

Ingrés d'Acadèmics corresponents

EL MEDICAMENT. UN CAMÍ CAP A L'ASÈPSIA. UNA RUTA A L'EXCEL·LÈNCIA

Miquel Ylla-Català Genís

Acadèmic corresponent.

INTRODUCCIÓ

En totes les èpoques de la història s'ha buscat que el medicament assolís el seu objectiu en el malalt, que no és altre que fer-li recuperar la salut. Seria molt complex analitzar aquest aspecte de la medicina vinculat a l'eficàcia del remei des dels començaments dels temps. Tanmateix no es agosarat convenir que la identificació dels termes d'eficàcia i de qualitat tal com els entenem avui, no els trobarem agermanats fins als darrers avenços de la medicina a partir de la segona meitat del segle XIXè i que s'aniran concretant conforme les exigències de qualitat vagin conformant-se d'acord amb la modernització i abast dels conceptes implicats, els avenços científics, i la sensibilitat ètica de cada època.

Vells axiomes ens diuen que la història es repeteix, que no hi ha res de nou sota el sol. Ja Ciccrò deia que la història és testimoni dels temps, llum de veritat. Avui no sols podem comprovar que aquestes afirmacions de l'antiga saviesa són reals sinó que en podem trobar bons exemples en l'art de curar malalties, i em sembla adient aplicar-ho a fets concrets de com han evolucionat en aquest art de curar els actes mèdics en especial la cirurgia i en paral·lel comparar-ho amb el camí que ha seguit fins els nostres dies la preparació dels medicaments a escales que ja difícilment poden ésser artesanals, sinó en la fabricació industrial.

Amb certesa aquesta vinculació de l'eficàcia dels actes sanitaris amb la seva qualitat dependrà de l'abast que donem a aquest terme. I si podem dir que sempre prevalen els atributs científics també són de molta importància els ingredients que aporten les qualitats humanes dels diferents estaments, sanitaris: metges, farmacèutics, infermeres... que intervenen, on podem vincular-hi com a enriquiment de l'acció guardadora, components d'acolliment i de confiança.

En el cas concret del medicament, com entitat separada de l'acte mèdic, si volem acostar-nos al concepte que condiona la seva eficàcia, amb els coneixements científics actuals, no podem desvincular-lo d'una característica concreta que és la seva puresa: física, química i biològica no sols de tots els seus ingredients, sinó també de l'entorn en que s'ha fabricat.

Si bé com ja s'ha apuntat la qualitat del medicament vinculada a la seva eficàcia ha estat en termes generals un atribut suposat, també és cert que els criteris que l'han definida s'han enriquit i

concretat en els darrers cinquanta anys. El camí que s'ha seguit fins el dia d'avui podem comparar-lo, marcant distàncies, amb el camí que han anat seguint les milleres en la ciència quirúrgica. I és aquí on podem alligonar-nos amb la història.

Fa més de cent anys, ja entrada la segona meitat del segle XIXè, un jove metge anglès, Joseph Lister professor de cirurgia de la Universitat de Glasgow, estava molt preocupat per el poc èxit que tenien les intervencions quirúrgiques, inevitablement sis de cada deu estaven condemnades al fracàs. Eren els temps que les teories de Louis Pasteur i Robert Koch assenyalaven als microbis com responsables d'un gran nombre de malalties, i el jove professor va pensar que també aquells éssers minúsculs podien ser responsables del pus i la putrefacció que tants problemes li donaven. Sense espera va començar a provar diferents substàncies fins assajar un líquid negre i espès; l'àcid carbòlic nom amb el que aleshores es coneixia el fenol. Tot ho tractava al aquell líquid fosc que impedia la proliferació dels bacteris; les ferides, l'instrumental, les mans del cirurgià, i així poc a poc va anar sumant èxits fins aconseguir eradicar al que es coneixia com a "malalties d'hospital". Las sales dels malalts varen canviar la flaire nauseabunda de les ferides putrefactes per la flaire forta i picant del fenol. Així va néixer la cirurgia antisèptica. L'àcid carbòlic era un bon germicida, però era també una eina de dos talls, substància química poderosament forta, atacava els teixits delicats, perjudicava als malalts i fins i tot als cirurgians se'ls feia difícil treballar entre les boirines i vapors de fenol que omplien les sales d'operacions. Es buscaren substàncies d'alternativa al terrible fenol, s'assajà l'àcid bòric, els hipoclorits, sals de mercuri, iode, sulfits, bromurs, i moltes altres substàncies, però moltes d'elles també eren una espasa de doble tall, mataven els microbis però no eren inofensives pels teixits dels malalts. La solució va venir quan altres investigadors varen pensar, -No ens preocupem per matar els bacteris, procurem que no hi entrin, i varen aparèixer els ambients esterilitzats, els ambients sense microbis, els vestits, gorres, mascaretes, guants i instrumental totalment estèril. Havia nascut la cirurgia asèptica.

