

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE LICENCIATURA EN FARMACIA

**DESARROLLO DEL PROCEDIMIENTO OPERATIVO Y
REGISTRO DE USO DEL VISCOSÍMETRO
BROOKFIELD 2000+ Y DETERMINACIÓN DEL RANGO
DE ACEPTACIÓN PARA LA VISCOSIDAD DE DOS
FORMAS FARMACÉUTICAS SEMISÓLIDAS BASE,
PARA LA FARMACIA DE PREPARACIONES
MAGISTRALES PREMAFARMA**

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA
EN FARMACIA**

EDGAR ANDRÉS MIRANDA ALVAREZ

Tutor:

Dr. Carlos Mora Rodríguez

San José, Costa Rica

CONTENIDO

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	5
Planteamiento del problema	5
Hipótesis	6
Objetivos.....	6
Objetivo General	6
Objetivos Específicos.	7
Justificación.....	7
Antecedentes.....	9
Proyecciones	15
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO.....	16
Preparación Magistral.....	16
Garantía de Calidad en la Preparación Magistral	21
Procedimientos Operativos Estándar.....	26
Reología.....	27
Viscosidad Newtoniana	27
Viscosidad No-Newtoniana.....	29
Viscosímetro Rotatorio.....	30
Suspensiones Semisólidas	31
Análisis Estadístico	32
Niveles de Alerta y Acción y Especificaciones.....	38
CAPITULO III: MARCO METODOLOGICO	39
Enfoque.....	39

Alcance	39
Variables	41
Tabla 1. Tabla de variables a analizar	41
Criterios de inclusión y de exclusión.....	41
Diseño.....	42
CAPITULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS	43
Ungüento Hidrofilico.....	51
Procedimiento Operativo Estándar	60
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	67
Conclusiones.....	67
Recomendaciones	68
Referencias	70

Tablas

Tabla 1. Tabla de variables a analizar	41
Tabla 2. Datos de viscosidad versus torque según la fecha de análisis para una base de crema emoliente.	44
Tabla 3. Distribución de frecuencias en números absolutos y relativos para los datos de viscosidad en centipoises para la base de crema emoliente.	47
Tabla 4. Medidas de tendencia central para el conjunto de datos de viscosidad de la base crema emoliente.	49
Tabla 5. Rango de viscosidad propuesto según el análisis estadístico para la base de crema humectante.	50
Tabla 6. Datos de viscosidad versus torque según la fecha de análisis para una base de ungüento hidrofílico.	51
Tabla 7. Datos de torque ordenados en orden creciente para el análisis mediante la prueba de Dixon.	53
Tabla 8. Distribución de frecuencias en números absolutos y relativos para los datos de viscosidad en centipoises para la base de ungüento hidrofílico.	55
Tabla 9. Medidas de tendencia central para el conjunto de datos de viscosidad de la base de ungüento hidrofílico.	57
Tabla 10. Rango de viscosidad propuesto según el análisis estadístico para la base de ungüento hidrofílico.	59

Figuras

Figura 1. Gráfico de viscosidad versus torque para la base de crema emoliente.	45
Figura 2. Distribución de frecuencias para los datos de viscosidad para la base de crema emoliente.	48
Figura 3. Gráfico de viscosidad versus torque para la base de ungüento hidrofílico.	52
Figura 4. Distribución de frecuencias para los datos de viscosidad para la base de ungüento hidrofílico.	56

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

En la formulación de suspensiones semisólidas, tales como cremas y geles, uno de los factores críticos por evaluar son sus características reológicas. La viscosidad es una de ellas y es determinante para brindar ciertas características que deben permanecer constantes entre diferentes lotes preparados.

La recolección y documentación de los datos obtenidos mediante los diferentes métodos de análisis tienen que completarse con exactitud. Además, debe garantizarse que estos se analicen mediante métodos estadísticos descriptivos válidos y adecuados para que funcionen como garantía de la calidad del producto.

En Costa Rica, la normativa referente a los controles de calidad de producto terminado que debe seguir una farmacia que realice preparaciones magistrales como parte de sus servicios es inexistente, no así en los Estados Unidos de América, donde la Convención Farmacopeica de los Estados Unidos (USP) ha establecido criterios para hacer formulaciones magistrales, tanto estériles como no estériles, y establecer un programa de aseguramiento de la calidad.

La carencia de regulación en esta área específica de la farmacia en Costa Rica conlleva una serie de preguntas como las características de las instalaciones, la preparación o el grado académico de quienes laboran en esta área, la calidad de las materias primas, los controles de calidad que deben seguirse, la existencia de un programa de aseguramiento de la calidad, la existencia de hojas de trabajo para cada medicamento fabricado, entre otras.

Ante este estado de situaciones, la farmacopea de los Estados Unidos de América se convierte en el libro oficial de consulta para fines legales, tal cual lo establece la legislación de Costa Rica, aunque, en la práctica, el ente regulador (Ministerio de Salud de Costa Rica) no tenga un programa establecido para realizar auditorías específicas a las farmacias que prestan el servicio de preparación magistral dentro de sus instalaciones.

Ante este problema, se cuestiona lo siguiente: ¿Cuál es la importancia de establecer el rango de trabajo de la viscosidad para formas farmacéuticas semisólidas, en una farmacia de preparaciones magistrales en Costa Rica?

Hipótesis

Todos los datos recolectados experimentalmente y analizados de forma estadística cumplen con encontrarse en el rango de +/- 10%, en torno al promedio de la viscosidad para ambas formas farmacéuticas semisólidas.

Objetivos

Objetivo general

Analizar los datos de la viscosidad de dos formas farmacéuticas semisólidas elaboradas en la farmacia de preparación magistrales Premafarma en Costa Rica, según la normativa establecida

por la USP, y establecer el rango de valores para la viscosidad de ambas suspensiones semisólidas, de acuerdo con los parámetros establecidos por la USP 38.

Objetivos específicos.

Analizar el conjunto de datos de viscosidad de ambas formas farmacéuticas semisólidas, según lo establecido en los diferentes capítulos generales de la USP.

Determinar las variables estadísticas necesarias para obtener el rango de trabajo de la viscosidad de ambas formas farmacéuticas semisólidas.

Desarrollar el procedimiento operativo estándar (POE) y la hoja de registro para usar el viscosímetro en el análisis de ambas formas farmacéuticas semisólidas.

Justificación

Esta investigación sirve para generar un precedente en cuanto a la creación de protocolos y establecimiento de estándares de uso interno dentro de una farmacia de preparaciones magistrales en Costa Rica.

En el momento actual, ni el Ministerio de Salud de Costa Rica ni el Reglamento Técnico Centroamericano contemplan, dentro de sus delimitaciones, un apartado referente a los controles de calidad a los que se debe someter una farmacia de ese tipo, obligando, por lo tanto, a quienes

poseen un establecimiento farmacéutico donde se realicen estas preparaciones a referirse a la versión última de la USP para los aspectos de relaciones con control y aseguramiento de la calidad.

La relevancia social que pretende tener esta investigación está enfocada en difundir los conceptos de calidad, seguridad y eficacia, con los que deben cumplir los medicamentos, esto, por cuanto controles de calidad adecuados garantizan la idoneidad de una forma farmacéutica antes de ser entregada al paciente para su uso; por lo tanto, el cumplimiento de estándares de calidad beneficia en última instancia a todas aquellas personas sujetas a tomar un medicamento prescrito para ser preparado de esta forma.

En la práctica, ayudará a establecer un precedente y resolver en parte un problema de carencia de pruebas documentales sobre procedimientos específicos que garanticen la calidad entre diferentes lotes preparados, específicamente para suspensiones semisólidas en el área de preparación magistral en Costa Rica.

La trascendencia de esta investigación es tratar de generar una cultura de la calidad total dentro de la farmacia de preparación magistral que genere homogeneidad en el producto dispensado.

La relación entre la viscosidad de una preparación semisólida y sus características físicas y sensoriales, con las que puede ser valorada por parte de una persona, es directa. El valor teórico que se quiere lograr con esta investigación es obtener el rango de trabajo idóneo para dos suspensiones semisólidas, con el fin de homogenizar la sensación con que estas son percibidas por los pacientes a quienes han sido prescritas, creando así un criterio uniforme y documentado que funcione como prueba de su calidad.

La investigación es útil metodológicamente, ya que presenta un número establecido de datos que forman la población total, con el fin de analizarlos de forma estadística. El tamaño de esta población no ha sido determinado *a priori* por ningún criterio oficial, debido a la no existencia de alguno; por lo tanto, pretende crear un precedente en esta área y sugiere una forma de tratar la totalidad de datos de viscosidad, con el fin de obtener medidas de tendencia central, rango de trabajo y variabilidad.

Antecedentes

Para realizar esta investigación, se consultaron diferentes bases de datos: los catálogos OPAC de la Universidad de Costa Rica y Universidad Internacional de las Américas, buscadores de interés en ciencias farmacéuticas como Biomed Central, PubMed, la página del International Journal of Pharmaceutical Compounding y la de Professional Compounding Centers of America (PCCA).

Se consultaron, también, las bibliotecas de la Universidad Nacional de Costa Rica y Universidad de Iberoamérica, así como la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social de la Caja Costarricense del Seguro Social.

En una investigación desarrollada por Hong, Han, Li, Zhang y Liu en el 2016, en el Departamento de Ciencias de la Vida de la Universidad Normal Luoyang, República Popular China, se desarrolló y validó un procedimiento analítico utilizando espectrofotometría ultravioleta, con el fin de cuantificar feniletil resorcinol en una nueva nanoemulsión para aplicación tópica, según lo establecido por la International Commission of Harmonization (ICH).

El método espectrofotométrico desarrollado fue validado según los criterios de linealidad, especificidad, sensibilidad, precisión y exactitud. El procedimiento desarrollado fue confirmado como rápido, efectivo, específico, preciso y económicamente viable, en términos de la cuantificación requerida. Esta investigación sirve como base para generar un procedimiento operativo y validar un método analítico. (L. Hong, 2017)

Los investigadores Nyeborg, Pissavini, Lemasson y Doucet, en un trabajo desarrollado en el Laboratorio Coty-Lancaster del Instituto de Investigación y Desarrollo Analítico en Mónaco, Francia, buscan validar un método analítico mediante cromatografía de alta presión (HPLC) que funciona para determinar 12 diferentes moléculas orgánicas que funcionan como filtros ultravioleta para diferentes preparaciones cosméticas.

El método se desarrolló empleando una columna C18 y las longitudes de onda para el análisis final por ultravioleta variaron para cada molécula analizada. La validación del procedimiento y método se realizó según los criterios de la ICH y se concluyó que cumple con criterios de precisión, exactitud y simpleza. Esta investigación funciona como antecedente de un procedimiento operativo y su validación. (M. Nyeborg, 2010)

En la República de Argentina, Volonte y Quiroga, en el texto *Análisis Farmacéutico*, publicado en el 2013 por la Universidad Nacional de la Plata, establecen un apartado específico sobre el tema de garantía de la calidad de formulaciones magistrales, cuyo objetivo es dejar claros los aspectos y las normas que deben seguir los establecimientos farmacéuticos que se dediquen a preparar este tipo de medicamentos en ese país.

Este texto sirve como referencia en el ámbito de implementación de normas de calidad que deben seguirse en un país de Latinoamérica donde esta práctica se encuentra muy difundida. (M. Volonte, 2013)

Según Wang, Kislalioglu y Breuer, en una investigación desarrollada en el Departamento de Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de Rhode Island, en 1999, se evaluaron 14 parámetros diferentes para 12 preparaciones tópicas, ya fueran cremas o lociones, como también sus características de viscosidad.

La evaluación se realizó mediante un panel de personas independientes a la investigación y se utilizó como control una crema comercial reconocida, concluyéndose que las propiedades reológicas, como viscosidad y viscoelasticidad, tienen un pequeño efecto directo en la percepción de la hidratación que producen, así como en la de la cantidad necesaria que se debe emplear. Esta investigación es pionera en el área y fundamenta la necesidad de un adecuado análisis de viscosidad para preparaciones de uso tópico. (S. Wang, 1999)

En el 2016, Moravkova y Filip, en una investigación realizada en el Instituto de Hidrodinámica de la Academia Nacional de Ciencias de la Republica Checa, desarrollan un proyecto con el fin de correlacionar el análisis sensorial con el análisis reológico en una serie de lociones para piel, empleando un método que implica únicamente su evaluación mediante un viscosímetro rotacional y comparando este método con el del análisis sensorial previamente aplicado y tabulado.

