

*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 307

**COMITE DE EXPERTOS  
DE LA OMS  
EN ESPECIFICACIONES  
PARA LAS PREPARACIONES  
FARMACEUTICAS**

**21º informe**

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1965

COMITE DE EXPERTOS DE LA OMS EN ESPECIFICACIONES  
PARA LAS PREPARACIONES FARMACEUTICAS

Ginebra, 3-9 de noviembre de 1964

*Miembros :*

- Dr. R. Botrous, Deputy Government Analyst, Chemical Laboratories, Ministry of Health, Khartoum, Sudán (*Vicepresidente*)
- Dr. T. Canbäck, Director de Investigaciones Químicas, Apotekens Centrallaboratorium ; miembro del Consejo de la Farmacopea escandinava, Solna, Suecia (*Presidente*)
- Sr. T. C. Denston, Secretary, British Pharmacopoeia Commission, Londres, Inglaterra (*Relator*)
- Dr. D. Ghosh, Director, Central Drugs Laboratory, Calcuta, India
- Dr. T. Itai, Jefe del Departamento de Investigaciones sobre Medicamentos, Instituto Nacional de Higiene, Tokio, Japón
- Dr. K. G. Krebs, Director de inspección cualitativa, Establecimientos E. Merck, Darmstadt, Alemania
- Profesor M. D. Maskovskij, Presidente de la Comisión de la Farmacopea de la URSS, Ministerio de Salud Pública de la URSS, Moscú, URSS
- Dr. L. C. Miller, Ph. D., Director of Revision, Pharmacopoeia of the United States of America, Nueva York, Estados Unidos de América (*Relator*)

*Secretaria :*

- Profesor M. Attisso, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Universidad de Dakar, Senegal (*Consultor*)
- Sr. M. E. Auerbach, Division of Physical and Analytical Chemistry, Sterling-Winthrop Research Institute, Rensselaer, New York, Estados Unidos de América (*Consultor*)
- Profesor A. H. Beckett, Head of the School of Pharmacy, Chelsea College of Science and Technology, Londres, Inglaterra (*Consultor*)
- Sr. P. Blanc, Jefe del Servicio de Preparaciones Farmacéuticas, OMS (*Secretario*)
- Sr. O. Wallén, Centro Internacional de la OMS de Sustancias Químicas de Referencia, Solna, Suecia (*Consultor*)

---

© Organización Mundial de la Salud 1965

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Ello no obstante, los organismos gubernamentales, las sociedades culturales y científicas y las asociaciones profesionales pueden reproducir ilustraciones, datos o extractos de esas publicaciones sin necesidad de pedir autorización a la Organización Mundial de la Salud.

Las entidades interesadas en reproducir o traducir íntegramente alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la División de Servicios de Edición y de Documentación, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

PRINTED IN SWITZERLAND

## INDICE

	Página
1. Introducción . . . . .	5
2. Revisión de los proyectos de monografías y de apéndices para la segunda edición de la Farmacopea Internacional . . . . .	7
2.1 Orden de las monografías ; títulos ; denominaciones químicas ; fórmulas . . . . .	7
2.2 Métodos generales . . . . .	8
2.3 Acción y empleo . . . . .	10
2.4 Dosis para adultos y para niños . . . . .	10
2.5 Alkaloides del cornezuelo de centeno . . . . .	10
2.6 Método para determinar la morfina en el opio . . . . .	10
2.7 Tuberculostáticos . . . . .	11
2.8 Especificaciones para las penicilinas semisintéticas . . . . .	12
2.9 Otras monografías . . . . .	12
2.10 Correlación entre las especificaciones oficiales para la inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas . . . . .	13
3. Centro Internacional de la OMS de Sustancias Químicas de Referencia	13
4. Estabilidad de las preparaciones farmacéuticas . . . . .	15
5. Denominaciones comunes internacionales . . . . .	16
6. Muestras de referencia de medicamentos de origen vegetal . . . . .	17
7. Formas de presentación de las preparaciones farmacéuticas . . . . .	18
8. Inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas . . . . .	18
Anexo 1. Inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas	20
Anexo 2. La calidad de los compuestos orgánicos yodados opacos a los rayos X . . . . .	26
Anexo 3. Informe sobre la dexametasona, sustancia química de referencia (OMS) propuesta . . . . .	32

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

10/10/20

# COMITE DE EXPERTOS DE LA OMS EN ESPECIFICACIONES PARA LAS PREPARACIONES FARMACEUTICAS

21º informe \*

## 1. INTRODUCCION

El Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas se reunió en Ginebra del 3 al 9 de noviembre de 1964. El Dr. P. Dorolle, Director General Adjunto, que representaba al Director General, abrió la reunión, dio la bienvenida a los participantes, y agradeció, en nombre de la Organización, la ayuda que habían dado algunos de los asistentes y otros especialistas en la difícil tarea de preparar y proponer especificaciones internacionales para la inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas, labor que ha consistido estos últimos años en revisar las especificaciones de las monografías y apéndices de los tres volúmenes de la primera edición de la Farmacopea Internacional y en preparar especificaciones para las nuevas sustancias farmacéuticas que han ido introduciéndose en el mercado de diferentes países. Esa cooperación ha permitido a la Secretaría de la OMS formular las especificaciones, cuya inserción en la segunda edición de la Farmacopea Internacional se propone ahora. Se han organizado además varias reuniones de consultores para tratar de algunos de los problemas que suscitan determinadas especificaciones.

El 9 de marzo de 1964 se envió a los miembros del Cuadro de Expertos de la Farmacopea Internacional y de las Preparaciones Farmacéuticas y a otros especialistas interesados en esa labor un texto provisional de la segunda edición de la Farmacopea Internacional con una carta en que se les pedía que hicieran cuantas observaciones considerasen pertinentes a

---

\* Los informes N° 1 a N° 7 se publicaron con el nombre que llevaba entonces el Comité de Expertos: *Comité d'Experts pour l'unification des Pharmacopeas* y *Expert Committee on the Unification of Pharmacopoeias*; los informes N° 8 y N° 9 se publicaron con el título *Comité d'Experts de la Pharmacopée internationale* y *Expert Committee on the International Pharmacopoeia*; los informes N° 10 a N° 20 se han distribuido en forma de documento multicopiado.

fin de que fueran examinadas y, en su caso, incorporadas al texto provisional. Se ha podido así establecer un texto provisional revisado y completado que ha sido comunicado en inglés y en francés a los 118 Estados Miembros y a los 6 Miembros Asociados de la Organización Mundial de la Salud. El Director General, en carta circular de 28 de octubre de 1964, informó a los Gobiernos de su envío por correo aéreo y les rogó que le comunicaran sus observaciones en el curso de los tres meses siguientes. En las 526 monografías y los 72 apéndices que contiene el texto provisional se proponen especificaciones para la inspección de la calidad de las principales sustancias farmacéuticas empleadas en los distintos países en formas y mezclas diferentes. Las especificaciones propuestas tendrán mucha utilidad para las autoridades nacionales encargadas de la difícil tarea de inspeccionar la calidad de las preparaciones farmacéuticas producidas en territorio nacional e importadas.

La inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas se hace difícil en muchos países, principalmente a causa del número cada vez mayor de las sustancias y especialidades ofrecidas en el comercio internacional y fabricadas en cada país para el mercado interior. La Asamblea Mundial de la Salud en su resolución WHA17.41<sup>1</sup> destacaba la necesidad de que todas las preparaciones farmacéuticas, importadas o fabricadas para el consumo interior o para la exportación, sean sometidas a una inspección apropiada e invitaba a todos los Estados Miembros a que en lo posible establezcan « para los medicamentos destinados a la exportación los mismos requisitos de inspección que exijan para autorizar la venta en sus mercados interiores ». El Comité ha examinado un informe que había preparado la Secretaría de la OMS sobre los aspectos generales del problema y otro informe del Centro Internacional de la OMS de Sustancias Químicas de Referencia.

En 1963 se publicó un volumen con las especificaciones para los reactivos que se mencionan en la Farmacopea Internacional.<sup>2</sup> La segunda edición de la Farmacopea Internacional contendrá también las especificaciones correspondientes a otros reactivos empleados en pruebas y ensayos descritos en la publicación.

Puede esperarse que, con la constante ayuda de los miembros del Cuadro de Expertos de la Farmacopea Internacional y de las Preparaciones Farmacéuticas y con la cooperación de otros especialistas, de laboratorios nacionales de inspección, de empresas productoras, etc., consiga la Secretaría incorporar las observaciones que ha recibido de los Estados Miembros y de otras procedencias al texto de la segunda edición de la Farmacopea

---

<sup>1</sup> *Act. of. Org. mund. Salud*, 1964, 135, 18.

<sup>2</sup> World Health Organization (1963) *Specifications for reagents mentioned in the International Pharmacopoeia*, Ginebra (las ediciones española y francesa están en preparación).

Internacional para ponerlo en prensa dentro de pocos meses. Su publicación será muy útil para todos los Estados Miembros y prestará un gran servicio a la salud pública y al comercio internacional.

## **2. REVISION DE LOS PROYECTOS DE MONOGRAFIAS Y DE APENDICES PARA LA SEGUNDA EDICION DE LA FARMACOPEA INTERNACIONAL**

Una gran parte de los trabajos del Comité estuvo dedicada a examinar informes y observaciones de grupos de trabajo, especialistas, empresas productoras, etc. de distintos países sobre el texto provisional de la segunda edición de la Farmacopea Internacional.

