

*Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.*

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 138

# USO DE LAS ESPECIFICACIONES PARA PREPARACIONES FARMACEUTICAS

## Informe de un Grupo de Estudio

	Página
1. Introducción . . . . .	3
2. Programas Internacionales . . . . .	4
3. El examen de las preparaciones farmacéuticas por los servicios nacionales y por la industria farmacéutica . . . . .	6
4. Actividades de la OMS y de los Estados Miembros . . . . .	10
5. Centro de Sustancias Químicas de Referencia . . . . .	14
6. Definiciones . . . . .	15
7. Introducción en el mercado de nuevas preparaciones farmacéuticas . . . . .	16
8. Organización de un servicio nacional de inspección de medicamentos . . . . .	23
Anexo. Lista de documentos distribuidos . . . . .	30

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

PALAIS DES NATIONS

GINEBRA

1957

**GRUPO DE ESTUDIO SOBRE USO DE LAS ESPECIFICACIONES  
PARA PREPARACIONES FARMACEUTICAS**

*Ginebra, 4-8 de diciembre de 1956*

*Miembros :*

- Sr. T. Canbäck, Ph. D., Director de Investigaciones Químicas del Laboratorio de Inspección de Productos Farmacéuticos, Estocolmo, Suecia (*Relator*)
- Sr. H. Davis, Ph. D., Chief Pharmacist, Ministry of Health, Londres, Inglaterra
- Profesor L. Domange, Directeur du Laboratoire national de Contrôle des Médicaments, París, Francia (*Relator*)
- Profesor I. R. Fahmy, Jefe de la Sección de Productos Farmacéuticos del Centro Nacional de Investigación, El Cairo, Egipto
- Profesor T. Kariyone, Director del Laboratorio Nacional de Higiene, Tokio, Japón
- Sr. E. Lang, Ph. D., Ciba S.A., Basilea, Suiza
- Sr. G. P. Larrick, Commissioner of Food and Drugs, Food and Drug Administration, Department of Health, Education, and Welfare, Washington, D.C., Estados Unidos de América
- Sr. C. A. Morrell, Ph. D., Director, Food and Drug Directorate, Department of National Health and Welfare, Ottawa, Canadá (*Presidente*)
- Sr. P. M. Nabar, Inspector de Medicamentos del Gobierno de la India, Dirección General de Servicios Sanitarios, Nueva Delhi, India (*Vice-presidente*)

*Consultor :*

- Dr. R. Hazard, Profesor de Farmacología y Materia Médica, Facultad de Medicina de la Universidad de París, Francia

*Secretaría :*

- Sr. P. Blanc, Jefe de la Sección de Farmacia, División de Sustancias Terapéuticas, OMS

# USO DE LAS ESPECIFICACIONES PARA PREPARACIONES FARMACEUTICAS

## Informe de un Grupo de Estudio

El Grupo de Estudio sobre Uso de las Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas se reunió en Ginebra del 4 al 8 de diciembre de 1956.

### 1. INTRODUCCION

En su discurso inaugural el Director General de la OMS hizo constar que la reunión a que se refiere el presente informe era la primera celebrada por un grupo de estudio con objeto de tratar de los métodos empleados en distintos países para el examen de las preparaciones farmacéuticas y de enunciar los principios en que pueden inspirarse las administraciones sanitarias nacionales y las demás autoridades interesadas en ese problema.

En su sexta reunión, celebrada en Nueva York el año 1950, el Comité de Expertos en Unificación de Farmacopeas redactó un cuestionario que se cursó a los Estados Miembros, y al que éstos contestaron facilitando datos sobre las especificaciones y los métodos en vigor en sus respectivos territorios para el examen de las especialidades farmacéuticas. En sus reuniones ulteriores, el Comité tomó nota de los informes facilitados sobre esa cuestión por algunos miembros del Cuadro de Expertos de la Farmacopea Internacional y las Preparaciones Farmacéuticas, y por otros especialistas. Esos informes y otros estudios de diversas procedencias sirvieron de base para preparar el orden del día provisional de la reunión del grupo de estudio y de pauta para sus deliberaciones.

En 1951, el Consejo Ejecutivo pidió al Director General que siguiera estudiando las ventajas que reportaría para la salud y para el comercio internacional la aplicación de métodos más uniformes de inspección de medicamentos en los diferentes países.<sup>1</sup>

El Director General señaló que el Grupo de Estudio debería examinar con particular interés las medidas que cabría adoptar para obtener la información necesaria acerca de esa cuestión y para mejorar los métodos de examen empleados en los laboratorios, dedicando asimismo especial

<sup>1</sup> Resolución EB7.R79, *Actes off. Org. mond. Santé; Off. Rec. Wld Hlth Org.*, 1951, 32, 33

atención a los problemas que plantea la introducción en el mercado de nuevas preparaciones de utilidad terapéutica, pero limitando sus deliberaciones a los principios generales y sin formular ninguna recomendación concreta, toda vez que esos problemas tienen que ser estudiados y abordados de muy distinta manera por los servicios nacionales y por las demás autoridades competentes, teniendo en cuenta las condiciones locales, el grado de desarrollo industrial de cada país, sus costumbres, su legislación y las disponibilidades de personal y de material.

## 2. PROGRAMAS INTERNACIONALES

El Grupo de Estudio tomó nota con interés de que en 1945 la Organización Sanitaria Panamericana había emprendido un estudio sobre los medios más apropiados para mejorar los servicios de inspección de productos alimenticios, farmacéuticos y cosméticos en los países de las Américas. En la 12ª Conferencia Sanitaria Panamericana, celebrada en 1947, se expresó el deseo de que la Organización Sanitaria Panamericana recogiera, publicara y distribuyera datos sobre las nuevas preparaciones farmacéuticas y sobre las técnicas aplicables para su identificación y su valoración.

En 1955, la Cuarta Asamblea General de la Federación Médica Panamericana, estudió también los problemas particulares que plantea el registro de las preparaciones farmacéuticas en los distintos países de las Américas, y examinó una propuesta en la que se solicitaba del Comité Ejecutivo de la Federación que se reuniera para ver la manera de establecer, en colaboración con la OMS, mayor uniformidad en las prácticas de registro.

Aunque se consideró oportuno proceder con la mayor prudencia en asunto tan delicado, se sugirió en la indicada asamblea que sería conveniente adoptar sin dilación ciertas medidas, en particular, para determinar la naturaleza y el alcance de los problemas planteados en los distintos países, y para estudiar la posibilidad de organizar ulteriormente con carácter cooperativo servicios de inspección de alimentos y de medicamentos. Sería muy útil, en efecto, disponer de un centro que facilitara información sobre las leyes, reglamentos y prácticas en vigor en los países americanos en materia de productos alimenticios y farmacéuticos y que publicara reseñas y datos acerca de las investigaciones en curso y de los métodos de registro de medicamentos, y otras informaciones de esa naturaleza.

Se formularon además otras propuestas acerca de la procedencia de recomendar especificaciones fundadas en las de la Farmacopea Internacional editada por la Organización Mundial de la Salud y sobre los programas de becas y los servicios de laboratorio.

El Grupo manifestó el interés que le merecían esas propuestas y los estudios realizados hasta la fecha por la Organización Sanitaria Panamericana y la Oficina Regional de la OMS para las Américas, y teniendo en cuenta que unas y otros versan sobre las mismas cuestiones, que han de ser objeto de trabajos análogos en otras partes del mundo, formuló votos por el mantenimiento de una estrecha colaboración entre la Organización Sanitaria Panamericana y la Organización Mundial de la Salud, en lo que respecta a ese género de actividades.

El Grupo quedó enterado de que la Federación Internacional Farmacéutica ha abordado también el estudio del problema, en particular convocando reuniones de los directores de laboratorios de inspección de medicamentos. En esas reuniones, que se vienen celebrando todos los años desde 1947, se examinan los métodos de análisis empleados en los laboratorios para el examen de las preparaciones farmacéuticas, y los procedimientos y convenios de carácter administrativo. Convencido de que esa iniciativa es un medio muy importante para estrechar la colaboración entre los laboratorios, el Grupo expresó la esperanza de que se difundirá todo lo posible no sólo en el seno de la Federación, sino entre diversos grupos de países, y se coordinará con las actividades del mismo género emprendidas por la OMS. El Grupo tomó nota asimismo de la labor realizada por la Sección de Farmacología Industrial de la Federación en materia de registro de preparaciones farmacéuticas. La mencionada Sección se ocupa de estudiar la información exigida en distintos países para autorizar el uso de las nuevas preparaciones farmacéuticas, con objeto de facilitar la adopción de normas de mayor uniformidad y más sencillas.