Llegaron a la conclusión de que, para una determinada selección de atributos sensoriales, existe una relación directa con la medida de viscosidad obtenida para una loción analizada. Esta investigación establece la relación entre evaluar la viscosidad en productos de aplicación tópica y

la sensación o sensaciones que quien la utiliza puede sentir; por lo tanto, es importante su uniformidad. (Filip, 2016)

En el 2013, Iannitti, Bingol, Rottigni y Palmieri, en universidades de Leeds, Reino Unido, Módena, Italia y Hamburgo, Alemania, condujeron una investigación con el fin de caracterizar las propiedades reológicas de una nueva preparación de ácido hialurónico en gel dentro de un seguimiento de la calidad y seguridad por un periodo de 18 meses, así como su seguridad al ser administrado vía subcutánea en diferentes procedimientos estéticos. Esta investigación demuestra la importancia que una adecuada caracterización reológica tiene para las diferentes preparaciones dermocosméticas en la actualidad. (T. Iannitti, 2013)

En una investigación llevada a cabo en el Departamento de Cosmetología y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Belgrado, Serbia, por Filipovic, Lukic, Djordjevic, Krstonosic, Pantelic, Vuleta y Savic, se evaluó la influencia de múltiples factores, como cambios en la composición y condiciones de manufactura, en la textura y viscosidad de algunas emulsiones semisólidas. La metodología empleada fue la evaluación del cambio en algunas variables de la formulación, como nuevos ingredientes o cambios en el método de preparación, que generaban en los atributos sensoriales directamente relacionados con la viscosidad.

Llegaron a la conclusión de que el análisis reológico es apropiado, objetivo, reproducible y económicamente más viable que el método sensorial, para determinar las características sensoriales de una emulsión semisólida. (M. Filipovic, 2016)

En el 2014, Fateemah, Maswazi y Walker estudiaron, en la Facultad de Farmacia de la Rhodes University en Suráfrica, el impacto que tiene la viscosidad de diferentes formulaciones en crema de clobetasol 17-propionato y los diferentes tiempos de homogenización y enfriado, a fin de

medir el impacto de esas variables en la formulación para, finalmente, asociarlo con cambios directos en los valores de viscosidad.

La metodología empleada incluyó evaluar las viscosidades generadas contra un producto comercial innovador disponible en ese país y evaluarlo con un programa llamado Response Surface Methodology (RSM), obteniendo como resultado que este modelo es una herramienta eficiente para el desarrollo y la formulación de preparados de uso tópico. Esta investigación pone de manifiesto la trascendencia de una correcta evaluación de la viscosidad para formulaciones de uso tópico dentro de un marco de análisis innovador. (A. Fateemah, 2014)

Según una investigación conducida por Szewczyk, Karłowicz, Han y Musiał, en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Benín, se evaluó la influencia en la calidad de formulación final de una crema con un corticoesteroide, mediante el impacto en su viscosidad de tres ingredientes: parafina líquida, parafina blanda blanca y cantidad inicial de agua.

Los resultados señalan que el impacto en la viscosidad de dichas preparaciones es alto y depende de la relación en masa entre ambos tipos de parafina empleados, así como de su grado de hidratación. Estos datos son relevantes, ya que muestran el impacto que un cambio en un ingrediente de formulación puede tener en la viscosidad de una formulación semisólida y, por lo tanto, la importancia de un procedimiento detallado de formulación. (E. Szewczyk, 2014)

En el 2015, Cattley, Duracher, Camattari y Grooby, en el Instituto de Investigación y Desarrollo Oriflame, en Suecia e Irlanda, como parte del proceso de formulación preclínica de una nueva aplicación cosmética de ácido acetyl aspártico, realizaron una serie de pruebas a diferentes tipos de formulaciones, con el fin de establecer en cuál de ellas la liberación del principio activo y la estabilidad resultaban óptimas.

Como parte del análisis realizado para la estabilidad, se evaluó la viscosidad utilizando un viscosímetro Brookfield 2000+, concluyendo que la formulación ideal depende en parte de la viscosidad como factor de la estabilidad y también del pH. Esta investigación reciente sirve como referencia de la utilización del equipo de análisis, un viscosímetro Brookfield 2000+, así como de su uso para optimizar una formulación de uso tópico. (K. Cattley, 2015)

En el Departamento de Cosmetología y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Belgrado, Serbia, Korac, Krajisnik y Milic analizaron un tipo de emulsión aceite en agua mediante técnicas tanto instrumentales (viscosidad y conductividad) como pruebas sensoriales, con el fin de correlacionar las sensaciones descritas con los resultados instrumentales.

El análisis sensorial se desarrolló mediante un panel de 20 personas con experiencia en la evaluación de productos cosméticos, obteniéndose como resultado que las características de viscosidad de una determinada emulsión pueden estar relacionadas con ciertos atributos sensoriales y, por lo tanto, las técnicas instrumentales empleadas pueden utilizarse para el desarrollo de nuevas emulsiones de este tipo.

Este artículo reafirma la importancia de la caracterización reológica de emulsiones de uso tópico, con el fin de obtener siempre una misma sensación en quien la utiliza y, por lo tanto, valida su utilidad como variable por ser analizada. (R. Korac, 2016)

Proyecciones

Con esta investigación, se pretende establecer un procedimiento escrito para medir la viscosidad, así como la hoja de registro de uso del viscosímetro para dos formas farmacéuticas semisólidas preparadas en la farmacia de preparaciones magistrales Premafarma en Costa Rica.

También, se establecerán el rango de aceptación dentro del cual se consideran conformes las mediciones de la viscosidad para estas dos formas farmacéuticas y los límites de alerta que permitan iniciar un análisis del proceso de preparación, con el fin de evitar futuros datos no conformes.

Se pretende publicar un artículo científico a partir de los resultados obtenidos en esta investigación.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

Preparación magistral

La edición 38° de la Farmacopea de los Estados Unidos de América (2015) define preparación magistral de la siguiente forma:

La preparación, mezcla, reconstitución, alteración, envasado y etiquetado de un medicamento, dispositivo de administración del medicamento o dispositivo de acuerdo con la prescripción, orden de medicación o iniciativa de un profesional autorizado basado en la relación entre el profesional, el paciente, el farmacéutico y el preparador en el curso de una práctica profesional. (USP 38, 2015, p.599)

La Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos de América (FDA), en un reporte publicado en el 2017, llamado Compounding Progress Report, define farmacia magistral como el proceso de combinar, mezclar o alterar ingredientes para crear un medicamento estéril o no-estéril, confeccionado según las necesidades del paciente, los medicamentos así prescritos no pueden portar la etiqueta de aprobado por la FDA.

Según M. Volonte y P. Quiroga (2013), en la República Argentina, la definición de Formulación Magistral es la siguiente:

Cuando hablamos de medicamentos elaborados en la farmacia oficial u hospitalaria nos referimos a las formulaciones magistrales, cuya definición nos dice que son medicamentos destinados a un paciente individualizado, elaborado por el

farmacéutico, o bajo su dirección, para cumplimentar una prescripción detallada de los principios activos que incluye, según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, dispensado en su farmacia y con la debida información al paciente.

No debe confundirse con preparaciones oficinales, que son aquellos medicamentos de acción terapéutica comprobable, distinguidos con un nombre genérico y que puede prepararse en la oficina de farmacia. (Volonte, 2013, p.18)

Según el texto *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* del autor A. Lloyd (2013), la preparación magistral puede tener diferentes significados para distintos farmacéuticos: la preparación de una suspensión, un fármaco de uso tópico o un supositorio, la conversión de una dosis o forma de dosificación en otra diferente (por ejemplo, convertir una forma de administración oral en una rectal, un inyectable en una forma oral), la preparación de una forma farmacéutica seleccionada a partir de la materia prima, la preparación de mezclas de uso parenteral, las soluciones de nutrición de uso parenteral y preparación de formas de dosificación pediátricas a partir de formas de dosificación para adultos, la preparación de radiofármacos o insertos, jeringas u otros dispositivos que contengan un fármaco para su administración en el hogar.

La Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP), edición 38^o, establece que la preparación magistral incluye lo siguiente:

La preparación de formas farmacéuticas para humanos y animales.

La preparación de medicamentos o dispositivos anticipando recetas de medicamentos basadas en patrones rutinarios de prescripción observados con regularidad.

La reconstitución o manipulación de productos comerciales que puedan requerir de uno o más ingredientes.

La preparación de medicamentos o dispositivos con el propósito de investigación (clínica o académica), enseñanza o análisis químico o como resultado incidental de los mismos.

La preparación de medicamentos y dispositivos para uso en el lugar de trabajo del prescriptor cuando así lo permita la legislación federal y estatal. (USP 38, 2015, p.601)

La farmacia magistral siempre ha sido una parte básica de dicha práctica, hoy continúa siendo un área de rápido crecimiento y muchos farmacéuticos en todos los tipos de práctica profesional se están involucrando en la formulación magistral de productos estériles y no-estériles. Nuevas formas de dosificación y presentaciones terapéuticas sugieren que la formulación de productos farmacéuticos preparados específicamente para un paciente se va a convertir en una práctica cada día más común en los años venideros. (A. Lloyd, 2012).

La farmacia de preparación magistral es única porque induce al farmacéutico a utilizar más su conocimiento científico, matemático y tecnológico que en otras áreas de la profesión. Los farmacéuticos dedicados a esta área desarrollan una relación única con los pacientes a los cuales atienden. Trabajan mano a mano con el médico para resolver problemas no resueltos por formas farmacéuticas disponibles comercialmente. (A. Lloyd, 2012).

Los siguientes son principios generales que deben seguirse al realizar una preparación magistral:

- El personal debe estar capacitado de forma adecuada y tener las competencias y calificaciones suficientes para realizar las tareas asignadas. Dicha capacitación deberá ser documentada.
- Los ingredientes para la preparación magistral tienen la identidad, pureza y calidad adecuadas, se han adquirido de fuentes confiables y se almacenan de manera apropiada, tal y como lo especifica el fabricante o las normas USP.
- El material de empaque de los componentes a granel cuenta con las etiquetas apropiadas de comunicación de riesgo de la Occupational Safety and Health Administration (OSHA).
- El equipo utilizado en la preparación magistral se conserva limpio, recibe el mantenimiento apropiado y se utiliza de forma correcta.
- El ambiente de preparación magistral es adecuado para su propósito previsto y se implementan procedimientos para prevenir la contaminación cruzada, especialmente cuando se elaboran preparaciones de fármacos que requieran de precauciones especiales.
- Solo se puede permitir que el personal autorizado se encuentre en las inmediaciones de las operaciones de preparación magistral.
- Existe garantía de que los procesos siempre se llevan a cabo de acuerdo con las especificaciones previamente establecidas y que son reproducibles.
- Las condiciones de la preparación magistral son las adecuadas con el fin de prevenir posibles errores.
- Todos los aspectos relacionados con la preparación magistral se documentan de manera apropiada.
- Existen procedimientos y registros adecuados para investigar y corregir fallas o problemas en la preparación magistral, el análisis o la preparación per se. (USP 38, 2015, p.603)

Las instalaciones para realizar preparaciones magistrales deben tener un espacio específicamente diseñado para las prescripciones. Dicho espacio deberá mantener la colocación ordenada del equipo y materiales, con el fin de prevenir confusiones entre los ingredientes, los envases, las etiquetas, los materiales en proceso y las preparaciones ya realizadas, igualmente su diseño, disposición y uso se enfoca en la prevención de posible contaminación cruzada que podría ocurrir accidentalmente.

Las áreas destinadas a realizar preparaciones estériles deben estar físicamente separadas y ser distintas de las usadas para las no estériles. (USP 38, 2015)

Las instalaciones deben contar con agua potable para el lavado de manos y del equipo, así como con agua purificada para elaborar medicamentos no estériles cuando las formulaciones indiquen el uso de agua. Esta, igualmente, debe utilizarse para enjuagar el equipo y los utensilios empleados en la preparación. Cuando se requiera de agua para una preparación estéril, deben seguirse las indicaciones específicas que, para el caso, se detallan en cada monografía.