Aquesta història, sense dubte prou coneguda, es repeteix en certa manera quan seguim el camí recorregut fins aconseguir una qualitat òptima i una puresa microbiològica adient pel medicament. En cap dels dos casos la història es va detenir, la millora continua

no s'ha parat. Trobada la ruta, calia seguir-la amb constants recerques de superació, i avui som testimonis del que s'ha aconseguit. No continuaré parlant dels avenços en el camp quirúrgic, la realitat que vivim és prou il·lustrativa.

En l'àmbit del medicament, de la forma farmacèutica, sempre ha marcat pautes la via d'administració, pautes que d'entrada ens semblarien dominades pel concepte d'esterilitat, imprescindible en les formes d'administració parenteral. Tanmateix, els avenços dels temps ens han demostrat que aquest atribut no és pas un valor absolut, sinó condicionat a l'estadística i al càlcul de probabilitats que caldrà aplicar segons el grau de puresa biològica que cal aconseguir.

Amb tot, a l'hora d'aconseguir una vida llarga al medicament industrial i també en certa manera al medicament fabricat a les farmàcies, s'acudí com a primera opció l'ús d'antibacterians, també coneguts com preservatius que podien tenir la doble funció d'amagar una possible contaminació de les matèries primeres emprades, circumstància no recomanable, i també impedir la multiplicació dels bacteris al llarg de la vida del producte i fins durant el seu ús. No es pot oblidar que el creixement dels microbis és un procés altament dinàmic i que el medicament, o millor la forma farmacèutica passa en la seva obtenció per estadis que poden reunir les condicions òptimes perquè hi hagi un augment ràpid de la contaminació microbiana, com poden ser; variacions en la humitat del producte, magatzematge inadequat, processos de fabricació, envasat i fins aplicació, en resum circumstàncies a vegades complexes i imprevisibles. En cadascun d'aquest cassos es poden a més crear microclimes amb condicions suficients per desencadenar un creixement microbià.

La llista de possibles agents conservants en els medicaments, també ha anat evolucionant, tolerant aquells que poden garantir el manteniment d'una qualitat com la que s'havia obtingut al fabricar-los. Podem parlar en termes d'una certa modernitat de l'ús de: fenol, alcohols bencílic i fenil etílic, Nipagin i Nipazol, és a dir els derivats de p-hidroxibenzoats de metil, etil i propil, sals de Clorhexidina, compostos fenil mercurícs, Tiomersal, àcid benzoic i benzoats, entre d'altres. Salta ja a la vista que l'ús d'aquests productes en els medicaments pot també ésser, tal com abans dèiem en l'ús d'antisèptics en les operacions quirúrgiques, una eina de doble tall. Per diferents raons; la seva toxicitat, la interacció amb les matèries primeres: substància activa i excipients, com també per l'aparició de resistències en front de diferents espècies de bacteris que invalidarien la seva acció.

El camí que ha conduït el medicament modern a una màxima garantia de la seva qualitat i puresa ha estat un altre.

L'EVOLUCIÓ DE LES NORMATIVES.

