

LA MATERIA PRIMA DESDE EL PROVEEDOR HASTA EL PRODUCTO ACABADO

DOCTORA D^a LUZ LEWIN OROZCO: Directora técnica y de calidad del grupo Cofares. Vocal de Distribución del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid

DOCTOR D. RAFAEL PUERTO CANO: Especialista en Farmacia Industrial y Galénica. Vocal de Formulación Magistral del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid.

Este trabajo estudia los pasos intermedios que recorre la materia prima, desde el fabricante hasta el producto acabado, analizando la relación, requisitos y exigencias de calidad, que la legislación exige a todos los agentes intermedios implicados en la distribución, reenvasado y etiquetado posterior de la misma.

Esta materia prima engloba principios activos y excipientes que, junto al material de acondicionamiento, serán los materiales de partida que los fabricantes y distribuidores suministrarán a Industrias, Oficinas de Farmacia y Servicios de Farmacia Hospitalaria para la obtención de sus preparados.

En el caso concreto de Oficinas de Farmacia y Servicios de Farmacia los productos obtenidos serán las fórmulas magistrales, preparados oficinales, cosméticos y las mezclas para complementos alimentarios.

El flujo del proceso comienza cuando el fabricante suministra al distribuidor la materia prima y este, posteriormente, lo hace a las oficinas y servicios de farmacia, teniendo en cuenta que el distribuidor puede englobar a uno o varios distribuidores secuenciales dependiendo de la naturaleza de dicha materia prima.



EL DISTRIBUIDOR:

La ley distingue entre centros autorizados y no autorizados diferenciando en cada caso los requisitos que habrán de cumplir los destinatarios receptores de sus envíos.

Es el Real Decreto 2259/1994 de 25 de noviembre¹, en su anexo I² donde se desarrolla el marco legal de referencia de los “**Centros autorizados**”.

Dichos centros fueron definidos como posibles proveedores de materia prima en el Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las Normas de Correcta Elaboración y Control de Calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales, siendo las Consejerías de Sanidad de las Comunidades Autónomas las que llevan a cabo la autorización, inspección, control y seguimiento de todo el proceso.

A modo de ejemplo haremos referencia a **Productos Químicos de COFARES** que es un centro autorizado y que tiene implantado un Sistema de Gestión de Calidad que permite ofrecer a las Oficinas de Farmacia las máximas garantías.

Este Sistema de Gestión de Calidad está certificado por la Consejería de Sanidad de la Comunidad Autónoma de Madrid y por la entidad certificadora **AENOR** para el envasado y análisis de productos químicos para oficinas de farmacia, además de agua purificada y agua de Rosas, conforme a las exigencias de la **Norma Española UNE-EN ISO 9001:2000**.

EL PROVEEDOR:

La elección del proveedor, como entidad que suministra materia prima a un distribuidor, es un punto fundamental a realizar para los Centros Autorizados, como también lo es para la farmacia. Con este fin **COFARES** dispone de un “**Procedimiento de Proveedores**”, que establece la sistemática para seleccionar, evaluar y dar de alta a estos centros, así como para someterlos a un seguimiento y, en su caso, dar de baja a aquellos que así lo precisen. Por ello un proveedor debe cumplir todas las exigencias legales y de servicio, y ser sometidos a “**Auditorias**” con el objeto de comprobar el cumplimiento de las mismas. Las desviaciones son registradas en las “**Ficha de evaluación continua**” revisándose dicha ficha en las reuniones cuatrimestrales de calidad.

Debe tenerse en cuenta que los proveedores pueden ser fabricantes o distribuidores.

EL PRODUCTO:

Es el otro punto crítico en el sistema de calidad, por ello se realiza sistemáticamente lo que se denomina “**Auditoria del producto**”, que es la comprobación del cumplimiento y el análisis de las especificaciones exigidas al proveedor.

Las materias primas principios activos y excipientes cumplirán con los requisitos exigidos por la RFE o, en su defecto, con una farmacopea de reconocido prestigio. Una vez definida la especificación deseada por el distribuidor, su solicitud al proveedor irá ligada a dicha especificación, analizándose la materia prima a su llegada para ratificar su cumplimiento.