Toda el área destinada a preparación magistral y a almacenamiento debe mantenerse muy bien iluminada, tiene que existir un control estricto sobre los sistemas de calefacción, ventilación y de aire acondicionado, con el fin de evitar la descomposición y la contaminación de los productos químicos.

Se requiere un procedimiento para el monitoreo adecuado de la temperatura y humedad, según se requiera para ciertos componentes y formas farmacéuticas preparadas. Todos los componentes, equipos y envases deben almacenarse alejados del piso, con el fin de prevenir la posible contaminación y, a su vez, permitir la inspección y limpieza del área de elaboración y almacenamiento de las preparaciones magistrales. (USP 38, 2015, p.602).

El equipo y los utensilios utilizados en la preparación magistral deberán tener un diseño y capacidad adecuados. Para preservar las preparaciones, la composición del equipo deberá ser adecuada, de modo que las superficies que entran en contacto con los componentes no reaccionen, no provoquen adiciones, ni los absorban. (USP 38, 2015, p.603)

La documentación, tanto si es en forma escrita como electrónica, permite al preparador rastrear, evaluar y repetir sistemáticamente los pasos incluidos en todo el proceso de elaboración de una preparación magistral, siempre que esto sea necesario.

Todos los preparadores que dispensan recetas deben cumplir con los requisitos de manutención de registros establecidos. El periodo de conservación de los registros es idéntico al dispuesto por la legislación estatal para cualquier receta médica. El registro puede ser una copia de la prescripción, escrita o en formato electrónico, que, además, debe incluir el Registro Maestro de Formulación y el Registro de Preparación Magistral.

Garantía de calidad en la preparación magistral

Existe la necesidad de un sistema que garantice la calidad dentro del desarrollo de la preparación magistral. Al respecto, la USP 38 (2015), en el capítulo general 1163, dice lo siguiente:

Un programa de garantía de calidad se dirige mediante procedimientos escritos que definen responsabilidades y prácticas que garantizan que las preparaciones magistrales se elaboran con atributos de calidad apropiados para satisfacer las necesidades de los pacientes y de los profesionales de la salud. La autoridad y la responsabilidad para el programa de Garantía de Calidad se debe definir e

implementar claramente y debe incluir al menos los siguientes nueve componentes individuales pero integrados: 1) capacitación, 2) procedimientos operativos estándares (POE), 3) documentación, 4) verificación, 5) análisis, 6) limpieza, desinfección y seguridad, 7) envases, envasado, reenvasado, etiquetado y almacenamiento, 8) contratación de servicios externos, 9) personal responsable.

Además, la USP 38 (2015) añade lo siguiente con respecto a la importancia de un programa de garantía de la calidad:

La seguridad, calidad, eficacia y/o beneficio de las preparaciones magistrales depende de ingredientes y cálculos correctos, de mediciones exactas y precisas, de formulaciones, instalaciones, equipo y procedimientos apropiados y de un criterio farmacéutico prudente. El preparador deberá realizar una última verificación de cada procedimiento utilizado en el proceso de preparación magistral. El preparador, con el fin de asegurar la exactitud y la integridad, deberá observar la preparación terminada para determinar que su apariencia es la esperada y deberá investigar cualquier discrepancia, adoptando las medidas correctivas apropiadas antes de dispensar la prescripción al paciente.

Para fines de esta investigación, dentro de los nueve aspectos por tomar en cuenta en un programa de garantía de calidad, interesa lo referente al punto 5: análisis. En lo referente a este tema particularmente, la USP 38 (2015) refiere lo siguiente:

El programa de garantía de calidad para preparaciones magistrales debe incluir el análisis durante el proceso de preparación magistral y, cuando sea adecuado, de la

preparación terminada. El preparador magistral debe tener una comprensión básica del análisis farmacéutico para garantizar que se obtengan resultados válidos cuando se llevan a cabo las pruebas, sea que se realicen internamente o por contratación a terceros. Se deben determinar los criterios de aceptación antes del análisis. Además de que no se requiere oficialmente, resulta poco práctico analizar cada preparación magistral, sin embargo los preparadores deben inspeccionar visualmente las preparaciones y tener conocimiento de lo siguiente: 1) la importancia del análisis para el programa de calidad general en la instalación de preparación magistral, 2) cuándo se debe realizar el análisis, 3) que se debe analizar, 4) los métodos y equipo adecuados que se deben usar, 5) como se deben interpretar los resultados, 6) los límites de la prueba, 7) las acciones específicas requeridas cuando una preparación no cumple con las especificaciones.

Un análisis deberá implicar, al menos, un atributo de calidad y cada prueba, tener uno o más procedimientos aceptables, cuyos criterios de aceptación deben estar totalmente definidos.

La finalidad del análisis es determinar con exactitud si el proceso que siguió la preparación magistral y su calidad son adecuados. Todo procedimiento analítico debe ser exacto, reproducible y específico.

Cualquier preparador magistral cuenta con dos opciones de análisis para preparaciones magistrales o sus ingredientes. Los análisis pueden realizarse en el mismo sitio en el cual se efectúe la preparación magistral, pero también, dependiendo del tipo de análisis, puede ser que requieran contratar un laboratorio externo. (USP 38, 2015, p.1635)

Con respecto a la opción de realizar los análisis en el lugar donde se hizo la preparación magistral o la contratación de terceros, la USP 38 (2015) dice lo siguiente:

Cuando se lleva a cabo el análisis en el lugar donde se realiza la preparación magistral, se debe contar con el equipo apropiado, el cual deberá ser verificado ya sea por el fabricante al momento de la venta o por el preparador al adquirirlo y se debe mantener, calibrar y usar correctamente. Si se contrata a terceros para que realicen los análisis, el preparador debe determinar qué servicios deben contratarse y como seleccionar un laboratorio, y debe establecer una relación continua con los laboratorios escogidos. Los laboratorios contratados deben seguir las normas establecidas en los capítulo generales de la USP según corresponda.

Uno de los aspectos más importantes en cuanto al aseguramiento de la calidad en preparaciones magistrales es el referente al personal a cargo de realizar los diferentes procesos dentro la farmacia. Su capacitación constante es parte fundamental en el proceso de aseguramiento de la calidad. Al respecto, la USP 38 (2015) refiere lo siguiente:

El personal implicado en la preparación magistral estéril o no estéril requiere de capacitación adicional y específica, así como de recapitación periódica más allá de la capacitación requerida para las tareas rutinarias de dispensación. Un programa de garantía de la calidad meticuloso para preparaciones magistrales requiere documentar la competencia en términos de capacitación y habilidades. Además, la autoridad y responsabilidad del programa de Garantía de Calidad se deben definir a medida que se implementa. La capacitación para el personal que elabora

preparaciones magistrales no estériles debe cumplir o exceder las normas establecidas en el capítulo general 795, mientras que la capacitación para el personal que elabora preparaciones magistrales estériles debe cumplir o exceder las normas establecidas en el capítulo general 797.

En general, se puede afirmar que la seguridad, calidad y el rendimiento de los preparados farmacéuticos dependen de ingredientes y cálculos correctos, mediciones exactas y precisas, condiciones de formulación y procedimientos apropiados y del juicio prudente del farmacéutico.

Como control último, el profesional en Farmacia debe revisar cada procedimiento del proceso para elaborar el preparado farmacéutico. Para garantizar la exactitud y la integridad, el farmacéutico debe observar la preparación terminada para asegurarse de que tenga las características esperadas para el preparado. Si hubiera alguna discrepancia, tendrá que investigarse el origen y tomar las acciones correctivas apropiadas, antes de que la prescripción se dispense al paciente. (M. Volonte, 2013, p.24).

En lo que se refiere al control de calidad en las preparaciones magistrales, debe procederse al menos al examen detallado de los caracteres organolépticos y un control en cuanto a su etiquetado.

Sería deseable, y a veces necesario, realizar el análisis cuantitativo del principio activo al menos cuando el margen terapéutico sea estrecho. En una farmacia, esto representa una verdadera dificultad, por lo que es preferible renunciar a elaborar preparaciones riesgosas, si no se tienen los medios adecuados para determinar la cantidad de principio activo. (M. Volonte, 2013)

Procedimientos operativos estándar

De acuerdo con la USP 38 (2015), se define procedimiento operativo estándar (POE) de la siguiente forma:

Los POE para la preparación magistral son documentos que describen la manera en que deben de realizarse las tareas rutinarias y esperadas en el ámbito de las preparaciones magistrales. Los POE son instrucciones detalladas que describen el momento en que debe realizarse una tarea, la forma de realizarla, la persona encargada de realizarla, la razón por la cual es necesario realizarla, los límites de su realización y las acciones que se deben tomar si ocurren desviaciones o discrepancias inaceptables.

Es necesario revisar y actualizar los POE con frecuencia, según sea necesario. Frecuentemente, deben realizarse auditorías y verificaciones sobre el cumplimiento de los POE establecidos. Los POE deben estar escritos específicamente para cada uno de los dispositivos y procesos utilizados en la preparación magistral. La manutención e implementación adecuada de aquellos son vitales para la calidad en la preparación. (USP 38, 2015).

Todos los procedimientos significativos realizados en el área de preparación magistral deben estar descritos en un procedimiento operativo estándar.

Tienen que desarrollarse procedimientos para las siguientes áreas: instalaciones, equipo, personal, preparación, envasado y almacenamiento de preparaciones magistrales para asegurar la confiabilidad, exactitud, calidad, seguridad y uniformidad de la preparación magistral. La aplicación de los POE establece uniformidad en los procedimientos, además de proveer referencias para la orientación y capacitación del personal. (USP 38, 2015).

Reología

La reología es la rama de la física que se encarga de explicar las deformaciones y el flujo de la materia. La ubiquidad del fenómeno reológico en las ciencias farmacéuticas es evidente en la levigación o mezcla de ungüentos, el uso de mortero y pistilo para preparar suspensiones y emulsiones, el flujo de una emulsión a través de molinos coloidales y bombas de presión, el uso de molinos de rodillos para compactar polvos o procesar ungüentos y las propiedades mecánicas de contenedores de vidrio o de plástico, así como las de sus cierres de goma o de materiales poliméricos.

Extraer un ungüento, crema o pasta dental desde un tubo colapsible, esparcir una loción sobre la piel o rociar un líquido desde un atomizador o un aerosol son todos ejemplos que envuelven fenómenos reológicos. (University of Sciences of Philadelphia, 2013)

Viscosidad newtoniana

Según la USP 38 (2015), la viscosidad newtoniana se define como sigue:

Cuando se ejerce una tensión externa sobre un fluido, éste fluirá cierto grado, el cual es determinado por las fuerzas de fricción internas derivadas de las interacciones moleculares internas y por la magnitud de la tensión externa aplicada. La medida de resistencia al flujo se define como la viscosidad del fluido. Se debe tomar en cuenta que, aunque tensión y deformación en ocasiones se usan de manera intercambiable, dicho uso no se aplica en reología. En el campo de la reología, tensión es sinónimo de fuerza por unidad de área o un sistema de fuerzas por unidad de área, mientras que deformación se refiere a un cambio en la forma o tamaño. Se dice que un fluido presenta flujo newtoniano si la viscosidad es una constante independiente de la velocidad de corte o de la tensión de corte aplicada. Debido a que la viscosidad depende de la temperatura, la temperatura de la sustancia que se está midiendo debe controlarse con una aproximación de $\pm 0,1$ grados Celsius.

En general, los líquidos de bajo peso molecular y las soluciones de solutos de bajo peso molecular en disolventes de bajo peso molecular obedecen a la ley de Newton. No obstante, los líquidos de alto peso molecular, las soluciones que contienen solutos de alto peso molecular y las dispersiones coloidales a menudo no obedecen a la ley de viscosidad de Newton y se denominan fluidos no newtonianos.

En el Sistema Internacional de Unidades (SI), la unidad de medida para la viscosidad es el pascal por segundo ($\text{Pa}\cdot\text{s}$), que equivale a $1\text{Kg}/(\text{m}\cdot\text{s})$ o a 10 Poises en el sistema de centímetro-gramo-segundo (cgs). Las viscosidades de la mayoría de los fluidos newtonianos se miden en milipascales por segundo. (USP, 2015).