La convocación previa de varias reuniones de consultores había permitido preparar otros documentos de trabajo. El Comité tomó nota con satisfacción de que en una de esas reuniones celebrada a principio de año se habían examinado muchas de las observaciones recibidas y se habían propuesto especificaciones que habían sido añadidas al texto provisional enviado a los Estados Miembros el 28 de octubre de 1964 en que se completaba el texto provisional comunicado con la circular de 9 de marzo de 1964 a los miembros del Cuadro de Expertos de la Farmacopea Internacional y de las Preparaciones Farmacéuticas y a varios especialistas.

Otra reunión de consultores, que estuvo dedicada a las especificaciones para el nuevo e importante grupo de las penicilinas semisintéticas, ha hecho posible presentar a los miembros del Comité una serie completa de especificaciones puestas al día que facilitará mucho la organización de la inspección oficial de la calidad de las preparaciones y de sus formas farmacéuticas en los laboratorios nacionales competentes.

A continuación se exponen los principales puntos tratados por el Comité en relación con dichas especificaciones.

### **2.1 Orden de las monografías ; títulos ; denominaciones químicas ; fórmulas**

El Comité ha tomado nota de que había ventajas prácticas en ordenar las monografías de la Farmacopea de manera que la de una preparación básica fuera inmediatamente seguida por la monografía o las monografías correspondientes a las varias formas, inyecciones, comprimidos, etc., en que se use la preparación. Algunas farmacopeas nacionales siguen ya ese criterio. El Comité ha decidido prescindir en la segunda edición de la Farmacopea Internacional del orden rigurosamente alfabético de las monografías que se había seguido en la primera con objeto de que las monografías correspondientes a las diferentes formas en que se usa una preparación básica vengan inmediatamente detrás de la monografía de dicha preparación.

El Comité ha examinado un documento que contiene los títulos, las denominaciones químicas, las fórmulas, los pesos moleculares y las equivalencias, cuyo empleo en las monografías se recomienda, y ha decidido que los pesos moleculares se expresen con cinco cifras significativas, dos de las cuales en la mayor parte de los casos seguirán a la coma que separa las fracciones; ha decidido asimismo redondear la última cifra conformándose a las recomendaciones de la Organización Internacional de Normalización, siempre que las hubiere.

El Comité ha tomado nota de que la denominación « digitoxósido » se presta a una interpretación genérica y ha decidido sustituirla por « digitoxina », muy usada ya. La denominación « digitoxósido » se mencionará en la monografía como un sinónimo.

Se presentaron propuestas, que han sido aprobadas, sobre la manera de establecer las fórmulas químicas.

## 2.2 Métodos generales

### 2.2.1 *Determinación de la zona de fusión y de las temperaturas de fusión y de congelación*

El Comité examinó el texto revisado del apéndice 6 : « Determinación de la zona de fusión y de las temperaturas de fusión y de congelación » que se ha preparado para la segunda edición de la Farmacopea Internacional.

Como la mayoría de los aparatos destinados a determinar el punto de fusión que se encuentran en el comercio tienen termómetros graduados para la inmersión parcial, se ha recomendado que en la segunda edición de la Farmacopea Internacional se mencionen los termómetros de inmersión parcial y los de inmersión total, y que se aplique en los primeros la corrección requerida para tener en cuenta la columna emergente.

En el texto revisado hay una definición de la expresión « temperatura de fusión de unos . . . », que ha de entenderse en el sentido de que la temperatura de fusión obtenida por el método descrito no difiere en  $\pm 2^\circ$  de la temperatura inscrita. La expresión se empleará al dar cuenta de las pruebas de identificación de la Farmacopea Internacional cuando la temperatura de fusión pueda en alguna medida haber sido alterada por el grado de pureza del producto derivado que se obtenga en la prueba.

### 2.2.2 *Preparaciones farmacéuticas radiactivas*

El Comité ha decidido que en la segunda edición de la Farmacopea Internacional se incluya como apéndice el texto de un capítulo general sobre radiactividad fundado en el capítulo correspondiente de la 17ª edición de la Farmacopea de los Estados Unidos.

Se ha examinado la necesidad de practicar pruebas de esterilidad y de ausencia de pirógenos, y se ha decidido que, siempre que proceda, se mencionará el requisito en las monografías sobre preparaciones inyectables. Respecto a la prueba para los pirógenos, el Comité ha tomado nota de que los animales de ensayo no deben ser empleados más que una sola vez en las pruebas sobre sustancias radiactivas.

### 2.2.3 *Determinación del calcio*

El Comité ha decidido que procede emplear azul de hidroxinaftol y ácido calconcarbónico en lugar de calceína-timolftaleína y azul de metiltimol.

### 2.2.4 *Determinación de la zona de fusión e identificación de sustancias por el método de Kofler*

El Comité ha examinado y decidido incluir en la segunda edición de la Farmacopea Internacional los cuadros enviados por el Profesor M. Kuhnert Brandstätter con datos para identificar las sustancias de la Farmacopea Internacional por medio de la platina caliente y de la barra caliente de Kofler. Los cuadros dan los puntos de fusión, las temperaturas eutécticas y las demás indicaciones necesarias para identificar las sustancias valiéndose de la platina caliente con polvos de vidrio que tengan índices de refracción determinados.

Como las temperaturas de fusión de las sustancias de referencia de la OMS para determinar los puntos de fusión difieren, según que se siga el método de los tubos capilares o el de Kofler, se ha decidido añadir en la etiqueta de esas sustancias de referencia una indicación más con el punto de fusión obtenido por el método de Kofler.

### 2.2.5 *Ensayos para los esteroides*

El Comité ha examinado y aceptado un método revisado para determinar los esteroides de la farmacopea que tienen grupos funcionales reductores del tipo  $\alpha$ -ceto, incluso las diversas formas farmacéuticas de esas sustancias. En las pruebas se utilizará un reactivo de tetrazolium azul en lugar de cloruro de trifeniltetrazolium, método que requiere el empleo de una sustancia química específica de referencia.

### 2.2.6 *Ensayo para el ácido fólico*

En la determinación del ácido fólico se ha aceptado un método modificado en que se usa permanganato potásico como agente separador y un ácido fólico como sustancia química de referencia.

### 2.3 Acción y empleo

El Comité ha visto con satisfacción y ha aceptado la lista de las indicaciones propuestas sobre acción y empleo de las sustancias.

Se ha puesto especial atención en la siguiente nota de pie de página que acompaña a la lista :

« Las indicaciones que se recogen bajo ese epígrafe en las monografías no tienen más objeto que dar una simple información sobre la acción y empleo de las sustancias en medicina y en farmacia, sin excluir la posibilidad de que tengan otra acción y otro empleo, ni representan limitaciones de ninguna clase que cohiban la libertad de la prescripción facultativa. »

El Comité ha tomado nota de que las indicaciones de la lista se fundan en criterios de varia naturaleza, química, farmacéutica, farmacológica y terapéutica. Sería ventajoso atenerse a un solo sistema de clasificación, pero las dificultades de terminología no lo permiten, sin contar que cualquier criterio que se escogiera, el farmacológico, por ejemplo, tendría que aprovechar clasificaciones fundadas en otros criterios, por ejemplo, químicos o farmacéuticos.

### 2.4 Dosis para adultos y para niños

El Comité ha examinado las propuestas de cuadros de dosis usuales y máximas para adultos y de dosis usuales diarias para niños que van a reproducirse como apéndice en la segunda edición de la Farmacopea Internacional y ha hecho constar su aprecio por el cuidado que se ha puesto en prepararlos.

### 2.5 Alcaloides del cornezuelo de centeno

El Comité ha examinado los métodos de determinación de la ergometrinina en el maleato de ergometrina inyectable y en los comprimidos de maleato de ergometrina.

Provisionalmente se ha aceptado que en la segunda edición de la Farmacopea Internacional se incluya un método propuesto que se basa en la cromatografía en capa delgada. También se han aceptado provisionalmente los límites propuestos para la ergometrinina hasta un 5 % de contenido de ergometrina en los comprimidos y un 10 % en los inyectables; pero deberán practicarse investigaciones más a fondo antes de fijar los límites definitivos.

### 2.6 Método para determinar la morfina en el opio

Se ha propuesto que los estudios preparatorios antes de aceptar un nuevo método de ensayo para los alcaloides del opio se hagan en dos etapas.

Con objeto de conseguir un mejoramiento rápido del método aplicable al alcaloide principal, que es la morfina, se pedirá a algunos laboratorios dedicados actualmente a hacer análisis de opio que comparen el método de la Farmacopea austriaca, IX edición, con el que cada uno de ellos venga aplicando. Esos laboratorios podrían ser los de dos o más empresas productoras de morfina, los del Servicio de Alimentos y Medicamentos de Ottawa, el de la Comisión de la Farmacopea Británica, el del Instituto de Inspección de Medicamentos de Zagreb y el de la División de Estupefacientes de las Naciones Unidas en Ginebra. Se tomarán con ese objeto muestras adecuadas de los lotes auténticos que se han constituido ya.

Se organizarán pruebas comparables en colaboración a medida que convenga hacerlo, y se dará cuenta de sus resultados en un informe en que se propondrán los métodos que parezcan más adecuados.

