					
ORGANOLEPTICOS	FISICOS Y FISICO-QUIMICOS		QUIMICOS	BIOLOGICOS	
Olor <i>No</i>	Peso <i>medio = 196,2 mg polvo/cap</i>	<i>Activoopen: 26,64 mg/cap</i>		Pirógenos	
Sabor	Volumen			Esterilidad	
Color <i>Blanco</i>	Dureza			Toxicidad	
Aspecto <i>Polvo</i>	Disgregación			Histamina	
C.Extraños <i>No</i>	Solubilidad				
	Humedad				
	pH				
Realizó el control		Nombre <i>Julia Martín</i>	Fecha 7-8-2001	DECISIÓN ADAPTABLE	
OBSERVACIONES					VºBº
Fabricación					El Jefe del Servicio
Análisis y Control					

El registro, siguiendo un esquema similar al propuesto para las formulaciones normalizadas, de materias primas, procedimientos, manipulaciones y bibliografía consultada, asegurará en cualquier momento el necesario acceso a toda la información relativa a cada preparado extemporáneo.

4 INSTALACIONES. DOTACIÓN MATERIAL Y DE PERSONAL

Las necesidades, en lo que a instalaciones y dotación material y de personal se refiere, de la Sección de Farmacotecnia vienen impuestas en gran medida por las funciones que se le asignan en un hospital actual y que ya se han comentado. En general, deben adaptarse a la forma galénica, tipo de preparación y número de unidades a preparar. La aceptación de este hecho evidente, que podría llevar a plantear la dotación de materiales e instalaciones con criterios de uniformidad, no debe llevar a olvidar que las necesidades de hospitales distintos pueden ser, también diferentes y que para un determinado problema puede existir más de una solución aceptable. De cualquier manera, y como mínimo, el Servicio de Farmacia habrá de ser capaz de producir, con unos adecuados niveles de calidad: cápsulas gelatinosas rígidas, soluciones y suspensiones orales, supositorios y pomadas. Otras formas farmacéuticas como los comprimidos no suelen estar al alcance de la Sección de Farmacotecnia en un hospital medio por razón del coste relativamente elevado de los equipos y el espacio necesarios. Por otra parte, las formas farmacéuticas citadas resuelven la práctica totalidad de las necesidades planteadas.

4.1. Instalaciones

Como ya señalamos, las condiciones que deben reunir estarán en función de las preparaciones que se pretenden realizar y de la tecnología necesaria para ello. Estará situado dentro del Servicio de Farmacia permitiendo una eficaz supervisión por parte del farmacéutico. El tamaño debe ser suficiente para evitar riesgos de confusión y contaminación durante las operaciones de preparación, pudiendo ser conveniente la existencia de varios espacios independientes reservados para operaciones de preparación y acondicionamiento, etiquetado, control y documentación. Las operaciones de mantenimiento y limpieza debe-

rán realizarse de acuerdo con instrucciones escritas. Los residuos dispondrán de recipientes adecuados.

Para realizar las operaciones se contará, al menos, con los elementos siguientes (según el R.D. 175/2001):

- a) Una superficie de trabajo suficiente, de material liso e impermeable, fácil de limpiar y desinfectar, inerte a colorantes y sustancias agresivas.
- b) Una pila con agua fría y caliente, de material liso y resistente, provista de un sifón antiretorno.
- c) Una zona diferenciada donde colocar los recipientes y utensilios pendientes de limpieza.
- d) Un soporte horizontal que evite en lo posible las vibraciones, con espacio suficiente para la/s balanza/s, y que garantice una correcta pesada.
- e) Un espacio reservado para la lectura y redacción de documentos en el que se encuentre a mano toda la documentación reglamentaria, incluida la Real Farmacopea Española, el Formulario Nacional y libros de consulta útiles para las preparaciones.
- f) Armarios y estanterías con suficiente capacidad para colocar, protegido del polvo y de la luz (si procede), todo aquello que es necesario para las preparaciones.
- g) Un frigorífico dotado de termómetro de temperatura máxima y mínima para almacenar los productos termolábiles, ya sean materias primas, producto a granel o producto terminado.

4.2. Dotación material

El material farmacotécnico necesario para afrontar la elaboración de las formas de dosificación citadas es relativamente sencillo y comprende, en cuanto a formas no estériles (R.D. 175/2001):

- A) Equipamiento general:
- Balanza con precisión de 1 mg.
 - Aparatos de medida de volumen de 0.5 ml hasta 500 ml.
 - Mortero de vidrio y/o porcelana.
 - Sistema de baño de agua.
 - Agitador.
 - Espátulas de metal y de goma.
 - Termómetro.
 - Material de vidrio diverso (vaso de precipitados, matraces cónicos, embudos, vidrio de reloj, etc.).
 - Lente de aumento.
 - Sistema de producción de calor.

