

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 249

INSPECCION DE LA CALIDAD DE LAS PREPARACIONES FARMACEUTICAS

Informe de una Reunión Técnica Europea

Varsovia, 29 de mayo - 2 de junio de 1961

	Página
Introducción	3
1. Examen de la situación general en materia de inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas en diferentes países europeos	4
2. Responsabilidad de los fabricantes de preparaciones farmacéuticas	8
3. Determinación de la inocuidad de las preparaciones farmacéuticas nuevas antes de ponerlas a la venta	11
4. Métodos de examen y de análisis de las preparaciones farmacéuticas	14
5. Necesidad del trabajo en colaboración	19
6. Inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas en el momento del despacho al público o de la entrega a los hospitales	21
7. Rotulación de las preparaciones farmacéuticas	23
8. Inspección de las instalaciones para la fabricación de preparaciones farmacéuticas	26
9. Organización de servicios oficiales de inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas	28
10. Clasificación de las preparaciones farmacéuticas según las restricciones impuestas a su venta	32
11. Formación de personal	35
Anexo 1. Proyecto de clasificación farmacológica de las preparaciones farmacéuticas como base para fijar las restricciones de venta	37
Anexo 2. Lista de participantes	38

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1962

PRINTED IN FRANCE

INSPECCION DE LA CALIDAD DE LAS PREPARACIONES FARMACEUTICAS

Informe de una Reunión Técnica Europea

INTRODUCCION

La Reunión Técnica Europea sobre Inspección de la Calidad de las Preparaciones Farmacéuticas se abrió en Varsovia el 29 de mayo de 1961. El Dr. F. Widy Wirski, Ministro de Sanidad Adjunto de Polonia, dió la bienvenida a los participantes, y el Dr. Bukowski, Director del Departamento de Productos Farmacéuticos del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social de Polonia, pronunció una alocución. En nombre del Director de la Oficina Regional de la OMS para Europa, el Dr. J. D. Cottrell, Director Adjunto, hizo una breve exposición de las actividades de la OMS y del propósito de la reunión.

Ese propósito no era otro que examinar la aplicación, en las condiciones existentes en los diferentes países de la Región de Europa, de los principios aplicables en la inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas, que fueron formulados por el Grupo de Estudio sobre el Uso de las Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas que se reunió en la Sede de la OMS en diciembre de 1956.¹ Las atribuciones de la reunión eran : examinar brevemente la situación general en lo relacionado con la inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas en los países europeos; estudiar y definir la distribución de responsabilidades en la inspección de la calidad; formular los requisitos aplicables a la inspección de la calidad; y estudiar la organización de los servicios encargados de la inspección de la calidad y la formación del personal necesario.

Se eligió Presidente Honorario al Dr. S. Bukowski, Presidente al Dr. H. Davis, Vicepresidentes al Profesor W. Rusiecki y al Profesor L. Domange, y Relator al Sr A. Declerck.

¹ *Org. mund. Salud: Ser. Inform. técn., 1957, 138.*

1. EXAMEN DE LA SITUACION GENERAL EN MATERIA DE INSPECCION DE LA CALIDAD DE LAS PREPARACIONES FARMACEUTICAS EN DIFERENTES PAISES EUROPEOS

Son bastante más de cien las preparaciones farmacéuticas nuevas que se lanzan al mercado cada año. Hasta hace poco, esas sustancias tenían una vida comercial media de dos a cinco años, pero los recursos financieros y los considerables esfuerzos dedicados a la investigación, así como la reñida competencia que existe entre las diversas empresas y laboratorios farmacéuticos tienden a reducir ese periodo. La mayoría de las sustancias nuevas empleadas en la composición de las preparaciones farmacéuticas en todo el mundo provienen de un pequeño número de países. Si la OMS pudiese coordinar las informaciones facilitadas por esos países sobre inspección de la calidad y sobre el empleo de nuevas sustancias sería posible formular métodos y especificaciones generales directamente utilizables en la inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas.

El número de preparaciones y de especialidades farmacéuticas a la disposición de los médicos y del público en general varía mucho de un país a otro, en función de varios factores : los recursos disponibles, las distintas restricciones impuestas por las autoridades, la escasez de divisas, etc. Así, en Bélgica y en Suiza hay más de 15.000 especialidades diferentes en el mercado, mientras que en Dinamarca y Polonia esa cifra es bastante inferior a 2.000.

1.1 Definición de « preparación farmacéutica »

Los participantes han recomendado que se utilice de una manera general la expresión « preparación farmacéutica » con objeto de facilitar la traducción y la interpretación y de evitar confusiones con las drogas toxicomanígenas sometidas a la fiscalización de las Naciones Unidas. El Grupo de Estudio de la OMS sobre el Uso de las Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas ¹ ha dado las siguientes definiciones :

« 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;

¹ *Org. mund. Salud : Ser. Inform. técn.*, 1957, **138**, 15-16.

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 ».

La citada definición de preparación farmacéutica es, a juicio del Grupo, más adecuada que la que considera como medicamento cualquier sustancia incluida en una lista oficial.

1.2 Problemas que plantea la inspección de preparaciones farmacéuticas nuevas

Las autoridades nacionales responsables de la introducción y de la inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas necesitan disponer de especificaciones adecuadas para la ejecución de esas tareas. Hace algunos decenios, la formulación de especificaciones era todavía un problema fácil de resolver pues, en la mayoría de los países, las farmacopeas y otros manuales análogos contenían normas oficiales para la mayor parte de las preparaciones en venta, y eran relativamente pocas las adiciones que se hacían de un año a otro. Teniendo en cuenta que los métodos analíticos tradicionales, que exigían un equipo relativamente sencillo, eran oficialmente aceptados, los farmacéuticos de la mayoría de los países europeos, eran capaces de analizar casi todas las preparaciones existentes en el comercio y, por supuesto, de preparar ellos mismos muchos de los medicamentos incluidos en los farmacopeas. Las especialidades eran aún muy pocas y las que existían rara vez se exportaban. Había, además, tiempo suficiente para incluir en las farmacopeas nacionales las especificaciones adoptadas.

En un principio, no se tuvo la intención de restringir el contenido de las farmacopeas nacionales ni de darles un carácter selectivo. El propósito de las definiciones y especificaciones que aquéllas contenían era permitir la inspección de la calidad de las sustancias y de las preparaciones farmacéuticas existentes en el mercado. Según se desprende de una encuesta practicada por la OMS entre varias comisiones de farmacopea, con el transcurso del tiempo fué tomando cuerpo en algunos países la idea de que los medicamentos incluidos en la farmacopea eran preferibles a los que no figuraban en ella. El rasgo dominante en la situación actual es la aparición de gran número de sustancias nuevas, así como de preparaciones y especialidades que contienen varios ingredientes activos, cuya calidad es sumamente difícil de analizar, y exigen en muchos casos el empleo de métodos y aparatos nuevos incluso antes de que éstos se hayan descrito en los manuales oficiales. Además, en las preparaciones que sólo contienen

una sustancia activa, la adición de ingredientes inertes, colorantes, estabilizadores, etc, hace muchas veces su análisis extremadamente difícil.

Es evidente, por lo tanto, que las especificaciones, las monografías y los anexos a las farmacopeas nacionales y otros manuales oficiales no son suficientes para ejercer una inspección completa de la calidad de las preparaciones farmacéuticas existentes en el mercado de un determinado país. En cuanto a las sustancias y especialidades nuevas ofrecidas a los médicos o expandidas en las farmacias, el servicio oficial de inspección se ve obligado a pedir en primer lugar a los fabricantes las especificaciones y los métodos de análisis. Además, en muchos países el farmacéutico muy rara vez inspecciona las especialidades que expende, y encontraría grandes dificultades técnicas para hacerlo.

Como quiera que algunas preparaciones farmacéuticas se utilizan únicamente durante poco tiempo, es muchas veces imposible preparar las especificaciones con la rapidez necesaria para que aparezcan en la siguiente edición de la farmacopea nacional o del manual que haga sus veces. Sería, por lo tanto, conveniente que los fabricantes, las comisiones de farmacopea y otras autoridades encargadas de la inspección de la calidad de los productos farmacéuticos facilitasen las especificaciones necesarias a un organismo coordinador, como la OMS, que las transmitiría a las autoridades nacionales o a las organizaciones profesionales encargadas de inspeccionar la calidad de esas preparaciones a medida que se van empleando con fines terapéuticos en los diferentes países. El Grupo de Estudio de la OMS sobre Uso de las Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas, antes mencionado, propuso que las especificaciones recibidas por el organismo coordinador, recogidas en « fichas informativas », se distribuyesen a varios laboratorios que las someterían a ensayos, cuyos resultados se discutirían por correspondencia y en reuniones técnicas con objeto de mejorar y facilitar la inspección de la calidad.¹

1.3 Colaboración internacional y de la industria en la inspección de la calidad

Un programa de esa índole solo será eficaz si cuenta con el apoyo de los servicios nacionales de inspección de la calidad y con la colaboración de todos los fabricantes, requisito indispensable dado que éstos son los primeros en lanzar al mercado las nuevas sustancias o preparaciones farmacéuticas. La Federación Internacional Farmacéutica realiza a ese respecto una labor muy eficaz pues organiza reuniones anuales de expertos de varios países sobre inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas.

Por mucho que se haga para organizar la inspección satisfactoria de

¹ *Org. mund. Salud: Ser. inform. técn.*, 1957, 138, 13.

la calidad en los laboratorios oficiales y en las farmacias, no es posible someter todos los lotes de medicamentos a dicha inspección, excepción hecha de algunos antibióticos en ciertos países y de preparaciones como la insulina. Por consiguiente, los propios fabricantes deben practicar pruebas adecuadas de inspección de la calidad en todos los lotes destinados a la venta al público o a los hospitales, así como en las muestras enviadas a los médicos. Los medios de garantizar la inspección en el curso de la fabricación varían de un país a otro. Se ha sugerido en la reunión que la legislación vigente permitiría aplicar algunos principios generales con objeto de introducir un cierto grado de uniformidad entre los países en lo que se refiere a la rotulación, al empleo de denominaciones comunes internacionales y a la clasificación de preparaciones farmacéuticas. La resolución adoptada por la 17ª Asamblea General de la Federación Internacional Farmacéutica, celebrada en Bruselas en 1958, tiene interés a ese respecto:

« Considerando que existen entre los distintos países grandes divergencias en las disposiciones que regulan el empleo de tóxicos con fines terapéuticos, lo cual es a menudo una fuente de grandes complicaciones en el despacho de medicamentos al público;

Considerando que la Organización Mundial de la Salud ha emprendido ya la preparación y el establecimiento de especificaciones útiles, como las de la Farmacopea Internacional, con objeto de facilitar, en el plano internacional, el examen, el análisis y el despacho de medicamentos;

1. La Federación Internacional Farmacéutica expresa el deseo de que la OMS, atendiendo la sugerencia de un grupo de estudio convocado por la Organización para examinar el uso de las especificaciones para preparaciones farmacéuticas, emprenda un estudio con objeto de introducir cierta uniformidad en los principios de clasificación de las sustancias tóxicas utilizadas con fines terapéuticos en los diferentes países.