L'esforç per millorar la qualitat del medicament i la seva efectivitat ha estat, com ja s'ha dit, un activitat ancestral. Acollir-nos a la història de l'evolució d'aquest interès, malgrat ser generalitzat, ens faria fugir del tema, per tant ens cenyirem amb alguns detalls del nostre entorn. Dins l'activitat en aquest sentit a casa nostra cal destacar-

ne les figures d'Arnau de Vilanova (1238-1311) i de Pere Benet Mateu que l'any 1497 va escriure el tractat "liber in examen apothecariorum" Pioners tots dos en la recuperació de formulacions de l'època. Però als 500 anys de la seva publicació no podem deixar d'esmentar la Concòrdia dels Apotecaris de Barcelona de l'any 1511, considerada la segona farmacopea del món, que tingué continuïtat en l'àmbit de les normatives amb les altres Concòrdies de Barcelona del segle XVI i amb les de Saragossa i València. Cal fer un elogi a l'esforç de reglamentació dels apotecaris del nostra ciutat pel seu esperit pactista, típic de casa nostra, en bé del medicament que preparaven. Les normes i els receptaris, com era d'esperar ja que eren una eina de progrés, tingueren la seva continuïtat al país amb el receptari d'Antoni Castell (1596), la Pharmacopea Catalana de Joan d'Alós (1686), les Pharmacopea matritensis (1739 i 1762) i després amb la Pharmacopea Hispana (1794) i Espanyoles (a partir de 1865). Però en totes aquestes normatives es concretava sobre tot la formulació i la forma de preparar els medicaments, cosa que té una explicació si pensem que les matèries primeres emprades eren de composició molt complexa, com també ho era l'obtenció de preparats que després s'empraven en les medicines compostes. No fou fins el segle XXè que les farmacopees de tot el món varen anar incorporant el costum de fixar especificacions de les matèries primeres, substàncies actives i excipients incidint en límits de puresa dels productes i establint toleràncies màximes per els possibles elements contaminants que quasi sempre eren components de degradació o impureses inorgàniques, i a voltes en les normatives es donaven com a complement mètodes de determinació, físics, químics, biològics i fins galènics.

Així ho trobarem en la Farmacopea Espanyola fins a l'edició novena, la Farmacopea Suïssa cinquena edició, la USP XIV (United States Pharmacopea) i la British Pharmacopea 1920, per citar les més importants en ús en aquell moment. En aquestes normes no s'oblidava pas la descripció de les formes farmacèutiques i la seva obtenció, però sense dubte no era pas pel conjunt de la norma una qüestió prioritària. No s'entrava en detall i la interpretació per la preparació industrial del medicament era àmplia. Paulatinament les monografies que feien referència a materials simples anaven progressant.

Per la seva difusió internacional no hi ha dubte que ja a la segona meitat del segle XX s'imposaren les farmacopees dels Estats Units i la Farmacopea Britànica fins que a Europa molts països, divuit, varen signar la convenció de la Farmacopea Europea, l'any 1962 i de seguida agafà un àmbit superior d'influència a la que esdevingut la Comunitat Europea. Aquesta farmacopea, hereva de diferents farmacopees nacionals, s'ha convertit en una de les més influents del món, i finalment cal esmentar que els aspectes regulatoris, impulsats per les diferents administracions sanitàries, han jugat un paper decisiu en el camí per millorar el medicament.

Als darrers anys del segle XX, malgrat encara existir les farmacopees de cada nació com avantsala de l'Europea, després de les reunions ICH (International Conference Harmonisation), amb el procés de reconeixement mutu de les normes que es generen en

l'àrea farmacèutica més important del món, avui quasi podem dir que al contemplar noves millores i recomanacions sols cal fixar-nos en USA, Europa i el Japó per seguir l'evolució consolidada que ens marca les diferents tendències. I en aquestes normes, no sols es manté sinó que es persegueix amb una millora constant, garantir la extrema puresa dels diferents components de la fórmula, i que a més s'amplia la part podem dir-ne galènica amb definició, descripció i preparació de les diferents formes farmacèutiques i el seu control de qualitat final, i a més s'incorporen els darrers mètodes moderns i actuals de determinació analítica, que sense falta inclou ja com a part important la qualitat galènica.

Al contemplar els diferents avenços científics que ens han portat a la realitat actual hi ha jugat un paper molt important l'impacte que han fet en el món analític la implantació de les tècniques separatives recolzaes en la seva avaluació quantitativa pels avenços òptics i informàtics, que han suposat un capgirell important i han estat decisives per conèixer la puresa de les primeres matèries, substàncies actives i excipients, que s'usen en la producció de medicaments i també per l'estudi de la seva estabilitat en el producte final. Sense elles no podem definir-nos quan volem garantir l'eficàcia terapèutica d'un preparat al llarg del seu període de comercialització, ni responsabilitzar a un producte de degradació concret d'uns efectes secundaris no desitjables.