B) *Equipamiento específico:*

- 1) Se corresponderá con el necesario según la forma galénica y tipo de preparado:
 - Tamices para polvo grueso, fino y muy fino
 - Sistema para determinar el pH.
 - Sistema para medir el punto de fusión.
 - Si se elaboran cápsulas, capsuladora y juego de placas.
 - Si se elaboran óvulos o supositorios, los correspondientes moldes.
- 2) Si se elaboran comprimidos y/o grageas.
 - Mezcladora.
 - Máquina de comprimir.
 - Bombo de grageado.
- 3) Si se elaboran píldoras, se dispondrá de un pil-dorero.
- 5) Para la elaboración de gránulo o glóbulos de homeopatía, se deben tener sistemas de impregnación y dinamización.
- 6) Campana para trabajar con gas inerte, si se trabaja con productos fácilmente oxidables.
- 7) Apartados específicos para realizar las determinaciones analíticas de materias primas y productos acabados en conformidad con lo establecido en la Real Farmacopea Española y el Formulario Nacional.

Hoy en día, se requiere una considerable variedad de equipos si se pretende llevar a cabo los análisis de materias primas y formas farmacéuticas de acuerdo con las indicaciones establecidas en las farmacopeas. Así, mientras que hasta no hace muchos años los métodos volumétricos clásicos junto con el uso de un medidor de pH y un espectrofotómetro ultravioleta-visible permitían afrontar la inmensa mayoría de los procedimientos descritos en la USP, las últimas ediciones de ésta y las de otras farmacopeas avanzadas han incorporado técnicas más complejas entre las que cabe destacar la cromatografía líquida. Dadas las dificultades con las que se enfrentan la mayor parte de los Servicios de Farmacia para incorporar aparatos de costo elevado, es necesario tomar en consideración la posibilidad de acceder a ellos a través de otros servicios del hospital.

Conviene llamar aquí la atención sobre las posibilidades que ofrece el creciente desarrollo de la informática. La simplificación y la seguridad, en cuanto a registro de datos, que supone la automatización del control de reservas de materias primas, utilizando balanzas electrónicas conectadas al ordenador que se

dedica a la gestión administrativa del Servicio, es un buen ejemplo de ello. En esta misma línea, el registro automático de los resultados obtenidos en las pruebas de control, tiene también indudables ventajas e incide de un modo directo, como más adelante se comenta, sobre la calidad del producto acabado. Se muestra, a modo de ejemplo, un sistema informático, desarrollado sobre una base de datos (Access), para recoger, además del propio registro de datos, la imagen obtenida mediante escáner de toda la documentación (prescripción médica, hoja de fabricación, etc.) necesaria en toda formulación normalizada o extemporánea (Figura 8).

4.3. Personal

Las disponibilidades de personal suelen ser en la realidad inferiores a las que podrían señalarse como mínimas para aproximarse a lo establecido en las prácticas de buena fabricación. A este respecto, como ya se ha indicado, es importante que el sector de análisis y control funcione bajo la responsabilidad de un farmacéutico distinto del que se ocupa de la elaboración. Por otra parte, es conveniente que la sección disponga de una dotación de personal auxiliar dedicado específicamente a la elaboración y debidamente entrenado para que el farmacéutico, descargado de tareas rutinarias, pueda dedicar atención preferente a la supervisión de los trabajos y a la actualización de la metodología.

De acuerdo con la legislación vigente, todo el personal que participe en la preparación de medicamentos debe tener la cualificación y experiencia necesarias. Es el farmacéutico el responsable de las preparaciones que se realicen en el Servicio. Deberá valorar la competencia y experiencia necesarias para cada etapa de la preparación y del control, precisando por escrito las atribuciones del personal, así como promover y actualizar la formación del mismo.

5 ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD

De acuerdo con el R.D. 175/2001, para conseguir el objetivo de calidad de manera fiable, es necesaria la implantación en todas las unidades de elaboración de un sistema de garantía de calidad que asegure que:

- a) Las fórmulas magistrales y preparados oficinales se elaboren y controlen según las normas de correcta elaboración y control de calidad.
- b) Las responsabilidades del personal estén especificadas.

Figura 8. Base de datos Access para el registro informático de elaboraciones extemporáneas, incluyendo la imagen escaneada de la documentación correspondiente.

ID: 64 EE: EXT NOMBRE: CARBONATO CALCICO 500 MG CAP STOP
 LOTE: 03/99 FD: CAP UNIDADES: 15 NUM_CONTROLES: 3 ACEPTABLE: S

ID	DOCSCAN
64	CARBONATO CALCICO 500 MG CAP L3-99 PAG 1.jpg
64	CARBONATO CALCICO 500 MG CAP L3-99 PAG 2.jpg
64	

Registro: 14 de 2 2 de 14 de 2

activar escaner
 Para introducir una nueva referencia a una página, hacer doble click en el campo docscan en blanco

CARBONATO CALCICO 500 MG CAP L3-99 PAG 1.jpg

CARBONATO CALCICO 500 MG CAP L3-99 PAG 1.jpg

RECEPCION: [Handwritten data]
 FARMACIUM: [Table with columns: Nombre, Dosis, Forma, Fecha, Lote]
 ANALISIS Y CONTROL: [Table with columns: COMPONENTES, BUNDA Y EQUIVOCOS, OBSERVACIONES, SIGNATURAS]
 OBSERVACIONES: [Handwritten notes and signatures]

- 032928 - 0152820
 - 032928 - 0152820
 - 032928 - 0152820
 - 032928 - 0152820
 - 032928 - 0152820
 Para 15: 100 + 50 + 15 = 165 mg
 100 + 50 + 15 = 165 mg
 [Signature: R]

c) Que existan disposiciones sobre la aprobación definitiva de cada preparado, su almacenaje, distribución y manipulación posterior, de forma que su calidad se mantenga íntegra hasta la fecha de caducidad.

