

## CALIDAD DE INYECTABLES SUPLIDOS A LA CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL POR DOS FABRICANTES NACIONALES

Rodríguez Salazar Hannia\*, Salazar Mayorga Marlene\*<sup>1</sup>

### RESUMEN

Para determinar el nivel de calidad de inyectables suplidos a la Caja Costarricense del Seguro Social por los dos mayores fabricantes nacionales, se recopiló y analizó la información contenida en protocolos de análisis del Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos de esta entidad, correspondientes al primer semestre de los años 1994 y 1995. A los laboratorios en referencia se les denominó A y B. En total se revisaron 121 protocolos, 46 del Laboratorio A y 75 del Laboratorio B. Las pruebas de control de calidad realizadas a cada fármaco fueron agrupadas en físicas, químicas y microbiológicas. Se les asignó un valor según riesgo probable para el usuario. Se fijaron cinco niveles de calidad: excelentes, muy buenos, buenos, regulares y malos. Los lotes se agruparon según el puntaje total obtenido.

Los resultados reflejaron que únicamente el 47.8% de los lotes del laboratorio A calificaron en niveles de excelentes y muy buenos, el 30.4% en buenos y el 21,8% en regulares y malos. Los defectos principales fueron físicos y de calidad microbiológica: presencia de partículas y de endotoxinas bacterianas.

El 89,5% de los lotes del laboratorio B calificaron en niveles excelentes y muy buenos, pero el 2.6% de ellos fallaron la calidad microbiológica: presencia de endotoxinas bacterianas y falta de esterilidad. Ambos laboratorios entregaron algunos lotes, 21,7% el laboratorio A y 9,2% el laboratorio B, que incumplieron especificaciones farmacopeicas calificadas defectos críticos, por cuanto no se recomienda incluirlos, en lo que respecta a inyectables, en el programa de entregas aprobadas al Almacén General. (*Rev. Cost. Cienc. Méd. 1996, 17-1: 40-44*).

**Palabras clave:** calidad, inyectables.

### INTRODUCCION

Un problema importante que deben enfrentar los países subdesarrollados, es el relacionado con el control de calidad de los medicamentos. La credibilidad de la población en la eficacia de los servicios de salud se ve afectada por la inexistencia de medicamentos así como por la existencia de productos con efecto terapéutico bajo o nulo, de mala calidad o inseguros (1).

La calidad de los medicamentos está determinada por su identidad, pureza, contenido o potencia y otras propiedades químicas, físicas o biológicas que influyan en su efectividad, seguridad y estabilidad (2). La responsabilidad recae en los fabricantes

---

<sup>1</sup> Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos de la Caja Costarricense de Seguro Social.

en primer término y en los distribuidores en segundo lugar (1).

Para producir medicamentos de calidad es necesario aplicar las Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes definidas como el conjunto de normas mínimas para la manufactura de medicamentos, y que en combinación con los procedimientos de control de calidad, constituyen los elementos básicos para la producción de medicamentos de calidad. Las pruebas farmacopeicas son un buen complemento de las Buenas Prácticas de Manufactura pero no obvian el cumplimiento de las mismas (3).

Los medicamentos inyectables son de uso crítico y su control demanda la aplicación de pruebas muy elaboradas en las que se debe invertir mucho tiempo. Entre las especificaciones básicas que éstos deben cumplir, están: ser estériles, apirogénicos y sin impurezas físicas tales como partículas, fibras, pelusas y otros materiales extraños (4).

La Caja Costarricense de Seguro Social tiene su propio laboratorio de control de calidad para velar por la seguridad y eficacia de los medicamentos que adquiere. Dentro de los programas con que cuenta están el de coordinación externa de la calidad con los suplidores nacionales, con actividades tales como visitas para verificar la aplicación de las normas de Buenas Prácticas de Manufactura, verificación de resultados analíticos, capacitación de personal; y el de vigilancia de la estabilidad de los medicamentos. A aquellos laboratorios que llenan satisfactoriamente los requisitos de ambos programas se les autoriza a entregar algunos de sus productos al Almacén General de la Caja Costarricense de Seguro Social, y se obvia el control de calidad lote por lote al ingreso. Se les mantiene, no

obstante, un control por auditoría y estabilidad.

Con el fin de determinar si a los dos mayores suplidores nacionales de inyectables de la Caja Costarricense de Seguro Social, se les puede incluir algunos de sus productos parenterales en este sistema de entregas, se decide recopilar la información obtenida por el laboratorio de la Institución durante los primeros semestres de 1994 y 1995, para analizar la relación entre los resultados analíticos y los requerimientos farmacopeicos. Para efectos de este estudio dichos fabricantes fueron denominados laboratorio A y laboratorio B.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se planteó la hipótesis: "los dos laboratorios farmacéuticos nacionales, mayores proveedores de inyectables a la Caja Costarricense de Seguro Social, fabrican inyectables que cumplen con los requerimientos farmacopeicos vigentes".