El Grupo de Estudio quedó enterado asimismo de la labor realizada por el Subcomité de Preparaciones Farmacéuticas de la Unión de la Europa Occidental, que desde hace algunos años viene reuniéndose regularmente para deliberar e informar sobre numerosos problemas de su competencia, entre ellos el de la unificación de las especificaciones para preparados farmacéuticos contenidas en las farmacopeas nacionales de los países de la Unión. Los técnicos han intercambiado muestras de productos químicos y se han determinado en distintos laboratorios los puntos de fusión y los límites tolerables del contenido de impurezas de dichos productos con objeto de normalizar los métodos de preparación. Es evidente que esa unificación sería muy provechosa para el comercio de preparaciones farmacéuticas entre los países interesados. El Subcomité ha estudiado los reglamentos vigentes en cada uno de ellos, con ánimo de obtener una mayor uniformidad, particularmente en lo que respecta a la clasificación de las sustancias tóxicas y a las indicaciones que deben figurar en las etiquetas de los productos farmacéuticos. Se han estudiado

también los métodos seguidos para el examen de las especialidades farmacéuticas y se han investigado las posibilidades de intercambiar certificados de análisis entre los laboratorios oficiales de los países miembros de la Unión, asunto que reviste gran importancia puesto que si los certificados del país de origen pudieran aceptarse con determinadas condiciones en los países importadores, se evitaría en gran parte la actual repetición de esfuerzos. Los productos inestables podrían quedar exceptuados de ese régimen de favor. Es de esperar que los resultados de esos trabajos se pongan, cuando menos en parte, a disposición del Cuadro de Expertos de la Farmacopea Internacional y las Preparaciones Farmacéuticas, por conducto de la OMS.

En fecha reciente el citado Subcomité ha acordado preparar en inglés y en francés un glosario de términos, que permita evitar confusiones en la interpretación de sus informes. No será esa obra un diccionario técnico de términos farmacológicos, sino que se limitará a recoger las voces que han dado lugar a dificultades especiales. Se ha preparado ya la primera lista de equivalencias anglo-francesas y se ha decidido añadir los correspondientes términos alemanes e italianos. Convendría que se enviaran copias del glosario a la OMS, que las transmitiría, a su vez, a los miembros del Cuadro de Expertos de la Farmacopea Internacional y las Preparaciones Farmacéuticas, rogándoles que formularan las observaciones y las propuestas pertinentes. La persona encargada de la preparación del glosario vería, en cambio, facilitada su tarea si los miembros del Grupo de Estudio comunicaran a la Secretaría de la Organización los términos farmacológicos que, a su entender, deberían figurar en la lista para que los transmitiera a la Unión de la Europa Occidental.

El Grupo tomó nota de que en su quinta Conferencia, celebrada el año 1955, la Unión Farmacéutica de la Liga Árabe trató de los métodos de examen de preparaciones farmacéuticas, de la manera de intensificar el comercio de esos productos entre los países de la Liga, de la preparación de una farmacopea panárabe y del mejoramiento de las enseñanzas de farmacia.

### **3. EL EXAMEN DE LAS PREPARACIONES FARMACEUTICAS POR LOS SERVICIOS NACIONALES Y POR LA INDUSTRIA FARMACEUTICA**

#### **Examen de los situaciones en determinados países**

El Grupo de Estudio recibió comunicaciones de sus miembros acerca de los principios generales que los servicios oficiales y la industria farmacéutica siguen en sus respectivos países para el examen de los preparados farmacéuticos.

En el Canadá el examen incumbe a las autoridades federales, de conformidad con las disposiciones de la Ley sobre Alimentos y Medicamentos y de la ley titulada *Proprietary or Patent Medicine Act*, que se aplican a todas las preparaciones comerciales, sean de fabricación nacional o extranjera.

Las disposiciones de la primera de esas leyes son aplicables a todas las preparaciones farmacéuticas ; las de la segunda, en cambio, tienen carácter complementario y establecen la obligatoriedad del registro para todos los medicamentos de uso corriente que se expenden sin prescripción facultativa y en cuyas etiquetas no se dan indicaciones completas sobre su composición y propiedades.

La Ley sobre Alimentos y Medicamentos da normas sobre la composición de los preparados, sobre su envase y sobre sus indicaciones ; reglamenta además la publicidad, exige la obtención de licencia previa para la venta de preparaciones biológicas, determina los medicamentos que no deben expenderse sin prescripción facultativa, exige la presentación de datos acreditativos de la inocuidad de las preparaciones farmacéuticas y establece una lista de publicaciones oficiales donde figuran especificaciones para medicamentos.

En el Ministerio de Sanidad de Egipto existe una Sección de Farmacia dirigida por un farmacéutico, a la que los fabricantes o los importadores deben presentar muestras de todas las preparaciones farmacéuticas para cuya venta en el país se solicita autorización. Las muestras, acompañadas de datos sobre la composición del medicamento, sobre sus propiedades farmacológicas y clínicas y sobre los métodos de análisis, deben enviarse a un comité de inspección que examina las etiquetas y prospectos y remite el preparado a un laboratorio central para que lo analice. Si el resultado del análisis concuerda con los datos declarados se autoriza la distribución del producto a las farmacias ; en el caso contrario, se exige la introducción de las modificaciones pertinentes. Una vez concedida la licencia de distribución pueden tomarse muestras de los preparados puestos a la venta, para someterlos a nuevos análisis. Esas normas se aplican tanto a los medicamentos oficinales como a las especialidades farmacéuticas, pero estas últimas tienen que ser registradas después de concedida la autorización mientras que, en el caso de los primeros, basta que reúnan las condiciones exigidas por la farmacopea.

En Francia, las preparaciones farmacéuticas están sujetas a las disposiciones contenidas en el Código de Farmacia y, si figuran en la farmacopea francesa, deben reunir los requisitos que en ella se especifican. Cuando se trata de especialidades farmacéuticas es obligatorio declarar además de la composición, los métodos de fabricación y análisis y las propiedades farmacológicas y clínicas. Una comisión técnica examina

los datos presentados y tomando en consideración la novedad del preparado, su utilidad terapéutica y su inocuidad, concede o deniega la licencia de venta o supedita su concesión a la presentación de datos complementarios. Conviene advertir que, en todas las fases de la fabricación, la responsabilidad de la puntual aplicación de los métodos de preparación del medicamento recae sobre farmacéuticos titulados. La propaganda que se dirige al público está sujeta a ciertas restricciones y no se permiten los anuncios difundidos en programas de radio o de televisión.

En la India, la inspección de las preparaciones farmacéuticas incumbe a las autoridades federales y a las de los Estados. El Gobierno federal autoriza las importaciones de medicamentos, que deben verificarse por determinados puertos del país y bajo la vigilancia del inspector de medicamentos. También son de su incumbencia el establecimiento y el sostenimiento del laboratorio de inspección de medicamentos, del Consejo Técnico de Medicamentos y del Comité Consultivo de Medicamentos, que asesoran al Gobierno Federal y a los de los Estados con el fin de asegurar la uniformidad de las prácticas administrativas. Los Estados tienen a su cargo la inspección de la fabricación, la venta y la distribución de los preparados farmacéuticos. Todos los establecimientos de preparación o venta de esos productos están obligados a proveerse de la correspondiente licencia. La propaganda de las preparaciones farmacéuticas está sujeta a las disposiciones de una ley especial y la introducción en el mercado de preparados nuevos no puede hacerse sin autorización oficial.

En el Japón, el examen de las preparaciones farmacéuticas incumbe al departamento de farmacia del Ministerio de Asistencia Social que encarga de los análisis al Laboratorio Nacional de Higiene o al Instituto Nacional de Sanidad, si se trata de antibióticos o de productos biológicos. Las preparaciones descritas en la Farmacopea y en las demás publicaciones oficiales tienen que reunir las condiciones exigidas en las correspondientes especificaciones. Las demás, y en particular los preparados nuevos, tienen que ser sometidos a la aprobación del Ministerio de Asistencia Social, previa declaración de los métodos analíticos y de las propiedades químicas y farmacéuticas. La venta de los medicamentos de uso corriente que se expenden sin prescripción facultativa está supeditada a la aprobación de sus indicaciones terapéuticas, dosis y modo de empleo.

En Suecia, los fabricantes que desean lanzar al mercado una nueva especialidad farmacéutica, o sus representantes si se trata de un producto de importación, tienen que notificarlo al Real Consejo de Medicina, acompañando una muestra y una descripción detallada de la composición y las propiedades químicas, clínicas y biológicas del medicamento. La descripción y la muestra se envían al laboratorio de farmacia para que las estudie. En determinadas circunstancias se autoriza la venta del pre-

parado antes de que el laboratorio haya emitido su informe. Una vez terminado el análisis químico o biológico, se comunican los resultados al Real Consejo de Medicina y se someten a la consideración de un comité especial del que forman parte algunos representantes de la industria farmacéutica. Si el dictamen es favorable, el medicamento se inscribe en el registro y puede expendirse con arreglo a las disposiciones vigentes.

En el Reino Unido, la inspección de las preparaciones farmacéuticas está sujeta a las disposiciones de la Ley de Productos Alimenticios y Farmacéuticos, y de la Ley de Farmacia y Medicamentos y se verifica con arreglo a los métodos establecidos por el Servicio Nacional de Sanidad. La única ley especial que existe en la materia es la que reglamenta la inspección de las preparaciones biológicas.