El farmacéutico deberá evaluar el grado de aplicación y conformidad de sus procedimientos a las normas de correcta elaboración y control, mediante la realización y registro de autoinspecciones periódicas, y llevará a cabo las medidas correctoras necesarias.

Hoy la calidad de un producto farmacéutico se concibe como algo que se incorpora al mismo a lo largo del proceso de elaboración y no como el mero cumplimiento de unas especificaciones más o menos rigurosas. La introducción del término garantía, con una clara implicación de dominio, en lugar de la palabra control, con matiz de inspección, responde a este planteamiento.

De acuerdo con esta idea, la garantía de la calidad de cualquier preparado farmacéutico, y en particular de los que se elaboran en el hospital, exige un esfuerzo organizado de todos los miembros del Servicio para asegurar que cada componente y cada etapa del proceso de la elaboración sea tratado como crítico y se desarrolle en unas condiciones tales que resulte posible garantizar el nivel de calidad requerido en el producto acabado.

No es exagerado afirmar, por lo tanto, que la calidad de un producto se construye afrontando adecuadamente el diseño de las instalaciones, la preparación del personal, la planificación del trabajo a desarrollar, la adquisición de materias primas y material de acondicionamiento, la propia elaboración, los controles establecidos, el almacenamiento y, por último, la dispensación. En consecuencia, una visión actual del problema no permite asumir que un control final del producto garantice, por sí solo, su calidad.

Llevar a la práctica la filosofía plasmada en los párrafos anteriores, obliga a prestar una especial atención a las condiciones en que se desarrollan los procesos. El concepto de validación, definido por la FDA como "un programa documentado que proporciona un alto grado de seguridad de que un proceso específico dará lugar a la obtención de un producto con unas especificaciones y unos atributos de calidad predeterminados", resulta imprescindible para alcanzar las exigencias actuales.

Aunque los procedimientos de validación se han

desarrollado, básicamente, para su aplicación a los procesos industriales, en sus aspectos fundamentales son adaptables al ámbito hospitalario en el que pueden contribuir, de forma decisiva a paliar algunos problemas que se plantean cuando se pretende llevar a cabo un control clásico.

En las líneas siguientes se intenta presentar, con la orientación comentada, una visión de lo que puede ser un programa de garantía de la calidad en la Sección de Farmacotecnia. En cada una de las fases consideradas, se revisan los aspectos y procedimientos del control que contribuyen, en mayor medida, a la consecución de un producto terminado con unos niveles adecuados de calidad.

En este apartado, deben tenerse también en cuenta los criterios y estándares en farmacotecnia, así como los indicadores de calidad en farmacotecnia, recogidos en las publicaciones del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (1995):

Criterios y estándares en farmacotecnia:

1) Estructura:

- Zona específica para elaboración y control de medicamentos 100%
- Al menos un farmacéutico responsable 100%
- Personal cualificado suficiente 100%

2) Área de laboratorio:

- Permitir tareas de análisis y control de materias primas y productos acabados 100%
- Permitir la elaboración de fórmulas magistrales y normalizadas 100%
- Material fungible e instrumental necesario para la elaboración y control 100%

3) Recepción de materias primas:

- Identificación de materias primas y material recibido 100%

4) Análisis de materias primas:

- Cumplirán las especificaciones mínimas e la farmacopeas 99%
- Ficha analítica por materia prima, con las pruebas a efectuar y límites aceptables 95%
- Identificación de las materias primas analizadas 95%

5) Elaboración:

- Existirán protocolos de elaboración y envasado para cada producto 100%

- 6) Control de producto acabado:
- Existirá un protocolo de control para cada producto acabado 100%
 - Registro de fabricación de lotes 95%
 - Todo producto acabado estará identif. y envasado correctamente 100%
 - En las fórmulas individualizadas figurará el nombre del paciente 95%

Indicadores de calidad en Farmacotecnia

Selección de materias primas:

- Materias primas utilizadas no analizadas
- Materias primas analizadas desestimadas

Existencia de protocolos de fabricación:

- Número de fórmulas elaboradas sin protocolo

Cumplimentación de hojas de elaboración:

- Número de lotes sin hoja de elaboración

Control de calidad en fabricación:

- Fórmulas desestimadas antes de ser dispensadas
- Número de lotes sin control

Acondicionamiento:

- Número de preparaciones incorrectamente acondicionadas

5.1. Materias primas y material de acondicionamiento

En relación con las materias primas, el responsable de Análisis y Control ha de desarrollar los aspectos que se comentan a continuación:

a) Selección de las características físicas, químicas y biológicas críticas para definir sus propiedades y para garantizar la reproductibilidad de las mismas en lotes sucesivos.