La viscosidad de líquidos simples, por ejemplo, los puros que consisten en moléculas pequeñas y soluciones donde tanto el soluto como el disolvente son moléculas pequeñas, dependen únicamente de la composición, la temperatura y la presión. Esta viscosidad aumenta ligeramente al subir la presión y, notoriamente, al disminuir la temperatura. Para disoluciones donde el soluto es un sólido, la viscosidad usualmente aumenta con una subida en la concentración.

Este tipo de disoluciones siguen la Ley de Newton de proporcionalidad directa entre el esfuerzo de cizalla o esfuerzo de corte y la frecuencia o tasa a la que se aplica dicho esfuerzo; sin embargo, su viscosidad es independiente de uno de ambos factores. Así, su comportamiento de flujo es conocido como newtoniano. (University of Sciences of Philadelphia, 2013)

Viscosidad no-newtoniana

La Ley de Newton de la deformación o flujo viscoso describe la relación entre una tensión aplicada y el flujo resultante con una velocidad de corte o gradiente de velocidad. Los sistemas dispersos como las suspensiones, emulsiones o fluidos que contienen componentes macromoleculares, por lo regular, no obedecen a dicha ley.

La categorización de estas excepciones de comportamiento no es rígida y abarca el adelgazamiento por corte (comportamiento pseudoplástico), engrosamiento por corte (comportamiento dilatante), Bingham, entre otros.

Los fluidos no newtonianos pueden presentar un comportamiento reológico diferente, dependiendo de la velocidad y tensión de corte y la temperatura. El comportamiento reológico de un fluido no-newtoniano es evidente cuando la tensión de corte se grafica en función de su

velocidad. La relación resultante tensión-velocidad de corte para fluidos no newtonianos no es lineal y puede no pasar a través del origen; también, puede esta ser lineal, pero no pasar por el origen, tal y como sucede con los cuerpos de Bingham. (USP 38, 2015).

Una múltiple cantidad de materiales farmacéuticos macromoleculares presentan un comportamiento no newtoniano en solución. Aunque la viscosidad de los fluidos newtonianos es constante, o sea, que es independiente de la velocidad de corte o tensión de corte, para los fluidos no newtonianos no existe un valor único de viscosidad, porque la de este tipo de fluidos varía con la velocidad o tensión de corte.

Por esta razón, resulta inapropiado aplicar el concepto newtoniano de viscosidad a fluidos que no lo son. El valor de viscosidad observado para un fluido no newtoniano es aparente y en función de las condiciones de medición. A medida que la tensión o velocidad de corte varían, es probable que la viscosidad aparente también lo haga. (USP 38, 2015).

Viscosímetro rotatorio

Los viscosímetros son instrumentos diseñados para medir el flujo de un material, son un subtipo de reómetros que miden únicamente la viscosidad newtoniana. Cuando el flujo o la deformación del material no está bien definido o es indeterminado, las mediciones resultantes corresponden, en el mejor de los casos, a aproximaciones del verdadero comportamiento reológico en la muestra analizada.

Los viscosímetros rotatorios se fundamentan en que la rotación de un cuerpo sólido en contacto con un líquido es impedida por una fuerza o fuerzas retardantes como resultado del arrastre que genera ese material, el cual es proporcional a la viscosidad del líquido.

La ventaja que presentan este tipo de viscosímetros es que la fuerza de cizalla puede variar dentro de un rango muy amplio de valores y las mediciones continuas a un valor constante de fuerza de cizalla pueden desarrollarse por periodos, alcanzando mediciones que determinen la dependencia con el tiempo o con el estrés aplicado sobre el líquido, como medida de la viscosidad.

Los diseños de viscosímetros rotatorios más comunes incluyen los de cilindro concéntrico, los de cono y placas y los de placas paralelas. Un dato adicional con todos los viscosímetros que debe tomarse en cuenta, en particular con materiales multifase, es la potencial formación de una capa menos viscosa de fluido en la pared del instrumento.

Suspensiones semisólidas

Una emulsión es un sistema coloidal disperso que consiste en dos fases líquidas inmiscibles entre ellas, usualmente estabilizadas por la adición de uno o varios agentes adecuados.

Por lo general, las emulsiones de uso farmacéutico se preparan a partir de una fase acuosa y otra orgánica inmiscibles entre sí. Cuál de ellas es la fase dispersa depende de los volúmenes de ambas, el agente emulsionante empleado y el método por el cual se preparó.

Cuando una fase orgánica está dispersa en una acuosa, la emulsión se denomina aceite en agua (O/W) y la fase acuosa se denomina continua. Cuando aquella está dispersa en la fase oleosa, la emulsión se agua en aceite (W/O).

Las emulsiones pueden presentar tres tipos de inestabilidad: floculación, cremado y coalescencia. Para evitar estos tres factores, los fabricantes suelen agregar agentes tensioactivos, modificantes del pH o emulsionantes, para aumentar la estabilidad de las emulsiones de modo que no cambien significativamente al transcurrir el tiempo.

Las cremas son formas farmacéuticas en emulsión semisólida. Generalmente, contienen más de 20% de agua y sustancias volátiles y menos de 50% de hidrocarburos, ceras o polioles como vehículo para el fármaco. Las cremas, por lo general, están destinadas a aplicación externa sobre la piel o las membranas mucosas, usualmente tienen consistencia suave y untable; además, se describen como lavables o no lavables.

Las cremas se pueden formular a partir de una variedad de aceites minerales y vegetales, así como de alcoholes grasos, ácidos grasos y ésteres grasos. Los agentes emulsificantes incluyen agentes tensoactivos no iónicos, detergentes y jabones.

Los geles son semisólidos que consisten en suspensiones de partículas inorgánicas o de moléculas orgánicas interpenetradas por un líquido. Estos pueden ser sistemas de una sola fase o de dos.

Un gel de dos fases consta de una red de pequeñas partículas discretas, presentan la característica de ser tixotrópicos, lo que implica que forman semisólidos durante el reposo y se vuelven menos viscosos al agitarse.

Los geles de una sola fase constan de macromoléculas orgánicas distribuidas uniformemente en todo el líquido, de tal manera que no existe ningún límite evidente entre las macromoléculas dispersas y el líquido. Los geles de una sola fase se pueden fabricar a partir de macromoléculas naturales o sintéticas o gomas naturales.

Análisis estadístico

Las mediciones son, en el mejor de los casos, estimaciones del valor real, ya que contienen una variabilidad aleatoria y, en algunos casos, un error sistemático. En consecuencia, el error

medido difiere del valor real, debido a la variabilidad intrínseca de la medición. (USP 38, 2015, p.756).

Las mediciones estadísticas usadas para evaluar la dirección y la magnitud de estos errores incluyen la media, la desviación estándar y algunas expresiones derivadas de estas, como el coeficiente de variación porcentual o desviación estándar relativa. (USP 38, 2015, p.756).

La mayoría de las mediciones estadísticas y pruebas que se aplican a los datos experimentales suponen que la distribución de la población es normal y que la muestra analizada es un subconjunto representativo de dicha población. La distribución normal o gaussiana tiene forma de campana, es simétrica respecto de su centro y posee ciertas características requeridas para dichas pruebas sean válidas. No siempre puede esperarse que los datos sigan una distribución normal, pudiéndose requerir de una transformación para que se ajusten a ella. (USP 38, 2015, p.756).

Una medición analítica simple puede ser útil para evaluar la calidad, si la muestra proviene de un lote preparado utilizando un procedimiento debidamente documentado y validado y si, además, los errores analíticos son bien conocidos.

La variabilidad se asocia con la dispersión de observaciones en torno al centro de una distribución. El parámetro estadístico más frecuentemente empleado para cuantificar el centro es la media de la muestra:

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n}$$

La desviación estándar indica cuánto se alejan, en promedio, las observaciones de la media aritmética del conjunto total de datos. Es la medida de dispersión más utilizada en estadística, tanto en aspectos descriptivos como analíticos. (Gómez, 2016, p.393)

La variabilidad del método empleado puede ser estimada de diversas maneras, la forma más común es mediante la determinación de la desviación estándar a partir de las mediciones independientes repetidas de una muestra. Esta se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - X)^2}{(n - 1)}}$$

Aquí “Xi” se define como la medición individual en un conjunto de n mediciones y “X” es la media de la muestra. (Gómez, 2016, p.393)

También, podemos calcular una medida de dispersión relativa llamada coeficiente de variación. Este indica la importancia que tiene la desviación estándar con respecto al promedio aritmético, además, ese valor estadístico no tiene unidades. También se le conoce como desviación estándar relativa (RSD) por sus siglas en idioma inglés. La fórmula para realizar su cálculo es la siguiente:

$$\%RSD = \frac{S}{X} \cdot 100$$

Se puede considerar un intervalo de confianza para la interpretación de los datos. Dicho intervalo puede calcularse empleando la media (X) y la desviación estándar de la muestra (S) de la siguiente manera:

$$\left[X - T_{\alpha/2} \cdot \frac{S}{\sqrt{n}}, X + T_{\alpha/2} \cdot \frac{S}{\sqrt{n}} \right]$$

La variable $T_{\alpha/2}$ es un valor estadístico que depende del tamaño de la muestra (n), así como del número de grados de libertad ($n-1$) y del nivel de confianza deseada ($1- \alpha$). Los valores se obtienen a partir de la tabla de la distribución t de Student. El intervalo de confianza proporciona una estimación del intervalo donde cae la media de la población, además, evalúa la confiabilidad de la media de la muestra como una estimación de la media verdadera de la población. (USP 38, 2015, p.760)

La mediana es una típica medida de posición y se define como el valor central de una serie de datos ordenados o, más precisamente, como un valor tal que no más del 50% de los datos son inferiores a él y no más del 50%, mayores a él.

De acuerdo con esto, en un conjunto de datos ordenados, la mitad de ellos preceden a la mediana y la otra mitad la anteceden. Para un conjunto de datos pares, existirán dos valores centrales, por lo tanto, se calcula el promedio entre ellos. El cálculo se realiza mediante la siguiente ecuación:

$$Me = \frac{n + 1}{2}$$

El resultado de dicha ecuación indica la posición o el término dentro de la serie de datos correspondiente a la mediana. Ésta tiene una ventaja importante: siempre puede ser calculada y el valor que se obtiene está bien definido. Además, al ser una medida de posición, no se ve afectada por los valores extremos dentro del conjunto de datos, como sí le sucede a la media o promedio aritmético. (Gómez, 2016, p.393)

La moda dentro de un conjunto de datos está definida como el valor o dato más frecuente, el que se repite más veces, indica el punto en el cual la variable ocurre con la mayor densidad. Para proceder a calcularla, en datos no agrupados, se obtiene la frecuencia de los valores y se identifica aquel que muestra la frecuencia más alta. La moda tiene la ventaja de no ser afectada por los valores extremos, altos o bajos.

El objetivo principal de las medidas de tendencia central es caracterizar y representar el centro de un conjunto de datos. Una gran parte del problema de decidir cuál medida usar para un conjunto de datos específico desaparece si se tiene una noción clara de cómo es el aspecto general de ese conjunto que se está analizando, así como del efecto de los valores extremos sobre las medidas de tendencia central.

En una distribución de datos simétrica, tanto el promedio como la mediana y la moda coinciden en el mismo valor. La distribución también puede presentar asimetría hacia uno de ambos extremos de la distribución, en este caso existen dos escenarios:

Asimetría positiva: la cola de la distribución está alargada hacia la derecha, por lo tanto, la distribución presenta valores extremos altos. Se cumple que:

$$\textit{Promedio} > \textit{Mediana} > \textit{Moda}$$

Asimetría negativa: la cola de la distribución está alargada hacia la izquierda, por lo tanto, la distribución presenta valores extremos bajos. Se cumple lo siguiente:

$$\textit{Promedio} < \textit{Mediana} < \textit{Moda}$$

Este comportamiento de las medidas de posición, en el caso de las distribuciones asimétricas, caracterizadas por un alejamiento de la mediana y el promedio con respecto a la moda, se debe a la influencia de los valores extremos en la distribución. (Gómez, 2016, p.393)

El mayor uso de la media aritmética en investigaciones, experimentos y, en general, en la vida cotidiana se debe, entre otros factores, a la popularidad de su concepto y a presentar mayor estabilidad que las otras medidas de posición en muestras sucesivas.