Se ha considerado además conveniente iniciar otros estudios de más duración sobre los métodos sensibles y selectivos que sirven para la determinación de la morfina en las distintas preparaciones, incluso el opio oficial, y de los principales alcaloides secundarios que contengan el opio bruto o las preparaciones de opio oficial. Se pedirá a los mismos laboratorios que hagan ensayos con alguno o algunos de los métodos de prueba escogidos, empleando las mismas muestras de opio enviadas para el mencionado ensayo del método modificado de Mannich, que se describe en la IX edición de la Farmacopea austriaca.

## 2.7 Tuberculostáticos

Después de haber examinado las especificaciones para varias preparaciones tuberculostáticas, el Comité ha tomado las siguientes decisiones :

a) *Paraaminosalicilato sódico*. Se ha aceptado que el límite de 3-amino-fenol sea el 0,03 % y se ha aprobado una nueva revisión de la monografía.

b) *Comprimidos de paraaminosalicilato sódico*. Se suprimirá la prueba colorimétrica de la solución.

c) *Comprimidos de paraaminosalicilato sódico y de isoniazida*. Se ha aceptado el método de ensayo propuesto para la isoniazida ; pero como, según se informa, los resultados son pobres, se ha decidido mantenerlo en estudio y revisar la monografía.

d) *Paraaminosalicilato cálcico*. Se ha decidido no describir más que la forma trihidratada.

e) *Isoniazida*. Se ha aceptado la prueba propuesta para el ácido isonicotínico con un límite del 1 %. También se ha aceptado una nueva prueba de color y transparencia de la solución.

f) *Comprimidos de isoniazida. Cicloserinum.* Se han aprobado las monografías correspondientes.

## 2.8 Especificaciones para las penicilinas semisintéticas

Ampicilina	Meticilina de sodio
Ampicilina, trihidrato	Nafcilina de sodio
Ampicilina, cápsulas	Nafcilina de sodio, cápsulas
Ampicilina de sodio	Nafcilina de sodio, inyectable
Ampicilina de sodio, inyectable	Feneticilina de potasio
Cloxacilina de sodio	Feneticilina de potasio, cápsulas
Cloxacilina de sodio, cápsulas	Feneticilina de potasio, comprimidos
Cloxacilina de sodio, inyectable	Propicilina de potasio
Oxacilina de sodio	Propicilina de potasio, cápsulas
Oxacilina de sodio, cápsulas	Propicilina de potasio, comprimidos
Oxacilina de sodio, inyectable	

Como prueba general de identificación se ha aceptado un método que utiliza rayos infrarrojos. Uno de los métodos de ensayo incluidos se basa en la hidrólisis del anillo  $\beta$ -lactamo del núcleo del ácido penicilánico por el hidróxido de sodio en condiciones reguladas. Ha parecido conveniente incluir también un ensayo para la cadena lateral penicilínica específica; por ejemplo, una titulación no acuosa del grupo amínico del ácido aminofenilacético de la ampicilina.

La presencia de los isómeros ópticos deseables de las penicilinas cuya cadena lateral contiene un átomo de carbono activo se comprueba determinando el poder rotatorio específico.

Se ha decidido que la denominación química se forme según el modelo « benzilpenicilina » en lugar de « ácido (fenilacetamido)-6 penicilánico ».

Se ha pedido al Centro Internacional de la OMS de Sustancias Químicas de Referencia que suministre las sustancias químicas de referencia requeridas para los distintos ensayos y determinaciones que describen las monografías.

## 2.9 Otras monografías

El Comité ha examinado y aprobado para su inclusión en la segunda edición de la Farmacopea Internacional las monografías revisadas del aceite de ricino, de la preparación inyectable de nicotinamida, del difosfato de primaquina, del oleato de etilo y de la preparación inyectable de clorhidrato de lidocaína.

El Comité ha aceptado que el oleato de etilo pueda contener un antioxidante adecuado, cuya naturaleza deberá indicarse en la etiqueta.

El contenido de clorhidrato de lidocaína en la preparación inyectable de este producto se calculará en sustancia seca.

### **2.10 Correlación entre las especificaciones oficiales para la inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas**

El Comité se ha enterado de los trabajos de una Comisión de Especificaciones constituida recientemente por el Consejo de Europa para preparar textos de especificaciones que serán oficialmente aceptadas en ocho países, y ha considerado que esa unificación sería beneficiosa para la salud pública y para el comercio internacional y que debía intentarse siempre que fuera posible en los distintos países, tomando como base las especificaciones propuestas en la segunda edición de la Farmacopea Internacional.

El mismo juicio han merecido al Comité los trabajos de la Comisión de la Farmacopea Nórdica, que ha preparado especificaciones para cinco países. Es de esperar que se establezcan nuevos órganos comunes a varios países en otras regiones del mundo con objeto de uniformar las especificaciones para la inspección oficial de la calidad de las preparaciones farmacéuticas.

### **3. CENTRO INTERNACIONAL DE LA OMS DE SUSTANCIAS QUÍMICAS DE REFERENCIA**

El Comité ha visto con satisfacción el informe sobre las actividades del Centro Internacional de la OMS de Sustancias Químicas de Referencia durante el año 1964.

En conformidad con las indicaciones que dio el Comité de Expertos en su reunión del 19 al 23 de noviembre de 1962, el Centro ha tomado disposiciones para preparar las sustancias químicas de referencia que deberán emplearse, de acuerdo con las instrucciones que formulen las monografías de la segunda edición de la Farmacopea Internacional, en los casos siguientes :

- a) cuando sea necesaria la identificación con rayos infrarrojos ;
- b) cuando las monografías indiquen determinaciones y ensayos cromatográficos ;
- c) cuando en la determinación de las sustancias haya que seguir métodos fotométricos o espectrofotométricos.

Entre las sustancias estudiadas, se han propuesto hasta ahora, cuatro como sustancias químicas de referencia : la dexametasona, el acetato de hidrocortisona, la metiltestosterona y el propionato de testosterona. Se ha sometido cada una de las muestras a los ensayos siguientes :

- 1) Temperatura de fusión determinada : a) por el método de la Farmacopea Internacional ; b) por el de la platina caliente de Kofler ; y c) por el de la barra caliente de Kofler.
- 2) Poder rotatorio específico.
- 3) Absorción en el infrarrojo.
- 4) Absorción en el ultravioleta.
- 5) Pérdida por desecación.
- 6) Residuo por incineración.
- 7) Cromatografía en capa delgada.
- 8) Análisis de solubilidad por fases.

Para dar un ejemplo de la forma en que se presentan los datos, se reproduce en el Anexo 3 el informe de la dexametasona.

Se ha comprobado que la progesterona de referencia, idéntica al patrón biológico de antes, contiene aproximadamente un 3 % de impurezas, y se ha decidido reemplazarla por un producto de pureza superior, que en la actualidad es fácil obtener. Se ha decidido reemplazar también la digitoxina de referencia, que contiene alrededor de un 2 % de gitoxina, por un producto prácticamente exento de impurezas.

El Comité ha aprobado los métodos de ensayo que aplica el Centro, y ha reconocido que conviene proceder con algo de flexibilidad. En ciertos casos, por ejemplo, la determinación del poder rotatorio específico o de la pérdida por desecación puede ser superflua ; otras veces, en cambio, será recomendable o necesario emplear métodos de prueba complementarios. Por otra parte, la aplicación de algunos métodos ya en uso podría consolidarse quizá mediante el empleo de ciertos instrumentos ; por ejemplo, para la cromatografía en capa delgada convendría que el Centro se sirviera de un densitómetro por ser más preciso en la medición de los componentes separados del cromatograma. El Comité ha recomendado también que el Centro examine la posibilidad de aprovechar ciertos métodos nuevos de ensayo, como el examen y la descripción cristalográficos, la dispersión rotatoria óptima, la espectrofotofluorometría, etc., desde que haya posibilidad de hacerlo. Inspírase esa recomendación en el convencimiento de que es indispensable contar con métodos más variados y mejores para establecer los caracteres de pureza de los medicamentos cuando, como ocurre ahora, las prácticas de fabricación se complican cada vez más.

El Comité ha considerado necesario establecer un procedimiento que, entre dos reuniones consecutivas del Comité de Expertos, ponga al Centro en condiciones de clasificar como sustancia química internacional de referencia (OMS) una sustancia química de referencia propuesta y ha recomendado los trámites siguientes :

El Centro obtiene de un abastecedor idóneo una muestra de sustancia que pueda servir de tipo de referencia y la somete a las pruebas antes indicadas. Si de ese examen analítico resulta que la muestra es aceptable, el Centro se dirige a uno o varios laboratorios nacionales de inspección de medicamentos y les pide que examinen la muestra con los mismos métodos ya empleados. Los laboratorios participantes estarán en libertad de practicar pruebas complementarias o equivalentes.

Si los laboratorios participantes confirman que la muestra es aceptable, se agregan sus informes al del Centro, el cual extiende un informe completo y recomienda que el material representado por las muestras analizadas se acepte como sustancia internacional de referencia (OMS).

El informe y la recomendación del Centro pasan a la Secretaría que, después de haber consultado con el Presidente de la última reunión del Comité de Expertos en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas, puede autorizar al Centro a emplear el material como sustancia internacional de referencia (OMS).

Cuando la sustancia haya sido escogida a esos efectos entre dos reuniones del Comité de Expertos, se presentará un informe completo al Comité en la primera reunión que celebre para que dé su aprobación a la nueva sustancia internacional de referencia (OMS).

El Comité ha aceptado una revisión del apéndice « Sustancias químicas internacionales de referencia (OMS) » propuesta para la segunda edición de la Farmacopea Internacional.