¹ **Real Decreto 2259/1994** de 25 de noviembre, por el que se regulan los almacenes farmacéuticos y de distribución al por mayor de medicamentos de uso humano y productos farmacéuticos.

² **Anexo I:** Garantía de calidad aplicable a la recepción, envasado y etiquetado de productos que se adquieren a granel para su distribución al detalle.

Es importante en la práctica tener en cuenta que el mercado de materias primas es un mercado muy heterogéneo donde pueden encontrarse una gran diversidad de calidades, muchas de las cuales no cumplen los requerimientos definidos por las especificaciones. Por ello en nuestro caso COFARES PQ prima la calidad sobre el precio.

EL BINOMIO PRODUCTO-PROVEEDOR:

Será también auditado y evaluado continuamente por el distribuidor como parte importante del sistema de calidad, ya que cada proveedor es revaluado con referencia a cada producto, registrándose las desviaciones también en la ficha de “**Evaluación continua del proveedor**”.

ELECCIÓN DEL PROVEEDOR POR LA OFICINA O SERVICIO DE FARMACIA:

Una vez situada la materia prima en poder del distribuidor será el Farmacéutico de Oficina o Servicio de Farmacia el que elegirá o no a esta entidad como su proveedor de materia prima si cumple con las exigencias de calidad que a impuesto a su laboratorio de farmacotécnica, por lo que confirmará que dichas sustancias han sido fabricadas y manipuladas siguiendo las Normas de Correcta Fabricación y cumpliendo los requisitos de pureza, identidad, riqueza y toxicidad aguda definidos.

El Proveedor Ideal para el farmacéutico elaborador será aquel que reúna los siguientes requisitos:

- **Legalmente autorizado.**
- **Con un sistemas de gestión de calidad implantado.**
- **Con un sistema de consultas y de información técnica rápido y dinámico.**
- **Con una oferta óptima de fraccionamiento de envases.**
- **Con un precio muy competitivo.**
- **Lo mas independiente posible de otras estrategias que no sean las puramente farmacéuticas.**

Una vez elegidos los proveedores que suministrarán los materiales de partida, **se confeccionará un listado**, requisito básico exigido por cualquier sistema de calidad. En este listado figurarán los datos necesarios de contacto, características, condiciones y persona de contacto.

QUE MATERIAS PRIMAS PUEDO PEDIR:

Todas las legalmente permitidas y que lógicamente dispongan en su stock de almacén los proveedores o se puedan obtener por los cauces legalmente establecidos.

Serán sustancias con DOE o en su defecto DCI, contempladas en la RFE o en su defecto en alguna Farmacopea de reconocido prestigio, según ordenan la Normas de Correcta Elaboración en sus artículos 3.2.1.b y 3.2.2 referidos al registro de las materias primas para la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales.

Dichas Normas, en su artículo 4.1³, hacen referencia al Formulario Nacional a través de la Ley del Medicamento que en su artículo 55.5 (actualmente derogado a favor de la Ley de

³ Artículo 4.1 Materias Primas – Normas de Correcta Elaboración y Control de Calidad de Fórmulas Magistrales y Preparados Oficinales: *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.*

Garantías y Uso Racional del medicamento en su artículo 44.1⁴) ordena que las materias primas serán sustancias de acción e indicación reconocidas legalmente en España, pero se refirieren únicamente a las materias primas que intervienen en la composición de las Fórmulas Magistrales Tipificadas y a los Preparados Oficinales del Formulario Nacional, pero no a las fórmulas magistrales no tipificadas, que son el resto de las preparaciones, y a las que si hacen mención las Normas de Correcta Elaboración.