Las fuentes de información básica a este fin son las diferentes farmacopeas y monografías oficiales (que fijan los mínimos de calidad para cada materia prima) y la información técnica proporcionada por los fabricantes. Los datos contenidos en otras publicaciones, que sin ser de carácter oficial están ampliamente reconocidas, resultan también de indudable utilidad para lograr una caracterización más amplia. En este momento es necesario diferenciar las características meramente descriptivas de la materia prima de las que tienen importancia crítica

por depender de ellas de un modo directo sus atributos básicos y consecuentemente la calidad del producto final. Aunque no es posible dar una norma general para la identificación de estas propiedades críticas, es claro que habrá de tenerse en cuenta la naturaleza del producto y su proceso de obtención, las manipulaciones a las que habrá de someterse y muy especialmente la forma farmacéutica.

La dotación instrumental y humana, normalmente limitada de una Sección de Farmacotecnia como la que nos ocupa, aún partiendo de la posibilidad de utilizar medios disponibles en otros servicios, obliga a tomar como referencia gran parte de la información contenida en los certificados de análisis aportados por el suministrador del producto. Es por ello, que la correcta selección de éste presenta una gran relevancia. Entre los aspectos a tener en cuenta para llevar a cabo esta selección, y junto con consideraciones de tipo económico, cabe citar el carácter de fabricante o mero distribuidor, el prestigio adquirido y el grado de coincidencia de los datos suministrados con los requeridos para el establecimiento de las especificaciones. La comparación de las ofertas de diferentes suministradores es una práctica muy recomendable. Sin embargo, no se debe dudar en elegir una materia prima de gran pureza, prescindiendo de cualquier consideración de carácter económico, con el fin de facilitar la elaboración de una prescripción. Por ello, es importante la utilización de productos de “calidad reactivo”. Por ejemplo, de la multitud de preparados de NaCl disponibles, aquellos certificados como calidad reactivo, nos aseguran una gran pureza, ausencia de higroscopicidad y, en consecuencia, un fácil manejo y conservación.

b) Establecimiento de las pruebas a realizar respecto a cada una de las propiedades elegidas, junto con los límites de tolerancia adecuados.

Una vez seleccionadas las propiedades de mayor interés, es necesario poner a punto las técnicas más apropiadas para su control. Si se trata de parámetros oficinales, las propias farmacopeas describen detalladamente los procedimientos a seguir. En otros casos, es necesario desarrollar la correspondiente metodología.

Como norma general para decidir sobre la adecuación de un producto a las especificaciones elegidas, resulta preferible asignar un intervalo de valores o un valor límite, en lugar de un valor único. Análogamente, cuando se trate de variables cualitativas (por

ejemplo color) conviene indicar una pequeña gama de posibilidades (blanco o blanco amarillento, mejor que blanco).

El resultado final debe ser una metódica perfectamente detallada que permita desarrollar las técnicas sin dar lugar a interpretaciones personales. Para conseguir este fin puede ser necesario, incluso, explicitar los procedimientos oficiales. Estas metódicas se aplicarán de forma rigurosa si bien deben estar sometidas a una continua revisión que permita actualizarlas en cuanto a especificaciones, técnicas analíticas, etc.

c) Establecimiento de las condiciones óptimas de conservación para cada producto y fijación de su periodo de validez.

Es este un aspecto de gran importancia y, en cierto modo, complementario de los anteriores, que requiere un profundo conocimiento del producto. Aunque planteado en su integridad, el problema suele ser enormemente complejo, a nivel práctico se puede concretar en la identificación de las variables ambientales que inciden más directamente sobre sus especificaciones. Así, propiedades como higroscopicidad, fotosensibilidad, termolabilidad o riesgo de contaminación microbiana determinan de forma clara las condiciones en las que el producto deberá almacenarse.

Fijar el periodo de validez de una materia prima supone conocer no sólo su mecanismo de degradación química, sino también el tipo de cinética y las constantes de velocidad que la caracterizan. Hoy en día, existe una amplísima información al respecto que evita, casi siempre, la necesidad de proceder a la realización de estudios experimentales de estabilidad. Una vez obtenida la información indicada, el mejor modo de proceder es asignar al producto una fecha de caducidad que asegure con creces su buen estado de conservación. Esta práctica es habitual, incluso, para productos de reconocida estabilidad (por ejemplo cloruro potásico) si bien existe siempre la posibilidad de reanalizar el producto y asignarle un nuevo periodo de validez. Como norma general se recomienda no fijar periodos de validez superiores a cinco años, pues en este tiempo, incluso el aspecto exterior será con frecuencia defectuoso.

Los comentarios relativos a las materias primas son aplicables, con las lógicas adaptaciones al material de acondicionamiento. Las farmacopeas actuales establecen, con carácter general, especificaciones para recipientes y materiales de cierre en función de la forma farmacéutica que han de contener.