Para realizar el estudio se tomó como muestra los protocolos de análisis del Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos de la Caja Costarricense de Seguro Social, correspondientes a todos los lotes de los inyectables entregados por dichos laboratorios al Almacén General, durante los primeros 6 meses de los años 1994 y 1995. Se revisaron en total 121 protocolos: 46 correspondieron al Laboratorio A y 75 al Laboratorio B.

Para recopilar la información fueron diseñadas tres fórmulas denominadas A, B y C. La fórmula A se utilizó en todos los inyectables excepto agua estéril para inyección, a la cual se le aplicó la fórmula B. Ambas fórmulas incluyeron: nombre del producto, número de lote, código de entrega y cada una de las pruebas analíticas incluidas en el estudio.

La fórmula C se usó para clasificar los inyectables en los diferentes niveles de calidad e incluyó variables de calidad física, química y microbiológica, calidad total obtenida y nivel de calidad alcanzado.

A cada una de las pruebas y variables se les asignó un valor tomando en cuenta tanto los requerimientos farmacopeicos (5-6) como los criterios internos de calidad del Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos de la CCSS, y quedaron de la siguiente manera:

#### INYECTABLES EN GENERAL

- 1.- Calidad física: (valor total = 30%) Pruebas organolépticas (etiquetado, presentación física, color de la solución): (0 - 5%), partículas en inyectables: (0 - 20%), volumen: (0-5%).
- 2.- Calidad química: (valor total=30 %) pH: (0-5%), identificación (principio activo): (12,5 %), valoración promedio: (0-12,5 %)
- 3.- Calidad microbiológica: (valor total = 40%) Esterilidad: (20 %), límite de endotoxinas bacterianas: (20 %)

#### AGUA ESTERIL PARA INYECCION:

1. Calidad física: (valor total =24 %)  
Pruebas organolépticas: (0 - 2 %),  
partículas en inyectables: (0 - 20%),  
volumen: (0 - 2 %)
2. Calidad química:  
(valor total = 36 %)  
pH: (0 - 5%), metales pesados: (6%),  
cloruros: (6%), sulfatos: (3%), sustancias  
oxidables: (6%), sólidos totales: (6%),  
dióxido de carbono: (4%)
3. Calidad microbiológica:  
(valor total = 40%)  
Esterilidad: (20%); límite de endotoxinas  
bacterianas: (20 %) Finalmente se  
clasificó a todos los lotes en niveles de

calidad según el valor total obtenido: excelentes (100%). muy buenos (95% a 99.9%), buenos (90% a 94.9%), regulares (85% a 89,9%) y malos (menos de 85%) (7)

#### RESULTADOS

El Laboratorio A entregó al Almacén General 6 productos en 46 lotes diferentes, de los cuales el 56.5% fallaron la calidad física: pruebas organolépticas, partículas y volumen; el 6,5% la calidad química: valoración no conforme; el 4,4% la calidad microbiológica: endotoxinas bacterianas en concentración superior al límite permitido. Unicamente el 47,8 % de los medicamentos entregados presentó una calidad entre excelente y muy buena, el 30,5 % calificó como bueno y el 21,7 % restante lo constituyeron productos regulares y malos.

El laboratorio B entregó al Almacén General 17 productos en un total de 75 lotes, de los cuales el 16% presentaron defectos de calidad física: específicamente por pruebas organolépticas; el 14,7% de calidad química: pH, valoración promedio, cloruros y sólidos totales; el 2,6% de calidad microbiológica: esterilidad y endotoxinas bacterianas no conformes. Estos datos muestran que el 89,5% de los medicamentos entregados calificarán entre excelentes y muy buenos, el 1,3% como buenos y el 9,2% como regulares y malos.

#### DISCUSION Y RECOMENDACIONES

Los medicamentos para uso parenteral deben tener como características absolutamente esenciales las de ser estériles y apirogénicos, de donde la ausencia de tales condiciones es calificada como defecto crítico. Por

otra parte, la presencia en ellos de materia particulada, podría resultar en algunos casos de alto riesgo para el paciente.

El grave hecho de haber detectado algunos inyectables no estériles y otros con presencia de endotoxinas bacterianas en cantidades superiores a los límites farmacopeicos, revela contaminación microbiana durante alguna etapa del proceso de manufactura, falla en los procesos de esterilización y falla en la detección de estos defectos al realizar el control de calidad de los productos terminados.