En los Estados Unidos de América, los medicamentos deben reunir los requisitos establecidos en la Farmacopea Oficial y en el Formulario Nacional. Para lo concerniente a ciertos antibióticos se siguen las normas señaladas por la Administración de Productos Alimenticios y Medicamentos, previa consulta con los representantes de la industria farmacéutica. Los medicamentos nuevos, en la acepción que da a este término la Ley Federal de Productos Alimenticios, Medicamentos y Cosméticos, no pueden lanzarse al mercado mientras la administración competente no haya verificado su inocuidad. El fabricante debe presentar una declaración sobre la composición del producto y sobre los métodos que deben seguirse para su análisis cuantitativo. Las preparaciones biológicas, como por ejemplo las vacunas, están sujetas a un sistema de licencias establecido por una ley especial, cuya aplicación se ha confiado al Servicio Federal de Salud Pública.

En la industria farmacéutica la inspección es indispensable para proteger la salud del consumidor y la responsabilidad del fabricante. La vigilancia y la inspección de los productos ordinarios son necesarias en distintas fases de la fabricación, empezando por las materias primas. No debe permitirse que ningún lote de productos salga de la fábrica sin la comprobación y el visto bueno de los servicios de inspección. Las verificaciones sistemáticas no excluyen el examen periódico de muestras de los productos almacenados.

La determinación de las especificaciones y los métodos de análisis de las nuevas preparaciones farmacéuticas puede ser un trabajo difícil, que exige una colaboración muy estrecha entre todos los servicios interesados, en particular, los de farmacología, farmacia y análisis. Una vez que se ha comprobado que el margen de inocuidad del producto es satisfactorio, conviene proceder a ensayos clínicos para determinar sus dosis óptimas.

**Discusión**

El Grupo observó con interés que los informes presentados, las declaraciones formuladas y los datos que se citan, ponen de manifiesto la existencia de muchas semejanzas, pero también de diferencias importantes, entre los métodos empleados en los distintos países. Se comprobó que para la fabricación y venta de determinados productos como los sueros, las vacunas, las antitoxinas, ciertos antibióticos, etc., suele exigirse una licencia especial. Para admitir a la venta las preparaciones farmacéuticas nuevas se exige también en muchos países que los fabricantes presenten una declaración detallada de las propiedades del producto.

Se tomó nota de que en la mayoría de los países existen farmacopeas nacionales u otras obras de referencia, donde se detallan las condiciones que deben reunir las preparaciones farmacéuticas oficiales. En algunos de ellos, es obligatorio el registro de todas las preparaciones farmacéuticas.

El Grupo de Estudio observó con agrado que en muchas empresas de preparación de productos farmacéuticos se siguen métodos de análisis en extremo satisfactorios.

De cuanto queda dicho y de otros datos comunicados al Grupo (véase el Anexo, página 30) se desprende que la mayoría de los países ejercen cierta vigilancia sobre los preparados farmacéuticos de fabricación nacional y de importación. En algunos casos se exige que todas las especialidades farmacéuticas se registren antes de lanzarlas al mercado, mientras que en otros basta que su composición concuerde con la declarada en la etiqueta y que no se defraude al público con una propaganda engañosa. Teniendo en cuenta el gran número de especialidades farmacéuticas disponibles y puestas a la venta, sería conveniente, por razones de salud pública, que los servicios oficiales de inspección estuvieran informados de todas las especialidades farmacéuticas que se venden en el país, cosa que, a decir verdad, no ocurre en todos los casos.

Aun cuando la mayoría de los sistemas de inspección citados pueden considerarse satisfactorios en lo esencial, el Grupo señaló que su aplicación práctica es, con frecuencia, inadecuada por la complejidad cada vez mayor que presenta el problema.

**4. ACTIVIDADES DE LA OMS Y DE LOS ESTADOS MIEMBROS**

El Grupo tomó nota de que la OMS ha aportado ya valiosas contribuciones para la solución del problema, estableciendo especificaciones para el análisis de cierto número de preparaciones farmacéuticas. La publicación del Volumen I de la primera edición de la Farmacopea Internacional, cuyas Monografías y Apéndices contienen las especificaciones

recomendadas en materia de pureza, actividad, métodos de ensayo y posología para 200 preparaciones farmacéuticas de importancia en el comercio internacional, y la del volumen II, que viene a completar esos datos con 210 nuevas monografías, ofrece gran interés y será de mucha utilidad práctica para los países que no disponen de farmacopeas nacionales o que tienen en preparación sus especificaciones. Se ha iniciado además la preparación de un suplemento a la primera edición, y la de una segunda edición. También se publican de cuando en cuando listas de denominaciones comunes internacionales, propuestas para las preparaciones farmacéuticas de importancia,<sup>1</sup> que contribuyen eficazmente a evitar la confusión resultante de la diversidad de esas denominaciones que a veces se usan para un mismo producto.

Se acordó que el Grupo examinaría la manera más útil de continuar esa actividad, en colaboración con las instituciones nacionales, internacionales y comerciales, con objeto de proteger la salud pública y de fomentar el comercio internacional de preparaciones farmacéuticas.

Si hace 20 años las farmacopeas daban todavía la pauta en la determinación de especificaciones para el examen de los medicamentos, la situación ha cambiado ya, a juicio del Grupo. Se ha calculado que cada año se incorporan a la materia médica varias centenas de sustancias medicinales nuevas, número muy elevado, que representa, en cierto modo, un peligro para la salud pública, sobre todo si se tiene en cuenta que entre la aparición de un medicamento y su aplicación terapéutica media un espacio de tiempo relativamente corto. Hace 20 años ese intervalo venía a ser de cinco a diez años, pero en la actualidad no excede a veces de seis meses. En tan corto tiempo es imposible determinar con precisión las reacciones secundarias que puede provocar un medicamento y su toxicidad. Como, por otra parte, el uso de las nuevas preparaciones puede generalizarse extraordinariamente al poco tiempo de su introducción, importa disponer de medios para establecer inmediatamente la oportuna vigilancia. El Grupo observó que para sostener la competencia comercial, los fabricantes se ven obligados a lanzar con frecuencia al mercado nuevas especialidades farmacéuticas. En interés de los consumidores conviene, por tanto, adoptar las disposiciones necesarias para conocer sin pérdida de tiempo la toxicidad de esos preparados, sus propiedades farmacológicas y clínicas y los efectos secundarios de su administración.

#### **Examen de las preparaciones farmacéuticas**

Es éste un problema en extremo difícil, que exige conocimientos precisos sobre muchos millares de productos. El número de sustancias disponibles es tan grande que resulta casi imposible que ningún servicio pueda dominar a fondo todo el asunto y las farmacopeas nacionales suelen

<sup>1</sup> *Act. of. Org. mund. Salud*, 1955, 60, 55

limitarse a describir cierto número de medicamentos básicos. Así y todo, la preparación de esas obras es un trabajo difícil que requiere mucho tiempo y la colaboración de grupos de técnicos de distintas especialidades (farmacéuticos, físicos, bacteriólogos, serólogos, etc.). No es raro que un grupo de veinte a cien técnicos tenga que dedicar varios años a la preparación del material de una farmacopea, cuya revisión, por añadidura, no es ni fácil ni rápida. Nadie discute ya la imposibilidad práctica de incluir todas las sustancias de utilidad terapéutica en las ediciones corrientes de una farmacopea y en muchos casos cuando por fin se llega a disponer de una especificación que pueda publicarse en una farmacopea nacional la preparación correspondiente está cayendo ya en desuso e incluso ha dejado prácticamente de usarse.

Sin desdeñar la importancia de las publicaciones científicas para la obtención de muchos de los datos necesarios, fuerza es reconocer que la cantidad de trabajos publicados y la diversidad de los conocimientos científicos necesarios para abordar el problema hace difícil o imposible que el personal de los servicios de inspección de preparaciones farmacéuticas esté al corriente de la verdadera avalancha de datos que continuamente se dan a conocer. Otro obstáculo es la necesidad de consultar publicaciones, redactadas en diferentes idiomas, sobre ciencias muy distintas (química, farmacología, bacteriología, medicina, etc.), para conocer los últimos adelantos.

Las especificaciones contenidas en los formularios nacionales son una fuente suplementaria de información a la que se puede dar carácter oficial pero, aun así, no es posible poner a disposición de los laboratorios de inspección todos los datos necesarios para el examen de un número cada vez mayor de preparaciones farmacéuticas.

#### **Posibles actividades de la OMS**

Teniendo en cuenta las circunstancias que acaban de exponerse, el Grupo estudió una propuesta acerca de la creación en la OMS, de un servicio encargado de recoger, examinar, clasificar y distribuir datos de referencia. Como la utilidad de la información sobre nuevas preparaciones farmacéuticas está en razón directa de la rapidez con que se ponga a disposición de los interesados, convendría, a juicio del Grupo, recabar la colaboración de la industria farmacéutica, sea directamente, sea por conducto de los miembros del Cuadro de Expertos de la Farmacopea Internacional y las Preparaciones Farmacéuticas y de otros especialistas, o por medio de las Comisiones de redacción de las farmacopeas, de las administraciones sanitarias y de otras autoridades, como se hace en el caso de las denominaciones comunes. Con las infor-

maciones así obtenidas y con las de otras procedencias, la OMS prepararía fichas informativas.

