

*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 418

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

**22º informe**

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1969

© Organización Mundial de la Salud 1969

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre la 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.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que se presentan los datos que contiene no implican, por parte del Director General de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de ninguno de los países o territorios citados o de sus autoridades, ni respecto de la delimitación de sus fronteras.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o del nombre comercial de ciertos productos no implica que la OMS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las marcas registradas de artículos o productos de esta naturaleza se distinguen en las publicaciones de la OMS por una letra inicial mayúscula.

PRINTED IN SWITZERLAND

## INDICE

	Página
1. Inspección de la calidad de los medicamentos . . . . .	5
2. Determinación de la morfina en el opio . . . . .	6
3. Especificaciones propuestas para los medicamentos antituberculosos . . . . .	7
4. Sustancias químicas internacionales de referencia . . . . .	8
5. Propuestas para el establecimiento rápido de especificaciones aplicables a los medicamentos . . . . .	11
6. Preparaciones farmacéuticas radiactivas . . . . .	14
7. Contaminación microbiana de medicamentos no estériles . . . . .	14
Nota . . . . .	14
Anexo 1. Principios aplicables a la inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas . . . . .	15
Anexo 2. Normas recomendadas para la fabricación y la inspección de la calidad de los medicamentos . . . . .	17
Anexo 3. Datos analíticos sobre los medicamentos . . . . .	28

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

Ginebra, 14-19 de octubre de 1968

*Miembros :*

- Profesor M. A. Attisso, Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie, Université de Dakar, Senegal (*Vicepresidente*)
- Sr. J. Buriánek, Director del Instituto Estatal de Inspección de Medicamentos, Praga, Checoslovaquia
- Dr. T. Canbäck, Director de Investigaciones Químicas, Apotekens Centrallaboratorium, Solna, Suecia (*Presidente*)
- Dr. L. F. Dodson, Director, National Biological Standards Laboratory, Department of Health, Camberra, Australia
- Dr. D. Ghosh, Director, Central Drugs Laboratory, Government of India, Calcuta, India
- Sr. C. A. Johnson, Scientific Director, British Pharmacopoeia Commission, Londres, Inglaterra (*Relator*)
- Profesor K. G. Krebs, Director de Inspección de la Calidad, E. Merck A.G., Darmstadt, República Federal de Alemania
- Profesor M. D. Maškovskij, Presidente, Comisión de la Farmacopea de la URSS, Ministerio de Sanidad de la URSS, Moscú, URSS
- Dr. L. C. Miller, Director of Revision, The United States Pharmacopeia, Bethesda, Md., Estados Unidos de América
- Sr. R. J. Samsom, Director de Sanidad Farmacológica, Ministerio de Asuntos Sociales y Salud Pública, La Haya, Países Bajos (*Relator*)

*Secretaría :*

- Sr. M. E. Auerbach, Assistant Director for Chemical Research, Sterling-Winthrop Research Institute, Rensselaer, N.Y., Estados Unidos de América (*Consultor*)
- Sr. B. Öhrner, Centro Internacional de la OMS de Sustancias Químicas de Referencia, Solna, Suecia (*Consultor*)
- Sr. O. Wallén, Jefe del Servicio de Preparaciones Farmacéuticas, OMS (*Secretario*)

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

### **22° informe**

El Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas se reunió en Ginebra del 14 al 19 de octubre de 1968. El Dr. P. Dorolle, Director General Adjunto, abrió la reunión en nombre del Director General de la OMS. Fue elegido Presidente el Dr. T. Canbäck, Vicepresidente el Profesor M. A. Attisso y Relatores los señores C. A. Johnson y R. J. Samsom.

### **1. INSPECCION DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS**

En 1967, la 20ª Asamblea Mundial de la Salud pidió al Director General <sup>1</sup> que adoptase las medidas oportunas para ayudar a los Estados Miembros a mejorar la inspección de la calidad de los medicamentos y que estableciera cuanto antes los principios aplicables a la determinación de los procedimientos de inspección de la calidad que deben observarse para la adecuada fabricación de los medicamentos. De conformidad con esa petición se presentó a la 21ª Asamblea Mundial de la Salud un proyecto en el que se enunciaban esos principios y se formulaban varias recomendaciones relativas a los factores que deben tenerse en cuenta para mantener unas prácticas correctas de fabricación. Ese documento, que en inglés llevaba el título « Draft Requirements for Good Manufacturing Practice in the Manufacture and Quality Control of Drugs and Pharmaceutical Specialities » recibió buena acogida y fue distribuido entre los Estados Miembros, a los que se pidió que formularan las observaciones que creyeran oportunas. A juzgar por las respuestas, no pareció necesario introducir ningún cambio

\* Los primeros Comités de Expertos de la OMS que prepararon informes sobre esta materia se denominaron « Comité d'Experts pour l'Unification des Pharmacopées » — « Expert Committee on the Unification of Pharmacopoeias » (Informes N° 1 a N° 7) y después « Comité d'experts de la Pharmacopée Internationale » — « Expert Committee on the International Pharmacopoeia » (informes N° 8 y N° 9). Los informes N° 10 a N° 20, en los que aparece el título actual del Comité, se han distribuido en forma de documento multicopiado. El 21° informe se publicó en *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1965, N° 307.