PETICIÓN DE LA MATERIA PRIMA A UN CENTRO AUTORIZADO O NO:

Si es un centro oficialmente autorizado se considera suficiente el número de análisis del lote de la sustancia, así como el boletín de análisis correspondiente a la misma, mientras que si el centro no está autorizado será obligatorio, por parte del farmacéutico que la solicita, el control analítico completo para verificar que cumplen las especificaciones de la R.F.E. o Farmacopeas de reconocido prestigio, y elaborar una ficha de control de calidad. También podrá encargar dicho análisis a un laboratorio debidamente acreditado⁵. De cualquier forma es muy recomendable, además, solicitar al proveedor la ficha técnica y la ficha de Seguridad de la materia prima solicitada, como soporte informativo de sus características, propiedades y precauciones de uso.

PETICIÓN DE LA MATERIA PRIMA A LA ADMINISTRACIÓN POR DESABASTECIMIENTO:

En el caso de desabastecimiento de especialidades farmacéuticas, no por razones sanitarias y si por razones económicas o de otra índole, y no estando en el mercado Español ni en los catálogos de los proveedores habituales de materia prima, es deseable que la administración acatara el punto 4.1.1.4⁶ de las Normas de Correcta Elaboración y Control en donde se prevé excepcionalmente el suministro centralizado en forma de materia prima. Otra solución es aprobar con carácter de Campaña Sanitaria temporal la financiación de esa materia prima, como fórmula magistral, mientras dure ese desabastecimiento.

CENTRO AUTORIZADO:

PERSONAL:

Debe contar con el personal suficiente con la necesaria capacitación profesional, bajo la dirección y dependencia de un Director Técnico Farmacéutico.

Dentro del sistema de calidad se encuentran definidos los perfiles de los distintos puestos, con las funciones, requisitos y competencias.

El personal debe estar cualificado, mediante formación, entrenamiento y experiencia. Los planes de formación anuales permiten que todo el personal este sometido a una formación continuada. Dichos planes abarcan desde el director, analistas, operarios, hasta el personal de limpieza.

⁴ Artículo 44.1 - Ley Garantías y Uso Racional del Medicamento: *"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 composición o preparación, así como las normas de correcta preparación y control de aquéllos"*

⁵ R.D. 2259/1994, de 25 de noviembre, por el que se regulan los almacenes farmacéuticos y la distribución al por mayor de medicamentos de uso humano y productos farmacéuticos

⁶ Artículo 4.1.1.4 - Normas de Correcta Elaboración y Control: Suministro centralizado por la administración. *Será con carácter excepcional (excepcionales dificultades de abastecimiento)*

INSTALACIONES DE CUARTEO Y ENVASADO:

Son salas de clase C y D, con sus correspondientes vestuarios y esclusas para materiales, junto con las zonas técnicas para instalación de equipos de generación de agua purificada y tratamiento de aire.

Todas las instalaciones se encuentran sujetas a un Plan Maestro de Validación. Dicho plan comprende verificaciones y pasos de cualificación que demuestren el cumplimiento de los requerimientos de normativas y de usuarios.

Las instalaciones de Cofares cumplen las normas de correcta fabricación (GMP Europeas), Clasificación de la limpieza del aire según la GMP europea anexo I y la ISO 14644. Se ha considerado todas las normativas que le son aplicables: Protección contra el Fuego, Protección del Medio Ambiente, Normas de Seguridad y Salud en el Trabajo, etc.

Constan de dos zonas separadas e independientes, tanto en entradas de material y personas como en el aire que se suministra. Una de ellas es para envasado de productos sólidos, líquidos y agua purificada con seis salas todas con aire tratado tipo C y presión positiva. La otra zona es para el envasado de sustancias biológicamente activas (hormonas, penicilínicos).

El acceso a estas instalaciones es restringido. Se dispone de un sistema de control de acceso, compuesto por módulos de acceso codificado.

Todo personal que acceda tiene que efectuar un cambio de vestimenta y calzado en el vestuario correspondiente.

CABINAS DE PESADA:

Dentro de las salas de envasado se han instalado cabinas de pesada para la obtención de áreas aisladas y protegidas, en las que se manejan o generan polvos:

Protegen al operador de inhalación de los productos que maneja al estar continuamente sometidas a un flujo de aire descendente, previamente filtrado.