Però la millora i garantia de la qualitat del medicament no es para sols en aquests conceptes que hem esmentat. Hi ha moltes altres coses, algunes d'elles conseqüència del plantejament fet, i d'aquelles que ja trobarem en la legislació actual. Fem-ne un recorregut.

LA CONTAMINACIÓ BACTERIANA EN ELS PRODUCTES FARMACÈUTICS: ESTÈRILS I NO ESTÈRILS

Fins a finals dels anys seixanta del passat segle, ningú s'havia preocupat de la condició microbiològica dels medicaments no estèrils, ni tampoc d'una anàlisi crítica del concepte d'esterilitat en els productes que les normatives sanitàries exigien aquesta condició. El tema, al que vaig dedicar els millors anys de la meua vida professional, va originar una reflexió que ha tingut transcendència indubtable en la gestació de les normatives que han seguit.

L'any 1968 un grup de treball integrat per microbiòlegs de les principals firmes farmacèutiques europees va encetar la publicació dels seus estudis com a grup de farmacèutics d'Indústria de la Federació Internacional Farmacèutica (FIP) sobre el tema de la contaminació microbiològica dels medicaments no estèrils. Els seus plantejaments i propostes es concretaren en esforços per evitar la contaminació, o al menys reduir-la a mínims assumibles i dominables. El esforç es fixaren en especial: en les fonts de possible contaminació, les substàncies actives, l'aire, el personal, les superfícies, la maquinària, els recipients i els útils de fabricació i l'envàs final. Entre les possibilitats d'un augment d'aquesta contaminació durant la preparació o la vida del producte, es remarcaren entre d'altres: la forma farmacèutica, els processos de fabricació, la humitat, el magatzematge, i l'envàs final, com podem

veure aspectes ja assenyalats anteriorment. La millora sols es podia aconseguir amb: materials amb baix contingut microbià, la higiene en la fabricació, i l'aplicació amb certa mesura d'agents antimicrobians. Els informes d'aquests experts també donaven mètodes de determinació.

Als Estats Units la reglamentació cap uns objectius similars va seguir un altre ritme. Ja l'any 1906 al presentar-se alteracions en l'envàs de carns i detectar-se problemes greus en la higiene del escorxadors, el Congrés americà va decidir la fundació de la Food and Drug Administration (FDA) que des del moment i amb les possibilitats de l'època va lluitar per la qualitat dels medicaments, amb una data important quan l'any 1938 la FDA exigeix la condició de seguretat en el medicament. Les USP dels anys 60 incorporaren lentament les propostes que venien d'Europa i ho feren aportant petites diferències en els mètodes i en les normatives, fins a coincidir a la pràctica amb les propostes en les que imperava el sentit comú.

Cal destacar que tots aquests avenços en la qualitat del medicament ens porten ja en un camí cap a una producció cada vegada més asèptica. Amb lleugeres variants, avui aquesta filosofia està incorporada a les principals farmacopees i aquesta preocupació i les seves conclusions ha quedat perfectament integrat dins les Normes de Correcte Fabricació de Medicaments (NCF), iniciades com a proposta del Congrés Americà l'any 1962 i avalades per la OMS l'any 1967 en la XX Assemblea Mundial de la Salut. Gràcies a aquests plantejaments, en la producció de medicaments ha imperat el concepte d'asèpsia en font del concepte d'antisèpsia amb una trajectòria semblant al progrés que ha marcat la puresa de l'entorn ambiental en les intervencions quirúrgiques. Cal evitar que els microorganismes penetrin en el medicament i les barreres son el control dels productes de partença i el control dels ambients i de l'entorn de les àrees de producció.

Amb tot cal donar dos mèrits indiscutibles a aquest moviment de sensibilització per millorar la qualitat microbiològica de les formes farmacèutiques.

- Ha estat decisiu a l'hora de definir els ambients de treball i el disseny de les plantes de producció.

- El concepte de validació, avui inseparable per aconseguir la garantia de qualitat en el medicament, i que té els seus orígens en la validació dels processos d'esterilització. Es la demostració palpable d'un cas on validar és una garantia mes efectiva que un control final.