Ocasionalmente, se generan datos analíticos cuyos resultados son muy diferentes de los esperados, estas observaciones se pueden denominar aberrantes, anómalas, contaminadas, discordantes, falaces o sospechosas, la denominación oficialmente establecida para ellos es datos aberrantes. Esos resultados deben documentarse, interpretarse y manejarse, ya que pueden ser mediciones exactas de lo que se esté midiendo, aunque, igualmente, pueden responder a errores sistemáticos en el método analítico. (USP 38, 2015, p.760)

En el momento en que se detectan resultados aberrantes, lo correcto es realizar una investigación sistemática tanto del laboratorio como del proceso analítico, con el fin de establecer la causa de dicho resultado. Dentro de los factores por considerarse en este tipo de investigaciones están: errores humanos, de instrumentación y cálculo, así como posibles deficiencias, tanto del producto final como de sus componentes. Si no se detecta una causa atribuible que pueda relacionarse directamente con el dato, ese resultado puede analizarse con el fin de verificar si realmente es un dato aberrante. (USP 38, 2015, p.760)

Las pruebas de resultados aberrantes son herramientas valiosas dentro de los laboratorios farmacéuticos. Una de ellas es la prueba de Dixon, la cual puede ser unilateral o bilateral, además,

supone que todos los datos analizados provienen de una sola población normal. (USP 38, 2015, p.765).

Resumiendo, el rechazo o no de un resultado que se sospeche aberrante puede ser una fuente de sesgo. Es importante tener el conocimiento científico del proceso de fabricación, así como del método analítico para comprender el origen del resultado que se presume como aberrante. Las pruebas de significancia estadística para datos aberrantes, como la de Dixon, no reemplazan una investigación exhaustiva de causa raíz dentro del laboratorio o la farmacia. (USP 38, 2015, p.761).

Niveles de alerta y acción y especificaciones

Aunque el uso de estos niveles está asociado, en su mayoría, a datos microbianos, la realidad es que se pueden asociar con cualquier atributo. Estos límites apropiadamente establecidos pueden servir como una advertencia o indicación temprana de que se aproxima un posible cambio de calidad entre seguimientos o en el siguiente seguimiento periódico.

Como indicadores de control de los diferentes procesos, los niveles de alerta y acción están diseñados para permitir que se ejecuten las acciones correctivas que impedirán que un sistema se desvíe completamente fuera de control. Los niveles de alerta son episodios que, cuando efectivamente ocurren o se exceden, indican que un proceso pudo haber experimentado un desvío con respecto a su condición normal. (USP 38, 2015, p.1660).

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

Enfoque

Esta investigación se desarrolló utilizando un enfoque cuantitativo, esto, porque cuenta con las características citadas por los autores Hernández, Fernández y Baptista (2014): “el enfoque cuantitativo utiliza la recolección de datos para probar hipótesis con base en la medición numérica y el análisis estadístico, con el fin de establecer pautas de comportamiento y probar teorías.” (p.4)

El enfoque cuantitativo en esta investigación se empleó para realizar una evaluación estadística y numérica al determinar el rango de valores de la viscosidad para dos suspensiones semisólidas producidas en una farmacia de preparaciones magistrales en San José, Costa Rica, durante el periodo comprendido entre 2013 y 2017.

Para realizar el análisis estadístico a partir de los datos no agrupados, recolectados durante el periodo 2013-2017, se procedió a agruparlos y obtener las medidas de tendencia central que caracterizan a dichos datos: promedio, moda y mediana. A partir de estas estadísticas, se determinará su comportamiento como una función de probabilidad, así como el rango de valores y la amplitud del intervalo que tienen.

Finalmente, utilizando el criterio aceptado por la USP 38 (2015), se determinará un rango aceptable de trabajo que funcione de ahora en adelante como criterio de calidad interno en la farmacia de preparaciones magistrales en Premafarma.

Alcance

El alcance de esta investigación es descriptivo. Los estudios de esa categoría buscan describir las propiedades, las características y los perfiles de la o las variables estadísticas sometidas a análisis. Los estudios descriptivos son útiles para mostrar, precisamente, los aspectos

o facetas que presenta un fenómeno o estado de cosas determinado en una línea de tiempo definida.

(Sampieri, 2012, p. 125)

Variables

Tabla 1. *Tabla de variables por analizar*

Variable	Definición
<i>Viscosidad</i>	Propiedad de los fluidos que caracteriza su resistencia a fluir, debida al rozamiento entre las moléculas. Cuando se ejerce una tensión sobre un fluido, este fluirá hasta cierto grado, el cual es determinado por las fuerzas de fricción internas derivadas de las interacciones moleculares internas y por la magnitud de la tensión externa aplicada. (USP 38, 2015, p.1910)
<i>Torque, tensión de corte</i>	Fuerza friccional que proviene del deslizamiento de una capa del fluido sobre otra en el flujo de un material fluido. (USP 38, 2015, p.734)
<i>Procedimiento operativo estándar</i>	Los POE para la preparación magistral son documentos que describen la manera en que deben realizarse las tareas rutinarias y esperadas en ese ámbito. Los POE son instrucciones detalladas que describen el momento en que debe realizarse una tarea, la forma de hacerla, la persona encargada, la razón por la cual es necesario realizarla, los límites de su realización y las acciones por desarrollar si ocurren desviaciones o discrepancias inaceptables. (USP 38, 2015, p.606)

Fuente: Elaboración propia. (2017).

Criterios de inclusión y de exclusión

Se han incluido los datos de viscosidad y torque generados en la farmacia de preparaciones magistrales Premafarma S. A., de los cuales se tiene registro histórico desde el 2013 y hasta el 2017. Este criterio aplica tanto a la crema emoliente como al ungüento hidrofílico, siendo estas las dos formas farmacéuticas semisólidas por analizar.

Diseño

Se analizan los datos de viscosidad para dos formas farmacéuticas semisólidas base elaboradas en la farmacia de preparaciones magistrales Premafarma.

Estos datos se analizan con el método de los mínimos cuadrados con el fin de establecer su grado de correlación lineal. También se pretende determinar el comportamiento de la distribución de los mismos mediante la caracterización del conjunto de datos por medio de las medidas de tendencia central, promedio, mediana y moda, así como su densidad de probabilidad de ocurrencia según un acercamiento a la normal.

Por lo tanto, esta investigación se desarrolla bajo un diseño cuantitativo no-experimental.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el presente capítulo, se muestran los resultados obtenidos de forma experimental en la farmacia de preparaciones magistrales Premafarma, correspondientes a los análisis de la viscosidad de las dos preparaciones objeto de este análisis: una crema emoliente y un ungüento hidroflíco.

Se expondrán las distribuciones correspondientes a las variables en estudio, así como el análisis estadístico correspondiente, con el fin de observar el comportamiento de los datos y la relación entre ellos.

Crema emoliente

En primera instancia, la Tabla 2 muestra la variación de la viscosidad en unidades de centipoises, con respecto al porcentaje de torque aplicado sobre la muestra.

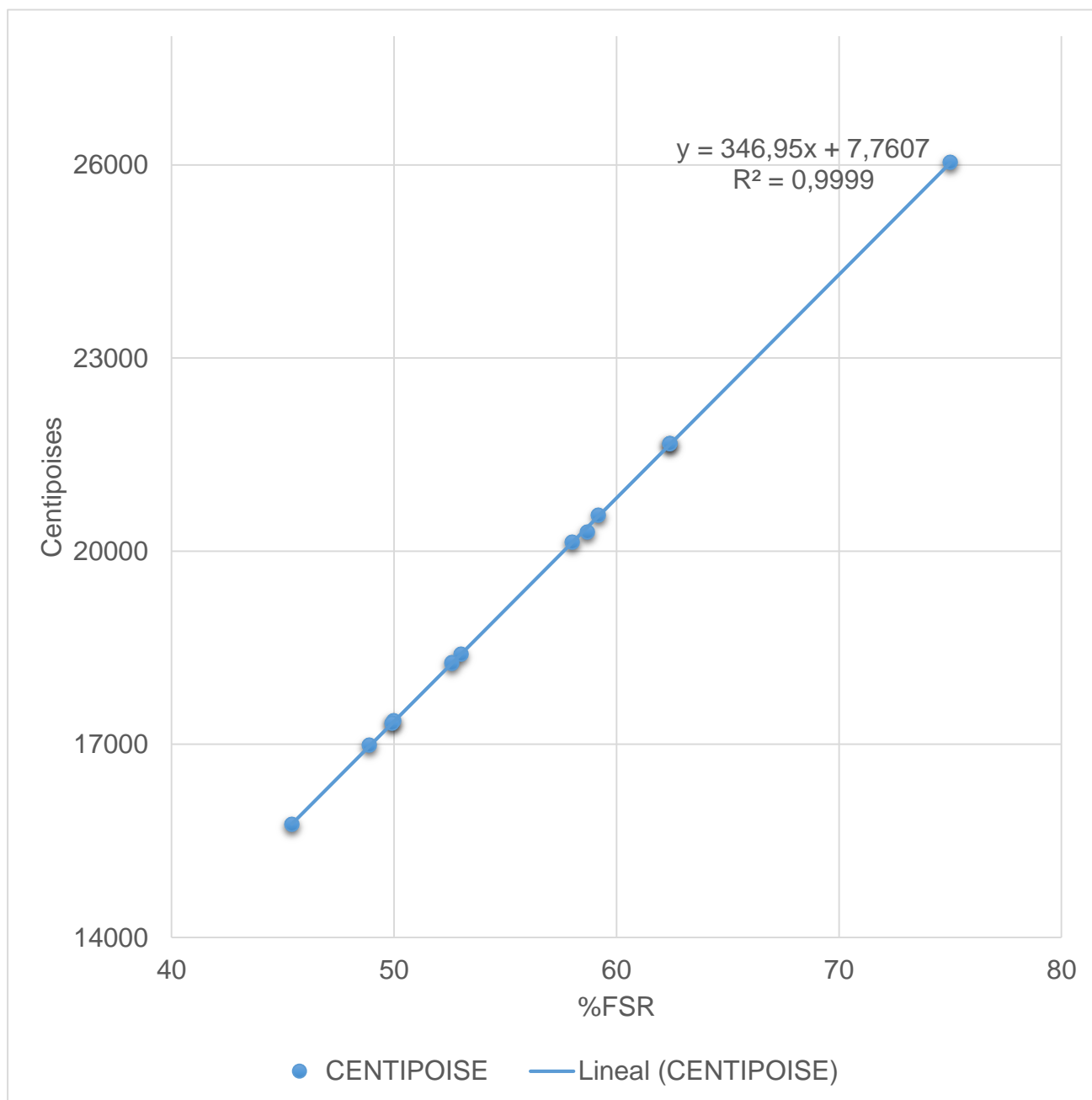
Tabla 2. Datos de viscosidad versus torque, según la fecha de análisis para una base de crema emoliente.

Fecha del análisis	Porcentaje de torque	Viscosidad en centipoises
<i>10/5/2016</i>	75,0	26041
<i>02/6/2016</i>	62,4	21666
<i>15/6/2016</i>	62,4	21666
<i>29/6/2016</i>	53,0	18402
<i>12/7/2016</i>	45,4	15763
<i>25/7/2016</i>	59,2	20555
<i>11/8/2016</i>	50,0	17361
<i>29/8/2016</i>	48,9	16979
<i>13/9/2016</i>	49,9	17325
<i>15/10/2016</i>	52,6	18263
<i>12/1/2017</i>	58,0	20138
<i>05/2/2017</i>	58,7	20300

Fuente: Elaboración propia con base en datos obtenidos experimentalmente como parte del proceso de control de calidad en la farmacia de preparaciones magistrales Premafarma. (2017).

Los datos ordenados en la Tabla 2 son el fundamento para Figura 1, la cual se muestra a continuación:

Figura 1. *Gráfico de viscosidad versus torque para la base de crema emoliente.*



Fuente: Elaboración propia. (2017).

La Figura 1 muestra la relación que existe entre la viscosidad y el porcentaje de torque para la base de crema emoliente. El comportamiento de estos datos analizados estadísticamente con el método de los mínimos cuadrados muestra una relación lineal casi perfecta entre ambas variables, donde el coeficiente de determinación R² es igual a 0,9999.

El análisis de mínimos cuadrados establece la siguiente ecuación que asocia tanto a la viscosidad como al porcentaje de torque:

$$\textit{Viscosidad} = 396,45 * \textit{torque} + 7,7607$$

Esta ecuación permite estimar el valor de la viscosidad en centipoises para la crema emoliente, siempre y cuando estemos empleando valores de torque dentro del rango muestreado y utilizado para su determinación.