Sería conveniente en particular, estudiar la posibilidad de establecer una lista de sustancias tóxicas utilizadas en terapéutica, sobre cuya rotulación y despacho al público pudieran formularse propuestas a los gobiernos de los distintos países.

2. La Federación Internacional Farmacéutica se ofrece a colaborar en esas tareas y a aportar su experiencia en las cuestiones relacionadas con el suministro de preparaciones farmacéuticas.

1.4 Servicios nacionales de inspección

Los participantes en la reunión han examinado también los problemas relacionados con la introducción de preparaciones farmacéuticas nuevas, la creación de un servicio nacional de inspección y la formación de personal competente para la inspección de preparaciones farmacéuticas.

Algunos participantes han descrito los sistemas de inspección vigentes en sus respectivos países. En Francia se ha adoptado una nueva legislación estableciendo un régimen de licencia previa para los medicamentos y creando un consejo, cuyos miembros se eligen de una lista de asesores designados por el Estado, encargado de examinar las preparaciones nuevas y de dictaminar sobre su «utilidad terapéutica» y su inocuidad antes de lanzarlas al mercado. En Bélgica, una junta recientemente creada estudia también el valor terapéutico de los medicamentos que se encuentran ya en el comercio o que están a punto de ponerse en venta. En la URSS, la inspección de las preparaciones farmacéuticas se efectúa en tres fases: 1) en el momento de la fabricación; 2) en el momento de la venta; y 3) en un instituto especial del Estado. Cada fábrica es responsable de la calidad de sus productos y posee su propio servicio de inspección completamente autónomo y dotado de laboratorios adecuados y de personal competente. Los laboratorios del servicio de inspección analizan cada lote de materias primas (ingredientes activos y excipientes) y cada lote de productos terminados para cerciorarse de que se ajustan a las normas de la Farmacopea de la URSS o de otras especificaciones oficiales. El mismo servicio vigila el proceso de fabricación mediante inspecciones en los diversos departamentos de las fábricas.

2. RESPONSABILIDAD DE LOS FABRICANTES DE PREPARACIONES FARMACEUTICAS

Los participantes en la reunión han aceptado el principio de que los fabricantes de preparaciones farmacéuticas deben asumir la principal responsabilidad de la calidad de sus preparaciones, pues son los que están en mejores condiciones de hacerlo. Se ha llegado además a la conclusión de que los análisis de laboratorio y otras formas de inspección ejercidas directamente por los gobiernos o por institutos debidamente autorizados son también necesarios para descubrir cualquier error que haya podido cometerse y como precaución suplementaria para impedir que se envíen a los médicos o se despachen al público productos peligrosos o de mala calidad.

Es muy difícil, por no decir imposible, que un laboratorio oficial de inspección examine y analice completamente cada lote de todas las preparaciones farmacéuticas existentes en el mercado. El número de preparaciones farmacéuticas expandidas en un país puede contarse por miles, y muchas de ellas contienen dos o más ingredientes activos que plantean a veces difíciles problemas de análisis. Hay, además, otros factores que influyen sobre la inocuidad y la eficacia de las preparaciones farmacéuticas, como son la forma de presentación y la estabilidad del producto. A ello

se suman las cuestiones relacionadas con la inocuidad y la inercia de los excipientes o vehículos.

El fabricante de preparaciones farmacéuticas está en condiciones de tomar las precauciones necesarias para impedir que se cometan errores en las diversas fases de la fabricación, y es el que primero puede descubrir cualquier deficiencia analizando el producto en su propio laboratorio de inspección. La calidad de una preparación farmacéutica depende de la pureza de las sustancias que la componen, del cuidado con que se dosifican los ingredientes y de la precisión con que se mezclan. Debe procurarse también que las etiquetas sean correctas y que el recipiente y el embalaje definitivos sean apropiados.

El fabricante puede cerciorarse de que se han reunido todos estos requisitos necesarios para la producción de preparaciones farmacéuticas de buena calidad. Sólo él está en condiciones de verificar la identidad y la pureza de las materias primas adquiridas y de ejercer una constante vigilancia sobre cada fase de la fabricación y del envasado de cada lote producido.

Los principales factores que es preciso tener en cuenta para producir regularmente preparaciones farmacéuticas de buena calidad son: 1) un sistema eficaz de inspección organizado por el fabricante con arreglo a procedimientos sistemáticos racionalmente aplicados y a normas rigurosas que se respetarán en todo momento, y 2) el empleo de inspectores que posean la preparación y la experiencia adecuadas, que trabajen concienzudamente y con prontitud, y que conozcan a fondo los procedimientos de fabricación y las peligrosas consecuencias que pueden tener los errores. Además de la vigilancia de las operaciones industriales, el fabricante debe proceder a una inspección analítica, cuando sea necesario, en las diversas fases de la producción. La inspección analítica del producto acabado es, por supuesto, indispensable, así como la toma de muestras de los productos listos para la distribución.

Conviene advertir que el inspector jefe debe ser el responsable de todas las formas de inspección de las materias primas, de los productos en curso de fabricación y de los productos acabados, y que no debe estar a los órdenes del jefe de fabricación sino depender directamente del director general de la empresa.

Otro requisito para la producción satisfactoria de preparaciones farmacéuticas es la limpieza y el orden de los locales donde se fabriquen. Unos locales en buen estado, una buena organización conforme a reglas rigurosamente respetadas, un personal experto y concienzudo y un servicio de inspección de la calidad como el descrito anteriormente, son otras tantas garantías de la producción de preparaciones farmacéuticas dignas de confianza.

El fabricante es también el más indicado para evaluar la estabilidad de sus productos pues sabe cuáles son ingredientes y los procedimientos

de fabricación utilizados y puede verificar su estabilidad mediante pruebas de laboratorio practicadas sobre cierto número de lotes en condiciones bien definidas.

Ningún laboratorio oficial o privado puede ejercer una inspección tan rigurosa sobre las preparaciones farmacéuticas como el fabricante. Sin embargo, una vigilancia periódica a cargo de inspectores oficiales, calificados y competentes, permite obtener numerosas informaciones acerca de la eficacia de los servicios de inspección interior, de los procedimientos de fabricación y del personal. Como es natural, la inspección de las fábricas no es siempre posible cuando éstas se encuentran en otro país. Esta dificultad podría superarse en gran parte si diversos gobiernos adoptaran normas y métodos de inspección adecuados, aunque no forzosamente idénticos. Los servicios nacionales de inspección podrían entonces aplicar a las preparaciones farmacéuticas extranjeras el mismo régimen que a las producidas en el país. Un sistema adecuado de inspección y de métodos de vigilancia aceptado por varios países reduciría la cantidad de trabajo de laboratorio hoy día necesaria para la inspección eficaz de los productos importados de esos países.

Las discusiones han puesto de manifiesto, entre otras cosas, que los fabricantes que disponen de recursos financieros suficientes suelen mantener un servicio excelente de inspección de las operaciones y de los productos, y que estiman indispensables ambas formas de vigilancia. Entre los fabricantes más modestos hay indudablemente algunos que no pueden costear las instalaciones y el personal necesarios para aplicar en su propia fábrica métodos de inspección realmente completos. Se ha sugerido que esos fabricantes podrían contratar los servicios de laboratorios exteriores para el análisis y el ensayo de sus productos.

Las preparaciones farmacéuticas importadas plantean, según parece un problema particularmente difícil a los laboratorios oficiales de inspección debido a la falta de información sobre los procedimientos de fabricación y de análisis empleados por los fabricantes y sobre las normas de inspección vigentes en el país de origen.

Se ha señalado también que algunos fabricantes conceden cada vez más importancia a la inspección de las operaciones y de los procesos de fabricación que, según se cree, puede ser tan útil o más que la inspección analítica para garantizar la producción constante de preparaciones farmacéuticas de buena calidad.

Se ha hecho observar que algunos fabricantes podrían poner reparos a la visita de sus fábricas por funcionarios del gobierno y que estos últimos deberían poseer una competencia excepcional y ser capaces de estudiar los métodos de inspección aplicados por los fabricantes sin perturbar en lo más mínimo la marcha normal de la fábrica. Los inspectores deberían poseer además las cualidades personales necesarias para granjearse la estima del personal técnico y científico de la empresa.

3. DETERMINACION DE LA INOCUIDAD DE LAS PREPARACIONES FARMACEUTICAS NUEVAS ANTES DE PONERLAS A LA VENTA

3.1 Propiedades farmacológicas

Se han puesto de manifiesto las diferencias que existen entre las diversas especies animales, en cuanto a su sensibilidad a los medicamentos así como las grandes dificultades que presenta la extrapolación al hombre de los resultados obtenidos en los animales. Además, el farmacólogo trabaja por lo general sobre un animal sano, mientras que el médico administra el medicamento en estudio a una persona enferma cuyo aparato excretor y otros órganos internos funcionan a menudo deficientemente. Para eludir esas dificultades se ha tratado de reproducir las enfermedades experimentalmente en los animales, pero como eso no es siempre posible el hombre tiene que hacer con frecuencia las veces de animal de experimentación, por muchos reparos que puedan ponerse a esa manera de proceder.

Es importante que las pruebas farmacológicas de un medicamento nuevo empiecen por un estudio completo de su toxicidad en el que se incluyan las determinaciones de los fenómenos de : *a*) toxicidad aguda; *b*) toxicidad subaguda; *c*) toxicidad crónica; y *d*) tolerancia local.

Se ha subrayado la necesidad de que la industria y los servicios oficiales empleen los mismos métodos para determinar la toxicidad de los medicamentos. La OMS podría desempeñar un papel muy eficaz proponiendo y aconsejando métodos de aplicación más general.

En la Unión Soviética todas las preparaciones farmacéuticas nuevas tienen que someterse a rigurosas pruebas de toxicidad en varios animales. El Comité Farmacológico del Ministerio de Sanidad establece normas a las que deben ajustarse obligatoriamente los medicamentos nuevos, cuya inspección se lleva a cabo en los institutos y laboratorios estatales.