#### **4. ESTABILIDAD DE LAS PREPARACIONES FARMACEUTICAS**

Por eficaz que sea la vigilancia de la calidad inicial de los medicamentos puestos a la venta, es evidente que las preparaciones farmacéuticas pueden haberse deteriorado cuando llega el momento de administrarlas. La naturaleza de los envases tiene a veces mucha influencia en la estabilidad de las preparaciones, sobre todo en climas tropicales ; pero, aun así, es frecuente que los medicamentos se adquieran teniendo sólo en cuenta el precio y la calidad inicial, sin atribuir importancia a su capacidad de conservación. El problema de la estabilidad de los medicamentos en su conjunto es amplísimo. Convendrá, pues, concentrarse en alguno de sus aspectos. El Comité ha entendido que debían reunirse informaciones, bajo la dirección de la OMS, acerca de las investigaciones practicadas y emprendidas por los productores, los institutos científicos, etc. sobre la estabilidad de ciertas preparaciones farmacéuticas.

El Comité ha propuesto que en la práctica se empiecen los trabajos con una preparación farmacéutica que se escoja al efecto, y que de preferencia podrá ser el ácido paraaminosalicílico ; los estudios deberían comprender

la sustancia pura y sus diversas formas y mezclas farmacéuticas. Su elección se justifica porque se trata de un medicamento que se administra en dosis importantes durante periodos largos y porque algunos de los productos de su descomposición pueden ser tóxicos. A juicio del Comité de Expertos de la OMS en Tuberculosis, según ha hecho constar en su octavo informe, « la fiscalización de los medicamentos (antituberculosos) para garantizar su pureza y su estado de conservación es de la mayor importancia, como lo es el cerciorarse de que las preparaciones comerciales contienen las sustancias necesarias en las cantidades y proporciones adecuadas ».<sup>1</sup>

La investigación sobre el ácido paraaminosalicílico y sus formas y mezclas farmacéuticas puede comprender estudios a corto y a largo plazo.

El Comité ha propuesto que se pida a uno o dos institutos farmacéuticos que emprendan un estudio sobre la estabilidad del ácido paraaminosalicílico y que establezcan técnicas de ensayo para investigar los productos de su descomposición. Una parte de las muestras de ácido paraaminosalicílico y de sus distintas formas farmacéuticas se obtendrá directamente de los productores, y otra se tomará entre las preparaciones puestas en venta, sobre todo en países donde las condiciones climatológicas provoquen más fácilmente su deterioración. Los resultados de las pruebas podrían incluirse después en las especificaciones para la inspección de la calidad de la preparación. El estudio a largo plazo tendrá por objeto aislar los productos de descomposición del ácido paraaminosalicílico ; se podría además investigar la toxicidad crónica del producto.

Se ha encargado a un grupo de trabajo que examine el problema general de la estabilidad de las preparaciones farmacéuticas en relación con la inspección de su calidad y que prepare un informe que será comunicado a los miembros del Cuadro de Expertos de la Farmacopea Internacional y de las Preparaciones Farmacéuticas y a otros especialistas.

El Comité ha tomado nota con interés de un informe sobre la calidad de los compuestos orgánicos yodados opacos a los rayos X y ha recomendado que se reproduzca junto al presente informe (véase el Anexo 2).

## 5. DENOMINACIONES COMUNES INTERNACIONALES

El Comité ha recibido y examinado el 13º informe del Subcomité de Denominaciones Comunes ; ha tomado nota de que los miembros del Subcomité habían examinado más de 200 peticiones de denominaciones comunes que se habían recibido durante el año precedente y de que con las decisiones tomadas se había publicado la 14ª lista de denominaciones comunes internacionales propuestas, de conformidad con el procedimiento

<sup>1</sup> *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1964, 290, 18.

de selección de denominaciones comunes internacionales recomendadas para las preparaciones farmacéuticas.<sup>1</sup> La experiencia ha seguido confirmando la ventaja de que las peticiones de denominaciones comunes internacionales sean examinadas en primer lugar y transmitidas después por un órgano competente de las administraciones nacionales, y de que no las presenten directamente los productores o los particulares. Se ha decidido que el Subcomité si no considera aceptable una petición presentada a la OMS directamente por un productor, le comunique la denominación común que vaya a adoptarse, y que su publicación se difiera si se formulan objeciones.

El Comité ha tomado nota de que, en vista de la experiencia adquirida, se habían hecho algunas modificaciones y adiciones en los Principios generales de orientación para fijar denominaciones comunes internacionales y de que la última lista de denominaciones iba acompañada del texto revisado de los Principios.

Durante el examen del informe, se ha tratado del establecimiento de una lista compilada puesta al día y de la posibilidad de aumentar las informaciones recogidas. Algunos miembros del Comité han encarecido la importancia de que se hagan ediciones revisadas periódicas de la lista compilada para evitar los conocidos inconvenientes que resultan de la consulta en varias listas suplementarias.

También se ha tratado de las ventajas de preparar un índice con las fórmulas moleculares de los compuestos que permita identificar rápidamente las denominaciones comunes, porque su publicación como anejo de la lista compilada sería un complemento muy útil. Se ha pedido además al Subcomité que incluya la fórmula desarrollada del compuesto, cuando crea conveniente hacerlo.

## 6. MUESTRAS DE REFERENCIA DE MEDICAMENTOS DE ORIGEN VEGETAL

El Comité de Expertos en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas había estudiado en su última reunión la posibilidad de establecer muestras de referencia de medicamentos de origen vegetal, y entendió que convenía examinar la conveniencia o la necesidad de que la OMS patrocinara un centro para las muestras de referencia de esos medicamentos, comparable a los Centros ya existentes de la OMS para las sustancias químicas de referencia en Estocolmo y para los patrones biológicos en Copenhague, Weybridge y Londres.

---

<sup>1</sup> Resolución EB15.R7 (*Act. of. Org. mund. Salud*, 1955, 60, 3).

El Comité ha sugerido que se consulte con expertos en la materia para determinar cuáles son los medicamentos de origen vegetal que tienen interés internacional a esos efectos, y ha considerado que sería beneficioso para las comisiones nacionales de la farmacopea y para otras autoridades que intervienen en la inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas reunir información sobre disposiciones aplicables a la inspección de la calidad de los medicamentos de origen vegetal, información que sería también muy útil para saber si efectivamente es necesario establecer un centro de muestras de referencia.

#### **7. FORMAS DE PRESENTACION DE LAS PREPARACIONES FARMACEUTICAS**

Se ha hecho mención de una propuesta de que se definan especificaciones para otras formas o mezclas farmacéuticas además de las que contiene la Farmacopea Internacional para unos pocos comprimidos y soluciones inyectables, y los participantes han considerado que la cuestión debía ser tratada por correspondencia a fin de que el Comité de Expertos pudiera examinarla en una reunión ulterior.

#### **8. INSPECCION DE LA CALIDAD DE LAS PREPARACIONES FARMACEUTICAS**

El Comité ha examinado un documento de la Secretaría de la OMS sobre inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas, que había sido preparado en cumplimiento de la resolución de la Asamblea Mundial de la Salud en la que se invita a todos los Estados Miembros « a que examinen la posibilidad de establecer para los medicamentos destinados a la exportación los mismos requisitos de inspección que exijan para autorizar la venta en sus mercados interiores ».<sup>1</sup> El Comité ha aprobado en general el documento y ha decidido que se reproduzca su texto con el del presente informe (véase el Anexo 1).

El Comité ha destacado la importancia de la cuestión y la necesidad de aplicar medidas adecuadas, y ha opinado que sería conveniente organizar reuniones preferentemente regionales con asistencia de las personas que asumen la responsabilidad directa de la inspección de la calidad de los productos farmacéuticos en los países. A esas reuniones podrían ser invitados expertos de otras regiones que aportarían los resultados de sus experiencias respectivas.

<sup>1</sup> Resolución WHA17.41 (*Act. of. Org. mund. Salud*, 1964, 135, 18).

Se ha reconocido que el establecimiento o la ampliación de los medios e instalaciones necesarios para formar al personal encargado del análisis y de la inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas en todos los niveles tiene capital importancia desde el punto de vista de la salud pública. A ese respecto, se ha hecho referencia a las partes del informe del Grupo de Estudio sobre Uso de las Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas<sup>1</sup> que tratan de la formación del personal de los laboratorios de inspección farmacéutica y a la sección del informe de una Reunión Técnica Europea sobre Inspección de la Calidad de las Preparaciones Farmacéuticas<sup>2</sup> dedicada a la organización de servicios oficiales de inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas. Se ha destacado además la necesidad de dar asistencia a los Estados Miembros, que la pidan, para la instalación de laboratorios de inspección de la calidad farmacéutica bien equipados y convenientemente dotados de personal, sobre todo en países obligados a importar preparaciones farmacéuticas en gran volumen.

---

<sup>1</sup> *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1957, 138.

<sup>2</sup> *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1962, 249.

**Anexo 1****INSPECCION DE LA CALIDAD DE LAS PREPARACIONES  
FARMACEUTICAS****1. Introducción**

Las consideraciones siguientes tienen por objeto facilitar el examen del problema general que plantea la inspección de la calidad, la pureza, la actividad y la esterilidad de las preparaciones farmacéuticas.