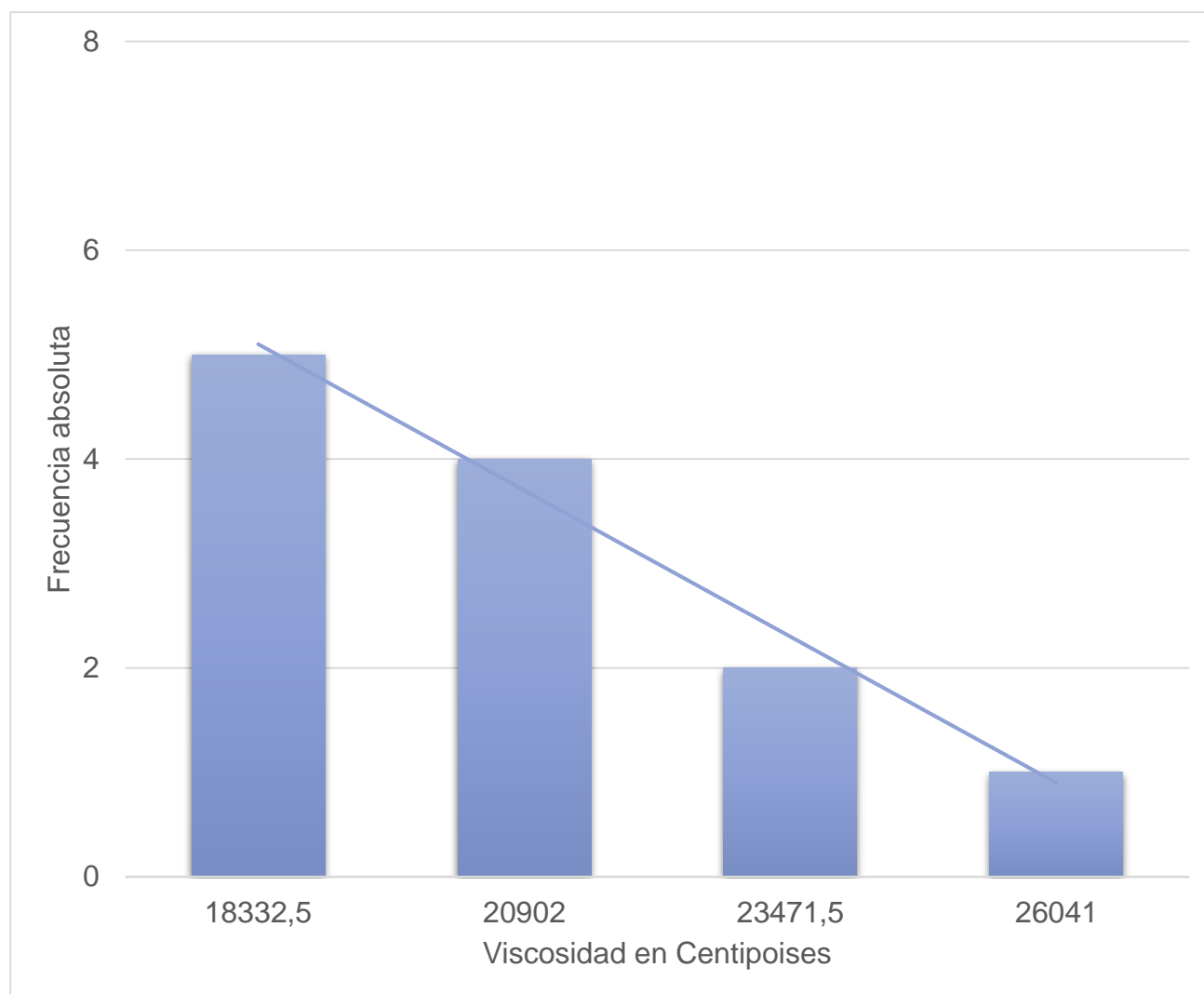
La linealidad del método analítico dentro de este rango es un aspecto importante, ya que demuestra su estabilidad, así como su robustez. Estos son detalles importantes al pensar en la validación del método analítico como tal.

Tabla 3. *Distribución de frecuencias, en números absolutos y relativos, de los datos de viscosidad en centipoises para la base de crema emoliente.*

Rango de viscosidad (centipoises)	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Frecuencia relativa acumulada ↓
15762,5-18332,5	5	41,67	41,67
18333,0-20902,5	4	33,33	75
20903,0-23471,5	2	16,66	91,66
23472,0-26041,5	1	8,34	100
Total	12	100	

Fuente: Elaboración propia. (2017).

Figura 2. *Distribución de frecuencias de los datos de viscosidad para la base de crema emoliente.*



Fuente: Elaboración propia. (2017).

La Figura 2 muestra la distribución de frecuencias de la viscosidad calculada para la base de crema emoliente. Tal cual se puede observar en esta figura, así como en la Tabla 3, la densidad de probabilidad de hallar un dato de viscosidad se encuentra visiblemente marcada sobre las dos primeras categorías de la distribución, estas dos representan, respectivamente, a los cuartiles 25 y 50.

Este comportamiento de la distribución de datos, en el cual se observa un corrimiento de la mayoría de los datos hacia un extremo del rango de valores analizados con una cola que presenta valores extremos altos, se corrobora al analizar las medidas de tendencia central de ese conjunto de datos.

Tabla 4. *Medidas de tendencia central para el conjunto de datos de viscosidad de la base crema emoliente.*

Variable	Valor numérico
<i>Promedio</i>	19538,25
<i>Intervalo de confianza del Promedio</i>	18083 – 20993,5
<i>Mediana</i>	19270
<i>Moda</i>	21666,0
<i>Valor máximo</i>	26041
<i>Valor mínimo</i>	15763
<i>Desviación estándar</i>	2807,015
<i>DSR</i>	14,37%

Nota: el intervalo de confianza del promedio se determinó mediante la distribución t de Student, con un valor de 11 grados de libertad y un nivel de confianza $(1 - \alpha)$ del 95%.

Fuente: Elaboración propia. (2017).

La dispersión de los datos analizados es alta y se genera a partir de una variancia también alta, el rango o intervalo de valores de viscosidad es bastante extenso, mostrando unos límites muy por encima del promedio y de la mediana. Estos valores al límite provocan un corrimiento de la cola en la distribución de frecuencias y, a pesar de que muestran un comportamiento lineal cuyo

coeficiente de correlación de un 99,99% es casi ideal, queda pendiente reducir dicha variabilidad hasta ubicarla dentro de rango aceptable.

Tabla 5. *Rango de viscosidad propuesto según el análisis estadístico para la base de crema humectante.*

Variable	Valor numérico
<i>Promedio</i>	19538,25
<i>Intervalo de confianza del promedio</i>	18083 – 20993,5
<i>Amplitud del rango en torno al promedio</i>	+/- 10% sobre el intervalo de confianza del promedio
<i>Rango propuesto para la viscosidad de la crema humectante</i>	16274,7-23092,9
<i>Límite de alerta del sistema</i>	17179-22043,2

Fuente: Elaboración propia. (2017).

La Tabla 5 resume de manera sencilla los aspectos más importantes del conjunto de datos de viscosidad para la base de crema emoliente, que generan el rango que se propone como estándar de trabajo por seguir de ahora en adelante para el correspondiente análisis de viscosidad.

Este rango cumple con satisfacer la linealidad de su comportamiento, un aspecto clave para fines de validación posteriores, así como con la garantía de la calidad por resguardar y, en conjunto con el procedimiento operativo estándar propuesto para el uso adecuado del viscosímetro, respeta aspectos básicos de garantía de la calidad, tal cual lo dispone la Farmacopea de los Estados Unidos de América en los capítulos generales concernientes a preparaciones magistrales.

Ungüento hidrofílico

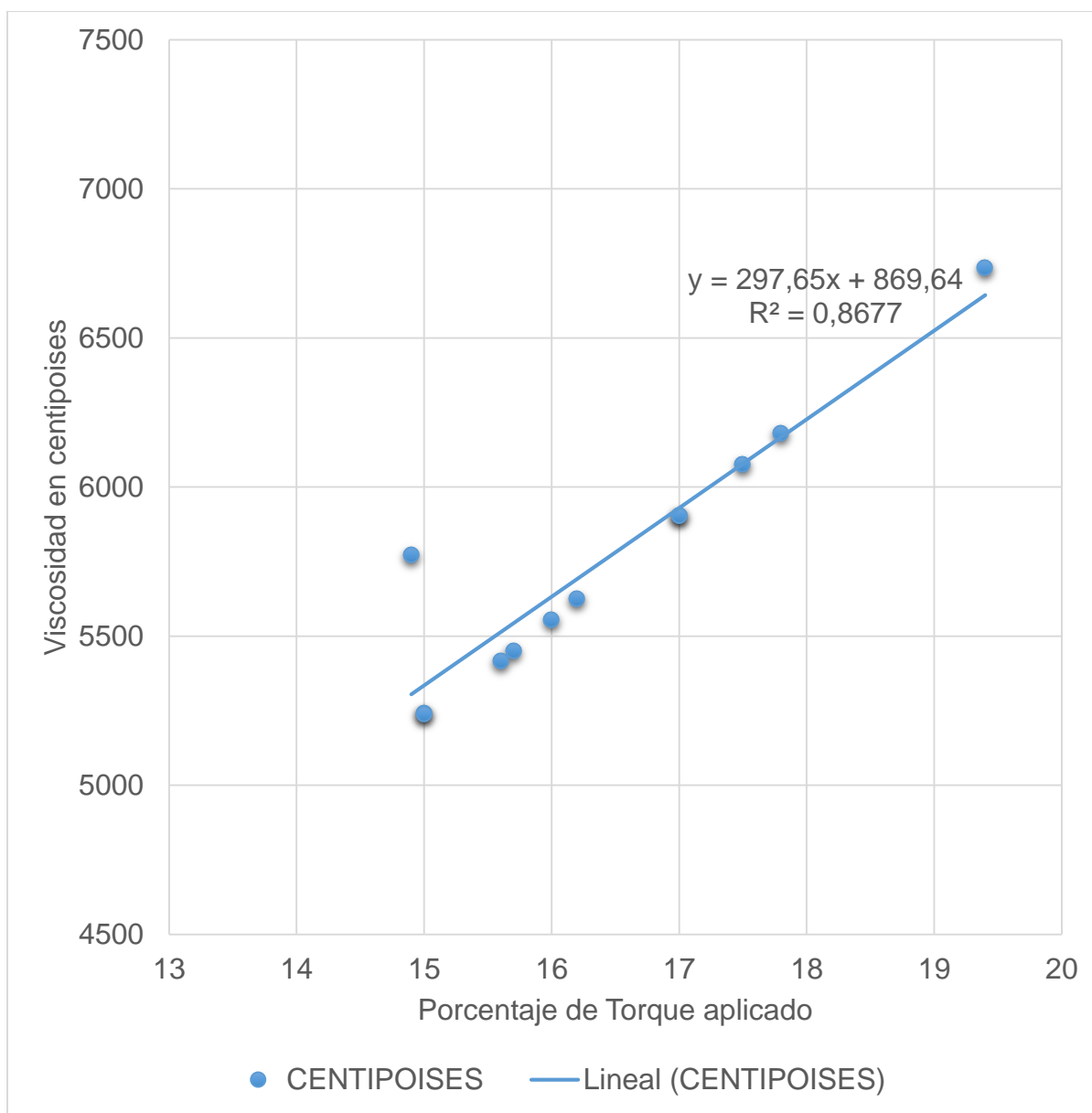
La Tabla 6 muestra los datos de viscosidad y de torque aplicado sobre una base de ungüento hidrofílico, los datos de esta tabla generan la Figura 3.

Tabla 6. *Datos de viscosidad versus torque, según la fecha de análisis, para una base de ungüento hidrofílico.*

Fecha del análisis	Porcentaje de Torque	Viscosidad en centipoises
10/5/2013	15,6	5416,6
20/5/2013	17,8	6180
05/6/2013	19,4	6736
02/7/2013	16,0	5555
22/7/2013	15,0	5243
11/8/2013	17,0	5902,7
25/8/2013	17,0	5902,7
10/9/2013	15,0	5240
05/10/2013	16,2	5625
08/8/2014	14,9	5773,6
05/9/2014	17,5	6076,3
03/10/2014	15,7	5451,3

Fuente: Elaboración propia con base en datos obtenidos experimentalmente como parte del proceso de control de calidad en la farmacia de preparaciones magistrales Premafarma. (2017).