3.2 Procedimientos experimentales

Se ha hecho observar que si bien las autoridades sanitarias prefieren que el estudio de los productos nuevos se haga con arreglo a procedimientos farmacológicos fijos, los farmacólogos no están muy persuadidos de la utilidad de esos métodos obligatorios de experimentación. Los medicamentos, incluso cuando pertenecen a la misma serie farmacológica, difieren demasiado entre sí para poder aplicarles rigurosamente las mismas normas.

Por consiguiente, las instrucciones para los ensayos no deben ser demasiado rígidas ni uniformes, a fin de que puedan modificarse y adaptarse cuando las circunstancias lo aconsejen. Hecha esta salvedad es, sin embargo, conveniente disponer de métodos de ensayo normalizados para obtener resultados que al menos en cierta medida sean comparables. En varios países se está trabajando ya en el establecimiento de tales métodos.

3.3 Efectos secundarios de las preparaciones farmacéuticas nuevas

Se ha admitido que si bien los medicamentos suelen administrarse a los pacientes con un propósito específico, casi todos ellos producen más de un efecto. Desde el punto de vista del médico, cualquier efecto que no sea el buscado para el tratamiento de su paciente puede considerarse como un « efecto secundario », por ejemplo, la somnolencia provocada por un antihistamínico administrado para tratar una alergia. Las reacciones secundarias que con frecuencia se observan durante la experimentación de medicamentos nuevos en los animales deben ponerse en conocimiento del médico antes de que éste comience los ensayos clínicos.

El problema de los efectos secundarios nocivos debe estudiarse con todo, determinando. Si bien los efectos secundarios de un determinado medicamento pueden ser lo bastante graves para desaconsejar su empleo en el tratamiento de una enfermedad leve, cabe admitir que, a sabiendas del riesgo que se corre, se prescriba el mismo medicamento cuando se trata de una enfermedad más grave para la cual se sabe que constituye un remedio específico.

3.4 Inocuidad

Varios participantes han insistido en la falta de un procedimiento uniforme aplicable en todos los países para el estudio de la inocuidad de los medicamentos. Es, por lo tanto, sumamente importante que la OMS aborde el problema del establecimiento de normas internacionalmente aceptables para la inocuidad de los medicamentos. La OMS debería también formular recomendaciones sobre los métodos de examen y de inspección de la toxicidad de los medicamentos.

El Reglamento de Alimentos y Medicamentos del Canadá,¹ define como « medicamento nuevo » todo aquél que « debido a su

a) composición,

¹ Canada, Ministry of National Health and Welfare, Food and Drugs Act, Food and Drugs Regulations section C. 01.301, modificada el 29 de diciembre de 1960 (véase *The Canada Gazette, Part II*, 1961, 95, 33).

- b) método de fabricación,
- c) dosificación, o
- d) vía de administración

no está generalmente reconocido por personas calificadas para evaluar la inocuidad del medicamento, como inofensivo en las aplicaciones para las que se propone o recomienda... » Sin embargo, a los efectos de aplicación de la legislación sobre preparaciones nuevas, no parece haberse encontrado todavía una respuesta satisfactoria a la cuestión de saber cuándo un medicamento deja de ser nuevo.

Se han señalado las dificultades que presenta dar una definición adecuada de « inocuidad », dificultades que podrían dar lugar a condenaciones injustificadas de los fabricantes. Todas las definiciones corrientes son negativas, pero definir la « inocuidad » como la « ausencia de toxicidad », es tan poco preciso como definir la « salud » como la « ausencia de enfermedad ».

Se ha reconocido que la inocuidad de los medicamentos no existe, y que incluso los placebos pueden causar accidentes. Como demostró Claude Bernard en su estudio sobre « alimentos, tóxicos y medicamentos », todo depende de las dosis y de las condiciones de administración. En efecto, en algunas enfermedades graves, como el cáncer, es necesario emplear medicamentos muy peligrosos, como las mostazas nitrogenadas, y en ese caso no se plantea la cuestión de la inocuidad.

En Francia se emplea la fórmula « inocuo en condiciones normales de empleo » lo que a juicio de los participantes tampoco es suficiente, pues pueden presentarse condiciones anormales en las que esté justificado el empleo de un medicamento, por ejemplo, cuando en un intento de salvar a un enfermo en estado desesperado, se le administran dosis que en otro caso se considerarían tóxicas.

Los participantes han convenido en que el empleo de un medicamento implica siempre cierto riesgo. Es el médico quien ha de prever, en cada caso particular, las posibilidades, por remotas que sean, de que la administración de un medicamento encierre peligro. Por eso es tan necesario que en las instrucciones para el uso de los medicamentos se indiquen los efectos secundarios nocivos, las contraindicaciones y los posibles riesgos.

Se ha propuesto que en una reunión ulterior se estudie la posibilidad de precisar el término « inocuidad » o de sustituirlo por otro que sea más apropiado.

4. METODOS DE EXAMEN Y DE ANALISIS DE LAS PREPARACIONES FARMACEUTICAS

4.1 Métodos oficiales

Por lo que se refiere a los productos descritos en las farmacopeas, los métodos que en ellas figuran adquieren automáticamente carácter oficial.

En el caso de una sustancia nueva que ha sido objeto de una demanda de registro o de licencia, si la sustancia no está descrita en ningún manual de especificaciones, el método propuesto por el fabricante, puede considerarse como oficial siempre que el laboratorio estatal reconozca su validez.

Para las preparaciones farmacéuticas mal definidas, por ejemplo, algunos productos biológicos o ciertas preparaciones vegetales, parece necesaria la adopción de métodos oficiales.

A fin de poder efectuar sus ensayos eficazmente, los laboratorios oficiales recabarán de los fabricantes el envío de muestras de los diversos ingredientes que componen la preparación farmacéutica de que se trate

4.2 Métodos de análisis empleados por el fabricante

Las empresas que producen preparaciones farmacéuticas nuevas hacen en general todo lo posible para utilizar materias primas de calidad irreprochable y preparar especialidades farmacéuticas de estabilidad adecuada. También es normal que las características fisicoquímicas de las sustancias nuevas empleadas en terapéutica hayan sido suficientemente bien estudiadas para permitir su identificación y ensayo en las preparaciones farmacéuticas, siempre que puedan extraerse de ellas cuantitativamente.

Todo fabricante que conozca a fondo las materias primas que emplea y que ejerza una atenta vigilancia de los procesos de fabricación, debe ser capaz, mediante sencillas pruebas inespecíficas efectuadas sobre el producto acabado, de evitar errores de bulto y de localizar los defectos de fabricación. Ahora bien, cuando la ley exige la inspecciónana lítica, el fabricante debe tratar de adoptar métodos analíticos exactos para sus preparaciones farmacéuticas a fin de asegurar su aceptación y garantizar su calidad.

4.3 Necesidad de normalizar los métodos

En relación con la necesidad de normalizar los métodos de análisis conviene tener presentes los siguientes puntos : 1) Los métodos que figuran

en las diferentes farmacopeas varían con frecuencia y, como es sabido, las modificaciones de un mismo método, por pequeñas que sean, pueden dar lugar a diferencias importantes en los resultados. 2) Es sumamente importante que tanto el fabricante como el servicio de inspección empleen el mismo método para el análisis de un determinado producto. 3) La normalización internacional de los métodos es ventajosa para el comercio internacional, que es cada vez mayor debido a la creación de asociaciones económicas y de mercados comunes.

Habida cuenta de las precedentes consideraciones, debe prestarse particular atención a la uniformidad de las pruebas preliminares. Es necesario emplear métodos normalizados y fijar límites de tolerancia precisos, en particular para las siguientes características :

1) Peso de las tabletas y de los polvos : número de unidades que deben utilizarse y límites de tolerancia.

2) Tiempo de desintegración de las tabletas y grajeas : composición de los diferentes medios de prueba que deben utilizarse; descripción detallada de los aparatos con indicación, cuando proceda, de los intervalos que deben mediar entre los periodos de agitación; límites de tiempo.

3) Transparencia de las soluciones inyectables : descripción minuciosa del método operatorio (fondo negro, o fondo blanco, posición de la fuente luminosa) teniendo en cuenta la posible fatiga ocular del operador; límites de tolerancia.

4) Volumen contenido en las ampollas teniendo y sin tener en cuenta el líquido que se adhiere a las paredes; límites de tolerancia para líquidos viscosos y no viscosos.

5) Dureza de las tabletas : descripción de los métodos y límites de tolerancia.

6) Punto de fusión de los supositorios : descripción exacta del método que ha de utilizarse.

7) Número de gotas por mililitro para los frascos cuentagotas y para los cuentagotas incluidos en el embalaje.

Podrían añadirse aquí las especificaciones relativas a las pruebas de esterilidad, las pruebas aplicables a las sustancias pirógenas e histamínicas, así como la determinación de la toxicidad aguda.

Conviene tener presente que ciertos productos pueden deteriorarse y es, por lo tanto, necesario fijar límites suficientemente amplios para garantizar la eficacia del medicamento dentro del período de validez fijado.

La uniformidad es igualmente deseable en el empleo de los aditivos, como colorantes, edulcorantes, agentes de conservación, antisépticos, y agentes oxidantes o reductores, permitidos en los diferentes países.

En comparación con los métodos físicos o químicos, los métodos

biológicos son difíciles de normalizar, pero, en la medida de lo posible, convendría llegar a un acuerdo internacional sobre los métodos empleados para evaluar la actividad o la inocuidad de los productos biológicos, de las preparaciones de origen vegetal y de otras sustancias mal definidas.

4.4 Métodos fisicoquímicos modernos de inspección

En la mayoría de las farmacopeas modernas figuran métodos basados en los últimos adelantos científicos y técnicos, como la cromatografía sobre papel, la espectrografía de rayos ultravioletas y la determinación de la humedad por el método de Karl Fischer. Los laboratorios oficiales encargados de la inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas se ven muchas veces obligados a rebasar las exigencias de las farmacopeas nacionales modernas, ya que los laboratorios de inspección de la industria farmacéutica suelen estar hoy día dotados de excelentes instalaciones y disponen de especialistas competentes. Estos laboratorios aplican métodos fisicoquímicos mucho más sensibles que los métodos clásicos de las farmacopeas y constituyen con frecuencia el único medio de determinar con suficiente exactitud la identidad, la pureza y la composición de una sustancia medicinal. Cuando los laboratorios industriales y farmacéuticos utilizan esos procedimientos, los laboratorios oficiales de inspección no deben carecer de ellos.