A los efectos del informe, las « preparaciones farmacéuticas » comprenden los productos químicos que sirven de materia prima para preparar las distintas formas farmacéuticas, las preparaciones a granel que han de ser envasadas en el país importador y las especialidades farmacéuticas dispuestas para su empleo, incluso comprimidos, soluciones inyectables, grageas, pomadas, supositorios y preparaciones oftálmicas. Las especialidades pueden ser un solo medicamento o una mezcla de varios principios activos como, por ejemplo, isoniacida y ácido paraaminosalicílico, o mezclas de antibióticos, de esteroides, de vitaminas, de analgésicos, etc.

**2. Inspección de la calidad de los productos importados y exportados**

Se entiende por « inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas » la comprobación de su identidad, su pureza, su actividad, su esterilidad, etc. La inspección de la calidad no incluye la evaluación clínica y farmacológica de las preparaciones. Es un problema farmacéutico limitado a verificar la concordancia de las preparaciones con las indicaciones que llevan en la etiqueta (a diferencia de la evaluación de las preparaciones farmacéuticas, que plantea el problema médico de su acción terapéutica y de las reacciones secundarias que pueden provocar). La inspección se lleva a efecto de distintos modos :

a) El productor, cuando obtiene la sustancia farmacéutica de base y cuando confecciona la preparación combinando esa sustancia con uno o varios principios activos, excipientes, agentes colorantes, amortiguadores, estabilizadores, conservativos, etc., puede efectuar la inspección. Existe la dificultad de que una especialidad farmacéutica confeccionada en un país exportador contiene a menudo sustancias producidas en otro país y de que el confeccionador de la especialidad puede no conocer la clase de las pruebas de calidad que se hayan practicado con esas sustancias. Cabe que en el país productor no se ejerza ninguna inspección oficial sobre la calidad de las preparaciones farmacéuticas. Y no se ha de olvidar que todos los lotes de las preparaciones y de las sustancias químicas farmacéuticas han de ser examinados. Las pruebas de la inocuidad y la eficacia

de uno o más lotes de un medicamento no dan ninguna garantía de que los lotes ulteriores sean inocuos y eficaces.

b) La autoridad nacional que tiene la responsabilidad directa del servicio puede inspeccionar el trabajo de los productores y comprobar la calidad de la manufactura, tomando muestras para analizarlas en un laboratorio nacional de inspección. La reglamentación vigente en varios países así lo dispone ; pero en muchos casos la verificación de las preparaciones en los laboratorios nacionales, si se hace, se limita al momento en que una preparación nueva aparece en el mercado. Algunos países exportadores no practican en realidad ninguna inspección oficial de la calidad de las preparaciones que se venden en el mercado interior o que se exportan. Otros países cuyas exportaciones de medicamentos son muy considerables no tienen ninguna reglamentación sobre la inspección de calidad a cargo de autoridades nacionales o provinciales, ni siquiera para las sustancias y preparaciones farmacéuticas consumidas en el interior.

El problema de encontrar los medios que garanticen el cumplimiento de la reglamentación nacional en los medicamentos exportados se complica por la circunstancia de que los productores y los comerciantes pueden confeccionar y exportar medicamentos que se ajusten a la reglamentación nacional pero cuyo consumo en el país sea escaso o nulo, y de que entonces no se practique sobre ellos ninguna clase de inspección.

La inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas es una necesidad de año en año más apremiante, porque el número de los productores de preparaciones farmacéuticas y el de los países exportadores aumentan sin cesar.

La inspección de las instalaciones en que se producen las preparaciones farmacéuticas y el examen de la idoneidad del personal y de los equipos para ejercer una inspección eficiente daría hasta cierto punto la seguridad de que los medicamentos producidos en un país eran satisfactorios ; pero cuando se trata de medicamentos importados, el país importador ha de cerciorarse de que la inspección de la calidad ha sido eficazmente practicada en el país exportador. La legislación promulgada hace poco en algunos países exige el envío de inspectores para que compruet en la eficacia con que se practica la inspección de la calidad en el país donde se suponga que se haya producido el medicamento. Lo que no se aclara es si el país exportador o los fabricantes de ese país estarán conformes en recibir visitas de inspección.

### **3. Envases**

La calidad del material de envase tiene también su importancia porque pueden producirse alteraciones químicas cuando no se cumplen las condiciones requeridas para el embalaje y el almacenamiento. Para los medicamentos exportados a países tropicales, la importancia de la cuestión se

acentúa porque la formación de productos de descomposición puede aumentar su toxicidad y disminuir o incluso anular su eficacia. Un envase que dé protección suficiente en un país determinado será quizá perfectamente inadecuado para la exportación a países de clima diferente, sobre todo cuando las condiciones de transporte y almacenamiento sean deficientes. En tales casos, ni siquiera la fecha límite de utilización es una protección bastante porque ciertos productos como, por ejemplo, los antibióticos, que en el momento de la exportación tenían la calidad requerida, han podido perder gran parte de su actividad antes de ser empleados en el país importador. La inestabilidad de ciertos medicamentos exige su comprobación periódica.

#### 4. Ensayos en un laboratorio oficial

El medio más eficaz de comprobar la calidad de los medicamentos importados consiste en examinar muestras representativas en un laboratorio oficial del país importador. La inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas necesita un laboratorio nacional dotado de personal competente y provisto de instalaciones adecuadas. Se hizo referencia a la cuestión en la sección 8 del informe del Grupo de Estudio de la OMS sobre Uso de las Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas,<sup>1</sup> y en la sección 4 del informe de la Reunión Técnica Europea sobre Inspección de la Calidad de las Preparaciones Farmacéuticas.<sup>2</sup>

#### 5. Certificados de calidad

Los certificados expedidos por los productores de preparaciones farmacéuticas, por los agentes comerciales o por las autoridades del país exportador parecen a primera vista una seguridad razonable que recibe el importador de la calidad satisfactoria de las preparaciones farmacéuticas importadas; pero no son, ni pueden ser más que una solución temporal e incompleta del problema. A continuación se recogen algunas consideraciones sobre la cuestión.

En varios países la inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas queda a cargo de los productores, y las autoridades nacionales no ejercen ninguna clase de inspección de calidad, ni sobre los medicamentos destinados al mercado interior, ni sobre los que se exportan. Cuando así ocurre, la certificación de que dichas autoridades establezcan « para los medicamentos destinados a la exportación los mismos requisitos de inspección que exijan para autorizar la venta en sus mercados interiores », <sup>3</sup> servirá de poco.

<sup>1</sup> *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1957, 138.

<sup>2</sup> *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1962, 249.

<sup>3</sup> Resolución WHA17.41 (*Act. of. Org. mund. Salud*, 1964, 135, 18).

Cuando los medicamentos proceden de países donde se practica la inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas destinadas al uso interior y a la exportación, cabe también que sea insuficiente recibir una mera seguridad de que los medicamentos convienen al uso terapéutico.

En países que todavía no tienen laboratorios de inspección de calidad, el certificado expedido por el exportador o por el país del exportador sólo es útil cuando el importador sabe con seguridad :

a) que las preparaciones farmacéuticas destinadas a la exportación han sido sometidas a la misma reglamentación sobre la inspección de calidad que las destinadas al mercado interior ;

b) que en la industria farmacéutica la inspección de calidad está eficazmente organizada e incluye la comprobación de cada lote de materia prima y de cada lote de preparaciones farmacéuticas a granel o en condiciones de empleo ;

c) que la vigilancia ejercida por las autoridades nacionales sobre todos los productores de materias y preparaciones farmacéuticas y sobre el personal y las instalaciones dedicadas a la inspección de la calidad es eficiente ;

d) que todas las preparaciones farmacéuticas destinadas al mercado interior o a la exportación están inscritas en un registro llevado por personal competente y que las especificaciones para la inspección físico-química y biológica de la calidad son adecuadas ;<sup>1</sup>

e) que el envase de la preparación farmacéutica es suficiente para el transporte y el almacenamiento, sobre todo en climas tropicales, y que el almacenamiento en el país importador se hace en condiciones satisfactorias para que el medicamento no pierda actividad ni se descomponga, lo que podría provocar efectos secundarios inconvenientes o tóxicos, y

f) que el certificado de calidad se refiere especialmente al lote importado.

Un país importador de preparaciones farmacéuticas ha de cerciorarse de que concurren todos esos requisitos en el país exportador, mediante el estudio de la reglamentación vigente y de la idoneidad de la inspección de calidad practicada en los laboratorios de la industria y en los laboratorios oficiales. A veces hay diferencias considerables entre la legislación sobre inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas y su aplicación en el laboratorio. Cuando se cumplen los mencionados requisitos, dos o más países pueden concertar acuerdos para la aceptación recíproca de los certificados que expidan.

---

<sup>1</sup> A ese respecto, sería bueno obtener de las autoridades nacionales del país exportador una declaración en que constara que la preparación farmacéutica exportada seguía disponible en el mercado interior, lo que eliminaría las preparaciones que han caído ya en desuso, pero que siguen aún inscritas en el registro.

## 6. Ensayos de calidad en laboratorio

Si no concurren los requisitos enumerados en la sección 5, el único medio de garantizar que la calidad de los medicamentos importados conviene al uso terapéutico consiste en hacer un examen de muestras :

- a) en el laboratorio nacional de inspección de calidad cuando lo haya en el país importador ;
- b) en el laboratorio de un instituto farmacológico, químico o médico del país importador o en un laboratorio privado que se considere satisfactorio, o
- c) en un laboratorio del país exportador o de otro país, que el país importador haya aceptado.

Con ese objeto se toman muestras de los lotes importados de materias primas o de preparaciones farmacéuticas a granel o en condiciones de empleo y se envían al laboratorio escogido para practicar la inspección de calidad.