5.2. Proceso de elaboración

Las operaciones necesarias para la elaboración de cada forma farmacéutica, recogidas en la correspondiente metódica, habrán de llevarse a cabo en unas condiciones tales que aseguren una producción correcta. Esas condiciones deben establecerse sobre la base de estudios previos cuya complejidad variará dependiendo de la del propio preparado. En la elaboración de la metódica debe perseguirse, como objetivo fundamental, la identificación de las etapas del proceso especialmente susceptibles de dar lugar a desviaciones de la calidad y establecer unas condiciones de trabajo rigurosas en relación con las mismas. Para alcanzar este objetivo resulta indispensable seleccionar los parámetros más relevantes como indicadores de la marcha del proceso.

La variedad de situaciones a que hay que hacer frente incluso en un Servicio de Farmacia de hospital en el que el número de formas farmacéuticas distintas a elaborar está necesariamente restringido por los medios disponibles, es suficientemente amplia como para limitar la utilidad de cualquier regla a la que se pretenda dotar de validez general. Es por ello que en las obras en las que se afrontan este tipo de cuestiones, se suele proceder a la consideración del aseguramiento de la calidad de manera individualizada para cada forma farmacéutica. Las características específicas de cada producto y el equipo disponible condicionan, en cada caso, los aspectos del proceso a los que deberá prestarse atención preferente. La aplicación de técnicas de optimización estadística, que implican el uso de diseños experimentales apropiados, facilita la identificación de los mismos y la elección de las características de formulación y proceso de elaboración más apropiados.

Entre las formas no estériles de elaboración habitual en la Sección de Farmacotecnia, cápsulas gelatinosas rígidas, suspensiones y soluciones orales, supositorios y pomadas, son las primeras las que permiten llevar a la práctica con menos dificultades los criterios que se han presentado en los párrafos anteriores, debido a las posibilidades que ofrecen en cuanto a estandarización del proceso de elaboración, incluso si como suele ser el caso se dispone de medios limitados. Por otra parte, el riesgo de que se produzcan desviaciones importantes de la calidad, con repercusiones a veces considerables, se puede minimizar prestando una adecuada atención a ciertas etapas del proceso que, aún

dentro de la simplicidad de la producción a pequeña escala, merecen ser consideradas como críticas.

Al margen de las peculiaridades de cada situación específica, hay que hacer hincapié en algunos puntos concretos:

Un primer aspecto a tener en cuenta es la composición de la formulación. Al margen de cuestiones obvias, como la selección del tamaño de las cubiertas, es importante establecer de forma clara las causas que justifican la presencia de cada componente y determinar sus propiedades. El conocimiento de características como la densidad aparente, el tamaño de partícula o el contenido en humedad del principio activo y los excipientes puede facilitar la resolución de problemas que se presenten con posterioridad.

El mezclado de los componentes constituye una etapa clave en la preparación de las cápsulas al condicionar su uniformidad de contenido en principio activo. Es por ello que a nivel industrial se presta una gran atención a la selección de la mezcladora y al establecimiento de la velocidad y el tiempo de mezclado óptimos. Aunque en la Sección de Farmacotecnia no resulte posible afrontar un estudio riguroso del mezclado, es necesario al menos asegurarse de que el método empleado garantiza una homogeneidad suficiente en la distribución del principio activo. A este respecto, el uso de trazadores, habitual hasta no hace muchos años, no es una práctica aconsejable al no existir garantía de comportamiento paralelo entre trazador y principio activo. No obstante, llama la atención el rigor con el que se plantea la utilización de colorantes en las formas de dosificación, frente a su amplísimo uso en la industria alimentaria, lo que supone una ingesta del colorante mucho mayor. Una toma de muestras debidamente planificada, seguida de la determinación de principio activo, constituye el procedimiento más adecuado. Una vez establecidas las condiciones de mezclado, las posibles deficiencias se podrán detectar fácilmente a través de la revisión de los resultados obtenidos con lotes sucesivos.

Por último, aunque no es frecuente que surjan dificultades durante el llenado manual, hay que tener presente la posibilidad de que el polvo a encapsular exhiba unas propiedades de flujo muy deficientes. En este caso, y si no es suficiente con adicionar lubricantes, habrá que recurrir a la preparación de un granulado.

Los problemas que plantea la puesta a punto de procedimientos de elaboración de formas líquidas se

centran básicamente en la estabilidad del sistema (suspensiones y emulsiones) o del principio activo (disoluciones). A pesar de la complejidad de algunos de los fenómenos implicados en los procesos de inestabilización, es posible muchas veces poner a punto métodos de control que, sin requerir un utillaje excesivamente costoso, aportan información suficiente para una correcta formulación al nivel que se está comentando.

Pomadas y supositorios presentan ciertas especificidades relevantes en lo que se refiere a su formulación. La correcta selección de los vehículos y excipientes, tomando como base sus propiedades físicas, químicas y biofarmacéuticas, constituye un aspecto clave en el establecimiento de sus metodologías de elaboración.