Podrían figurar en esas fichas, entre otros datos, los relativos a la composición cuantitativa de cada nueva preparación, a sus ingredientes activos y a las proporciones de cada uno de ellos, a sus indicaciones terapéuticas, a su dosificación, a sus propiedades clínicas y toxicológicas y a sus constantes físico-químicas, así como referencias a los trabajos publicados sobre el producto. Cabría indicar, además, los puntos de fusión y de ebullición del preparado, su solubilidad, sus índices de refracción, sus espectros de rayos infrarrojos y ultravioleta, los puntos de fusión de sus derivados, y los métodos de ensayo de la sustancia pura y de las preparaciones farmacéuticas obtenidas a partir de ella. Incluso una parte de esos datos, si no pudieran obtenerse todos, sería de gran utilidad para los Estados Miembros.

Se encareció que, por concienzudos que sean los fabricantes y los inspectores, no hay manera de conocer de antemano con precisión los posibles efectos secundarios de una preparación farmacéutica, toda vez que es imposible reproducir con exactitud en una prueba las condiciones de empleo de un producto que va a ser administrado a millones de personas. Es de recomendar, por tanto, que en las fichas informativas que la Organización debe preparar y distribuir figuren, siempre que sea posible, datos acerca de los efectos secundarios de la preparación farmacéutica. Si en el momento de aparecer en el mercado una nueva sustancia, no se dispusiera de todos esos datos, convendría, a juicio del Grupo, distribuirlos ulteriormente en fichas adicionales.

Una vez recibida, examinada, completada y ordenada por la Organización una ficha informativa de esa índole, debe distribuirse a los Estados Miembros y a los especialistas que componen el Cuadro de Expertos de la Farmacopea Internacional y las Preparaciones Farmacéuticas, a otros especialistas y a los laboratorios de inspección. El Grupo recomendó que se observe ese proceder, a fin de contribuir a que los distintos países estén al corriente de las cuestiones relacionadas con la labor de vigilancia que tienen que ejercer en esta materia. Se advirtió, sin embargo, que la mayor dificultad será la de tener al día las fichas informativas, por lo que convendría estudiar la manera de resolver el problema. Es de suponer, por otra parte, que las autoridades, los laboratorios y los particulares que reciban esos datos, los utilicen para realizar trabajos complementarios y comuniquen los resultados obtenidos, acompañados de sus observaciones y sugerencias, lo que contribuiría a facilitar la revisión de las especificaciones.

También se indicó y se reconoció que en casos especiales los fabricantes podrían verse en la imposibilidad de facilitar datos completos

acerca de sus productos, sin peligro de quedar en situación desfavorable frente a sus competidores. Parece probable, en cambio, que el empleo de las fichas informativas contribuya a acelerar los trámites del registro en los países que imponen esa formalidad, con lo que el sistema resultaría provechoso para los fabricantes de preparaciones farmacéuticas.

El Grupo de Estudio indicó que los datos obtenidos por medio de las fichas podrían muy bien servir de base para las futuras revisiones de la Farmacopea Internacional. Este procedimiento de revisión estaría particularmente indicado, ya que se fundaría en experiencias efectivas y recientes de los métodos propuestos.

## 5. CENTRO DE SUSTANCIAS QUIMICAS DE REFERENCIA

El Grupo tomó nota de que, en cumplimiento del acuerdo concertado entre la Apotekarsocieteten y la OMS, por recomendación del Comité de Expertos en Estandarización Biológica y bajo los auspicios del Comité de Expertos de la Farmacopea Internacional, se está organizando en el Apotekens Kontrollaboratorium de Estocolmo un Centro de Sustancias Químicas de Referencia, que comenzará a funcionar dentro de pocos meses y tendrá a su cargo la conservación, el ensayo y la distribución de un número limitado de sustancias químicas puras, que puedan servir de referencia a los laboratorios de inspección de los servicios nacionales y a las demás autoridades competentes.

La colección del centro constará inicialmente de las siguientes sustancias: acetato de vitamina A, digitoxina, maleato de ergometrina, estrona, progesterona, tubocurarina y melarseno. Algunas de esas sustancias han sido facilitadas por el Medical Research Council, de Londres, que venía conservándolas y distribuyéndolas con el carácter de Patrones Biológicos y Preparaciones Internacionales de Referencia, pero en vista de que pueden ya definirse por sus propiedades fisicoquímicas, se ha decidido incorporarlas a la colección de sustancias químicas auténticas. Las restantes las ha adquirido el Centro de diversos fabricantes, sea por sí solo, sea en colaboración con el Servicio de Patrones de Referencia de la Farmacopea de los Estados Unidos, de Nueva York.

Las mencionadas sustancias estarán a disposición de los laboratorios oficiales de inspección que las soliciten del Centro, a fin de preparar sustancias de referencia para los demás laboratorios de sus países. Como el Centro ha de funcionar algún tiempo con carácter experimental, no se piensa aumentar considerablemente su colección de sustancias hasta no disponer de datos suficientes sobre la utilidad del servicio, cuya actividad se limitará a los preparados que se emplean en las pruebas de laboratorio

para la inspección de medicamentos y para la investigación pura. La dificultad de determinar exactamente la composición de algunas sustancias aconseja, en efecto, no incluir en la colección sino aquellas que el Centro pueda manejar con toda garantía.

El Grupo expresó su satisfacción por los trabajos en curso, que serán, a su juicio, de gran utilidad para los fines de inspección de medicamentos, dadas las dificultades que a veces se encuentran para obtener sustancias de composición definida.

## 6. DEFINICIONES

El estudio de las reglamentaciones vigentes en distintos países en materia de preparaciones farmacéuticas resulta muy complicado por la variedad de los términos empleados para designar esas sustancias y por el distinto significado que se atribuye a un mismo término en diferentes países o en condiciones distintas. El Grupo encareció la dificultad de interpretar rectamente los reglamentos farmacéuticos de cualquier país y de traducir a otro idioma su terminología propia.

Otras diferencias se deben a que algunos de los términos empleados en las reglamentaciones farmacéuticas están definidos y otros no, de manera que, en caso de litigio, son los tribunales los que deciden, fundándose en los resultados de la prueba pericial, el significado que debe atribuírseles. Por añadidura, los adelantos científicos han modificado algunas nociones difundidas en esta materia.

Las definiciones adoptadas en varios países no son rigurosas, y en ciertas legislaciones el significado de un término, definido en una ley, puede ser modificado por un simple reglamento.

Los miembros del Grupo de Estudio expusieron los sistemas seguidos en sus respectivos países para la inspección de las preparaciones farmacéuticas y examinaron numerosas definiciones, llegando a la conclusión de que los términos « medicamento » y « preparación farmacéutica » suelen emplearse como sinónimos. A título de ejemplo, se citaron las siguientes definiciones que, por su amplitud, pueden aplicarse a cualquier tipo de preparaciones o especialidades farmacéuticas :

1) Se entiende por medicamento (o por preparación farmacéutica) cualquier sustancia o mezcla de sustancias fabricada, vendida, puesta a la venta o que se presenta como eficaz para los siguientes fines :

a) el diagnóstico, el tratamiento, la mitigación o la profilaxis de una enfermedad, de una anomalía física o de los síntomas de una u otra en el hombre o en los animales ;

b) el restablecimiento, la corrección o la modificación de las funciones orgánicas en el hombre o en los animales.

2) Se entiende por especialidad farmacéutica un medicamento simple o compuesto, listo para su administración y puesto en venta con una denominación especial o en una forma característica.

Las definiciones citadas son, a juicio del Grupo, más adecuadas que la que considera como medicamento cualquier sustancia incluida en una lista oficial. Aunque esta última definición no suele presentar dificultades de aplicación, tiene por lo menos un grave inconveniente: el permitir que los fabricantes eludan la fiscalización oficial dando a sus preparaciones una composición química ligeramente distinta de la de otras incluidas en la lista, o si se trata de un medicamento de origen vegetal, obteniéndolo a partir de una planta parecida a la que figura en la relación oficial.

## 7. INTRODUCCION EN EL MERCADO DE NUEVAS PREPARACIONES FARMACEUTICAS

### Condiciones indispensables

El Grupo convino en que la misión más importante de los servicios de inspección de las especialidades farmacéuticas es la de verificar la inocuidad de esas sustancias, teniendo en cuenta el uso a que se destinan.