LES NORMES DE CORRECTE FABRICACIÓ DE MEDICAMENTS

Com ja es pot deduir, les Normes de Correcta Fabricació, les "Good Manufacturing Practices" no foren un esclat legislatiu de la F.D.A. quan es publicaren per primera vegada l'any 1963, ni una resposta puntual a l'esmena Kefauver Harris al Congrés Americà, sinó el resultat d'una lenta concreció de tots els factors que podien influir en la qualitat del medicament i en la seva seguretat i efectivitat. És la constatació de l'evidència que l'assegurança de la qualitat en un producte farmacèutic no es pot avaluar sols en el producte final. Hi

intervé de forma decisiva tot l'entorn; l'organització, les persones, les instal·lacions i la documentació que dona la prova irrefutable de totes les incidències que s'han produït en una fabricació concreta d'un producte farmacèutic, així com els mètodes emprats per produir-lo i controlar-lo. Assistim a una globalització dels esforços per aconseguir la qualitat, lluny de polítiques fiscalitzadores, com fins aquell moment havia estat les mesures del control de qualitat, sinó amb un esperit integrador on la preocupació per la qualitat comença quan s'idea un producte i engloba tots els estaments de l'empresa, com una obra col·lectiva fruit d'un esperit i una convicció compartida.

En la resolució adoptada per la 22 Assemblea Mundial de la Salut, en la sessió plenària del 25 d' juliol de 1969, a l'aprovar les Normes recomanades per la fabricació i la inspecció de la Qualitat dels Medicaments els assembleïstes reafirmen en el text *" En la Indústria Farmacèutica la inspecció completa de la producció és indispensable per garantir al consumidor la qualitat dels medicaments que necessita. Cap aportació pot deixar-se a l'atzar, quan les substàncies que es fabriquen poden ser decisives per salvar la vida o per recuperar o conservar la salut"*.

La farmacopea dels Estats Units des de l'any 1980 incorpora en el seu text el "National Formulary" i en l'edició de l'any 1985, USP 21 i NF 16 ja assumeix les Normes de Correcte Fabricació de Medicaments.

Des d'aquests textos a la redacció actual de les Normes de Correcte Fabricació de Medicaments de la Comunitat Europea (1992) i el seu desenvolupament, ha passat un temps en el que els esforços de les indústries i de les autoritats sanitàries s'han sumat per donar resposta al desafiament que a cada moment concret ens estan donant els avenços de la ciència i de la tècnica. Constitueixen els avenços més significatius de l'art farmacèutic fins aconseguir el medicament amb totes les garanties assumibles en cada situació.

La Guia de les NCF aporta un concepte nou i fins a cert punt revolucionari. Un medicament pot ser no correcte si les condicions de fabricació i control de totes les fases de la producció no són les mínimes acceptables per assegurar la seva qualitat. Es sacralitza el que podem anomenar la importància de tot un entorn i les seves circumstàncies que va des de la mateixa organització empresarial fins a les autoinspeccions que garanteixen una autocrítica constant, passant pels locals i equips, la documentació, la producció, el control de la qualitat i les reclamacions i retirada de productes. Cal remarcar la importància dels documents, que han de recollir, fil per randa, totes les incidències per les que ha passat el producte, i el seu examen detallat, amb el vist i pau de la persona qualificada, és necessari per l'alliberament al mercat de qualsevol lot de fabricació. Totes aquestes activitats es fan dessota aixopluc d'una activitat inqüestionable: la gestió de la qualitat.

A part de l'articulat del seu contingut legislatiu que ajudarà a resoldre dubtes en casos concrets, les Normes aporten una filosofia, un esperit i una manera de fer que han marcat a la indústria del medicament com a punt irrenunciable de partença, des del que mai

es podrà ja retrocedir i gràcies a elles es manté davant un horitzó de millora continuada.