El empleo de métodos fisicoquímicos de gran sensibilidad plantea, sin embargo, diversos problemas. La sensibilidad puede ser tan grande que se descubran impurezas en todos los medicamentos, como sucede, por ejemplo, con la cromatografía en fase gaseosa y con la espectrografía de rayos infrarrojos. En ese caso es preciso establecer tolerancias compatibles con las prescripciones no tan rigurosas de la farmacopea.

Otro de esos problemas es el del personal, pues el manejo adecuado de instalaciones técnicas complicadas exige una preparación y unos conocimientos especiales. Los estudios de farmacia son en general demasiado someros en lo que al análisis técnico se refiere, y por eso es difícil encontrar farmacéuticos suficientemente capacitados para esa tarea. La mejor solución para un laboratorio de análisis dotado de instalaciones modernas es emplear un técnico que pueda ocuparse también del importante problema de la evaluación estadística de los resultados de los análisis.

Los métodos tradicionales de análisis y de valoración (gravimetría, volumetría, titulación, alcalimetría, acidimetría, bromometría o yodometría) siguen siendo una base firme e indispensable del trabajo en todo laboratorio de análisis generales. A partir de esos procedimientos, se han introducido métodos microquímicos o semimicroquímicos que permiten operar con cantidades minúsculas de sustancias, muchas de las cuales son sumamente caras.

Han aparecido también teorías y métodos analíticos nuevos. Por ejemplo, desarrollando la hipótesis de Arrhenius sobre la disociación de los ácidos y de las bases se ha llegado a la protometría o valoración en un medio no acuoso, que permite la determinación de ciertos alcaloides. De un modo análogo, la complexometría y la quelatometría son métodos utilizados corrientemente en los laboratorios de inspección.

Los métodos cromatográficos han dado un nuevo impulso al análisis cualitativo. Las diversas aplicaciones de esos métodos (cromatografía en placas, columnas o papel; cromatografía ascendente, descendente o circular) permiten separar los diversos componentes de una mezcla, y son muy útiles para la identificación de materias colorantes, aminoácidos, tintes vegetales y productos de propiedades fisicoquímicas muy semejantes, por ejemplo, las sulfamidas. Gracias a esos métodos, es también posible por fraccionamientos sucesivos, seguidos de elución, determinar en una mezcla, varios compuestos del mismo grupo químico contenidos así como los productos formados por la deterioración de ciertas sustancias orgánicas. Más recientemente, la cromatografía en fase de vapor ha abierto un campo de investigación completamente nuevo al análisis, al permitir la identificación de los aceites esenciales y los productos volátiles que con los métodos tradicionales eran casi imposibles de descubrir en las preparaciones farmacéuticas.

Los métodos fisicoquímicos de análisis se emplean cada vez más en el laboratorio. A los métodos potenciométricos, colorimétricos y espectrométricos empleados desde hace tiempo se han sumado la espectrometría de llama y, sobre todo, los métodos espectrofotométricos perfeccionados en los que se emplean instrumentos cuyo intervalo de aplicación se extiende desde los rayos ultravioleta de onda corta hasta los rayos infrarrojos. A pesar del coste elevado del material necesario para la espectrofotometría de rayos infrarrojos, el empleo de esta técnica sumamente útil se generaliza cada vez más en los laboratorios de análisis; la última edición de la Farmacopea de los Estados Unidos de América prescribe su empleo para muchas sustancias.

La polarografía con electrodo de gotas de mercurio y la oscilopolarografía, que permiten al analista hacerse rápidamente una idea general de la composición de un medicamento, se aplican cada vez con más frecuencia en la industria farmacéutica.

4.5 Métodos biológicos y bacteriológicos de inspección

Los métodos biológicos, microbiológicos y bacteriológicos difieren esencialmente de los métodos físicos y fisicoquímicos en que operan sobre seres vivos. Aunque con frecuencia su margen de error es superior al de los métodos fisicoquímicos, son por lo general muy específicos. Los métodos biológicos se emplean para el examen de la insulina y de ciertas

hormonas, vitaminas, coagulantes, anticoagulantes, hipotensores, hipertensores y glucósidos cardiotónicos. Muchas veces es útil completar esos métodos con determinaciones químicas. Los métodos bacteriológicos sirven para la inspección de productos de origen bacteriano, de levaduras y de fermentos lácticos o para determinar el poder antiséptico y verificar la esterilidad. Los métodos microbiológicos son indispensables para evaluar la actividad de ciertas vitaminas y antibióticos y durante algún tiempo se han empleado para la valoración de oligoelementos. Debe mencionarse también la valoración de enzimas según métodos de inspección y de normalización que son actualmente objeto de un estudio cuidadoso y sistemático, así como la medición de la respiración celular en el caso de productos destinados a activar ese fenómeno. Otras pruebas biológicas, como las que se aplican a las sustancias pirógenas e histamínicas y las utilizadas para la determinación de la toxicidad aguda se han mencionado ya entre las pruebas preliminares.

En términos generales, los métodos de inspección son cada vez más sensibles y precisos. Esto puede llevar al establecimiento de requisitos cada vez más rigurosos que no correspondan a una necesidad médica. Por eso conviene abordar la cuestión con un criterio práctico y razonable, aunque sólo sea para evitar todo gasto superfluo.

4.6 Necesidad de nuevos métodos de inspección de la calidad

Los nuevos medicamentos que aparecen constantemente en el mercado se presentan en formas farmacéuticas muy diversas que contienen con frecuencia sustancias muy complejas, como disolventes, aglutinantes, agentes conservadores, colorantes, etc. El análisis de estas nuevas preparaciones ofrece muchas dificultades, en especial cuando se trata de aislar los compuestos activos de las diversas formas farmacéuticas o de determinar su pureza, su identidad, su concentración, su inocuidad, etc. No obstante, una utilización eficaz de los modernos métodos de análisis permite superar esas dificultades. Cuando el análisis químico resulta insuficiente para el examen de un medicamento se recurre a los métodos espectrográficos, cromatográficos y electrométricos. En realidad, la serie de métodos analíticos que pueden aplicarse a la inspección de los medicamentos es ilimitada.

Por lo que se refiere a los productos organoterápicos, que antes no podían ser objeto de una verdadera inspección, las pruebas serológicas permiten ahora determinar el origen animal de algunos de ellos, incluso cuando forman parte de preparaciones complejas, siempre que las células estén intactas. De este modo pueden evitarse las adulteraciones y los errores de bulto. Cabe esperar que se llegue a identificar el órgano utilizado para obtener el producto organoterápico, lo cual representará un nuevo progreso.

Debe mencionarse también la automatización, particularmente interesante para la inspección corriente de preparaciones farmacéuticas por ejemplo, el empleo de espectrofotómetros registradores y de potenciografos para la valoración en un medio no acuoso. En otros estudios, se emplea un aparato fotoeléctrico para el recuento automático de bacterias y para la determinación del tamaño de pequeñas partículas.

Los participantes en la reunión han subrayado también la necesidad de que los métodos nuevos y las mejoras introducidas en los ya conocidos se publiquen lo antes posible para evitar investigaciones inútiles en los laboratorios.

5. NECESIDAD DEL TRABAJO EN COLABORACION

Los participantes han reconocido que la abundancia de publicaciones relativas a la introducción de medicamentos nuevos y a la inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas impide prácticamente a los laboratorios de inspección, por bien equipados que estén, mantenerse al corriente de todas las innovaciones. Para tratar de superar esa dificultad, la Comisión de Especialidades de la Federación Internacional Farmacéutica ha organizado reuniones de directores de laboratorios de inspección de varios países, con objeto de que puedan comparar sus experiencias.

La introducción de un medicamento nuevo en el mercado se efectúa en frecuencia en varios países a la vez. En ese caso, los laboratorios de inspección de cada país deben estar en posesión, en el momento de ponerse en venta el producto, del método de análisis utilizado por el fabricante para esa preparación.

En algunos países se mantiene un contacto muy provechoso entre el servicio oficial de inspección y los fabricantes de medicamentos, lo cual facilita el intercambio de conocimientos científicos y técnicos. Es posible organizar oficialmente el intercambio de informaciones estableciendo comisiones mixtas formadas por técnicos de la industria y de los servicios de inspección. Una de las funciones principales de esas comisiones es examinar los nuevos métodos de análisis, de manera que las autoridades estén al corriente de los más adecuados para las nuevas preparaciones que se pongan a la venta. Ese contacto entre la industria y los servicios oficiales de inspección existe en varios países sin detrimento de la autoridad de dicho servicio ni del legítimo secreto de fabricación.

Es importante para los fabricantes que el servicio oficial de inspección esté al corriente de los métodos de análisis de las preparaciones nuevas, a fin de que estas últimas puedan analizarse rápidamente cuando se lancen al mercado y de que los resultados obtenidos por ambas partes sean perfectamente concordantes.

5.1 Fichas informativas sobre preparaciones farmacéuticas nuevas

Varios participantes han explicado el tipo de datos que podrían incluirse en esas fichas, y se ha hecho referencia a las recomendaciones formuladas a ese respecto por el Grupo de Estudio de la OMS sobre el Uso de las Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas.¹

En varios países, los fabricantes, antes de lanzar al mercado una nueva preparación farmacéutica, están obligados por la ley a presentar al servicio oficial de inspección informaciones semejantes a las que podrían figurar en las fichas informativas, aparte de otros muchos datos adicionales.

El objeto de las fichas informativas no es otro que ahorrar a los laboratorios oficiales de diversos países las complejas investigaciones necesarias para determinar la estructura química o las propiedades físicas y químicas de las nuevas preparaciones farmacéuticas. Por grande que sea el interés científico de ese trabajo, constituye evidentemente una pérdida de tiempo y de dinero el hecho de que varios laboratorios oficiales efectúen la misma investigación al mismo tiempo sobre la misma sustancia, tanto más cuanto que ese estudio ha sido realizado ya por el fabricante.

Los participantes han señalado que existen ya documentos que contienen datos semejantes a los que podrían figurar en las fichas informativas. Tales documentos tienen principalmente por objeto comunicar datos confidenciales a las autoridades sanitarias de los diversos países donde el registro o la aprobación de las preparaciones farmacéuticas son obligatorios; además sirven para dar fe de que las preparaciones o los medicamentos nuevos pueden identificarse e inspeccionarse, son de buena calidad y surten un efecto farmacológico conocido.