Protegen al producto frente a contaminaciones cruzadas, al trabajar en un recinto aislado, con depresión respecto al área circundante.

Protegen al ambiente al trabajar en depresión, siendo el polvo rápidamente arrastrado hacia la rejilla de aspiración y reteniendo la mayor parte de éste en la primera etapa de filtración.

Las cabinas poseen una categoría B en cuanto a velocidad del flujo de aire, renovación del mismo y filtro de partículas.

ALMACÉN DE MATERIAS PRIMAS Y MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO:

Cuando llega la materia prima (y material de acondicionamiento) del proveedor se somete a la primera inspección y muestreo según procedimiento de muestreo, quedando en cuarentena hasta que una vez analizado pase a un estado de liberación o rechazo. El almacenaje de los productos que requieran cadena de frío se realizara en neveras. En los almacenes se registran y controlan temperatura y humedad. Se analizan todos los lotes de materia prima que se fraccionan, siguiendo las prescripciones de la Real Farmacopea Española u otras farmacopeas reconocidas, aplicándose métodos analíticos oficiales y validados.

MUESTROTECA:

Almacén donde se guardaran muestras de cada producto analizado durante al menos su periodo de validez mas un año adicional.

LABORATORIO DE CONTROL:

Cuenta con la instrumentación necesaria para realizar las pruebas analíticas requeridas: Espectroscopia de UV-VISIBLE, IR. Potenciometrías, CCF, Refractomería.etc. Los equipos están sometidos a un calendario de calibración /comprobación /mantenimiento preventivo, algo que también se aplican a los patrones. En el caso de que una técnica solicitada en la especificación no esté montada en nuestro laboratorio , se envía a un laboratorio externo , que es subcontratado para dicha técnica. Dicho laboratorio es un proveedor mas que es auditado al respecto y que tiene que cumplir los requerimientos legales y de calidad.

ETIQUETADO DE LA MATERIA PRIMA:

El etiquetado, servido por el proveedor a las Oficinas y Servicios Farmacéuticos, deberá de cumplir la normativa aplicable, tanto en materia farmacéutica como en materia de seguridad, para garantizar la perfecta identificación de su contenido.

Deberán figurar, como mínimo, los siguientes datos:

- Nombre y datos de la empresa proveedora.
- Nombre de la materia prima, expresada en D.O.E., D.C.I. o referenciada en la R.F.E. o farmacopeas de reconocido prestigio.
- Riqueza, si procede.
- Que Farmacopea cumple.
- Número de lote.
- Número de control de calidad o análisis efectuado a dicho lote.
- Cantidad neta de producto contenida en el envase.
- Fecha de envasado.
- Fecha de caducidad.
- Indicaciones gráficas y pictogramas de las condiciones de almacenaje y precauciones de uso y manipulación.

Otros documentos para adjuntar:

- **Boletín de análisis del lote.** A cada lote debe corresponderle un boletín de análisis, donde figurara además del resto de sus características, la firma aprobatoria del responsable de análisis y el Director Técnico del almacén.
- **Ficha de seguridad del producto.**