Los reglamentos vigentes en esa materia difieren mucho de un país a otro. En algunos de ellos se fijan condiciones especiales para las nuevas preparaciones cuya inocuidad pueda ofrecer dudas a los especialistas. En la Ley de Productos Alimenticios, Medicamentos y Cosméticos, en vigor en los Estados Unidos, esas preparaciones se denominan « medicamentos nuevos » y no se pueden lanzar al mercado mientras la administración competente no haya verificado su inocuidad. Lo mismo ocurre en otros países, que han adoptado procedimientos análogos. En tales casos, el nuevo medicamento debe enviarse, en las condiciones fijadas al efecto, a los técnicos encargados de examinarlo para determinar si es o no es inocuo para el uso a que se le destina. El fabricante debe facilitar los siguientes datos: a) una reseña de *todas* las investigaciones llevadas a cabo para comprobar la inocuidad del producto; b) una relación completa de las sustancias que entran en la composición del medicamento; c) la composición de los ingredientes terapéuticamente activos; d) una descripción minuciosa de los métodos empleados para la fabricación, la manipulación y el empaquetado (si la persona que formula la solicitud no efectúa por

sí misma todas esas operaciones debe indicar el nombre de quienes las hagan); e) una descripción completa de los análisis y otros exámenes practicados para verificar la identidad, la concentración, la calidad y la pureza del medicamento, con indicación del número del lote y de otros números de comprobación y su significado; f) datos que justifiquen si procede o no señalar un plazo de validez del producto, y g) muestras del preparado con sus etiquetas y una declaración en la que se aclarará si el producto puede venderse o no sin prescripción facultativa.

Después de examinar los requisitos que se exigen en varios países, el Grupo llegó a la conclusión de que los siguientes elementos de juicio podrían ser útiles a las autoridades encargadas de velar por la salud y el bienestar de la población:

a) declaración de la composición cualitativa y cuantitativa, con arreglo a la nomenclatura comúnmente admitida;

b) exposición detallada de los métodos analíticos y de cuantas indicaciones puedan ser útiles acerca de las técnicas de preparación;

c) relación de las constantes fisicoquímicas si no son ya conocidas;

d) expresión de las indicaciones terapéuticas y de la posología;

e) modo de expedición recomendado (con o sin prescripción facultativa, etc.);

f) muestras en cantidad suficiente para el análisis;

g) información sobre las indicaciones que figuran en las etiquetas y sobre los medios de empaquetado y propaganda.

Si una especialidad contiene sustancias o combinaciones de sustancias cuyos efectos no sean generalmente conocidos, puede ser necesario disponer de otros datos, como, por ejemplo,

h) publicaciones o documentos que traten de la acción farmacológica y la toxicidad de la sustancia en cuestión, de sus propiedades químicas, su eficacia terapéutica y sus efectos secundarios.

En ciertos casos, los resultados clínicos obtenidos en unos países podrían ser aceptados en otros, en régimen de reciprocidad.

Las condiciones que se exijan para autorizar la introducción en el mercado de las preparaciones farmacéuticas pueden referirse en ciertos países a los siguientes extremos: composición química, propiedades biológicas, forma farmacéutica, estabilidad, indicaciones terapéuticas, posología, precauciones necesarias, toxicidad, ventajas terapéuticas, novedad, referencias bibliográficas, licencia, si se trata de especialidades importadas, muestras del preparado, detalles sobre las instalaciones de que dispone el fabricante, medios de propaganda y prospectos, muestras

de etiquetas, indicación de los lugares donde se vende el producto, datos analíticos, marca comercial, nombre del farmacéutico responsable, detalles sobre los ingredientes o materias primas utilizados y declaración de que el producto no se puede fabricar en el país, si se trata de un producto de fabricación extranjera.

El Grupo tomó nota de que en ningún país se exige información sobre todos los extremos que figuran en la relación anterior, algunos de los cuales se refieren a las disposiciones arancelarias y a la defensa de los intereses comerciales, más que a la salud pública. Importa, a juicio del Grupo, proseguir el estudio de la legislación vigente en los distintos países en materia de preparaciones farmacéuticas, y convocar más adelante otra reunión para estudiar el asunto y las posibilidades de simplificar y de unificar esas disposiciones, con objeto de reducir los obstáculos con que tropieza el comercio internacional, al mínimo compatible con una eficaz protección de la salud pública.

#### **Normas para el etiquetado**

El Grupo consideró conveniente que en las etiquetas de las preparaciones farmacéuticas se hagan constar ciertos datos de importancia, que en el caso de algunos tipos de medicamentos deberán completarse con indicaciones adicionales. En todos los casos deben constar en la etiqueta la denominación de la especialidad, su composición, el número del lote a que pertenece, el nombre y la dirección del fabricante y, cuando así proceda, la vía de administración. A veces será necesario consignar además indicaciones especiales acerca de la posología, las incompatibilidades fisiológicas, las condiciones de venta (con o sin prescripción facultativa), las normas especiales que deban observarse para el almacenaje, etc. Importa en extremo que la composición del medicamento se indique en términos de uso corriente o que hayan sido objeto de una definición oficial.

Sería conveniente que todos los países llegaran a un acuerdo sobre los datos que deben figurar en la etiqueta y sobre la manera de expresarlos (por ejemplo, en lo que respecta a las unidades de medida) con objeto de facilitar el comercio internacional y de proteger, en general, los intereses de los médicos, los farmacéuticos y los consumidores. Además del nombre comercial, se exige en muchos países que el fabricante consigne en la etiqueta, de manera bien visible, la denominación común del preparado. A este respecto, el Grupo tomó nota de la eficaz labor llevada a cabo por la OMS al proponer, para numerosos medicamentos nuevos, denominaciones comunes internacionales que contribuyen a evitar la confusión resultante de la multiplicidad de los nombres empleados para una misma preparación.

El Grupo tomó nota de que en algunos países no se puede despachar un medicamento a menos que lleve una etiqueta en la que consten de la manera más adecuada para la protección de los consumidores: 1) la manera en que debe emplearse, y 2) una advertencia adecuada para evitar su empleo *a)* por los niños, *b)* en los estados patológicos en que su uso esté contraindicado y *c)* en condiciones peligrosas desde el punto de vista de la posología o de la duración de su administración o su aplicación. Cuando en el caso de una preparación determinada no sean necesarios para la protección de la salud pública los requisitos del apartado 1), la autoridad encargada del examen de las nuevas preparaciones farmacéuticas dictará las disposiciones oportunas para eximir al fabricante de su cumplimiento.

El Grupo recomendó que todas las indicaciones que obligatoriamente hayan de constar en las etiquetas estén impresas en caracteres bien visibles y redactadas de manera que los consumidores puedan leerlas y entenderlas fácilmente. Se encareció el riesgo que las preparaciones farmacéuticas representan para los niños y después de oír el relato de algunos casos lamentables de envenenamiento, el Grupo se creyó en el deber de señalar a la atención general ese grave peligro, que podría evitarse si en las casas se manejaran y se guardaran cuidadosamente los medicamentos, poniéndolos siempre fuera del alcance de los niños.

*Fecha de fabricación.* La mención concreta de esa fecha en la etiqueta podría, en opinión del Grupo, prestarse a confusiones, toda vez que en algunos casos el comprador creería que el medicamento era demasiado « viejo », aun cuando, en realidad, se tratara de un producto muy estable y en perfectas condiciones.

*Número del lote.* Muchas preparaciones farmacéuticas, y en particular las de uso interno, deben llevar en la etiqueta el número del lote a que pertenecen, de manera que, en caso necesario, las autoridades competentes puedan seguir la pista de ese lote en cualquier fase de la fabricación o identificarlo en el mercado.

*Fecha de caducidad.* En algunos medicamentos conviene indicar esa fecha, que el fabricante fijará ateniéndose a los datos disponibles acerca de la estabilidad de la preparación en determinadas condiciones de almacenamiento, y que deberá ser aprobada por las autoridades encargadas de la inspección a la vista de los datos que la respaldan. El plazo de validez de los medicamentos debe modificarse siempre que así lo aconseje la experiencia.

Conviene tener muy presentes las circunstancias particulares que concurren en ciertas zonas, por ejemplo, las de clima tropical o aquellas otras en las que los transportes tienen que verificarse a largas distancias

y en condiciones desfavorables. Las altas temperaturas y la humedad elevada perjudican gravemente la estabilidad de los medicamentos, por lo que la fecha de caducidad de las preparaciones debe fijarse teniendo en cuenta las condiciones climáticas del mercado en que han de consumirse. También es conveniente que el fabricante indique a los presuntos compradores las condiciones óptimas de almacenamiento de la preparación, e incluso que renuncie a enviar el producto a los lugares donde las condiciones climáticas pongan en grave peligro su actividad, a no ser que se tomen precauciones especiales.

Los países que importan medicamentos deben procurar que el almacenamiento y el transporte de esos productos en su territorio se verifique en condiciones adecuadas. El Grupo de Estudio tomó nota de que algunos centros de suministros médicos y las farmacias de algunos hospitales de países tropicales disponen de excelentes instalaciones de almacenamiento y expresó la opinión de que, siempre que las condiciones climáticas lo exijan, los gobiernos deben dar a los servicios competentes toda clase de facilidades para asegurar el empleo más conveniente de las cámaras, los vagones y los aviones frigoríficos y demás medios de conservación.