Algunos participantes han expresado el legítimo temor que les inspira la difusión de esas informaciones en el plano internacional, y se ha llegado a la conclusión de que los documentos destinados a los servicios administrativos ante los que se deposita la demanda de registro han de considerarse como confidenciales y no deben divulgarse. Ahora bien, las fichas informativas sólo son realmente útiles si se distribuyen rápidamente, y si hubiese que esperar la respuesta a la demanda de registro se producirían retrasos. Además el fabricante se opone justificadamente a que divulguen todas las informaciones comunicadas. Se ha propuesto, en consecuencia, la siguiente solución :

El fabricante debe enviar a la OMS lo antes posible (de preferencia al formular la demanda de registro de la nueva preparación) el máximo de información compatible con la protección de sus legítimos intereses. La ficha informativa empleada en este caso no necesita ser tan completa como la presentada en apoyo de una demanda de registro.

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1957, 138, 13.

Los laboratorios oficiales deben expresar también su parecer sobre el contenido de las fichas informativas presentadas por el fabricante; por ejemplo, pueden proponer normas o métodos de inspección que según su propia experiencia sean adecuados para ciertos productos comerciales, o sugerir las modificaciones o mejoras que pueden introducirse en las informaciones facilitadas por el fabricante. Cualquier modificación debe hacerse de acuerdo con los laboratorios industriales.

Las fichas deben contener sobre todo informaciones sobre la técnica del análisis, junto con algunos datos farmacológicos e indicaciones relativas a las propiedades terapéuticas.

Con respecto a la información técnica se ha insistido en que en todo estudio que se haga de ese problema se preste particular atención a los siguientes puntos : 1) composición cualitativa y cuantitativa; 2) método de preparación; 3) propiedades físicas y químicas; 4) métodos de identificación y de valoración. Las informaciones farmacológicas y terapéuticas deben comprender los siguientes aspectos : 1) modo de presentación : tabletas, supositorios, etc.; 2) indicaciones terapéuticas y efectos secundarios, contraindicaciones, etc.; 3) dosis para adultos y para niños; 4) condiciones de almacenamiento y, si procede, tiempo máximo de conservación.

6. INSPECCION DE LA CALIDAD DE LAS PREPARACIONES FARMACEUTICAS EN EL MOMENTO DEL DESPACHO AL PUBLICO O DE LA ENTREGA A LOS HOSPITALES

Los participantes han insistido en que ninguna preparación farmacéutica, ni siquiera las consideradas normalmente como analgésicos, debe despacharse al público sin cierta vigilancia.

La cuestión de la responsabilidad que incumbe al farmacéutico expendedor es un punto muy controvertido : mientras que en algunos países éste sólo es responsable del almacenamiento y del despacho de los medicamentos, en otros su responsabilidad se extiende a la calidad de los mismos.

Es evidente que el farmacéutico expendedor puede interponerse eficazmente vigilando el despacho de ciertos medicamentos que puedan ser nocivos para la salud de los consumidores. Lo que importa es que, de un modo u otro, la inspección de la calidad de un medicamento se efectúe en una fase inmediatamente anterior a su despacho a los pacientes.

Se ha insistido en la responsabilidad que incumbe a los farmacéuticos de los hospitales en relación con todos los medicamentos recibidos o preparados en su servicio. Esa responsabilidad va desde la recepción de las

materias primas o de los medicamentos preparados hasta su despacho, pasando por todas las fases de su fabricación y almacenamiento. Es más; el farmacéutico tiene la obligación de cerciorarse de que los medicamentos despachados tienen una estabilidad suficiente que se mantenido hasta el momento de su administración al paciente. Huelga decir que esta responsabilidad exige un estudio previo de la estabilidad de los medicamentos, de los recipientes y de las condiciones de almacenamiento.

Los participantes han reconocido que el grado de inspección ejercido dependerá del tipo del hospital y de los medios disponibles, pero que aun así existen muchas pruebas sencillas y poco costosas que permiten ejercer un mínimo de vigilancia. Por ejemplo, las materias primas pueden identificarse determinando su punto de fusión y mediante otras pruebas fáciles de ejecutar. Cada unidad de un lote debe llevar el número del lote para poder determinar su origen en caso necesario.

También se ha subrayado la necesidad de proceder a las verificaciones adecuadas en todas las fases de la fabricación (comprobación de las proporciones y de los pesos de los ingredientes, registro y vigilancia de todas las operaciones, inspección de los aparatos, etc). Se llevarán registros que permitan reconstituir la génesis de la preparación hasta el momento de su empleo.

La necesidad de practicar pruebas químicas y físicas más complicadas durante la fabricación y para la inspección del producto acabado dependerá de las circunstancias locales.

En general, lo mejor es que un laboratorio independiente efectúe las pruebas farmacológicas y bacteriológicas y la investigación de sustancias pirógenas. Aunque tal vez no sea indispensable realizar todas las pruebas sobre cada lote, la farmacia del hospital debe tener la posibilidad de enviar las preparaciones a un laboratorio para que practique esa serie de pruebas cuando sea necesario.

Se ha señalado a la atención de los participantes el sistema de inspección y de seguridad aplicado en las farmacias de Dinamarca¹, sobre el que el profesor S. A. Schou presentó un informe a la Asamblea General de la Federación Internacional Farmacéutica en 1960. Ese sistema, que comprende una serie de pruebas relativamente sencillas y poco costosas, ideadas por Reimers, Ilver & Thomsen², fué en un principio facultativo pero en la actualidad es obligatorio. El mismo sistema acaba de implantarse en Noruega y constituye la base de un sistema análogo adoptado en Suecia. Con ese sistema en vigor se considera admisible que cada farmacéutico limite su trabajo de inspección a la comprobación de la identidad de la sustancia.

Se ha hecho hincapié en la necesidad de que el farmacéutico de hospital

¹ Schou, S. A. (1960) *J. mond. Pharm.*, **3**, 252.

² Reimers, Ilver & Thomsen (1959) *Arch. Pharm. Chem.*, **66**, 1183-1214.

asuma la plena responsabilidad de la calidad de las preparaciones despachadas en su servicio. Cuando se trate de medicamentos fabricados por empresas que, a su juicio, ofrezcan toda garantía no es indispensable practicar análisis completos. El farmacéutico no debe guiarse sólo por su formación profesional y su experiencia sino también por el sentido común, y no impondrá tantas inspecciones que la administración de medicamentos a los pacientes sufra retrasos o se encarezca demasiado.

Se ha hecho observar además que si los farmacéuticos de los hospitales preparan medicamentos en cantidades importantes deben practicar inspecciones análogas a las que ejerce la industria farmacéutica.

Se ha advertido que el sistema danés de identificación de materias primas es tan sencillo y económico que podría muy bien generalizarse sin que de ello resultara un aumento excesivo del precio de los medicamentos ni del trabajo de los farmacéuticos de los hospitales. Se ha expresado el convencimiento de que si el farmacéutico adquiere ingredientes que reúnan los requisitos especificados en la farmacopea para la fabricación de preparaciones incluídas en ésta, cabe esperar que el producto resultante tenga la actividad y la calidad requeridas.

7. ROTULACION DE LAS PREPARACIONES FARMACEUTICAS

7.1 Finalidad y formas de las etiquetas

Los participantes han estimado que la finalidad esencial de las etiquetas es permitir la identificación del medicamento y, cuando sea necesario, su renovación, además de indicar claramente al consumidor la forma correcta de emplearlo. Se ha hecho observar que la rotulación regula la distribución y el empleo de productos que, destinados a aliviar y a curar, pueden ser también peligrosos si se toman o administran por error o de una manera incorrecta. Temiendo en cuenta que la circulación de preparaciones farmacéuticas entre ciertos países europeos quedará en breve libre de toda restricción, es una necesidad urgente estudiar las medidas que pueden adoptarse para unificar las reglas de rotulación de dichas preparaciones a fin de garantizar la seguridad del consumidor, sin lesionar los intereses comerciales de los fabricantes cuando no choquen con los del público.

Las etiquetas cumplen la importante función de informar al farmacéutico que despacha el producto, al médico y a los ayudantes encargados de vigilar su administración, así como al propio paciente y a su familia. Se ha acordado que la etiqueta debe ser adecuada para esa función y no dejar ninguna duda sobre la naturaleza de la preparación y de sus

componentes. Al mismo tiempo debe permitir apreciar exactamente el peligro que encierra la utilización del producto sin prescripción facultativa.

Todos los participantes se han mostrado firmemente persuadidos de que en la etiqueta deben figurar las instrucciones apropiadas sobre la dosis y la vía de administración a fin de garantizar el empleo correcto de la preparación. Se ha señalado, en particular, el peligro de que los niños se intoxiquen por confundir las preparaciones medicinales con productos alimenticios o con golosinas, y la necesidad de incluir en la etiqueta una advertencia que diga : « Guárdese fuera del alcance de los niños ». Se ha indicado también que la presentación y la rotulación de las preparaciones farmacéuticas deben ser tales, que se diferencien claramente de los productos de limpieza y de uso doméstico.

Se ha hecho una distinción entre los medicamentos fabricados industrialmente y distribuidos en gran escala, y las preparaciones magistrales de una farmacia pública o de un hospital. Las reglas para la rotulación de estas últimas difieren algo de un país a otro y su normalización internacional no ofrece ninguna ventaja. Algunos participantes han indicado que los médicos no siempre desean que sus pacientes sepan el tipo de medicina que les prescriben; por eso se procurará conservar una gran flexibilidad en los reglamentos relativos a la rotulación de tales preparaciones.

En algunos países, la etiqueta sólo indica el nombre del farmacéutico y el número del registro de venta, que se inscribe también en la receta del médico. En otros países, los ingredientes figuran también en la etiqueta, algunas veces en latín.

Los participantes han decidido limitar sus debates a la rotulación de los medicamentos fabricados industrialmente. A su juicio, la rotulación de las preparaciones farmacéuticas no es más que un medio especial de información, y es de desear que ésta, en atención a su importancia para la salud pública, conserve toda su eficacia en el curso de la distribución y que en ningún momento deje ni sombra de duda sobre el empleo apropiado del medicamento. Las reglas de presentación de esas informaciones deben ser en extremo sencillas y excluir toda posibilidad de interpretación ambigua.

Se ha hecho observar el peligro que representan las etiquetas destinadas a fomentar el consumo del medicamento, y que no son sino una forma de publicidad comercial. También se ha señalado que algunos recipientes son difíciles de rotular por su pequeño tamaño. Como la finalidad de la etiqueta es permitir la identificación del contenido, se ha acordado que, cuando surja esa dificultad, se indiquen como mínimo la naturaleza del medicamento, su concentración y el número del lote, con objeto de poder determinar su origen en caso de accidente. Si el tamaño del recipiente lo permite se indicará también la dosis.