LA SUPÈRACIÓ DINS L'ESPERIT DE LES NORMATIVES

Amb aquestes premisses, amb aquests plantejaments, és evident que la lluita per aconseguir un medicament sols absent de contaminació biològica ha quedat superat. Si pensem que la indústria farmacèutica fa ús avui dia de substàncies amb una activitat farmacològica molt alta, com antibiòtics, hormones, citostàtics, productes amb capacitat sensibilitzadora..., que poden produir reaccions al·lèrgiques, la possible contaminació que pot aparèixer a nivell intern de les instal·lacions i envair els altres productes s'incrementa notablement. De nou podem acudir al símil clínic o hospitalari, no sols cal lluitar amb la malaltia, amb els possibles bacteris, sinó amb tots els agents desfavorables que poden arribar a un entorn on tenim un malalt desfavorit amb les seves defenses naturals pel procés que pateix i fins exposat a increments de virulència per l'aparició en l'ambient hospitalari d'agents patògens més actius. D'aquí que els ambients més crítics, tant a nivell d'hospital com: Unitats de vigilància intensiva, quiròfans, zones especials de cremats... entre d'altres, com en la indústria farmacèutica la preparació d'injectables i les sales de fabricació asèptica s'ha passat a mesurar la seva hipotètica netedat per la possible existència de partícules, siguin o no d'origen biològic. Així impera de nou una radicalització del concepte d'asèpsia que inclou no sols absència d'agents infecciosos sinó qualsevol agent indesitjable per la seva acció patògena o sensibilitzadora. A més conceptes moderns de tractament antimicrobià com són l'aplicació de les esterilitzacions demana conèixer el possible nivell de contaminació, "bioburden" que cal eliminar per tal d'aplicar el grau d'esterilització necessari amb les màximes garanties, sense el risc d'aplicar nivells d'acció i falsa seguretat innecessaris que poden comprometre l'estabilitat del producte.

Aquesta experiència que s'ha anat implementant a nivell hospitalari i a l'entorn de la preparació del medicament, no ha pas quedat reduït en aquest clos relacionat amb la salut. Avui indústries punteres en el desenvolupament de la societat humana, com són l'aeronàutica, la informàtica i la indústria aeroespacial i la mateixa recerca física d'alt nivell, per citar-ne algunes, s'han afegit a aquesta lluita per envoltar els productes que fabriquen, o els objectius que persegueixen, d'un entorn similar al que nosaltres proposem i que l'experiència ens ha anat imposant com a garantia d'èxit.

Tornant a les normatives farmacèutiques, veiem que si bé aquestes s'implementaren ja com a filosofia consolidada en la darrera dècada del segle XX, ha estat a partir d'aquell moment que ha començat un període d'aplicació molt ric en enginyeria i propostes, primer per adaptar les instal·lacions a les noves exigències, però també calia fer-ho segons el tipus de producció, ja que la producció d'especialitats farmacèutiques és molt diversa i poc a poc s'ha creat la necessitat de disposar de plantes especialitzades o treballar amb campanyes si es fabricaven productes sensibilitzadors o

perillosos, a l'hora de dominar la seva possible presència en els ambients fabrils. Les noves plantes de producció ja construïdes amb exigències post normatives, no s'han pas escapat d'aquesta invitació creativa, i hem assistit a un enriquiment interpretatiu del contingut del que és la llei. Tot ha estat possible perquè a nivell empresarial s'ha acceptat sense discussions que qualitat era sinònim de productivitat, i el diàleg entre legisladors, inspectors i destinataris de la llei, ha estat ampli, fluid i creatiu.

En aquest període de progrés s'ha imposat amb força el concepte de validació, i de qualificació de tot els útils en la cadena productiva, a tots els nivells però d'una manera especial i més decisiva en els mètodes i els processos, tant de control com de producció, com estableix l'estat actual de les normes. Sols així és possible aconseguir un medicament de qualitat repetitiu, ferm en la seva acció terapèutica i segur en la seva administració.

Avui assistim a un desenvolupament de cadascuna de les normatives adaptades a cada tipus de producció i fins a cada forma farmacèutica. Tanmateix, sense deixar de banda cap aspecte es pot destacar dos camps en el que l'aportació dels dissenys industrials farmacèutics ha estat important i fins ha influenciat, com hem assenyalat, en àmbits propers que volien aconseguir els mateixos objectius. Em refereixo als materials emprats en la construcció dels ambients de producció, i al tractament de l'aire. Sense l'estructura adient no seria possible materialitzar l'esperit de les normes.