#### **Principios para la clasificación de las preparaciones farmacéuticas, según que puedan o no despacharse sin prescripción facultativa**

Desde hace muchos años está prohibido en casi todos los países despachar sin recetas ciertos medicamentos, como los barbitúricos, la amido-pirina y otros preparados peligrosos. La aparición de las sulfamidas hace unos 20 años dio lugar a un problema nuevo, toda vez que esos medicamentos activos, que no podían considerarse tóxicos en la acepción habitual de este término, no debían, con todo, despacharse sin prescripción facultativa. Desde aquella fecha, esa restricción se ha hecho extensiva a muchos medicamentos nuevos, entre los que cabe contar, por ejemplo, ciertos antibióticos, los antihistamínicos, la cortisona y sus derivados, las anfetaminas y otros estimulantes. Esa circunstancia ha modificado la situación de tal manera que los antiguos sistemas de clasificación pueden resultar ya inadecuados. Conviene, pues, reunir datos sobre los sistemas vigentes en esa materia en distintos países y proseguir el estudio de la cuestión, a fin de establecer cierta uniformidad internacional en los principios de clasificación de los medicamentos y, más particularmente, en los que se siguen para decidir si una preparación puede o no despacharse sin receta.

#### **Información sobre los métodos analíticos, fisicoquímicos, microbiológicos, farmacológicos, etc.**

Importa conocer, siempre que sea posible, ciertas constantes físicas de los ingredientes que entran en la composición de los medicamentos

(punto de fusión, índice de refracción, poder rotatorio, solubilidad en varios medios, etc.). También deben comunicarse a las autoridades competentes datos sobre la manera de identificar y de valorar cada uno de esos ingredientes, por separado y en el producto acabado. La separación de los ingredientes plantea problemas difíciles, y los métodos de análisis aplicables al producto acabado pueden ser, en muchos casos, distintos de los que se emplean para la identificación de las mismas sustancias en su estado natural. La importancia de disponer de datos sobre los métodos de ensayo del producto acabado obedece a las dificultades con que muchas veces se tropieza para determinarlos. Esto no se refiere, naturalmente, más que a las preparaciones nuevas, toda vez que tratándose de medicamentos incluidos en las farmacopeas o especificados en otras obras de referencia, los técnicos están obligados en muchos países a utilizar los métodos prescritos al efecto. La situación es distinta en el caso de las especialidades farmacéuticas, cada una de las cuales plantea al analista un problema nuevo y de difícil solución, sobre todo, por la presencia de varios ingredientes activos y de un excipiente. La técnica seguida para una especialidad rara vez puede aplicarse a otra sin modificación. Puede suceder que el método propuesto por el fabricante no esté todavía bastante perfeccionado, y en tal caso debe establecerse una colaboración entre el fabricante y el laboratorio de inspección. Ello no obstante, el Grupo opina que la decisión final corresponde a ese laboratorio, que debe adoptar el método que considere más conveniente.

Para todos esos problemas, deben tenerse en cuenta los resultados de los trabajos llevados a cabo por la Federación Farmacéutica Internacional y, en particular, las deliberaciones de los directores de los laboratorios de inspección, que se reúnen anualmente. Es muy conveniente establecer una colaboración eficaz entre todos los interesados en el asunto.

### **Evaluación**

Uno de los problemas más difíciles que plantea el examen de las preparaciones farmacéuticas nuevas es la evaluación de los informes farmacológicos y clínicos, que en los primeros tiempos del empleo de un medicamento nuevo, suelen ser favorables, ya que siempre transcurre algún tiempo antes de que se observen los efectos secundarios. Podrían citarse casos de medicamentos que durante uno o dos años han sido objeto de informes favorables hasta que se comprobaba la aparición de efectos secundarios graves. Convendría, en extremo, a juicio del Grupo, que la Organización examinara la posibilidad de estudiar más a fondo esa cuestión.

Antes de autorizar la venta de un medicamento nuevo, hay que realizar ensayos clínicos para verificar su inocuidad, empleando un producto de composición idéntica y de la misma forma farmacéutica que el que

va a fabricarse y a ponerse a la venta. La preparación que el fabricante lance al mercado debe tener, por tanto, la misma composición y las mismas propiedades que la muestra sometida a los ensayos clínicos.

### **Aceptación de las preparaciones farmacéuticas en distintos países**

Sería de desear que las especialidades farmacéuticas de fabricación extranjera estuviesen sometidas a las mismas especificaciones que las de fabricación nacional. Todos los países deberían abordar ese problema con un criterio objetivo y admitir sin formalidades excesivas los medicamentos cuya venta haya sido autorizada en otro país, siempre que los métodos de examen empleados en el país exportador sean satisfactorios.

En los países donde la mayoría de los medicamentos son de fabricación extranjera, puede ocurrir que los servicios encargados del examen de las preparaciones farmacéuticas no dispongan todavía del personal y del equipo necesarios.

Si el país importador ha establecido o adoptado sus propias especificaciones, es natural que exija que los medicamentos importados respondan a dichas especificaciones. En otro caso, los preparados deben ajustarse a las especificaciones del país exportador o a cualesquiera otras que se exijan. Conviene observar a ese respecto que un gobierno puede dar obligatoriedad en su territorio a las especificaciones que mejor convengan a sus necesidades.

Si el país importador no dispone todavía de laboratorios de ensayo adecuados para verificar la calidad de un producto, podría encargar a un laboratorio extranjero de examinar las preparaciones importadas. Quizá resultara útil que varios países establecieran con ese objeto un laboratorio común, cuyos dictámenes tendrían carácter oficial.

El problema es distinto cuando se trata de especialidades que no están descritas en las recopilaciones oficiales. ¿Cómo cabe apreciar en ese caso la calidad de un preparado? Si el país exportador es el que lo ha lanzado al mercado, será posible evaluar hasta cierto punto la calidad del producto, conociendo el grado de eficacia de los servicios de inspección de ese país. A título de solución provisional cabría exigir del importador la presentación de un certificado de análisis del país de procedencia de la mercancía, expediente que, si en ocasiones puede tener alguna utilidad, no resuelve enteramente el problema, ya que en algunos países que exportan grandes cantidades de medicamentos, los inspectores no están autorizados para extender esos certificados, que, por otra parte, quizá no se considerarán aceptables en algunos países importadores.

Los citados problemas revisten, en opinión del Grupo, gran dificultad y exigen un estudio más detenido. No hay que excluir la posibilidad de que algunos países concluyan acuerdos de reciprocidad para aceptar los certificados en cuestión.

## 8. ORGANIZACION DE UN SERVICIO NACIONAL DE INSPECCION DE MEDICAMENTOS

### Administración

En la mayoría de los países, el servicio encargado de velar por el cumplimiento de las especificaciones de los preparados farmacéuticos es un servicio gubernamental, pero en algunos casos el gobierno delega en parte esas atribuciones en determinadas corporaciones profesionales constituidas o reconocidas por la ley, como, por ejemplo, las asociaciones farmacéuticas nacionales.

La dirección del servicio puede encomendarse exclusivamente a un organismo central, o en los países de régimen federal confiarse en gran parte en las autoridades de los estados, las provincias, las repúblicas u otras unidades administrativas que compongan la federación. La elección del método dependerá de las exigencias de orden constitucional, de las costumbres o de ciertas consideraciones prácticas.

Formarán parte del personal administrativo los funcionarios superiores encargados de las actividades de esa índole, los asesores jurídicos y los miembros de los consejos y comités consultivos que sean necesarios para secundar eficazmente al director y al personal de oficina.

La amplitud del servicio y su grado de centralización dependerán, entre otros muchos factores, de la importancia numérica de la población, de la extensión territorial del país, y de diversas consideraciones geográficas.

Los servicios gubernamentales pueden llevar a cabo todos los ensayos y demás trabajos en laboratorios oficiales, o confiar la práctica de los análisis u otras funciones a centros universitarios o a institutos científicos habilitados al efecto. En este último caso conviene que el Director del servicio asuma enteramente la responsabilidad de la labor del centro habilitado, con objeto de utilizar de la mejor manera posible los medios de que éste disponga. En cualquier organización de ese género, importa delimitar claramente las funciones y atribuciones y definir de manera inequívoca los conductos reglamentarios para la transmisión de órdenes y de comunicaciones.

Debe existir una coordinación central para que todas las secciones del servicio colaboren en el cumplimiento del fin perseguido con el mínimo gasto, de esfuerzos y de dinero. Los inspectores, por ejemplo, no deben recoger muestras para análisis sin motivo justificado.

Los gastos de personal, de equipo y de otras atenciones pueden reducirse instalando los servicios de administración y los de laboratorio en un mismo edificio, expediente que puede resultar particularmente útil en los países que no tengan demasiada extensión territorial. En los demás, suele ser necesario establecer laboratorios regionales en los grandes centros urbanos, para ahorrar tiempo y dificultades.