Figura 3. Gráfico de viscosidad versus torque para la base de unguento hidrofílico.



Fuente: Elaboración propia. (2017).

La linealidad de los datos de viscosidad *versus* el torque para la base de ungüento hidrofílico muestra una desviación en un punto específico, a saber (14,9;5773,6). El conjunto de datos muestra un coeficiente de correlación lineal porcentual del 86,77%.

A pesar de ser un comportamiento con una tendencia a la linealidad claramente marcado, evidentemente, la exclusión del punto citado no dejaría duda de la tendencia absoluta de dicho comportamiento. Por esta razón, se realizó la prueba de Dixon para datos aberrantes, con el fin de verificar si dicho dato es o no descartable. A continuación, los resultados:

Tabla 7. Datos de torque ordenados en orden creciente para el análisis mediante la prueba de Dixon.

Dato	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10	X11 (n-1)	X12 (n)
Torque %	14,9	15,0	15,0	15,6	15,7	16,0	16,2	17,0	17,0	17,5	17,8	19,4

Fuente: Elaboración propia. (2017).

$$r_{11} = \frac{X_2 - X_1}{X_{(n-1)} - X_1}$$

$$r_{11} = \frac{15,0 - 14,9}{17,8 - 14,9}$$

$$r_{11} = 0,034$$

El valor de tabulado para r_{11} en la tabla de valores críticos con un nivel de significancia (α) del 5% para un $n= 12$ datos es:

$$r_{11} = 0,376$$

Siendo entonces que:

$$r_{11} \text{ experimental} < r_{11} \text{ tabulado}$$

Por lo tanto, el dato X1 (14,9%) no es aberrante.

Este dato claramente responde a un error o serie de errores experimentales y, por lo tanto, deja espacio a la mejora como parte del proceso de calidad. Una razón que pudo influenciar la generación de este dato es la inexistencia de un procedimiento operativo que defina claramente en qué momento debe realizarse el análisis de la muestra. Siendo así, la toma de la muestra para su correspondiente análisis queda a completo criterio del personal técnico encargado de la formulación.

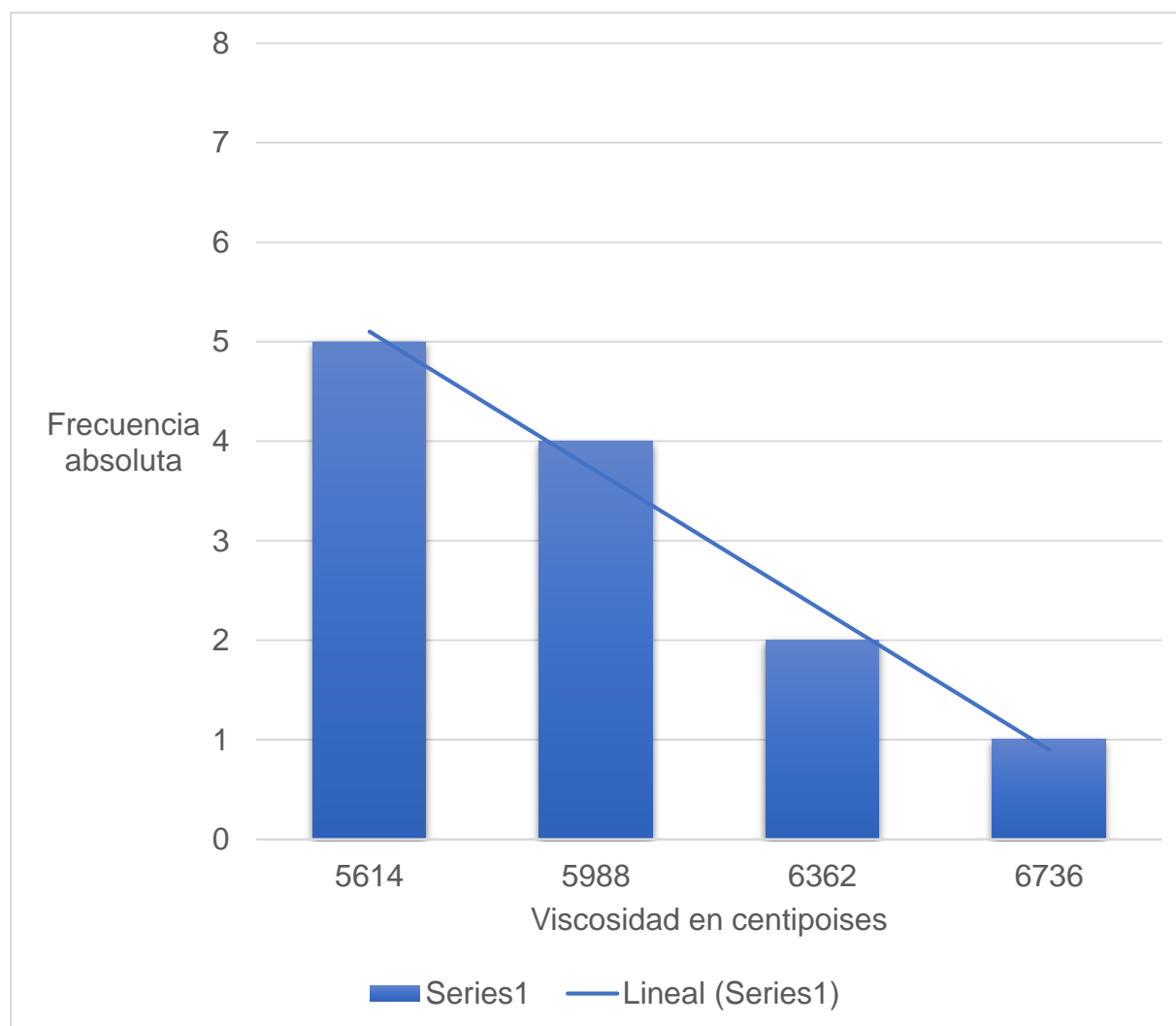
A continuación, se presenta la distribución de frecuencias para la viscosidad de la base de ungüento hidrofílico.

Tabla 8. *Distribución de frecuencias, en números absolutos y relativos, de los datos de viscosidad en centipoises para la base de unguento hidrofílico.*

Rango de viscosidad (centipoises)	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Frecuencia relativa acumulada ↓
5239,5-5614,5	5	41,67	41,67
5615,0-5988,5	4	33,33	75
5989,0-6362,5	2	16,66	91,66
6363,0-6736,5	1	8,34	100
Total	12	100	

Fuente: Elaboración propia. (2017).

Figura 4. *Distribución de frecuencias de los datos de viscosidad para la base de ungüento hidrofílico.*



Fuente: Elaboración propia. (2017).

La distribución de frecuencias para la base de ungüento hidrofílico que se muestra en la Figura 4 muestra un comportamiento muy similar al observado para la base de crema emoliente.

El comportamiento típico de corrimiento de la cola de datos hacia valores extremos altos es también el observado para este conjunto de elementos analizados. El grueso de los datos se distribuyen alrededor de la media y la mediana, en este caso también se observa un valor para la

moda mayor a las otras dos medidas de tendencia central, razón por la cual el conjunto total de datos muestra dicho corrimiento hacia la derecha.

En la siguiente tabla se aprecian las principales estadísticas calculadas para la viscosidad de la base de ungüento hidrofílico.

Tabla 9. *Medidas de tendencia central para el conjunto de datos de viscosidad de la base de ungüento hidrofílico.*

Variable	Valor numérico
<i>Promedio</i>	5758,5
<i>Intervalo de confianza del promedio</i>	5533,02 - 5984,01
<i>Mediana</i>	5699,3
<i>Moda</i>	5902,7
<i>Valor máximo</i>	6736
<i>Valor mínimo</i>	5240
<i>Desviación estándar</i>	434,96
<i>DSR</i>	7,55 %

Nota: el intervalo de confianza del promedio se determinó mediante la distribución t de Student, con un valor de 11 grados de libertad y un nivel de confianza $(1 - \alpha)$ del 95%.

Fuente: Elaboración propia. (2017).

Si bien el análisis de mínimos cuadrados demuestra que hay errores aleatorios o sistemáticos asociados al proceso de toma de muestra del ungüento hidrofílico, los cuales se pretenden corregir con la implementación de un procedimiento operativo que describa detallada y

claramente los pasos por seguir en dicho análisis, también la Tabla 9 muestra la variabilidad significativamente menor que los datos presentan en comparación con los correspondientes a la crema emoliente.

El comportamiento de los datos, los cuales se distribuyen más uniformemente en torno al promedio, muestra una variancia y un coeficiente de variación mucho menores que en los observados para la crema emoliente.

El coeficiente de variación de un 7,55% se encuentra todavía sujeto a ser reducido mediante, principalmente, el establecimiento de tiempos o momentos específicos en los cuales realizar las mediciones de las muestras.

En general, el conjunto de datos de viscosidad para la base de ungüento hidrofílico muestra un comportamiento uniforme, cuya densidad de probabilidad se centra principalmente por debajo del percentil 50, además, muestran una tendencia a la linealidad que se pretende optimizar mediante la implementación de un procedimiento operativo.

Tabla 10. Rango de viscosidad propuesto, según el análisis estadístico, para la base de ungüento hidrofílico.

Variable	Valor numérico
<i>Promedio</i>	5758,5
<i>Intervalo de confianza del promedio</i>	5533,02 - 5984,01
<i>Amplitud del rango en torno al promedio</i>	+/- 10% sobre el intervalo de confianza del promedio
<i>Rango propuesto para la viscosidad del ungüento hidrofílico</i>	4979,7-6582,4
<i>Límite de alerta del sistema</i>	5256,4-6283,2

Fuente: Elaboración propia. (2017).

En la Tabla 10 podemos apreciar de manera resumida el intervalo de confianza del promedio poblacional estimado a partir de los datos muestrales, así como el promedio muestral y, finalmente, el intervalo o rango propuesto de trabajo para la viscosidad de la base de ungüento hidrofílico.

Si bien los datos para la base de ungüento hidrofílico, tal y como se ha demostrado estadísticamente en esta investigación, no cumplen con el criterio de linealidad al cual se aspira a llegar, como requisito de trabajo analítico y *a priori* en un proceso de validación, dejan una tarea pendiente a partir de la implementación del procedimiento operativo estándar propuesto para uso del viscosímetro, así como la implementación, dentro de la bitácora de preparación magistral, del rango de viscosidad. Dentro de este, las mediciones analíticas deben ubicarse de aquí en adelante y el impacto de dichas medidas tiene que ser evaluado continuamente como parte del proceso de aseguramiento de la calidad.

El límite de alerta establece el intervalo en el cual se agrupan la mayoría de los datos analizados, por lo tanto, caracteriza el comportamiento normal de dicha distribución. Datos por fuera de este intervalo, si bien son normales y se ajustan al rango de +/- 10%, representan una alerta que debe desencadenar una investigación con el fin de determinar su origen.

Procedimiento operativo estándar

A continuación, se presenta la propuesta para un procedimiento operativo estándar (POE) para utilizar el viscosímetro Brookfield CAP 2000 + en la farmacia de preparaciones magistrales Premafarma, en San José, Costa Rica.

Farmacia de Preparaciones Magistrales Premafarma S.A.	PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTÁNDAR PARA USO DEL VISCOSÍMETRO BROOKFIELD CAP 2000 +		
Versión: 001	Página: 1 de 4	Código del documento: XXXXXX	
Quien lo realiza: Edgar Miranda Álvarez	Puesto: Estudiante de tesis	Fecha que lo firma: 01/11/2017	Firma:
Quien lo revisa: Dra. Nidia Blanco	Puesto: Regente	Fecha que lo firma: 10/11/2017	Firma:
Quien lo aprueba: Dra. Violeta Ovaes	Puesto: Regente	Fecha que lo firma: 01/11/2017	Firma:

1. **Objetivos:** Aportar al colaborador del área de preparación de medicamentos una herramienta necesaria para manejar cabalmente el viscosímetro Brookfield CAP 2000 +.

2. **Alcance:** Este procedimiento tiene injerencia y dominio sobre el correcto empleo del viscosímetro Brookfield CAP 2000 +.