5.3. Acondicionamiento

Algunos de los problemas asociados al acondicionamiento de los preparados constituye una parte esencial de su proceso de elaboración, es conveniente dedicar un epígrafe específico a las operaciones de envasado y reenvasado. La enorme incidencia de las mismas sobre la calidad del producto, que en la actualidad es un hecho comúnmente aceptado, lo justifica. La estabilidad física, química y biofarmacéutica son aspectos cruciales a tener en cuenta en la selección del material y tipo de envase y en la planificación del proceso de envasado. Fenómenos como la permeabilidad al vapor de agua, el oxígeno o la radiación luminosa, procesos de fijación o liberación de determinados componentes del producto o del envase o una deficiente protección frente a microorganismos pueden arruinar todos los esfuerzos dirigidos a conseguir una correcta formulación y deben ser evaluados cuidadosamente. Hay que tener en cuenta que una visión positiva y actual del envase supone su consideración como un elemento que contribuye de una manera eficaz a mejorar la estabilidad del producto y no como un componente inerte con una función poco más que estética. Por lo tanto, se puede afirmar que la calidad del envase no debe ser inferior a la de la forma de dosificación que contiene, porque ninguna forma de dosificación tiene mayor calidad que su envase.

Es interesante destacar los riesgos que encierra una actitud despreocupada en las frecuentes operaciones de reenvasado de especialidades comerciales para su adaptación al sistema de distribución del hospital. En

sentido estricto, tal operación supone un cambio sustancial en las características del producto, fundamentalmente en lo que a identificación y período de validez se refiere.

Además de jugar un papel activo en relación con la estabilidad de las formas farmacéuticas, el envase debe permitir la identificación inequívoca del preparado que contiene. Además ha de servir de soporte de la información necesaria para su uso correcto, de la que formará parte ineludiblemente la fecha de caducidad. Para el establecimiento de la fecha de caducidad deben tenerse presentes, no sólo las posibles alteraciones de carácter químico, sino también las modificaciones físicas y en última instancia biofarmacéuticas que pueden producirse durante el almacenamiento de la forma de dosificación en su envase definitivo.

El Real Decreto 175/2001 establece que las etiquetas de los envases deben ajustarse a los modelos establecidos en el Formulario Nacional. Deberán contener como mínimo los siguientes datos:

- Denominación del preparado.
- Composición cuali y cuantitativa al menos de los principios activos y excipientes de declaración obligatoria.
- Vía de administración.
- Número de registro.
- Número de lote.
- Fecha de elaboración y caducidad.
- Identificación del Servicio Farmacéutico dispensador.
- El nombre y nº del colegiado prescriptor, así como el nombre del paciente, también se incluirán en la etiqueta o en todo caso, figurar en la información escrita que se entregará al paciente.

5.4. Control: toma de muestras y métodos analíticos

La toma de decisiones, ya sea en relación con lotes de materias primas que llegan a la Sección o con lotes de productos elaborados en la misma, constituye por su trascendencia, uno de los aspectos más característicos y al mismo tiempo más problemáticos de la actividad del responsable de análisis y control.

En general hay que concluir, inevitablemente de forma tajante: aceptar o rechazar, sobre la base de resultados procedentes de la inspección o el análisis de una muestra. Esta necesidad, característica de la fabri-

cación a nivel industrial surge en el ámbito hospitalario más como consecuencia del carácter destructivo de la mayor parte de los ensayos que del tamaño de los lotes, habitualmente reducido.

El problema del muestreo adquiere, en estas circunstancias, una gran relevancia, por depender en gran medida la corrección de las decisiones de la representatividad de las muestras respecto de los lotes de los que procede, y su trascendencia se refleja en la creciente atención prestada en los últimos tiempos al mismo en las farmacoepias, que prescriben de forma precisa el tamaño y las restantes características de las muestras a examinar en el control de los preparados recogidos en ellas. A un nivel más general, la abundante bibliografía dedicada en las últimas décadas a los aspectos estadísticos del muestreo, así como el uso habitual de planes establecidos sobre bases racionales, constituyen dos buenas pruebas de la importancia de un problema que en determinados campos, como el de la farmacia, trasciende los aspectos meramente económicos para alcanzar una vertiente tan esencial como es la de la seguridad.

La selección de planes de muestreo que hagan compatible un tamaño de muestra adecuado con un nivel de seguridad suficiente encierra especiales dificultades cuando, como ocurre en la Sección de Farmacotecnia, el tamaño de los lotes que se reciben y se producen es muy reducido. Ello es debido a que la mayor parte de los planes de muestreo se han elaborado para tomar decisiones acerca de lotes de gran tamaño. Sin embargo, hoy en día es posible acudir a algunos suficientemente adaptados al control de lotes pequeños. Entre ellos cabe destacar los Military Standards para control por variables (Sampling Procedures and Tables for Inspection by Variables for Percent Defective. Mil-Std-414. Government Office. Washington D.C. 1957) y los planes NCR para control por atributo (Dodge H.F. y Cone A.F. A Cumulative Results Plan for Small Sample Inspection. Ind. Qual. Cont. 21,4-9, 1964). La información relativa a estos planes y a otros que pueden resultar de aplicación aquí, está accesible en los textos básicos sobre aseguramiento de la calidad que se presentan en el anexo bibliográfico de este capítulo. En algunos casos, las farmacoepias más actuales establecen criterios utilizables, también, para lotes compuestos de pocas unidades.