<sup>1</sup> Resolución WHA20.34, *Act. of. Org. mund. Salud*, N° 160, pág. 19.

sustancial, aunque sí aclarar algunos puntos de detalle. Una vez analizadas las observaciones, el Comité adoptó el texto revisado del proyecto con ligeras modificaciones. El texto definitivo figura en el Anexo 2, mientras que en el Anexo 1 se exponen algunos de los principios en los que debe basarse la inspección de la calidad.

## 2. DETERMINACION DE LA MORFINA EN EL OPIO

### 2.1 Situación actual

El Comité ha considerado el estado actual de los trabajos sobre este proyecto. Como los ensayos en colaboración sobre el método de Mannich modificado (Farmacopea Austriaca, IX edición) han sido desalentadores, se han emprendido nuevos estudios basados en las recomendaciones de Schultz y Schneckenburger.<sup>1</sup> Con esta modificación del método se han obtenido resultados muy superiores, si bien aún son demasiado variables para que la técnica se pueda recomendar sin reservas. El método de Schultz y Schneckenburger obliga a emplear una columna de alúmina y se piensa que la calidad de esta sustancia puede influir en la variabilidad de los resultados; en consecuencia, se han adoptado las medidas necesarias para obtener una alúmina normalizada especial y se ha emprendido una tercera serie de ensayos en colaboración. Se ha probado asimismo otro método de extracción y purificación previas a la precipitación de la morfina, basado en la técnica de separación cromatográfica descrita por Smith, Levine y Banes.<sup>2</sup> Con el método de Schultz y Schneckenburger se han obtenido resultados considerablemente más altos que con el método de la separación cromatográfica, mientras que el coeficiente de variabilidad era inferior. El dinitrofeniléter de morfina obtenido por el método de Schultz y Schneckenburger estaba algo más contaminado con pequeñas cantidades de impurezas que el extraído por separación cromatográfica, pero este exceso de contaminación no justifica ni mucho menos la superioridad de los resultados obtenidos con el primer método. Se ha llegado a la conclusión de que los resultados del método de Schultz y Schneckenburger no sólo son más precisos sino también más próximos a la realidad, y el Comité ha decidido que se prosigan los trabajos con este método.

### 2.2 Actividades ulteriores

Cierto laboratorio va a estudiar con todo detenimiento el método de Schultz y Schneckenburger para tratar de descubrir qué factores pueden influir en la variabilidad de sus resultados.

<sup>1</sup> *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 1965, **298**, 548.

<sup>2</sup> *J. Ass. Off. agric. Chem.*, 1968, **41**, 180.

El método propuesto de Schultz y Schneckenburger inspiraría mucha más confianza si se comprobara que con una determinada muestra de opio da resultados suficientemente próximos a las cantidades de morfina que realmente se obtienen en las fábricas a partir de una muestra equivalente. Los datos necesarios podrían obtenerse dirigiéndose directamente a los principales fabricantes. Además, sería muy conveniente que éstos proporcionasen cifras que permitieran comparar las cantidades de morfina realmente obtenidas en la fábrica con las que teóricamente cabría esperar sobre la base de los resultados obtenidos mediante el método de prueba habitual. No obstante, este proyecto se puede retrasar hasta que se haya terminado el nuevo estudio sobre las variables que intervienen en el método de Schultz y Schneckenburger. En caso de que se llegue a la conclusión de que conviene introducir modificaciones en este método, se darán todos los detalles necesarios a los laboratorios que trabajan con el opio.

El Comité ha decidido pedir a un pequeño número de laboratorios oficiales especializados en el análisis del opio que, valiéndose de sus métodos habituales, colaboren en la valoración de las cinco muestras de opio utilizadas en el estudio colectivo antes mencionado. Los resultados así obtenidos se podrían comparar con los del estudio en colaboración.

### 3. ESPECIFICACIONES PROPUESTAS PARA LOS MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS

El Comité ha emprendido el estudio de las especificaciones para ciertos medicamentos antituberculosos que no figuran en la segunda edición de la *Farmacopea Internacional*<sup>1</sup> pero que se han utilizado mucho en los proyectos patrocinados conjuntamente por la OMS y el UNICEF en diferentes países.