7.2 Empleo de denominaciones comunes internacionales

Varios participantes han subrayado la utilidad que tiene la publicación por la OMS de denominaciones comunes internacionales propuestos para las preparaciones farmacéuticas, y han indicado que en las farmacopeas de sus países se estaban adoptando ya esos denominaciones. Un gran número de los medicamentos que exporta la URSS llevan la denominación común internacional en la etiqueta. La intensificación del comercio internacional de preparaciones farmacéuticas hace indispensable la inclusión de esas denominaciones en las etiquetas. Se ha hecho observar que el empleo de otras denominaciones comunes podría inducir a confusión. El empleo de denominaciones comunes internacionales facilitaría también la enseñanza de la medicina y de la farmacia. Por todo ello, los participantes han acordado que cuando la OMS haya propuesto una denominación común internacional, se indique ésta en la etiqueta junto con el nombre comercial dado por la fábrica, y que esa indicación se haga en caracteres bien legibles.

7.3 Composición y vía de administración

Los participantes se han pronunciado en favor de la indicación en la etiqueta de la cantidad de ingredientes activos. En ciertos casos deben indicarse también las cantidades de excipientes, cuando estos influyen sobre la acción del medicamento.

En opinión de los participantes, la etiqueta debe indicar la forma de presentación y la vía de administración, tanto más cuanto que en los últimos años se han multiplicado las formas y las posibles vías de administración.

7.4 Indicaciones relativas a la conservación

Los participantes han estimado que ninguna preparación farmacéutica puede conservarse indefinidamente y que el fabricante debe indicar en la etiqueta, la fecha de caducidad del producto, sea en clave, sea explícitamente, según aconsejen las circunstancias.

7.5 Indicaciones sobre el régimen de venta

Teniendo en cuenta que las condiciones de venta en la farmacia pueden variar, los participantes han opinado que, para facilitar la labor del farmacéutico convendría dar alguna indicación en la etiqueta sobre la categoría a la que pertenece la preparación. Se ha hecho observar que una indicación de ese tipo, señalando la necesidad de una receta o prohibiendo su renovación, permitiría además al farmacéutico negarse a despachar el medicamento a un paciente.

7.6 Indicación del origen

Los participantes han estimado indispensable que figuren en la etiqueta el nombre y la dirección del fabricante, así como el número de registro de la licencia del medicamento. Por último, el número del lote es imprescindible para determinar el origen de la preparación cuando se sospeche que ha dado lugar a un accidente. Esta indicación permitiría a los inspectores ejercer una vigilancia más eficaz y tomar las medidas necesarias para la protección de la salud pública sin detrimento de los derechos del fabricante.

Las indicaciones sobre el empleo de medicamentos exportados deben redactarse en el idioma del país en el que han de venderse.

8. INSPECCION DE LAS INSTALACIONES PARA LA FABRICACION DE PREPARACIONES FARMACEUTICAS

Se ha indicado que hay, en general, dos tipos de organización de los servicios de inspección: 1) un departamento oficial del que dependen los servicios de inspección y los laboratorios de análisis; y 2) unos servicios de inspección que dependen de la administración sanitaria, con laboratorios autónomos que analizan las muestras remitidas por los inspectores. En ambos casos, la vigilancia de las fábricas puede ser una importante función del servicio de inspección.

La inspección tiene por objeto proteger la salud pública contra el empleo de productos de mala calidad cuya fabricación por diversas causas está mal organizada: falta de personal competente, métodos de trabajo defectuosos, o inspección insuficiente dentro de la fábrica.

8.1 Formación de inspectores

Los inspectores deben poseer una formación universitaria, conocer a fondo los procesos industriales y los métodos de inspección de las materias primas y de los productos acabados, tener experiencia práctica en estas actividades, y un perfecto conocimiento de la síntesis orgánica, de las técnicas farmacéuticas y, en particular, de los modernos métodos fisicoquímicos de análisis. Deben estar, además, al corriente de los principios fundamentales del muestreo y de los métodos estadísticos de inspección de la producción. Los inspectores deben tener libre acceso a todos los departamentos de la fábrica.

El inspector debe estar capacitado para actuar en ciertos casos no sólo como inspector sino también como asesor, y en condiciones de

responder a preguntas relacionadas con los puntos antes mencionados. El inspector debe inspirar ante todo confianza y respeto.

La industria puede contribuir a mejorar la preparación de los inspectores que no han adquirido todavía suficiente experiencia ofreciéndoles la posibilidad de trabajar en las fábricas.

8.2 Inspección de la inocuidad

Hay que advertir que incluso cuando el fabricante ha hecho cuanto está en su poder para garantizar la inspección adecuada de la producción, no puede decirse que exista la inocuidad absoluta. Lo más que puede pedirse al fabricante es que adopte las medidas necesarias para obtener el grado máximo de inocuidad. Cualquiera que sea la forma que revista la organización de la inspección interior en la industria, una de las garantías más seguras de inocuidad reside en la selección y formación del personal de la fábrica.

Los métodos estadísticos usuales en la industria mecánica no siempre pueden aplicarse en las empresas farmacéuticas. Lo único que se puede pedir a un fabricante de preparaciones farmacéuticas es que adopte un sistema de comprobación razonable y de suficiente flexibilidad para que se adopte a cada caso particular. Un ensayo comparativo de toxicidad puede, en determinadas circunstancias, facilitar informaciones útiles que completen las obtenidas en las pruebas fisicoquímicas ordinarias.

Pueden tomarse muestras de las materias primas listas para su empleo, de los productos en curso de fabricación y de los productos acabados, y todo lote que el inspector juzgue sospechoso será objeto de un examen en el que se aplicarán los métodos estadísticos de muestreo. El fabricante debe conservar un cierto número de muestras de cada lote por si fuese necesaria una inspección ulterior.

8.3 Modalidades de la inspección en diferentes países

En Italia las fábricas son muy numerosas y el problema consiste en disponer de suficientes inspectores para efectuar visitas regulares. La inspección regular es, sin embargo, particularmente necesaria en el caso de las pequeñas fábricas que no pueden ofrecer garantías tan completas como las grandes.

En Alemania cada fabricante es responsable de sus productos, y se está preparando una nueva legislación disponiendo que la inspección este a cargo de un farmacéutico o de un químico farmacéutico.

En Suiza no existe ninguna legislación federal sobre la materia y los servicios de inspección dependen de las autoridades cantonales.

En Austria todos los inspectores son farmacéuticos.

En Bélgica estan sujetos a inspección los productos farmacéuticos pero no las materias primas, a menos que se destinen a la elaboración industrial.

En Francia existe un cuerpo de inspectores que depende del Servicio de Farmacia del Ministerio de Sanidad. Como en otros países, hay escasez de personal adiestrado y la nueva legislación prescribe que la Escuela Nacional de Sanidad organice un curso anual para dar una formación especial a los inspectores de la industria farmacéutica.

En el Canadá, el sistema de inspección ha permitido en muchos casos ayudar a las fábricas a mejorar la calidad de sus productos. Para registrar la información relativa a las diferentes fábricas, se utilizan formularios uniformes, lo cual facilita la labor de los inspectores. Cuando se trata de preparaciones nuevas se concede una importancia particular a la estricta aplicación de los procedimientos de inspección.

Es preferible disponer de pocos inspectores bien preparados que de un personal numeroso sin la competencia necesaria. A fin de facilitar la solución del problema que plantea la formación de un número suficiente de inspectores calificados, se ha sugerido que la OMS estudie la posibilidad de organizar cursos para especialistas que prestarían servicio como inspectores de las fábricas de productos farmacéuticos en diferentes países de Europa, donde la legislación y las condiciones de fabricación son bastante semejantes.

9. ORGANIZACION DE SERVICIOS OFICIALES DE INSPECCION DE LA CALIDAD DE LAS PREPARACIONES FARMACEUTICAS

Se ha hecho referencia a la sección del informe del Grupo de Estudio de la OMS sobre Uso de las Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas que trata de la organización de un servicio nacional de inspección de medicamentos ¹.

Ese servicio, según se ha sugerido, podría depender del ministerio o del departamento de sanidad, del que constituiría una división con cierta autonomía, dirigida por un funcionario responsable ante el ministro o el jefe del departamento. La división de inspección de medicamentos podría constar de tres secciones :

- 1) servicios administrativos y ejecutivos;
- 2) servicios de inspección;
- 3) servicios de laboratorio.

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1957, **138**, 23-30.

9.1 Servicios administrativos y ejecutivos

Esta sección se encargaría de redactar proyectos de ley y reglamentos, de establecer métodos de inspección, de llevar un registro de fabricantes y de trabajos de inspección y de análisis, y de expedir a los fabricantes las licencias de venta de los medicamentos. Estaría también encargada de llevar al día la estadística de sus actividades, de la gestión administrativa, de la contabilidad, y de participar en la preparación del presupuesto. Los servicios administrativos deben tener la posibilidad de solicitar asesoramiento sobre cuestiones jurídicas o contar entre sus miembros con personas competentes en esas materias.

9.2 Servicios de inspección

Los inspectores del servicio encargado del examen de las preparaciones farmacéuticas deben tener la formación y los títulos profesionales necesarios, y conocer a fondo los procedimientos de fabricación, la verificación de las fichas de fabricación, y las técnicas de laboratorio empleados en el examen de las materias primas y de los productos acabados. Es imposible ejercer la inspección de las fábricas limitándose a analizar muestras tomadas entre los productos puestos a la venta. Además del trabajo en los laboratorios, es importante cerciorarse de que cada fabricante de preparaciones farmacéuticas está en condiciones de ejercer una vigilancia adecuada sobre cada uno de los lotes de todas las preparaciones que vende y de que efectivamente la ejerce. Una de las funciones más importantes de estos servicios es, por lo tanto, organizar la inspección de las fábricas de productos farmacéuticos.

9.3 Servicios de laboratorio

La sección de los servicios de laboratorio tendría por misión prestar el asesoramiento y los servicios técnicos y científicos necesarios para el buen desempeño de las funciones encomendadas a los servicios de inspección. Esa labor comprende, entre otros trabajos, el análisis o el examen de muestras, la elaboración o la adopción de métodos de análisis o de examen, la preparación y adopción de normas, la investigación científica de preparaciones farmacéuticas raras o nuevas, el estudio crítico de la información técnica presentada por los fabricantes acerca de sus productos, y el asesoramiento al jefe de los servicios de inspección sobre todas las cuestiones científicas y técnicas.

La sección de los servicios de laboratorio debe contar con especialistas que posean los títulos y la competencia necesarios, a los que se estimulará para que efectúen trabajos originales con objeto de que conserven

el interés por su especialidad. Ese trabajo de investigación debe limitarse a la solución de problemas directa o indirectamente relacionados con la inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas. Es éste un campo que ofrece amplias perspectivas de trabajo para personas de muy distinta formación. Conviene subrayar la importancia de que esos trabajos de investigación se efectúen en los laboratorios de un servicio de inspección.