Conviene en muchos casos, antes de adoptar decisiones administrativas, consultar con las autoridades no gubernamentales, para evitar posibles críticas dirigidas contra la administración del servicio e incluso contra el funcionamiento de los laboratorios, y para recabar opiniones autorizadas sobre los problemas planteados. Cabe agrupar a esos asesores en comisiones especiales, formadas, por ejemplo, de profesores de farmacia, de farmacología y de medicina, y de representantes del personal científico y técnico de las empresas de fabricación de productos químicos y farmacéuticos.

### **Servicios de inspección**

Los inspectores del servicio que tenga a su cargo el examen de las preparaciones farmacéuticas deben estar en posesión de los conocimientos teóricos y prácticos que exija el buen desempeño de su cometido. Como el ejercicio de sus funciones les obligará a estar en contacto ininterrumpido con la industria y con los farmacéuticos, deberían poseer, además de una sólida preparación científica, un conocimiento a fondo de los procedimientos de fabricación, de la verificación de los partes de fabricación y de las técnicas de laboratorio aplicables al examen de las materias primas y de los productos elaborados.

Además de recoger datos para los servicios oficiales, incumbe a los inspectores informar sobre su actividad a todos los interesados y conviene, pues, que estén en condiciones de evacuar toda clase de consultas sobre las especificaciones en vigor, los métodos de ensayo y de obtención de muestras, y los procedimientos de inspección más adecuados; importa, por último, que sean capaces de infundir confianza y respeto. En algunos países existen manuales de instrucciones para uso de los inspectores.

### **Obtención de las muestras para el análisis**

La confianza que puede tenerse en los resultados del análisis de un lote depende del tipo de muestra elegida y de la fidelidad con que ésta represente

la totalidad del lote. La obtención de muestras plantea complicados problemas, que varían de un producto a otro y en los que intervienen la homogeneidad y otros factores. Al determinar los métodos de obtención de muestras, deben seguirse los principios de la estadística moderna y, en particular, el análisis de secuencias.

### **Servicios científicos**

Hasta hace poco, las especificaciones para medicamentos se fundaban principalmente en la determinación de las propiedades físicas y químicas, como el punto de fusión y el poder rotatorio específico y en diversas reacciones cualitativas. A medida que el arsenal terapéutico fue enriqueciéndose con sustancias de composición química muy parecida, quedó, sin embargo, de manifiesto que esas determinaciones no ofrecían las necesarias garantías, sobre todo cuando se trataba de compuestos obtenidos a partir de productos naturales. En los últimos años se han ideado nuevos métodos para la identificación de las sustancias químicas y para la determinación de su pureza. Las técnicas de difracción de los rayos X, la determinación de las constantes cristalográficas y los espectros de absorción de rayos infrarrojos han dado excelentes resultados en la identificación de numerosas sustancias; la absorción y la separación cromatográfica, las resinas cambiadoras de iones y la extracción en contracorriente se han utilizado con éxito para distinguir muchos compuestos de propiedades análogas, y la cromatografía sobre papel ha servido para separar e identificar los componentes de las mezclas, para descubrir impurezas e incluso, en algunos casos, para practicar análisis cuantitativos. La espectroscopia de absorción de rayos ultravioleta e infrarrojos y las valoraciones en medio no acuoso han resultado, a su vez, particularmente útiles para la valoración final de las sustancias previamente purificadas por las técnicas que acaban de citarse.

### **Material necesario para un laboratorio de inspección farmacéutica (sección de Química y Fisicoquímica)**

Conviene distinguir a este respecto entre el material (vasos, buretas, pipetas, tubos de ensayo, matraces, mecheros, etc.), que necesitan, a título individual, los distintos operarios, y el equipo más costoso y más complicado de uso común, cuya importancia dependerá de las dimensiones del laboratorio, pero que, a ser posible, debe existir hasta en los laboratorios más pequeños que sólo emplean un número reducido de analistas. La lista siguiente puede servir de orientación para una evaluación preliminar de las necesidades de un laboratorio que inicia su funcionamiento.

1) *Material necesario para un laboratorio que disponga como máximo de 4 ó 5 químicos.*

1 balanza analítica de precisión  
1 balanza de precisión  
1 balanza de torsión  
1 balanza ordinaria  
1 electrofotocolorímetro  
1 aparato medidor de pH  
1 juego de bombas de Parr  
4 ó 5 buretas  
1 baño maría con varios orificios  
4 baños maría circulares para matraces  
1 estufa eléctrica o de gas  
4 hornillos eléctricos regulables  
1 pequeño horno de calcinación de gas y, a ser posible, eléctrico, con par termoeléctrico y milivoltímetro  
matraces y pipetas de modelo corriente  
matraces de Kjeldahl  
1 juego de termómetros  
aparatos de extracción  
1 aparato de destilación en corriente de vapor  
agitadores mecánicos y magnéticos  
1 batidor para la obtención de mezclas  
1 centrifugador  
1 crisol de platino  
1 cápsula de evaporación de platino  
10 mecheros de Bunsen ordinarios  
5 mecheros pequeños  
2 mecheros de Meker  
soportes, pinzas, nueces, etc.

2) *Material necesario para un laboratorio que disponga como máximo de 10 químicos (además del indicado en la lista anterior)*

1 aparato de valoración potenciométrica con electrodo de platino y de plata para oxidimetría y argentometría, respectivamente  
1 aparato de Fischer para la determinación del agua  
1 banco de Kofler; 1 aparato para la determinación del punto de fusión (método del tubo capilar)  
1 horno de mufla, con par termoeléctrico  
1 baño maría con termostato (sensibilidad 0,1°C)  
1 aparato para la disgregación de tabletas

3) *Material de uso general en todos los laboratorios*

1 espectrofotómetro (luz ultravioleta y visible)  
1 espectrógrafo para espectros de emisión de los metales con dispositivo micro-métrico para la localización de las rayas  
1 polarímetro de precisión  
1 viscosímetro  
1 refractómetro  
1 fotómetro de llama  
1 polarógrafo

1 bomba de vacío  
equipo de cromatografía (aparato de columna de papel y electrocromatográfico)  
1 pequeña instalación de soplado de vidrio  
1 pequeño taller

*A ser posible :*

un espectrofotómetro de rayos infrarrojos  
aparato para cromatografía en fase vapor  
aparato para determinaciones de difracción de rayos X

4) *El equipo individual* es muy variable, pero la siguiente lista da una idea de las necesidades elementales :

Material de vidrio ordinario, vasos, matraces de Erlenmeyer, matraces de fondo redondo, tubos de ensayo, pipetas, buretas, matraces pequeños, cápsulas de porcelana, cuarzo y níquel, crisoles de calcinación, embudos, tenazas para crisoles, etc.

### **Personal del laboratorio de inspección farmacéutica (sección de Química y Físicoquímica)**

El jefe de la sección de Química y Físicoquímica del laboratorio debe poseer sólidos conocimientos de química orgánica e inorgánica. Por su condición de químico o de farmacéutico deberá dominar las diversas ramas de la química analítica y tener conocimientos suficientes de los métodos fisicoquímicos de uso corriente (polarimetría, potenciometría y espectrofotometría, etc.). A su formación especial en química farmacéutica, debe unir, además, una buena preparación en farmacología y en fisiología.

Los analistas deben tener una formación teórica adecuada y experiencia suficiente en el análisis de las preparaciones descritas en las farmacopeas y en otras recopilaciones oficiales (es decir, de los medicamentos para los que se han establecido métodos de valoración). En algunos casos, necesitarán varios meses de práctica en el laboratorio de inspección farmacéutica antes de que su rendimiento sea normal y los resultados de sus análisis, aceptables. Pasado ese periodo de adiestramiento, se les confiará el análisis de ciertas preparaciones y seguidamente se les enseñará, bajo la dirección del jefe del servicio, a buscar métodos apropiados para la separación de los componentes y a elegir los procedimientos de valoración más adecuados. Al cabo de varios meses de este adiestramiento metódico, un analista debe estar en condiciones de resolver por sí solo los problemas que plantea el análisis de las mezclas más complicadas de medicamentos en sus diversas formas farmacéuticas.

Los funcionarios administrativos encargados de la organización de los laboratorios de análisis deben tener presentes las dificultades que puede encontrar el analista y hacerse cargo de que en muchos casos es imposible

obtener resultados inmediatos. Antes de analizar una especialidad, es preciso, muchas veces, idear un método nuevo, y el apremio en esos casos suele dar resultados contraproducentes. Al elegir a los analistas se tendrá en cuenta, además de sus conocimientos básicos, su habilidad para manejar los aparatos.

Las consideraciones que anteceden se aplican a los químicos y a los farmacéuticos titulados, pero también pueden emplearse técnicos de laboratorio para realizar, bajo la dirección inmediata de los especialistas, ciertas operaciones de destilación, extracción, valoración en serie, etc., sin confiarles en ningún caso la elaboración de técnicas nuevas, ya que carecen de la base científica necesaria. La colaboración de esos técnicos permitirá a los químicos dedicar una parte mayor de su tiempo a esos trabajos y emprender algunas investigaciones, procedimiento que, a juicio del Grupo, será excelente para despertar su interés por las actividades que tienen encomendadas y para obtener resultados satisfactorios.