3. **Responsable:** Técnico de preparación de medicamentos, así como quien lo supervisa.

4. **Frecuencia:** El procedimiento debe seguirse cada vez que se utilice el viscosímetro.

5. **Equipo y materiales:**

- ✓ Viscosímetro Brookfield CAP 2000 +.
- ✓ Espátula metálica.
- ✓ Papel absorbente.

Farmacia de Preparaciones Magistrales Premafarma S.A.	PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTÁNDAR PARA USO DEL VISCOSÍMETRO BROOKFIELD CAP 2000 +		
Versión: 001	Página: 2 de 4	Código del documento: XXXXXX	
Quien lo realiza: Edgar Miranda Álvarez	Puesto: Estudiante de tesis	Fecha que lo firma: 01/11/2017	Firma:
Quien lo revisa: Dra. Nidia Blanco	Puesto: Regente	Fecha que lo firma: 01/11/2017	Firma:
Quien lo aprueba: Dra. Violeta Ovarés	Puesto: Regente	Fecha que lo firma: 01/11/2017	Firma:

6. Procedimiento:

- a. Posicione en la ubicación de encendido (ON) utilizando el interruptor ubicado en la parte trasera de la base del viscosímetro.
- b. Una vez encendido el viscosímetro, se van a desplegar en la pantalla de información los aspectos referentes al modelo, su número de modelo y rango de torque, esto por un lapso de cuatro segundos. Una vez transcurrido ese tiempo, el aparato está listo para ser utilizado.
- c. En este punto el viscosímetro está listo para colocar la muestra y realizar la determinación. Con ayuda de una espátula metálica, debe cerciorarse de colocar la muestra sobre la placa circular metálica en la base del aparato y aplicar una cantidad suficiente para cubrir toda el área.
- d. Una vez dispuesta la muestra sobre la placa, debe descender de forma manual la cabeza del aparato empleando la palanca lateral ubicada para ese fin. Cerciórese de que, al momento en que el cono presione la muestra sobre la placa, la

Farmacia de Preparaciones Magistrales Premafarma S.A.	PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTÁNDAR PARA USO DEL VISCOSÍMETRO BROOKFIELD CAP 2000 +		
Versión: 001	Página: 3 de 4	Código del documento: XXXXXX	
Quien lo realiza: Edgar Miranda Álvarez	Puesto: Estudiante de tesis	Fecha que lo firma: 01/11/2017	Firma:
Quien lo revisa: Dra. Nidia Blanco	Puesto: Regente	Fecha que lo firma: 10/11/2017	Firma:
Quien lo aprueba: Dra. Violeta Ovaes	Puesto: Regente	Fecha que lo firma: 01/11/2017	Firma:

muestra se desborde levemente alrededor del cono. Si es así, la muestra aplicada fue suficiente.

- e. Digite la tecla **RUN** e, inmediatamente después, la tecla **ENTER**. En la pantalla se va a desplegar la palabra **HOLD** junto a una cuenta regresiva de 100 segundos, tiempo en el cual se lleva la muestra a la temperatura predeterminada de análisis.
- f. Al terminar este tiempo, se despliega en la pantalla la palabra **RUN** e, igualmente, una cuenta regresiva de 100 segundos. Verifique que la velocidad de giro del cono sea de 9 RPM.
- g. Al final del análisis, deben reportarse las lecturas de la viscosidad en unidades de centipoises, así como el % FSR. Ambos datos tienen que anotarse a mano y con lapicero en la Bitácora de uso del viscosímetro. Es necesario observar que el % FSR por reportar sea superior al 10%, tal y como lo indica el fabricante; de lo contrario, hay que reportar inmediatamente con el farmacéutico.
- h. Para concluir, utilizando la palanca lateral, levante la cabeza del aparato y ubíquela en la posición inicial.

Farmacia de Preparaciones Magistrales Premafarma S.A.	PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTÁNDAR PARA USO DEL VISCOSÍMETRO BROOKFIELD CAP 2000 +		
Versión: 001	Página: 4 de 4	Código del documento: XXXXXX	
Quien lo realiza: Edgar Miranda Álvarez	Puesto: Estudiante de tesis	Fecha que lo firma: 01/11/2017	Firma:
Quien lo revisa: Dra. Nidia Blanco	Puesto: Regente	Fecha que lo firma: 10/11/2017	Firma:
Quien lo aprueba: Dra. Violeta Ovaes	Puesto: Regente	Fecha que lo firma: 01/11/2017	Firma:

- i. Utilizando papel absorbente, limpie tanto la placa como el cono, asegurándose de que no queden residuos de la muestra analizada en ninguna de las piezas del viscosímetro.
- j. Finalmente, anote en la hoja de registro de uso del viscosímetro toda la información que se requiera, incluyendo las iniciales registradas de su nombre.

7. Anexos:

Manual del Usuario para el Viscosímetro Brookfield CAP 2000 + ¹.

¹ Brookfield. (s.f.). Recuperado de: http://www.brookfield.nl/fileadmin/assets-brookfield/documents/handleidingen/CAP2000P_manual.pdf

El análisis de ambas preparaciones base dentro de la farmacia de preparaciones magistrales se realiza bajo condiciones preestablecidas por la misma farmacia, así la velocidad de análisis es de 9 RPM, y la temperatura de la muestra analizada es determinada por el viscosímetro, el cual toma en cuenta esta temperatura para hacer un factor de corrección a la hora de brindar el dato final de viscosidad. (25 +- 1 Celcius). El análisis es un análisis retrospectivo de los datos generados en la farmacia por parte de los o las analistas y pretende a partir de los datos generados, crear un estándar interno de trabajo.

El fin de las mediciones de la viscosidad a ambas formas farmacéuticas base es por control de la calidad. De hecho es un estándar de calidad interno que la farmacia se impone a seguir para garantizar la homogeneidad entre lotes preparados, este control de calidad no es al producto final sino que se realiza durante el proceso de manufactura, razón por la cual los límites de aceptación sirven como ayuda al formulador para determinar si debe o no realizar alguna corrección en el producto con la finalidad de que se encuentre dentro del rango que se considera aceptable, nótese que en este punto el producto puede modificarse para cumplir con dicho estándar. Los límites de alerta de la viscosidad de ambas preparaciones se miden en función del torque aplicado a la preparación, a la temperatura medida automáticamente por el viscosímetro y cuyo factor de corrección aplica automáticamente y a una velocidad de 9 RPM.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

El análisis de los datos de viscosidad obtenidos experimentalmente, como parte del proceso de control de calidad dentro de la farmacia de preparaciones magistrales Premafarma, demuestran un comportamiento normal, con corrimiento de la cola hacia valores extremos altos en ambas preparaciones analizadas.

El rango de valores de la viscosidad para la base de crema emoliente quedó determinado a partir del análisis estadístico y de las medidas de tendencia central, igualmente, se tomó en cuenta el intervalo de confianza del promedio de la muestra, con el fin de adaptar los datos a la totalidad de la población, así como el rango de linealidad que presentan, según el análisis de mínimos cuadrados. El intervalo propuesto varía en un 10% con respecto al límite correspondiente, tanto superior como inferior, donde puede ubicarse el promedio poblacional y se pretende que funcione como un estándar de calidad interno dentro de la farmacia.

Con respecto a la base de ungüento hidrofilico, las medidas de tendencia central, así como el intervalo de confianza del promedio de la muestra para estimar el promedio poblacional fueron el fundamento principal al establecer el rango de viscosidad propuesto que se va a emplear a partir de ahora en el análisis correspondiente. La linealidad del método pudo verse comprometida por errores relacionados con el momento en el cual se realizó la toma de muestra, esto porque se conoce, por parte de las farmacéuticas formuladoras, la variación en las propiedades del ungüento con el paso del tiempo.

La investigación se desarrolló pretendiendo cumplir con las buenas prácticas de manufactura, ya que entre sus objetivos se encuentran la documentación adecuada sobre el correcto uso de los equipos de laboratorio, así como el registro de datos generados.

El procedimiento operativo para utilizar el viscosímetro Brookfield CAP 2000+ está cimentado tanto en la observación del manejo del aparato por parte del personal encargado de los análisis, como también en la lectura y el análisis de la información brindada por el fabricante y las especificaciones que este establece para el viscosímetro.

La redacción de este tipo de procedimientos es un requisito indispensable dentro de un programa de garantía de la calidad y se espera apreciar el impacto de su implementación mediante la obtención de datos con menor variabilidad.

Recomendaciones

Se recomienda introducir la información del rango de viscosidad aceptable, tanto para la base de crema emoliente como para la de ungüento hidrofílico, dentro de la hoja de preparación de ambos productos, que además incluya la advertencia de que, ante resultados fuera de la especificación, será necesario informar de inmediato al regente farmacéutico, así como la especificación de realizar el análisis de la viscosidad inmediatamente después de finalizada la preparación de cada uno de los lotes, esto, con el fin de estandarizar la mayor cantidad de variables posibles que podrían afectar el resultado de la medición realizada.

Se recomienda capacitar al personal encargado de realizar los análisis de viscosidad con respecto a la entrada en vigor del procedimiento operativo para uso del viscosímetro, así como la correspondiente evaluación en cuanto a su conocimiento cabal.

Se recomienda cambiar la especificación del tiempo de corrida de la muestra en el viscosímetro, la cual debería pasar de 100 segundos a 30 segundos, tal cual lo especifica el fabricante cuando se analizan muestras a una velocidad de rotación de entre 5 y 20 revoluciones por minuto.

Se recomienda evaluar el impacto de las medidas propuestas en el momento en que hallan datos suficientes para calcular de nuevo el coeficiente de variación R^2 para la base de ungüento hidrofílico.

Se recomienda aplicar la prueba de viscosidad como control de calidad a las materias primas a las que aplique, así como generar un registro histórico de estos datos, con el fin de observar y caracterizar estadísticamente su comportamiento, además de determinar si la observación de variaciones en estas materias primas influye en la viscosidad del producto terminado.

REFERENCIAS

- A. Fateemah, S.M. (2014). The impact of manufacturing variables on in vitro release of clobetasol 17-propionate from pilot scale cream formulations. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1683-1692.
- E. Szewczyk, K.K. (2014). Influence of liquid paraffin, white soft paraffin and initial hydration on viscosity of corticosteroid cream. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 1233-1238.
- Filip, T.M. (2016). Relation between sensory analysis and rheology of body lotions. *International Journal of Cosmetic Science*, 1-9.
- Gomez, M. (2016). Elementos de estadística descriptiva. Editorial UNED. San Jose, Costa Rica
- K. Cattley, L.D. (2015). Pre-clinical formulation screening, development and stability of acetyl aspartic acid for cosmetic application. *International Journal of Cosmetic Science*, 28-33.
- L. Hong, D.H. (2017). Development and validation of an Ultra violet visible spectrophotometric method for determination of phenyl ethyl resorcinol in new topical nanoemulsions. *International Journal of Cosmetic Science*, 3-20.
- Lloyd, A. (2012). *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*. Washington, D.C.: American Pharmacist Association.
- M. Filipovic, M.L. (2016). Towards satisfying performance of an O/W cosmetic emulsion: screening of reformulation factors on textural and rheological properties using general experimental design. *International Journal of Cosmetic Science*.
- M. Nyeberg, M.P. (2010). Validation of HPLC method for the simultaneous and quantitative determination of 12 UV-filters in cosmetics. *International Journal of Cosmetic Science*, 47-53.
- M. Volonte, P.Q. (2013). *Análisis Farmacéutico*. La Plata: Universidad Nacional de La Plata.
- R. Korac, D.K. (2016). Sensory and instrumental characterization of fast inverting oil-in-water emulsions for cosmetic application. *International Journal of Cosmetic Science*, 246-256.

- S. Wang, S.K. (1999). The effect of rheological properties of experimental moisturizing creams/lotions on their efficacy and perceptual attributes. *International Journal of Cosmetic Science*, 167-188.
- T. Iannitti, A.B. (2013). A new highly viscoelastic hyaluronic acid gel: rheological properties, biocompatibility and clinical investigation in esthetic and restorative surgery. *International Journal of Pharmaceutics*, 583-592.
- The United States Pharmacopeial Convention. (2015). *The United States Pharmacopeia (USP)*. Rockwell, MD.
- University of Sciences of Philadelphia. (2013). *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Pharmaceutical Press.