Normalmente son necesarios tres tipos de laboratorios :

- a) uno para análisis químicos y físicos,
- b) otro para ensayos con técnicas fisiológicas y farmacológicas, y
- c) otro que aplique técnicas bacteriológicas e inmunológicas.

Para que el trabajo del laboratorio sea realmente eficaz es preciso disponer de un material científico de primera calidad. Es imprescindible además una buena biblioteca con revistas y manuales científicos y profesionales.

9.4 Comisión de ciertos trabajos de inspección de la calidad

Se ha sugerido que puede ser conveniente, y en algunos países incluso necesario, encargar a ciertos laboratorios, que no están bajo la autoridad directa del jefe del servicio de inspección, la ejecución de ciertos trabajos de laboratorio. En esos casos la autoridad del jefe de los servicios de inspección sobre los trabajos que se hacen para su servicio en el laboratorio exterior debe quedar claramente definida.

9.5 Utilización de laboratorios y oficinas auxiliares

En algunos países de gran extensión territorial, las condiciones geográficas exigen la creación de laboratorios auxiliares a fin de que las muestras puedan analizarse sin demora. Las muestras que no puedan analizarse en los laboratorios regionales deben enviarse a un laboratorio central. Cada laboratorio regional debe disponer de un servicio de inspección con una pequeña plantilla de personal administrativo.

En los países con un sistema de gobierno de tipo federal puede ser necesario encomendar los trabajos corrientes de inspección a laboratorios estatales o provinciales. Este sistema tiene los inconvenientes propios del trabajo confiado al exterior (dificultad de ejercer una vigilancia adecuada) y los derivados de que ciertas regiones están muy alejadas unas de otras. Se procurará determinar claramente la competencia del jefe del servicio central de inspección y se tomarán las medidas necesarias para asegurar una aplicación uniforme de las disposiciones legislativas en todas las regiones del país.

Por último, no se promulgará ninguna ley o reglamento cuyo cumplimiento no pueda exigirse.

9.6 Servicios de laboratorio comunes a varios países

Se ha sugerido que en ciertas regiones del mundo podría ser útil crear laboratorios comunes a varios países con objeto de reducir al mínimo los gastos y el personal especializado.

Los participantes no han estimado, sin embargo, que esa medida sea imprescindible; en cambio han sugerido que, cuando convenga, puede organizarse, entre ciertos países, un sistema de intercambio confidencial de resultados de análisis y de evaluaciones clínicas de preparaciones farmacéuticas.

9.7 Servicios consultivos industriales

Varios participantes han hecho observar que los comités consultivos formados por expertos de la industria y del gobierno, por médicos y por farmacéuticos, podrían ser muy útiles para la preparación de especificaciones, de métodos y de reglamentos oficiales.

Se ha señalado también que las reuniones mixtas, organizadas por la Federación Internacional Farmacéutica, entre farmacéuticos de la industria y directores de laboratorios podrían asesorar, en cierta medida, a los órganos oficiales de inspección. En los Estados Unidos de América existe un Comité de enlace farmacéutico que mantiene el contacto entre los farmacéuticos de la industria, la Administración de Productos Alimenticios y Medicamentos, la Farmacopea de los Estados Unidos y el Formulario Nacional. En el Reino Unido los analistas de los servicios públicos y los de la industria han formado un comité de expertos en cuestiones analíticas que formula además recomendaciones sobre métodos de análisis aplicables a las preparaciones farmacéuticas.

En Italia, donde la administración y el funcionamiento de los servicios de inspección de la calidad de los medicamentos dependen del Ministerio de Sanidad, los trabajos de laboratorio se realizan en el Istituto Superiore di Sanità. A título experimental, los laboratorios regionales efectúan actualmente una parte de los trabajos corrientes de inspección.

9.8 La situación en los países de organización federal

En la URSS, donde los reglamentos y las normas relativos a los medicamentos son los mismos en todas las repúblicas, es muy poco probable que la inspección de los medicamentos en los laboratorios regionales adolezca de falta de uniformidad. Cuando surge un problema difícil de

resolver con los medios locales queda siempre la posibilidad de dirigirse al Instituto Central de Moscú.

En Suiza, hay varias leyes sobre preparaciones farmacéuticas en los 24 cantones, pero éstos contribuyen en común al financiamiento del Instituto Central de Inspección de Medicamentos, de Berna, que efectúa los análisis químicos. Las pruebas biológicas se hacen en los institutos universitarios. En la mayoría de los cantones existe un servicio de inspección de las farmacias, completado en algunos de ellos, con la inspección de las fábricas.

En la República Federal de Alemania no hay ningún instituto federal de inspección ni se ha previsto su creación en la nueva legislación. La inspección incumbe a las autoridades de los estados (Länder). Con arreglo a la nueva legislación dichas autoridades deben inspeccionar las fábricas y tomar muestras. Deben igualmente inspeccionar las farmacias y otros lugares de venta de preparaciones farmacéuticas. El análisis de las muestras se efectúa con arreglo a sistemas establecidos por analistas oficiales de los estados.

9.9 Investigaciones en los laboratorios de inspección

Se ha subrayado, por último, la necesidad de que en los laboratorios de inspección se hagan trabajos de investigación con objeto de mantener el interés y la competencia del personal y de mejorar los métodos de análisis. En Francia, aproximadamente la mitad de los trabajos de laboratorio se dedican a la investigación aplicada y el 5% a la investigación pura. En el Canadá, alrededor del 10% del presupuesto del servicio de inspección se invierte en la investigación. Se ha hecho observar, sin embargo, que esas cifras deben interpretarse en gran medida en función del significado más o menos amplio de la palabra «investigación».

10. CLASIFICACION DE LAS PREPARACIONES FARMACEUTICAS SEGUN LAS RESTRICCIONES IMPUESTAS A SU VENTA

Los participantes han hecho observar que las restricciones impuestas a la venta de los medicamentos varían mucho de unos países a otros. Los dos sistemas extremos son los siguientes :

- a) la venta de todos los medicamentos y preparaciones farmacéuticas está reservada exclusivamente a los farmacéuticos;
- b) la venta de medicamentos y de preparaciones farmacéuticas es libre, excepción hecha de los estupefacientes y de ciertos productos inscritos en las listas de sustancias tóxicas y venenosas.

En el momento actual es imposible lograr que se acepte universalmente el principio de que la venta de todos los medicamentos debe reservarse exclusivamente a los farmacéuticos, pues ello está en pugna con las tradiciones de ciertos países.

Los estupefacientes no plantean ningún problema puesto que existe ya un acuerdo internacional sobre el principio de aplicar las condiciones más rigurosas a la importación, fabricación y venta de esas sustancias. Ahora bien, el número de estupefacientes es relativamente pequeño, mientras que el de medicamentos nuevos que pueden aparecer es ilimitado. Hasta hace poco, las restricciones dependían principalmente de que el medicamento fuera tóxico o inocuo. Cuando las preparaciones farmacéuticas sintéticas eran muy pocas este rudimentario método de clasificación era suficiente. Pero las nuevas preparaciones farmacéuticas han planteado, nuevos problemas: una sustancia que no puede clasificarse como tóxica en el sentido ortodoxo de la palabra puede, sin embargo, ser un peligro para el público si se toma sin vigilancia médica. La legislación basada en una clasificación de los medicamentos en tóxicos e inocuos es demasiado restrictiva para poderla aplicar a los productos nuevos, como las sulfamidas, las hormonas sexuales, las anfetaminas, los corticosteroides, los antibióticos, etc. Cabe, sin embargo, proponer una clasificación basada en criterios farmacológicos como posible solución de este problema (véase el Anexo 1).

Los dos tipos principales de restricciones de venta son los siguientes:

- 1) venta exclusivamente con receta;
- 2) venta reservada a los farmacéuticos.

10.1 Venta exclusivamente con receta : Grupo R

Este tipo de restricción es el más riguroso y está indicado para todas las preparaciones farmacéuticas cuyo consumo sin prescripción médica puede ser peligroso. Los medicamentos de esta categoría pueden dividirse en tres subgrupos:

- a) los que deben despacharse una sola vez;
- b) los que pueden despacharse más de una vez pero con los intervalos y en las cantidades indicadas por el médico en la receta;
- c) los que pueden despacharse más de una vez sin necesidad de instrucciones expresas del médico.

En el Reino Unido, con arreglo a las disposiciones del Servicio Nacional de Sanidad las recetas sólo se despachan una vez, pero éste es un requisito del Reglamento de dicho servicio y no de la legislación sobre tóxicos. En el caso de las recetas para los pacientes privados, las de estupefacientes

pueden despacharse tres veces, siempre que el médico lo haga constar expresamente. Para otros medicamentos catalogados, el número de repeticiones no está limitado, a condición de que el médico indique el número y los intervalos correspondientes. En otros casos, la repetición de las recetas no es objeto de restricción alguna. Los medicamentos de este grupo pueden por lo tanto, dividirse en dos categorías : R₁ — medicamentos que se despachan una sola vez a menos que las repeticiones se hagan constar expresamente en la sexta; y R — medicamentos que pueden despacharse varias veces sin instrucciones especiales del médico. La cuestión de saber si el despacho de una sola receta debe o no repetirse sin orden expresa del médico se presta a controversia y los participantes han expresado opiniones divergentes sobre la cuestión.

10.2 Venta reservada a los farmacéuticos : Grupo P

En algunos países, la venta de todas las preparaciones farmacéuticas, con inclusión de los remedios caseros, está reservada a los farmacéuticos. Donde no existe ese monopolio, muchos medicamentos inadecuados para la venta sin restricciones se expenden al público por intermedio de diversos detallistas. Se ha sugerido que deben incluirse en este grupo todos los medicamentos, con la única excepción de los que un empleo y una experiencia prolongados han demostrado que son inocuos aun cuando se vendan sin restricciones. Todos los medicamentos nuevos quedarían automáticamente comprendidos en este grupo aunque muchos participantes han estimado que sería más apropiado incluirlos en el Grupo R.

Las modalidades de venta por los farmacéuticos varían también en función del peligro que ofrece el medicamento. Las sustancias tóxicas o peligrosas que pueden emplearse con propósitos criminales no deben despacharse sin inscribirlas en un registro que permita determinar su origen cuando sea necesario. El farmacéutico debe llevar un registro de esas preparaciones en el que inscriba los detalles relativo a su venta. Aunque la venta de otros medicamentos no exige las mismas formalidades, convendría, en beneficio del público, confiar el monopolio de su venta a los farmacéuticos, que por conciencia profesional ponen en guardia contra los posibles riesgos de un empleo abusivo.