No puede ignorarse que en los países en vías de desarrollo la producción de preparaciones farmacéuticas aumenta muy rápidamente. En algunos de ellos, el Estado ha instalado manufacturas nacionales. Para esos países una inspección satisfactoria de la calidad durante el proceso de producción y un laboratorio nacional independiente de la manufactura son una necesidad inexcusable.

La calidad satisfactoria de todos los medicamentos importados o producidos en el país para el consumo interior o para la exportación es un factor principal en la protección de la salud. La práctica satisfactoria de la inspección adecuada permitirá llegar a unos niveles comparables de calidad y de actividad para todos los medicamentos en los distintos Estados Miembros.

La OMS, cuando se le hace la petición, comunica listas de laboratorios establecidos en varios países que pueden hacer la inspección de calidad de las muestras de medicamentos que les envíe un importador o un país importador.

Las dificultades y los gastos que lleva consigo la instalación de un laboratorio nacional de inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas dotado de personal competente están compensados con creces por la seguridad que dan de que los medicamentos importados son de calidad satisfactoria y de que pueden escogerse con acierto las preparaciones farmacéuticas que ofrecen exportadores de distintos países a precio distinto. Para las administraciones públicas, los hospitales, etc., el laboratorio nacional abre la posibilidad de adquirir las materias primas empleadas en la industria farmacéutica nacional y las preparaciones farmacéuticas a

granel, incluso las especialidades que ofrecen los productores y agentes de distintos países, asegurando la calidad satisfactoria al mejor precio.

### 7. Asistencia relacionada con la inspección de calidad

La asistencia que presta la OMS para el establecimiento de laboratorios nacionales de inspección fisicoquímica y biológica de la calidad de las preparaciones farmacéuticas consiste principalmente en dotar becas destinadas a formar analistas y biólogos. En varios institutos de farmacia se han organizado con la cooperación de la OMS cursos para graduados sobre inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas. Cuando los países lo piden, la OMS envía también consultores que colaboren con las administraciones sanitarias en el planeamiento de la inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas que se importen o que se produzcan localmente; envía además listas del equipo y los suministros de laboratorio necesarios para practicar la inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas.

Dos o más países pueden concertar acuerdos de ayuda mutua para establecer laboratorios comunes de inspección de la calidad. También es posible a menudo organizar una inspección eficaz de la calidad valiéndose del personal y de las instalaciones de las facultades, escuelas o institutos de farmacia, medicina, etc.

La inspección de la calidad debe extenderse a las farmacias de los grandes hospitales, que son los distribuidores de la mayor parte de los medicamentos consumidos en muchos países en desarrollo y que pueden, por otra parte, ayudar a las autoridades nacionales encargándose de ejercer, en nombre suyo, esa función de vigilancia.

Una forma importante de la asistencia que presta la OMS es la publicación de las especificaciones de las propuestas para la inspección de la calidad de las principales preparaciones farmacéuticas en la Farmacopea Internacional<sup>1</sup> y la de las normas relativas a varias sustancias biológicas en la *Serie de Informes Técnicos*. Las denominaciones comunes internacionales que propone la OMS para las sustancias farmacéuticas<sup>2</sup> sirven

<sup>1</sup> Organización Mundial de la Salud, *Pharmacopoea Internationalis*, 1ª ed., Vol. I (1954), 1ª ed., Vol. II (1957), 1ª ed., Suplemento (1960), Ginebra; Organización Mundial de la Salud (1963), *Specifications for reagents mentioned in the International Pharmacopoeia*, Ginebra (la edición española y la francesa están en preparación).

El texto de la segunda edición de la Farmacopea Internacional, que contiene especificaciones sobre otras muchas preparaciones farmacéuticas, fue comunicado a los Estados Miembros en octubre de 1964.

<sup>2</sup> Organización Mundial de la Salud (1962), *Dénominations communes internationales, liste récapitulative; International Non-proprietary Names. Cumulative List* (Ginebra); *Chron. Org. mond. Santé*, 1953, 7, 316; 1954, 8, 236, 337; *Crón. Org. mund. Salud*, 1956, 10, 29; 1957, 11, 244; 1958, 12, 103; 1959, 13, 109, 236; 1960, 14, 234, 265; 1961, 15, 330; 1963, 17, 205, 18, 124; *Chron. Org. mond. Santé*; 1964, 18, 459; *Chron. Wld. Hlth. Org.* 1964, 18, 433.

igualmente a las administraciones nacionales en la reglamentación y rotulación de los medicamentos. Por mediación de la OMS pueden obtenerse, en fin, patrones biológicos internacionales y sustancias químicas de referencia<sup>1</sup> para la inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas.

## Anexo 2

### LA CALIDAD DE LOS COMPUESTOS ORGANICOS YODADOS OPACOS A LOS RAYOS X

Los compuestos orgánicos yodados opacos a los rayos X son en el arsenal terapéutico algo único en su género, porque probablemente no hay otras sustancias orgánicas extrañas que de manera deliberada se introduzcan por vía parenteral en dosis tan importantes de una sola vez. En angiocardiógrafa, por ejemplo (para hacer visibles los compartimientos cardiacos y los grandes vasos), se han administrado en pocos segundos hasta 2 gramos de producto opaco por kilo de peso corporal; de manera que han podido llegar bruscamente al corazón de un hombre de 65 kg hasta 130 g de sustancia orgánica extraña. Cuando se piensa en la violencia del choque que ha de soportar así el equilibrio fisiológico, se comprende toda la responsabilidad que asumen quienes preparan las monografías de los ensayos para dichos productos farmacéuticos.

Los problemas que plantean la pureza, la estabilidad y la inocuidad de los medicamentos y de las sustancias empleadas con fines terapéuticos están íntimamente relacionados entre sí. En el caso de los compuestos yodados opacos a los rayos X importa mucho no olvidar la diferencia que puede haber entre toxicidad total y toxicidad intrínseca. La toxicidad de los compuestos opacos a los rayos X, cuando son típicos y perfectamente puros (es decir su toxicidad intrínseca) es muy débil; pero la presencia, incluso en pequeñas proporciones, de otras sustancias, que los acompañen deliberada o accidentalmente, puede aumentar la toxicidad total de la dosis hasta hacerla peligrosa por el volumen excepcional de las cantidades que se administran. En el caso de las urografías, por ejemplo, la dosis media

<sup>1</sup> En el Laboratorio Internacional de Patrones Biológicos, Statens Seruminstitut, Copenhague; en el Laboratorio Internacional de Patrones Biológicos, National Institute for Medical Research, Londres; en el Centro Internacional de Sustancias Químicas de Referencia, Apotekens Kontrollaboratorium, Estocolmo y en el Laboratorio Internacional de Patrones Biológicos, Central Veterinary Laboratory, Weybridge.

es de 200 mg por kg de peso, lo que en total representa entre 10 y 18 g. Si el compuesto contiene el 0,1 % de alguna impureza, la proporción correspondiente se situará entre 10 y 18 mg. La toxicidad de muchas sustancias es bastante alta para que esa cantidad sea una sobrecarga peligrosa en el organismo del paciente. El riesgo es mucho mayor aún en la radiología del corazón, ya mencionada, y en las arteriografías pulmonares.

La prudencia exige, pues, que las normas de pureza y de estabilidad para las sustancias de contraste tengan un carácter excepcional. No sólo hay que fijar límites muy rigurosos a la concentración de posibles impurezas conocidas, sino que conviene prescribir la ejecución de pruebas generales de inocuidad destinadas a descubrir impurezas totalmente imprevistas o desconocidas. Lo que antecede se aplica sobre todo a los compuestos opacos a los rayos X en inyectables; pero las formas que se administran por vía oral, como en la radiología de la vesícula biliar, plantean problemas análogos, aunque menos graves.

Antes de examinar los ensayos que pueden parecer adecuados para asegurar la calidad y la inocuidad de las sustancias yodadas opacas a los rayos X, convendrá clasificar los productos de contraste según el empleo que reciban, el modo de administrarlos y la importancia de la dosis.

### CLASIFICACION DE LOS PRODUCTOS DE CONTRASTE

#### **Grupo 1A : Para colecistografía, vía oral**

El ácido iopanoico de la Farmacopea de los Estados Unidos de América (Billijodin, Cistobil, Telepaque) puede servir de ejemplo para los productos del grupo. Es insoluble en el agua, y se administra habitualmente en comprimidos a razón de 50 mg/kg de peso corporal. Los problemas de la estabilidad y la toxicidad son secundarios. Hasta ahora, las pruebas de pureza se han limitado en general a comprobar que no hay yodo inorgánico, ni iones yoduro. Quizá son suficientes, pero parece deseable que tengan mayor amplitud. En este grupo de productos de contraste se plantea también el problema práctico más importante de conocer la medida en que el medicamento puede ser asimilado y transportado hasta la vesícula biliar y los conductos biliares. Las farmacopeas no han previsto ninguna prueba oficial para resolverlo.

#### **Grupo 1B : Para colecistografía, vía intravenosa**

Son ejemplos quizá únicos de este grupo el Sodium Iodipamide de la Farmacopea de los Estados Unidos de América, y el Iodipamide Methylglucamine de la Farmacopea de los Estados Unidos de América y de la Farmacopea Británica. Estos compuestos que se disuelven en el agua

suelen administrarse en dosis de unos 50 mg/kg. Como se trata de soluciones, los problemas de estabilidad y pureza y, por consiguiente, de toxicidad imprevista tienen importancia. La Farmacopea Británica prescribe pruebas para determinar la zona del pH, el yodo inorgánico y los yoduros, y para valorar la concentración de aminas aromáticas libres. No se ha previsto ninguna prueba de la homogeneidad del compuesto opaco a los rayos X ni de su resistencia a las variaciones del pH.