RECEPCIÓN DE LA MATERIA PRIMA EN LA OFICINA O SERVICIO DE FARMACIA

- **Recepción como mercancía:** Antes de dar entrada a la materia prima en el laboratorio, y como paso previo, se efectuará una primera comprobación viendo por el albarán de entrega si es la mercancía solicitada y observando la integridad y aspecto del envase, así como la perfecta legibilidad de todos los datos contenidos en el etiquetado. En caso de satisfacer este primer filtro se procederá a su entrada en el laboratorio.
- **Al entrar en el laboratorio,** en calidad de materia prima susceptible de aceptación o rechazo, se dará a cada envase un **Número de Registro Interno.** Dato importantísimo necesario para garantizar la futura trazabilidad de producto y la posible reconstrucción histórica de todos y cada uno de los pasos efectuados en su recepción, almacenamiento, elaboración y entrega al paciente del producto terminado.
- **Cuarentena** o espacio de tiempo donde se completará y revisará la documentación aportada por el proveedor y se efectuarán las pruebas de identificación y verificación complementarias, como pueden ser; punto fusión, reacción colorimétrica, absorción UV-V, etc... pero es importante indicar que aun siendo recomendables, como toda acción supervisora, no son decisorias, ya que lo trascendente es tener la certeza de la identidad y calidad que aporta el proveedor en el que hemos depositado nuestra total y absoluta confianza. Durante este periodo de tiempo los envases estarán debidamente identificados y situados en una zona diferenciada para evitar su utilización.
- **Aceptación o rechazo.** Una vez cumplido el plazo de cuarentena podrá suceder que la materia prima no la consideremos aceptable y o por el contrario obtenga la conformidad definitiva. En cualquiera de los dos casos procederemos al registro de la misma.
- **Registro:** Documento o soporte informático donde se harán constar los siguientes datos:
 - Nombre del proveedor
 - N° Registro interno.
 - Fecha recepción.
 - Cantidad del envase.
 - Precio por unidad
 - Nombre de la materia prima en DOE o en DCI, denominación INCI, o sinónimos si procede.
 - N° lote del proveedor
 - Número de control de calidad o análisis efectuado a dicho lote por el proveedor
 - Fecha de caducidad o en su defecto del próximo control analítico.
 - Riqueza, si procede.
 - Decisión de aceptación o rechazo
- **Especificaciones:** Documento o soporte informático que describe detalladamente las características de calidad de la materia prima, según se establece en la R.F.E. o, en su defecto, en una farmacopea de reconocido prestigio. En el caso de materias primas incluidas en la R.F.E. únicamente será suficiente con la mención al número de monografía.

PASO AL ALMACÉN

Una vez aceptada la materia prima se guardará en el almacén, protegidos los envases de la misma del polvo y de la luz, con unas condiciones adecuadas de humedad y temperatura, y con un criterio de colocación discriminatorio adecuado a las necesidades y características del propio almacén.

Como ejemplo; un criterio básico de separación de las sustancias podría ser:

- **Termolábiles** (en el frigo)
- **Principios activos**
 - Estupefacientes o psicótrpos (bajo llave)
 - Toxicos (bajo llave)
 - Muy activos o para empleo en dosificaciones muy pequeñas.
 - Por actividad terapéutica (vitaminas, cortisonas, antibioticos, etc..)
 - Por su propia naturaleza (fitoterapia; extractos secos, fluidos, glicólicos)
 - Por sus propiedades químicas (conservantes, antioxidantes)
- **Excipientes**
 - Oleosos (Bases autoemulgentes, vaselinas, aceites etc..)
 - Hidrosolubles (Glicoles..)
 - Gelidificantes
- **Alcoholes, acetonas, disolventes** (lugar apartado ventilado)

CADUCIDAD DE LA MATERIA PRIMA

El control de la caducidad de la materia prima es esencial en todos los laboratorios con actividad galénica, debiendo establecer y cumplir un protocolo determinado que garantice la validez de todos los envases disponibles a la hora de su empleo. Se hace indispensable que los proveedores de materia prima sirvan los envases con unas caducidades lo suficientemente largas o en unas cantidades fraccionadas de materia prima que no hagan necesario un rechazo sistemático del stock del almacén por caducado.

SISTEMA DE RECOGIDA DE LA MATERIA PRIMA

Una gestión óptima en la compra de materia prima, en cuanto a la cantidad a pedir, conllevará una reducción muy significativa del volumen de materia prima caducada, pero inevitablemente el farmacéutico elaborador hará frente, tarde o temprano, a un sistema de eliminación de residuos, por razones lógicas medio ambientales y porque progresivamente se va implantando en todos los sistemas de calidad donde haya tráfico de materia prima.

Las Consejerías de sanidad autonómicas son las que tienen las competencias reguladoras en esta materia, teniendo que darse de alta el farmacéutico como pequeño productor de residuos.