10.3 Necesidad de seguir investigando los problemas que plantean las restricciones impuestas a la venta de medicamentos

Se ha reconocido que, si bien en algunos países la venta de medicamentos está reservada a los farmacéuticos, no es posible contar con la aceptación universal de este principio.

Después de discutir la cuestión de si los medicamentos nuevos deben incluirse en el grupo de los que sólo se despachan con receta, los partici-

pantes han convenido que los de acción más enérgica deben someterse a esa restricción, pero no ha podido llegarse a un acuerdo sobre la necesidad de aplicar el mismo régimen a todas las preparaciones nuevas, pues con algunas de ellas esa medida podría no estar justificada. Por otra parte, se ha hecho observar que es más fácil derogar una restricción como resultado de una información más completa al generalizarse el empleo clínico del medicamento, que verse obligado a aplicar restricciones adicionales.

En beneficio del comercio internacional convendría que las restricciones impuestas a la venta fueran las mismas en todos los países. En ese sentido la Organización Mundial de la Salud podría aportar una valiosa contribución, y los participantes han convenido en que el problema merece ser investigado con urgencia.

11. FORMACION DE PERSONAL

Los participantes han examinado diversas cuestiones relacionadas con la preparación de personal competente para los servicios de laboratorio y de inspección, y han llegado a la conclusión de que una vez adquiridos los conocimientos fundamentales de farmacia deben hacerse estudios de ampliación más especializados, pues cada vez son más numerosas las técnicas de análisis que requieren el empleo de aparatos muy complejos. Son pocos los países en los que puede adquirirse una formación completa. Con objeto de contribuir a vencer esta dificultad, la OMS podría conceder becas para realizar estudios en los laboratorios apropiados. Se ha hecho observar que tales becas podrían servir no sólo para iniciar un programa nacional a largo plazo, sino también para estudiar determinados problemas.

Se ha sugerido que la OMS prepare una lista de laboratorios y organismos europeos adecuados, que estén dispuestos a recibir y preparar personal para los servicios de inspección de medicamentos. A ese respecto, se ha examinado la posibilidad de que algunos becarios estudien o hagan prácticas en las industrias. Este problema puede considerarse desde diversos puntos de vista, pero al parecer la industria farmacéutica tiene ya un cupo suficiente de estudiantes.

También se ha examinado el problema que plantea, en el plano internacional, la designación de laboratorios en los que puedan estudiar personas procedentes de los países menos desarrollados de otras regiones, y se ha propuesto que se haga una lista de tales laboratorios. A este respecto los problemas de orden lingüístico revisten con frecuencia una gran importancia.

Se ha hecho observar que la OMS debe cerciorarse de que los becarios han recibido una instrucción de base suficiente antes de enviarlos a labora-

torios donde se trabaja activamente. Es en efecto muy costoso enseñar a personas que carecen de los conocimientos teóricos y prácticos fundamentales.

Las becas para inspectores plantean un problema distinto, ya que se trata de personas particularmente interesadas en la legislación farmacéutica y en su aplicación. Se ha sugerido que la OMS establezca un plan para los estudios de esa índole. Se ha hecho referencia a la posibilidad de organizar seminarios para esos grupos de estudiantes, lo que tal vez fuese un medio de atender algunas necesidades de los becarios y de los estudiantes de esa categoría.

NOTA

Los participantes han quedado enterados con profundo pesar del fallecimiento, ocurrido poco antes de la reunión, del Sr. J. Mattelaer, que había sido nombrado Consultor de la Oficina Regional. El Sr. Mattelaer había participado activamente en los trabajos preparatorios de la reunión y su competencia técnica y vastos conocimientos eran muy apreciados.

Anexo 1**PROYECTO DE CLASIFICACION FARMACOLOGICA
DE LAS PREPARACIONES FARMACEUTICAS COMO BASE
PARA FIJAR LAS RESTRICCIONES DE VENTA***

Preparaciones que actúan sobre el aparato digestivo : Antiácidos (P, U); antiespasmódicos (P); sedantes gastrointestinales (P, U); laxantes y purgantes (P, U).

Preparaciones que actúan sobre el sistema cardiovascular : Preparaciones que actúan sobre el corazón (R); vasodilatadores (R, P); vasoconstrictores (R, P); hipotensores (R); anticoagulantes (R).

Preparaciones que actúan sobre el sistema nervioso : Analgésicos toxicomanígenos (R₁, N); analgésicos antipiréticos (R, P, U); analgésicos específicos (R, P, U); barbitúricos (R₁); hipnóticos no barbitúricos (R, P); tranquilizantes (R₁, R, P); antieméticos (R₁, P); anticonvulsivos (R₁); preparaciones para el tratamiento del parkinsonismo (R); relajadores musculares (R₁); estimulantes (R₁, P).

Preparaciones que actúan sobre el sistema genitourinario : Hormonas sexuales (R); diuréticos (R, P); preparaciones que actúan sobre el útero (R₁).

Preparaciones que actúan de manera general sobre las infecciones : Antibióticos (R₁); sulfamidas (R₁); medicamentos antituberculosos (R₁); antihelmínticos (R₁, P); vacunas y sueros (R).

Preparaciones que actúan sobre el metabolismo y la nutrición : Insulina (R); hipoglicmiantes por vía oral (R); preparaciones eritropoyéticas (P); vitaminas (P, U); corticosteroides (R₁); medicamentos anabólicos (R); preparaciones tiroideas y antitiroideas (R); preparaciones anti-mitóticas (R).

Preparaciones que modifican las reacciones alérgicas : Antihistamínicos (R, P); preparaciones para la desensibilización proteínica (R).

Preparaciones tópicas (no especificadas anteriormente) : Preparaciones oftálmicas (R, P, U); preparaciones otológicas (R, P); preparaciones dermatológicas (sedantes y antipruriginosas) (R, U); antisépticos y desinfectantes (P, U).

* Las letras entre paréntesis se refieren a los siguientes tipos de restricción de venta: R₁, despacho exclusivamente con receta, sin repetición a menos que se especifique expresamente; R, despacho exclusivamente con receta, con repetición sin necesidad de indicación expresa del médico; P, despacho reservado a los farmacéuticos; N, estupefacientes sometidos a fiscalización internacional; U, venta libre.

Anexo 2

LISTA DE PARTICIPANTES

- ALEMANIA, REPUBLICA FEDERAL DE: Dr. E. Vevera, Ayudante Científico, Ministerio Federal del Interior, Bonn
- AUSTRIA: Dr. R. Hloch, Departamento de Sanidad, Ministerio Federal de Administración Social, Viena
- BELGICA: Sr. A. Declerck, Conseiller, Inspection des Pharmacies, Ministère de la Santé publique et de la Famille, Bruselas (*Relator*)
- CHECOSLOVAQUIA: Sr. J. Burianek, Director del Instituto de Inspección de Preparaciones Farmacéuticas, Praga
- DINAMARCA: Dr. K. Ilver, Jefe de Laboratorio, Comisión de la Farmacopea Danesa, Copenhague
- FRANCIA: Sr. J. Volckringer, Chef du Service central de la Pharmacie, Pharmacopée et Formulaire, París
- ITALIA: Profesor A. Caló, Istituto Superiore di Sanità, Roma
- PAISES BAJOS: Dr. L. Kedde, Inspector Farmacéutico de la Provincia de Holanda Septentrional, Leiden
- POLONIA: Profesor W. Rusiecki, Director Adjunto, Instituto de Investigaciones sobre Medicamentos, Varsovia (*Vicepresidente*)
- REINO UNIDO: Dr. H. Davis, Chief Pharmacist, Ministry of Health, Londres (*Presidente*)
- SUECIA: Profesor H. Hellberg, Jefe del Departamento de Química, Laboratorio Farmacéutico del Estado, Estocolmo
- SUIZA: Sr. E. Walker, Office intercantonal de Contrôle des Médicaments, Berna
- TURQUIA: Sr. A. Urgan, Director de la Sección de Inspección de Preparaciones Farmacéuticas, Instituto Central de Higiene Refik Saydam, Ankara
- UNION DE REPUBLICAS SOCIALISTAS SOVIETICAS: Profesor M. Mashkovsky, Presidente de la Comisión de la Farmacopea, Ministerio de Sanidad de la URSS, Moscú
- YUGOSLAVIA: Profesor Zora Blagojević, Facultad de Farmacia, Belgrado

Conferenciantes:

- Dr. T. Canbäck, Director de Investigaciones Químicas, Laboratorio de Inspección de Preparaciones Farmacéuticas, Estocolmo, Suecia
- Profesor J. Cheymol, Directeur de l'Institut de Pharmacologie, Faculté de Médecine, París, Francia
- Profesor L. Domange, Directeur de la Section des Médicaments, Laboratoire national de la Santé publique, París, Francia (*Vicepresidente*)
- Sr. A. G. Fishburn, Director of Control, Imperial Chemical Industries Ltd., Wilmslow, Cheshire, Inglaterra
- Dr. F. Hippenmeier, Pharmacien cantonal, Zurich, Suiza
- Dr. K. G. Krebs, E. Merck A.G., Darmstadt, Alemania

Dr. V. Kusević, Director del Instituto de Inspección de Medicamentos, Zagreb, Yugoslavia

Dr. E. Lang, Ciba Ltd., Basilea, Suiza

Dr. T. D. Whittet, Chief Pharmacist, Pharmaceutical Department, University College Hospital, Londres, Inglaterra

Observadores:

Dr. S. Bukowski, Director, Departamento de Farmacia, Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, Varsovia, Polonia (*Presidente Honorario*)

Profesor K. Kalinowski, Presidente de la Comisión de la Farmacopea Polaca, Varsovia, Polonia

Sra. G. A. Kasavina, Ministerio de Sanidad de la URSS, Moscú, URSS

Dr. Z. Margasinski, Instituto de Investigaciones sobre Medicamentos, Varsovia, Polonia

Secretaría:

Sr. P. Blanc, Jefe del Servicio de Preparaciones Farmacéuticas OMS, Ginebra, Suiza

Dr. J. D. Cottrell, Director Adjunto de la Oficina Regional de la OMS para Europa, Copenhague, Dinamarca

Dr. D. O. Hasenbring, Oficial Regional de Higiene Social y Asistencia Médica, Oficina Regional de la OMS para Europa, Copenhague, Dinamarca

Dr. C. A. Morrell, Chairman of the Canadian Committee on Pharmacopoeial Standards, Department of National Health and Welfare, Ottawa, Canadá (*Consultor*)