Una vez elegida la muestra de cuyas características se van a inferir las del lote, es necesario efectuar sobre ella determinaciones analíticas de com-

plejidad variable. A este respecto hay que tener en cuenta que una falta de confianza en las medidas efectuadas hace imposible tomar una decisión sobre el grado de adaptación del producto a las exigencias establecidas. Por tanto, hay que prestar una gran atención a la caracterización de los métodos analíticos, tanto en lo que se refiere a su exactitud como a su precisión y al control periódico de sus resultados utilizando, siempre que sea posible, patrones contrastados. En este aspecto concreto la aplicación de métodos estadísticos, como por ejemplo la construcción de gráficos de control, puede representar una valiosa ayuda.

6 DISPENSACIÓN E INFORMACIÓN AL PACIENTE

El Real Decreto 175/2001 establece que la dispensación de fórmulas magistrales y preparados oficinales se ajustará a lo dispuesto en la legislación vigente. Las fórmulas magistrales y preparados oficinales se dispensarán en envases adecuados a su naturaleza y al uso al que estén destinados, de forma que garanticen la protección del contenido y el mantenimiento de la calidad del mismo durante el tiempo de validez establecido por el farmacéutico elaborador.

Este mismo RD establece que en el acto de la dispensación de la fórmula magistral o preparado oficial, el farmacéutico proporcionará al paciente la información oral y escrita, necesaria y suficiente, para garantizar su correcta identificación, conservación y utilización, así como la adecuada observancia del tratamiento. En el caso de preparados oficinales y fórmulas magistrales tipificadas se ajustará esta información a la contenida en el Formulario Nacional. En el caso de una fórmula magistral no tipificada, la información escrita incluirá, al menos:

- Oficina de farmacia o servicio farmacéutico dispensador: nombre, dirección y número de teléfono.
- Composición cualitativa y cuantitativa completa, al menos, de los principios activos y de los excipientes de declaración obligatoria.
- Forma farmacéutica, dosis unitaria y número de dosis.
- Vía de administración.
- Posología y frecuencia de administración según lo indicado en la receta.
- Normas para la correcta administración.
- Condiciones de conservación, si procede.

- Advertencia: los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance de los niños.

Si la naturaleza del medicamento lo requiere, se deberán incluir, además, advertencias especiales, tales como:

- Duración del tratamiento, cuando tenga que ser limitado.
- Precauciones de empleo en grupos especiales de población (niños, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, ancianos, deportistas, patologías específicas).
- Posibles efectos sobre la capacidad de conducción de vehículos o de manipulación de determinadas máquinas.
- Medidas que se deben adoptar en caso de sobredosis.

BIBLIOGRAFÍA

Disponer de información actualizada es un requisito previo para afrontar las actividades propias de la Sección de Farmacotecnia. Aunque esta información se encuentra dispersa en un considerable número de libros y de revistas de la especialidad, es posible hacer una selección de publicaciones que constituyen una documentación mínima cuya consulta permite resolver una buena parte de los problemas más frecuentes.

En la selección que se presenta se han excluido aquellas obras como farmacopeas, índices y formularios de medicamentos de evidente utilidad pero cuya presencia en un Servicio de Farmacia se da por supuesta. Se incluye, en cambio, una breve relación de las revistas de mayor interés por difundir los más recientes avances en este campo y de cuya consulta se puede obtener información difícilmente alcanzable por otros medios.

Monografías

En este apartado se recogen algunas obras que permiten completar con datos específicos la información incluida en los textos generales. Para su presentación se han establecido cuatro grupos buscando, en lo posible, una concordancia con la estructura de este capítulo. En algunos casos, lo indicativo del título hace innecesario cualquier comentario sobre su contenido.

Formas de dosificación

- Ridway K.
Hard Capsules: Development and Technology.
The Pharmaceutical Press. London 1987.
- Niellond F, Marti-Mestres G.
Pharmaceutical Emulsions and Suspensions.
Marcel Dekker. New York, 2000.
- Turco S, King RE.
Sterile Dosage Forms (3.^a ed.).
Lea & Febiger. Philadelphia, 1987.
- American Pharmaceutical Assoc & The Pharmaceutical Society of Great Britain.
Handbook of Pharmaceutical Excipients. 3.^a ed.
Apha. Washington, 2000.

Este compendio responde a la necesidad, no cubierta totalmente por los textos oficiales, de disponer de información fiable sobre este heterogéneo grupo de productos. Para cada coadyuvante incluye información relativa a propiedades físicas y químicas, estabilidad, condiciones de almacenamiento y aplicaciones.