Es importante destacar también el alto porcentaje de lotes de inyectables que presentó defectos físicos por presencia de materia particulada, lo que demuestra bajos estándares de calidad (8) y que quizás las instalaciones físicas, sistemas de aire o algunos procedimientos operativos, son inadecuados para la fabricación de inyectables.

A pesar de que el período estudiado es tan reciente, ambos laboratorios fabricantes han entregado el Almacén General de la Caja Costarricense del Seguro Social, algunos medicamentos inyectables que presentan defectos críticos no tolerables, incumpliendo las especificaciones farmacopeicas de esterilidad, endotoxinas bacterianas y presencia de materia particulada. Por tanto no se recomienda incluir los laboratorios estudiados, en lo que respecta a la producción de inyectables, en el programa de entregas aprobadas al Almacén General. Por el contrario, el Laboratorio de Control de Calidad de la CCSS debería revisar, conjuntamente con los fabricantes objeto de este

estudio, los procesos de fabricación y esterilización de inyectables para asegurar la calidad microbiológica de esos productos; y además, revisar conjuntamente con el personal encargado de las pruebas de esterilidad y endotoxinas bacterianas de dichos laboratorios, las metodologías y procedimientos operativos que están aplicando, con el objeto de aportarles el apoyo científico-técnico necesario para lograr óptimos resultados.

La comprobación de que algunos de los inyectables estudiados no cumplen con las especificaciones farmacopeicas es indicativo de que el Laboratorio de Control de Calidad debe continuar realizando sistemáticamente las pruebas de esterilidad y endotoxinas bacterianas a los inyectables provenientes de los laboratorios en mención, hasta tanto no se validen sus procesos y metodologías; dado que existe la probabilidad, aunque sea mínima, de que se apruebe un inyectable no estéril o pirogénico, lo que tendría graves consecuencias en la salud de los asegurados.

Además dicho laboratorio debe continuar realizando la correspondiente prueba de detección de materia particulada a todos los inyectables del Laboratorio A hasta tanto se realicen las correcciones pertinentes en los procedimientos de fabricación. En cuanto a los inyectables del Laboratorio B, se les puede aplicar un plan de control periódico.

Por otra parte es evidente que las autoridades de salud del país deben aplicar medidas más rigurosas para evitar que lleguen a los consumidores medicamentos que puedan comprometer su salud o aun su vida.

## ABSTRACT

The study shows the quality level of the injectables supplied to Social Security by the two major manufacturing laboratories in the country; which were designated laboratory A and laboratory B. Classification was made on a five level scale by quality: excellent, very good, good, fair and poor.

Laboratory A's batches were found 47,8% excellent and very good, 30,4% good, 21,8% fair and poor levels of quality. Particulate matter and bacte-

rial endotoxins were the principal defects.

Laboratory B's batches were found to be 89,5% excellent and very good, but 2,6% of them failed microbiological quality due to presence of bacterial endotoxins and absence of sterility.

Some batches from both laboratories didn't meet pharmacopeial requirements and were considered to have critical defects; for this reason we don't recommend them for inclusion in the direct delivery program to the General Warehouse of the Social Security.

## REFERENCIAS

1. Santich, Ileana R. Políticas farmacéuticas y calidad total: El desafío del sector farmacéutico a fines del siglo XX. En *Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes, Inspección y Auditoría*. Bogotá, Colombia: OPS, 1993; 1:5-7.
2. Marrero, E. Tecnología Farmacéutica y Validación, San José: OPS, 1988: 27-28.
3. Ponce, F. L. y Rodríguez, A. Análisis comparativo de normas de algunos países. En: *Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes, Inspección y Auditoría*, Bogotá, Colombia: OPS, 1993: 4:28-30.
4. Velasco, A. Velazquez Farmacología. 16<sup>o</sup> edición, España: Interamericana Mc Graw-Hill, 1993.
5. United States Pharmacopeial Convention, Inc. The United States Pharmacopeia 23 and The National Formulary 18. Washington. D.C.: Rand Mc Nally, 1994.
6. British Pharmacopoeia, Published on the recommendation of the Medicines Commission, London: HMSO, 1993. 2T.
7. A. de Salarriaga, R.: Santich, I.R. La calidad: factor determinante de la eficacia de los medicamentos. En: *Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes, Inspección y Auditoría*, Bogotá, Colombia: OPS, 1993:3:16-17.
8. Akers, M. J. Parenteral Quality Control, Editorial Marcel Dekker, Inc., Estados Unidos. 1985: 143-152.