#### **Grupo 2A : Para urografía ascendente**

El Methiodal Sodium, del National Formulary de los Estados Unidos de América (Abrodil, Skiodan), es un ejemplo. Suele administrarse en dosis de unos 300 mg/kg de peso corporal. El National Formulary prescribe pruebas para la determinación de iones halógenos y la dosificación de los sulfatos, el arsénico y los metales pesados.

#### **Grupo 2B : Para urografía descendente**

Como ejemplo pueden citarse las sales de sodio y de N-metilglucamina del ácido diatrizoico de la Farmacopea de los Estados Unidos de América y de la Farmacopea Británica (Urografin, Renografin, Hypaque). La dosis habitual es de unos 200 mg/kg. La Farmacopea Británica prescribe pruebas para la determinación de la zona del pH y de las concentraciones de yodo inorgánico y de yoduros. Como la dosis es fuerte, lo dicho a propósito de los compuestos del grupo 1B se aplica igualmente aquí, incluso con más motivo.

#### **Grupo 3A : Para angiografía periférica**

Las dosis varían entre 50 y 300 mg/kg.

#### **Grupo 3B : Para angiocardiógrafa y para arteriografía pulmonar**

Las dosis varían entre 500 y 1000 mg/kg.

Los productos de los grupos 3A y 3B, que difieren sobre todo por las dosis administradas, pueden examinarse juntos a los efectos de la presente clasificación. Sirvan de ejemplos las soluciones muy concentradas (70 %-90 %) de sales de sodio y de N-metilglucamina del ácido diatrizoico. Las dosis enormes y el modo de administrarlas en estos exámenes radiográficos exigen incontestablemente que se practiquen pruebas muy completas a fin de asegurar la protección del paciente.

**Grupo 4: Para estudios radiológicos diversos**

(broncografía, mielografía, histerosalpingografía, sialografía, etc.)

Sin menoscabo de la importancia que sin duda alguna tienen estos otros exámenes radiológicos, la frecuencia con que se practican está quizá menos extendida. En grado variable son peligrosos para el paciente y hay que poner en su examen los cuidados correspondientes para comprobar su eficacia e inocuidad.

**PRUEBAS DE CALIDAD Y DE INOCUIDAD**

Las pruebas que se enumeran a continuación están probablemente entre las que utilizan ya los productores acreditados, pero no todas han sido incluidas en monografías publicadas. Algunas, como el ensayo para los pirógenos y la comprobación de la esterilidad, suelen exigirse en todas las preparaciones inyectables. Otras, como la demostración de la ausencia de metales pesados, han sido ya recogidas en las monografías sobre la mayor parte de las sustancias. A continuación se hacen algunas observaciones sobre las que se prescriben con menos frecuencia.

**1. Zona del pH**

El pH de la sangre está normalmente alrededor de 7,3 ó 7,4, pero la sangre tiene una capacidad amortiguadora que le permite soportar la administración intravenosa de soluciones de pH inferior o superior, cuando la cantidad total del ácido o del álcali es pequeña. En las soluciones inyectables de contraste, cuyo pH puede ser muy distinto, y que se administran a veces en dosis muy grandes, el peligro existe de sobrepasar la capacidad amortiguadora de la sangre. La zona de seguridad está probablemente comprendida entre 7,0 y 7,6. Si las monografías oficiales dejan márgenes más amplios, será conveniente volver a examinar las especificaciones para que no consientan riesgos innecesarios.

**2. Resistencia a las variaciones del pH debidas a efectos térmicos o químicos**

Aunque el pH de una preparación inyectable esté en la zona conveniente (7,0-7,6), no puede darse por seguro que se mantenga constante cuando ha transcurrido cierto tiempo o cuando la preparación ha estado expuesta a altas temperaturas. Una prueba demostrativa de la resistencia a las variaciones del pH consiste en poner en autoclave a 120°C ampollas herméticamente cerradas de la preparación durante una hora por lo menos y exigir que las variaciones del pH sean poco importantes (no superiores, por ejemplo, a  $\pm 0,3$ ). Esta prueba que parece poco importante, ofrece en realidad una medición significativa de la estabilidad de la solución.

### 3. Absorción del espectro (radiaciones visibles)

Las soluciones acuosas inyectables bien preparadas son perfectamente límpidas e incoloras; cualquier coloración indica la presencia indudable de algún contaminante. Como no pueden aceptarse preparaciones que no tengan el grado máximo de pureza, es razonable exigir que la absorción de las radiaciones visibles por las soluciones de productos de contraste, medida con exactitud en el espectrofotómetro, sea muy pequeña. No basta que el « color » inicial parezca mínimo; hace falta además que, como el pH, varíe muy poco después de haber estado la preparación en el autoclave. El hecho de que no aumente la absorción de las radiaciones visibles en el autoclave da una indicación importante sobre la estabilidad molecular de un producto de contraste, y es muy recomendable que las monografías correspondientes contengan especificaciones relacionadas con esa prueba.

### 4. Ausencia de aminas aromáticas « libres » (no acetiladas)

Es sabido que en el organismo uno de los procesos frecuentes de desintoxicación es la acetilación de las aminas aromáticas. Teniéndolo en cuenta, los productores de varias preparaciones importantes de contraste han podido reducir muy considerablemente la toxicidad de las sustancias básicas que las componen. Hoppe, Larsen y Coulston<sup>1</sup> observaron, por ejemplo, que la introducción de los dos grupos acetilo en el diatrizoato de sodio hacía subir la DL<sub>50</sub> para el ratón de 1310 mg a 13 400 mg por kg. Entre las pruebas de pureza de los diversos productos yodados de contraste con grupo acetilaminofenílico habrá que incluir, por consiguiente, un ensayo para el límite de las aminas no acetiladas. La concentración tolerada de aminas libres en distintas moléculas opacas a los rayos X variará la estabilidad y la toxicología, pero en cualquier caso la proporción permisible de aminas no acetiladas ha de ser muy baja y probablemente inferior a 0,1 %.

### 5. Ausencia de yodo inorgánico y de iones yoduro

### 6. Ausencia de metales pesados

### 7. Pirogenicidad

### 8. Esterilidad

---

<sup>1</sup> Hoppe, J. O., Larsen, A. A. y Coulston, F. (1956) *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 116, 394.

**9. Determinación de la homogeneidad por cromatografía en capa delgada**

Los productos yodados opacos a los rayos X se prestan muy bien a la separación en papel y quizá mejor aún en placa de gel de sílice, según la técnica de la cromatografía en capa delgada. Una prueba de esa clase tendría mucha utilidad para descubrir impurezas accidentales o imprevistas, que los métodos corrientes no permiten descubrir. Habría que fijar para eso los límites del número o del tamaño de las manchas o de las bandas correspondientes a materias distintas de la sustancia deseada.

**10. Agentes conservativos y esterilizadores**

En algunos casos, pueden añadirse agentes bactericidas o fungicidas o quelantes de metales a las soluciones de contraste, y debería haber métodos de prueba que permitieran hacer el análisis cualitativo y cuantitativo de esos agentes.

**11. Evaluación de la toxicidad aguda en promedio de  $DL_{50}$** 

La última y la más importante de las pruebas de pureza es la evaluación en animales de la toxicidad de la solución. En los productos yodados opacos a los rayos X una prueba por inyección intravenosa en el ratón sería útil. Si cada lote de sustancias de contraste destinadas a la angiocardiógrafa pasara una prueba rigurosa para determinar la  $DL_{50}$ , se aseguraría considerablemente la protección del paciente.

---

**Anexo 3****INFORME SOBRE LA DEXAMETASONA, SUSTANCIA QUIMICA DE REFERENCIA (OMS) PROPUESTA****Descripción**

Polvo cristalino blanco e inodoro.

**Temperatura de fusión**

Método de la Farmacopea Internacional: 257°-259°C

Método de la platina caliente de Kofler: aproximadamente 253°C (descomposición y formación de gotitas a partir de 238°C)

Método de la barra caliente de Kofler: descomposición a unos 265°C en 60 segundos aproximadamente.

**Poder rotatorio específico**

Solución al 1,0 % (p/v) en dioxano: + 79,1 (+ 78,98; + 79,20).

**Pérdida por desecación:** (a 105°C hasta peso constante) 0,1 %

**Residuo por incineración:** 0,0 %

**Absorción en el infrarrojo** (véase la Fig. 1)

Disco de bromuro de potasio, 1,8 mg en 200 mg de KBr  
Aparato: Perkin-Elmer, modelo 21

**Absorción en el ultravioleta** (véase la Fig. 2)

10,6 µg/ml en etanol absoluto (la curva en metanol es prácticamente igual)

Máxima a 239 nanómetros

Absorbencia: 39,5

Aparato: Beckman DK-2.