Obras generales

- Vila-Jato JL.
Tecnología Farmacéutica (2 vol.).
Editorial Síntesis. Madrid, 1997.

Texto de referencia dentro de la bibliografía en español sobre el tema. Aporta información de considerable interés sobre diseño, elaboración y control de las distintas formas farmacéuticas.

- Aulton ME.
Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design. 2.^a ed.
Churchill & Livingstone. London, 2001.

Este texto, ya en su segunda edición, mantiene toda su utilidad como guía para un curso de licenciatura en Farmacia y tiene, por lo tanto, una intención eminentemente didáctica. La actualidad de la información que contiene, lo convierte en un elemento de gran utilidad para captar la orientación actual de la farmacotecnia. La documentación técnica que incluye es mas bien escasa.

- Gennaro AR.
Remington. Farmacia, 19.^a ed. (2 vol.).
Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, 1998.

Se trata de la versión castellana de la penúltima edición del Remington's Pharmaceutical Sciences. Su contenido cubre una amplia gama de materias, con algunos capítulos dedicados a aspectos tecnológicos de las formas de dosificación.

- La Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (Swarbrick J. y Boyland J.C.Eds. M. Dekker, New York) recoge, en 20 volúmenes y ordenada alfabéticamente una información actual y completa sobre tecnología farmacéutica.

Aseguramiento de la calidad

- Bolton S.
Pharmaceutical Statistics: Practical and Clinical Applications. 3.^a ed.
M. Dekker. New York, 1997.

Aunque se trata de un texto básico de estadística, tanto su orientación como las aplicaciones que presenta, centradas en las formas de dosificación, lo dotan de una utilidad especial a la hora de planificar ensayos o poner a punto procedimientos de control.

- Juran JM, Gryna FM.
Manual de control de calidad (2 vol.).
McGraw Hill Interamericana. Barcelona, 1993.

Obra general en la que se desarrollan con una gran amplitud diversos aspectos relativos a los planes de muestreo, las técnicas de optimización estadística y, en general, los métodos matemáticos de utilidad en este campo. Incluye un capítulo dedicado específicamente a la industria farmacéutica.

- Willing SH.
Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals 5.^a ed.
M. Dekker. New York, 2000
- Berry IR, Nash RA.
Pharmaceutical Process Validation. 2.^a ed.
M. Dekker. New York, 1993

Estabilidad

- Connors K'T, Amidon JL, Stella VJ.
Chemical Stability of Pharmaceuticals (2.^a ed.).
J. Wiley. New York, 1986.

Junto con los principios cinéticos y químicos que ri-

gen los procesos de degradación de los medicamentos y la planificación de los estudios de estabilidad, incluye capítulos con información específica sobre las características de estabilidad de un gran número de principios activos.

Técnicas analíticas

- Ahuja S, Scypinski S.
Handbook of Modern Pharmaceutical Analysis
Academic Press. San Francisco, 2001.

En este texto se incluyen una descripción detallada de procedimientos analíticos de interés junto con métodos de control de formas farmacéuticas a los que difícilmente se accede en textos de técnicas analíticas.

- Moffart AC.
Clarke's Isolation and Identification of Drugs (2.^a ed.).
The Pharmaceutical Press. London, 1986.

En su segunda edición esta obra, que se puede calificar de clásica, contiene una gran profusión de datos de interés inmediato para el análisis de medicamentos. Los capítulos de carácter general sobre métodos instrumentales merecen también ser destacados.

- Florey K. (desde 1992 Brittain HG.).
Analytical Profiles of Drug Substances (27 vol.).
J. Wiley. New York, 1972-2001.

Colección de monografías, de aparición casi regular, que recogen la práctica totalidad de la información existente sobre cada uno de los medicamentos que trata. Esta información rebasa los aspectos estrictamente analíticos para incidir en otros, tam-

bién de gran interés, como propiedades farmacocinéticas y de estabilidad.

El elevado número de obras que aparecen cada año determina la necesidad de prestar una considerable atención a las novedades bibliográficas que, en muchos casos, suponen mejoras muy notables en relación con los libros disponibles en un momento dado.

Revistas

La mayor parte de las revistas dedicadas a la Farmacia de Hospital publican habitualmente trabajos sobre Tecnología. Éste es el caso de American Journal of Health-System Pharmacy y de Farmacia Hospitalaria

Sin embargo, si se pretende mantener un adecuado nivel de actualización en este campo, resulta necesario acudir a otras revistas específicas. A continuación se presenta una relación de estas publicaciones que, aunque tal vez vaya más lejos de lo que puede ser la actividad media en una sección de farmacotecnia, su consulta deberá permitir a los profesionales más interesados obtener una visión más completa.

- Drug Development & Industrial Pharmacy.
- International Journal of Pharmaceutics.
- Journal of Pharmaceutical Sciences.
- Journal of Pharmacy and Pharmacology.
- Pharmaceutical Research.
- Pharmaceutical Technology.

Aunque no es previsible que en un Servicio de Farmacia se disponga de todas ellas, su consulta se ve facilitada a través de bibliotecas de centros oficiales y, en especial, universitarios.