La norma quan parla dels detalls de com han de ser els locals i l'equipament és molt explícita fins a punts molt concrets, en total vint-i-cinc exigències bàsiques. Com a principi la seva disposició i disseny cal que tinguin com objectiu minimitzar el risc d'errors i permetre una neteja i manteniment efectius per evitar la contaminació creuada, l'acumulació de pols o brutícia i en general qualsevol efecte negatiu per la qualitat dels productes. Per aconseguir aquests objectius els materials de les superfícies: terra, parets i sostre cal que siguin llises, impermeables i sense fissures, per minimitzar l'acumulació de partícules o microorganismes i permetre l'aplicació repetida d'agents de neteja i desinfecció. Per últim les escòcies tant a nivell del sostre com del terra cal que siguin corbades. Són detalls de construcció emprats avui dia en indrets industrials que tenen els mateixos objectius d'aconseguir una netedat equiparable a la que desitgem pel medicament.

També és de summa importància el tractament de l'aire, amb sistemes de filtres per obtenir diferents qualitats de puresa en partícules i per aconseguir diferències de pressió adients que impedeixin el pas d'aire en teoria més contaminat a espais més nets. El disseny adequat de la instal·lació d'aire en una planta de producció farmacèutica es una obra d'enginyeria d'alt nivell amb l'objectiu d'aconseguir fins a sales amb un nombre de partícules menors de 0,5 µm inferior en nombre a 3500 i cap de 5 nm, amb un contingut de bacteris inferior a 1 ufc. en un cm³ fins a tolerar 20 000 partícules iguals o superiors a 5 µm. Les diferents sales s'articulen segons les operacions farmacèutiques a realitzar i les comprovacions

per assolir i mantenir aquests nivells es realitzen amb l'entorn sense activitat i amb el personal de treball que per lògica ha d'alterar mínimament la qualitat de l'aire obtinguda.

Aquets dos exemples; els dissenys de les plantes de producció i de les instal·lacions de l'aire ens il·lustren fins a quin punt la obtenció del medicament està en situació dinàmica d'aconseguir una ruta d'excel·lència.

A TALL DE CLOENDA

Amb certesa si esguardem en el seu aspecte extern el medicament modern, pensarem que no ha canviat gaire en els darrers cinquanta anys, i dins les formes farmacèutiques, podríem parlar d'una certa avantatge de les formes sòlides per via oral enfront d'altres tipus de medicament, i una franca millora en les característiques dels productes semisòlids i líquids, en especial cremes, gels, pomades i locions que també podríem anomenar amb l'enyorada terminologia clàssica d'ungüents i bàlsams, reservant cada dia més, l'administració de fàrmacs per via parenteral a l'ambient hospitalari.

Però el que hi ha dintre un comprimit, una dragea és radicalment diferent, la ciència galènica amb la col·laboració dels avenços de les ciències afins en especial de la física, ha capgirat la situació i ara a més de la qualitat farmacològica de la substància activa, el que compten són els aspectes tecnològics i biofarmacèutics. Amb aquest plantejament els esforços que condicionen la preparació de productes farmacèutics tenen tres objectius.

1. Racionalització de la dosi, evitar dosis altes que podrien tenir efectes secundaris tòxics i dosis insuficients que poden comprometre l'acció terapèutica. Importància de la dosi.

2. Temps de cessió del medicament òptim, per aconseguir l'efecte terapèutic adient. Importància del temps d'acció.

3. Cessió efectiva de la substància medicamentosa en el punt de l'organisme on ha d'exercir la seva acció. Importància del lloc d'acció.

Aconseguir aquests tres objectius orienta els esforços de la recerca galènica actual i és el camí bàsic del medicament del futur.

Tots aquests reptes ens reafirmen en la convicció que en el medicament modern no ha pas minvat la possibilitat de mantenir-li l'atribut d'obra artística, ans al contrari, ha renovat amb uns trets actuals, moltes vegades, tal com hem dit, amagats a simple vista, i podem assignar-li noves capacitats de seducció, sols aturant-nos en la mestria i la perícia dels professionals que en els diferents estadis de la seva concepció, la seva realització, i del seu ús o vida activa, donen raó de com han aconseguit que l'atribut de la qualitat faci honor al paper que des del punt de vista terapèutic li tenim assignat. Aconseguir aquests tres objectius orienta els esforços de la recerca galènica actual i és el camí bàsic del medicament del futur.

És el misteri amagat al profà en la matèria i que justifica la confiança renovada que cada dia hi posen els malalts

Tant de bo aquesta espiral per millorar-ne la qualitat faci honor al proverbi: *L'art d'inventar creix amb els invents.*