Hay que indicar, por último, que todo el personal debe recibir una retribución adecuada y por lo menos igual a la que ofrecen las industrias químicas y farmacéuticas, ya que en otro caso los especialistas más competentes preferirán trabajar para esas industrias.

### **Becas**

Aunque en muchos países los laboratorios de inspección de alimentos y medicamentos funcionan bajo una misma dirección, conviene tener presente la dificultad de que un becario adquiera en un corto espacio de tiempo el adiestramiento necesario en los métodos de laboratorio que se emplean para la inspección de medicamentos y en las técnicas de examen de los alimentos. En general, los becarios deberán optar por una u otra de esas especialidades, según sus conocimientos, su experiencia y la función que principalmente vayan a desempeñar. Casos especiales son, por ejemplo, el de la persona llamada a dirigir el primer laboratorio de inspección establecido en un país, que deberá forzosamente ocuparse de ambas especialidades y deberá, en consecuencia, estudiar las técnicas más importantes de cada una, o el del funcionario que no va a tener a su cargo más que la dirección administrativa de ambas actividades en un servicio donde la labor técnica propiamente dicha está confiada a personal idóneo.

Los becarios que vayan a manejar ulteriormente las técnicas de laboratorio deben participar en el trabajo habitual del instituto en donde hacen su aprendizaje y deben permanecer en él varios meses. Cuando les interesen sobre todo los problemas administrativos y de organización, su estancia en el centro puede reducirse, en cambio, a unos cuantos días o

a pocas semanas. Lo mismo ocurre con el personal ya preparado que sólo desea, por ejemplo, ponerse al corriente de las diferencias que existen entre algunas técnicas, o cambiar impresiones sobre esa cuestión, o adquirir una técnica especial para completar las que ya domina. Como es natural, los becarios deben poseer conocimientos suficientes del idioma del país que visiten.

### **Inspección de las preparaciones farmacéuticas en el curso de su fabricación**

Es natural que, dado el gran número de preparaciones farmacéuticas puestas a la venta en la mayoría de los países, el personal técnico de un laboratorio oficial de inspección se vea en la imposibilidad de examinarlas todas en un espacio de tiempo razonable, por ejemplo, de un año o más. No hay ningún motivo para suponer que algún día se llegue a disponer, ni siquiera en los países más adelantados, de personal suficiente para analizar uno a uno los lotes de todas las preparaciones que se ponen a la venta. Se ha calculado, por ejemplo, que el número de medicamentos puestos a la venta en el Canadá es de 26 000 aproximadamente, de manera que, aun suponiendo que sólo se fabricaran al año dos lotes de cada producto, sería necesario practicar 52 000 análisis, algunos de ellos muy complicados. Es evidente, pues, que los laboratorios oficiales no pueden llevar a cabo una inspección completa. El Grupo opina que en esas condiciones conviene completar el trabajo de los laboratorios, averiguando si todos los fabricantes de productos farmacéuticos disponen de los medios necesarios para someter a los ensayos adecuados todos los lotes de todas las preparaciones que ponen a la venta, con objeto de que, tanto el público como las clases médica y farmacéutica, puedan tener confianza en la inocuidad y en la eficacia de esos productos.

Una de las funciones más importantes de las autoridades encargadas del examen de las preparaciones farmacéuticas es, pues, la de organizar la inspección de los establecimientos donde éstas se fabrican, y asegurarse de que todos ellos aplican sistemas adecuados de inspección, lo mismo en lo que respecta a las materias primas que a los productos intermedios y a las formas farmacéuticas definitivas. No hay que descuidar la inspección del etiquetado, que puede considerarse tan importante como los análisis de laboratorio.

Aunque pueden seguirse distintos métodos para establecer los contactos con los fabricantes de productos farmacéuticos, se recomienda empezar realizando una encuesta entre los establecimientos del ramo que haya en el país, con objeto de determinar la amplitud del problema. A la vista de los resultados, se tratará de persuadir a los fabricantes que todavía no dispongan de sistemas de inspección adecuados de la conveniencia

de instalarlos a la mayor brevedad posible. Para llevar a feliz término esa labor educativa puede ser necesario asesorar detalladamente al fabricante acerca de los requisitos que debe reunir un buen programa de inspección. Los inspectores oficiales girarán seguidamente nuevas visitas a los establecimientos, con objeto de comprobar hasta qué punto se han seguido esas recomendaciones, y adoptarán las disposiciones necesarias para conseguir los resultados apetecidos.

### Anexo

#### LISTA DE LOS DOCUMENTOS DISTRIBUIDOS

- Dalrymple-Champneys, W. (1952) The control of new remedies. *Brit. med. J.*, **2**, 385
- Domange, L. (1955) Considérations sur le contrôle des médicaments. *Ann. pharm. franç.*, **13**, 130
- Hazard, R. (1948) La réglementation de la spécialité pharmaceutique en France. *Galenica*, **11**, 173
- Hazard, R. (1948) Le contrôle de la spécialité pharmaceutique en France. Méthodes et résultats. *Galenica*, **11**, 233
- Taylor, F. O. (1956) Quality control in pharmaceutical manufacturing. *Drug Stand.*, **24**, 145
- Welch, H. & Martí-Ibáñez, F. (1956) *The impact of the food and drug administration on our society*, New York, N.Y.

#### Documentos de trabajo inéditos \*

- Braun, M. Emploi des spécifications pour les préparations pharmaceutiques en Allemagne (Pharm S. 97)
- Canbäck, T. Rapport sur le contrôle des produits chimiques et pharmaceutiques en Suède (WHO/Pharm/147)
- Canbäck, T. Contrôle des préparations pharmaceutiques (WHO/Pharm/208)
- Comissão de Padronização Farmacéutica, São Paulo. Acceptions du terme « drogue » (WHO/Pharm/294)
- Degand, L. Note préliminaire sur le problème du contrôle des médicaments (WHO/Pharm/246)
- Domange, L. Le personnel d'un laboratoire d'essais de médicaments (WHO/Pharm/312)
- Fahmy, I. R. Etiquetage des médicaments et des préparations pharmaceutiques (WHO/Pharm/298)

\* Existen también en inglés, a excepción del primero de la lista (Braun, M.).

- Fahmy, I. R. Contrôle des préparations pharmaceutiques sur le plan national (WHO/Pharm/319)
- Farine, M. J. Projet d'une nouvelle réglementation du contrôle des spécialités pharmaceutiques en Suisse (WHO/Pharm/285)
- Galline, P. A. Le contrôle des spécialités dans les pays scandinaves (MH/CT/43.55)
- Grosfeld-Nir, I. Contrôle des préparations pharmaceutiques (WHO/Pharm/209)
- Hampshire, C. H. & Davis, H. Contrôle des préparations pharmaceutiques (WHO/Pharm/210)
- Kariyone, T. L'administration pharmaceutique au Japon (WHO/Pharm/318)
- Ko In Suk. Contrôle des préparations pharmaceutiques en Corée (WHO/Pharm/310)
- Kusević, V. Contrôle des préparations pharmaceutiques (WHO/Pharm/295)
- Larrick, G. P. Contrôle des préparations pharmaceutiques (WHO/Pharm/291)
- Matsumoto, Y. Réglementation des préparations pharmaceutiques (WHO/Pharm/303)
- Melnitchenko, A. & Senov, P. L. L'emploi des méthodes d'analyse chimique sur le plan de la pharmacie pratique en URSS (WHO/Pharm/306)
- Morrell, C. A. Les conditions du contrôle national des médicaments (WHO/Pharm/223)
- Morrell, C. A. Emploi de spécifications pour les préparations pharmaceutiques (MH/Pharm/4.56)
- Nelemans, F. A. Rapports cliniques sur de nouvelles préparations pharmaceutiques (WHO/Pharm/316)
- Organización Mundial de la Salud. Contrôle des préparations pharmaceutiques (WHO/Pharm/279)
- Organización Mundial de la Salud. Définitions des termes utilisés en législation pharmaceutique (WHO/Pharm/314)
- Os, D. van. Contrôle des préparations pharmaceutiques (WHO/Pharm/241)
- Peckolt, O. de Lazzarini. Considérations sur le contrôle des préparations pharmaceutiques au Brésil (WHO/Pharm/304)
- Volckringer, J. De l'unification de l'étiquetage et de la délivrance des médicaments contenant des substances vénéneuses (WHO/Pharm/302)
-

## Publicaciones de la Organización Mundial de la Salud

---

Se halla a disposición del público el catálogo de las obras publicadas por la OMS desde 1947 hasta fines de marzo de 1956, con indicación de precios y lenguas en que están escritas. Contiene asimismo detalles sobre las diferentes formas de suscripción a todas las publicaciones de la Organización.

Se remitirá un ejemplar gratuito (en francés o en inglés) a quien lo solicite. La petición (indicando nombre, profesión y dirección) deberá cursarse a :

Organización Mundial de la Salud  
División de los Servicios de Edición y Documentación  
Servicio de Distribución y Ventas  
Palais des Nations  
GINEBRA, Suiza