FIG. 1

## ABSORCION DE LA DEXAMETASONA EN EL INFRARROJO

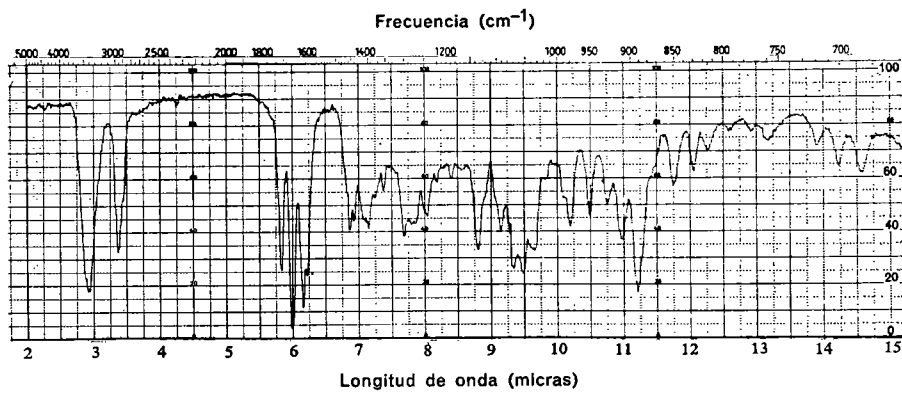


FIG. 2

## ABSORCION DE LA DEXAMETASONA EN EL ULTRAVIOLETA

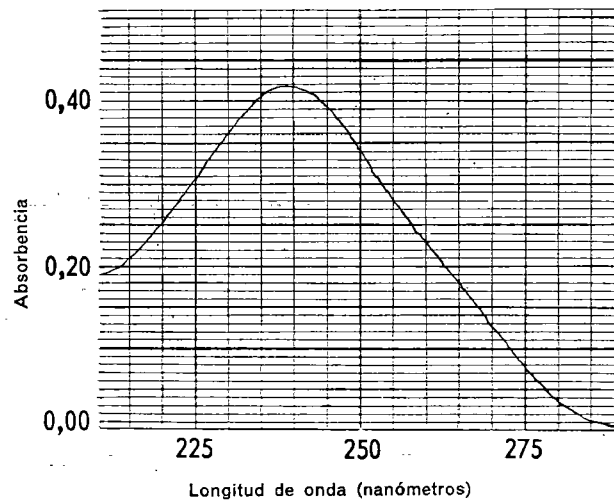


FIG. 3  
CROMATOGRAFIA DE LA DEXAMETASONA EN CAPA DELGADA

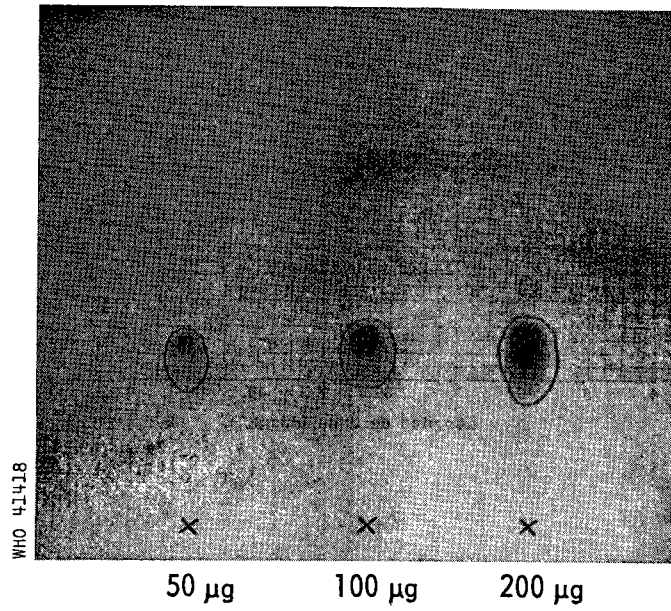
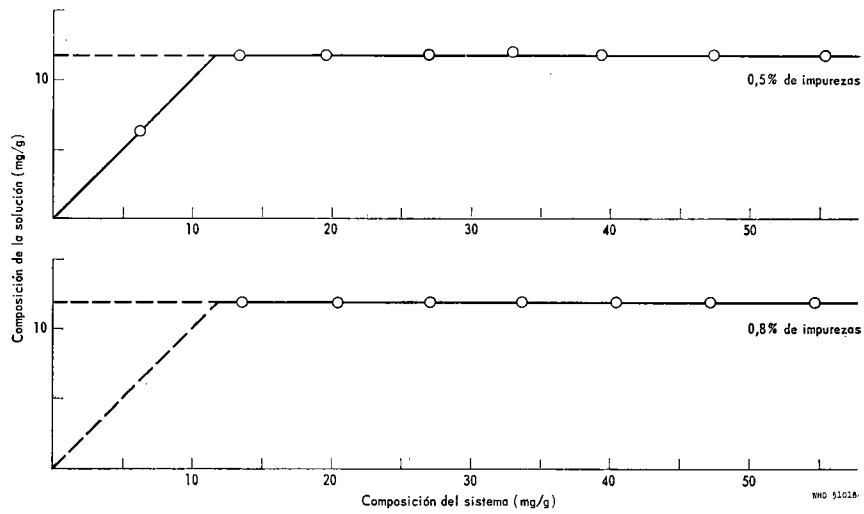


FIG. 4  
ANALISIS DE SOLUBILIDAD DE LA DEXAMETASONA POR FASES



**Cromatografía en capa delgada** (véase la Fig. 3)

Se observa la presencia de dos impurezas.

Adsorbente : gel de sílice G

Sistema solvente : 15 partes de benzeno por 10 de acetona

Reactivo : solución al 2 % de ácido perclórico en metanol ; calentamiento de la placa a 120°C durante 5 ó 10 minutos.

**Análisis de solubilidad por fases** (véase la Fig. 4)

0,7 de impurezas (0,5-0,8)

Método : el que describe la Farmacopea de los Estados Unidos de América, XVI, página 393, para el clorhidrato de mecamilamina, pero el equilibrio de solubilidad se ha obtenido mediante el uso de un mezclador de vibración (Vibro-Mixer) durante 20 ó mas horas.

Solvente : metanol al 70 %.

---

**ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD**  
**SERIE DE INFORMES TECNICOS**

Nº	Informes recientes :	Precio		
		s.d.	\$	Fr. s.
277	(1964) <b>Helminthos transmitidos por el suelo</b> Informe de un Comité de Expertos de la OMS en Helminthiasis (77 páginas) . . . . .	5/-	1,00	3,—
278	(1964) <b>Conferencia Interregional OMS/OPS sobre la Preparación del Personal Graduado de Salud Pública para la Educación Sanitaria</b> Informe (53 páginas) . . . . .	3/6	0,60	2,—
279	(1964) <b>Investigaciones genéticas en poblaciones primitivas</b> Informe de un Grupo Científico de la OMS (29 páginas) .	1/9	0,30	1,—
280	(1964) <b>Biología de la reproducción humana</b> Informe de un Grupo Científico de la OMS (34 páginas) .	1/9	0,30	1,—
281	(1964) <b>Normas de identidad y de pureza para los aditivos alimentarios y evaluación de su toxicidad : emulsificantes, estabilizadores, blanqueantes y maduradores</b> Séptimo informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (206 páginas) . . . . .	10/-	2,00	6,—
282	(1964) <b>Genética humana y salud pública</b> Segundo informe del Comité de Expertos de la OMS en Genética Humana (41 páginas) . . . . .	5/-	1,00	3,—
283	(1964) <b>Comité de Expertos de la OMS en Viruela</b> Primer informe (42 páginas) . . . . .	5/-	1,00	3,—
284	(1964) <b>Aplicación y dispersión de plaguicidas</b> 14º informe del Comité de Expertos de la OMS en Insecticidas (30 páginas) . . . . .	3/6	0,60	2,—
285	(1964) <b>Comité de Expertos de la OMS en Hepatitis</b> Segundo informe (28 páginas) . . . . .	3/6	0,60	2,—
286	(1964) <b>Investigaciones inmunológicas</b> Informe de cinco grupos científicos reunidos por el Director General de la Organización Mundial de la Salud (104 páginas)	8/6	1,75	5,—
287	(1964) <b>Evaluación de las drogas que causan dependencia</b> Informe de un Grupo Científico de la OMS (28 páginas) .	3/6	0,60	2,—
288	(1964) <b>Infecciones intestinales</b> Informe de un Comité de Expertos de la OMS (38 páginas)	5/-	1,00	3,—
289	(1965) <b>Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Brucelosis</b> Cuarto informe (90 páginas) . . . . .	6/8	1,25	4,—
290	(1964) <b>Comité de Expertos de la OMS en Tuberculosis</b> Octavo informe (27 páginas) . . . . .	3/6	0,60	2,—
291	(1964) <b>Comité de Expertos de la OMS en Paludismo</b> 11º informe (52 páginas) . . . . .	5/-	1,00	3,—
292	(1964) <b>Modificaciones del medio y sus consecuencias para la salud</b> Informe de un Comité de Expertos de la OMS (25 páginas)	3/6	0,60	2,—
293	(1964) <b>Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos</b> 17º informe (92 páginas) . . . . .	6/8	1,25	4,—
294	(1965) <b>Integración de las campañas en masa contra enfermedades determinadas en los servicios generales de sanidad</b> Informe de un Grupo de Estudio de la OMS (28 páginas)	3/6	0,60	2,—
295	(1965) <b>Virus y cáncer</b> Informe de un Grupo Científico de la OMS (66 páginas)	5/-	1,00	3,—
296	(1965) <b>Resistencia de los parásitos del paludismo a los medicamentos</b> Informe de un Grupo Científico de la OMS (74 páginas)	6/8	1,25	4,—