Una vez revisadas, comprobadas y comentadas, el Comité ha examinado las especificaciones provisionales que el Instituto Oficial de Inspección de Medicamentos de Praga ha preparado siguiendo el estilo de la *Farmacopea Internacional* y fundándose en los datos publicados y en las informaciones de los fabricantes.

#### 3.1 Benzamidosalicilato de calcio, pirazinamida y etionamida

Con ligeras modificaciones en el texto de las especificaciones, el Comité aceptó las monografías propuestas sobre el benzamidosalicilato de calcio y la pirazinamida. La monografía propuesta para la etionamida se completará con una descripción de la técnica de cromatografía en capa delgada para la determinación de posibles impurezas.

<sup>1</sup> Organización Mundial de la Salud : *Especificaciones para la inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas*, segunda edición de la *Farmacopea Internacional*, Ginebra (en preparación). Han aparecido ya las versiones inglesa y francesa.

### **3.2 Tioacetazona, comprimidos de tioacetazona, y comprimidos de tioacetazona e isoniazida**

El Comité ha pedido a la Secretaría que determine los principales tipos de impurezas que pueden encontrarse en la tioacetazona, en los comprimidos de tioacetazona y en los comprimidos de tioacetazona e isoniazida. El método más adecuado para la determinación de impurezas se establecerá en función de las informaciones que se reciban.

### **3.3 Cromatografía de intercambio de iones**

Como la titulación de las sustancias antes mencionadas obliga a utilizar técnicas cromatográficas de intercambio de iones, el Comité ha examinado y aceptado una descripción de esas técnicas.

### **3.4 Actividades ulteriores**

El Comité ha decidido que se debe dar prioridad al establecimiento de especificaciones para las siguientes preparaciones antituberculosas: etambutol, comprimidos de isoniazida y ácido paraaminosalicílico, y comprimidos de benzamidosalicilato de calcio e isoniazida.

## **4. SUSTANCIAS QUIMICAS INTERNACIONALES DE REFERENCIA**

### **4.1 Evaluación y empleo**

El Comité ha examinado los factores de orden general que habrá que tener en cuenta en la evaluación y el empleo de sustancias químicas internacionales de referencia. Uno de ellos son las complicaciones derivadas del polimorfismo; por ejemplo, el espectro infrarrojo de una determinada sustancia química de referencia puede diferir del residuo obtenido por evaporación de un extracto de una forma farmacéutica del medicamento. Podría evitarse este problema empleando espectros de soluciones.

Para saber en qué medida los contaminantes pueden falsear los resultados de un ensayo, el Comité ha considerado que, siempre que sea posible, debe emplearse la técnica que se utiliza en el ensayo de un medicamento y de sus formas farmacéuticas como medio suplementario para descubrir las manchas de contaminantes en los cromatogramas en capa delgada de las sustancias químicas internacionales de referencia. Por ejemplo, el azul de tetrazolio sería útil para distinguir los contaminantes en los cromatogramas de corticosteroides, del mismo modo que la absorción en la gama ultravioleta en los cromatogramas en capa delgada de penicilinas semisintéticas. Cuando se utiliza una sustancia de referencia con fines comparativos en un ensayo de absorción en la gama ultravioleta, una pequeña cantidad de un contaminante que tenga una absorción elevada en la longitud de onda que

se emplea puede influir considerablemente sobre la exactitud de los resultados de la determinación.

Debe asimismo tenerse en cuenta la posibilidad de evaluar esta interferencia 1) comparando el coeficiente de absorción de la sustancia de referencia con el del material que permanece en estado sólido durante una determinación de solubilidad en fases, y 2) comparando el coeficiente de absorción de la sustancia de referencia con el de una muestra cuya cantidad de impurezas se ha aumentado mediante la recristalización de las soluciones madres.

Los resultados del análisis de solubilidad en fases se expresarán sobre una base estadística, haciendo un cálculo del total de impurezas y de los límites probables. El Comité recomienda que los resultados obtenidos en el análisis de solubilidad en fases se confirmen por otros métodos para determinar si una sustancia de referencia dada se presta al uso que se desea hacer de ella. El Comité considera que estos métodos de comprobación no están todavía suficientemente perfeccionados para permitir una evaluación completa de las muestras, por lo que convendría conceder mayor atención al desarrollo de técnicas termoanalíticas y de cromatografía cuantitativa. Convendría asimismo buscar solventes de absorción valiéndose de técnicas como la cromatografía gaseosa y, siempre que sea posible, la resonancia magnética nuclear. Habrá que determinar también la pureza de los compuestos por análisis de los grupos funcionales siempre que se disponga de métodos adecuados.

Convendría emprender un estudio en colaboración para determinar la fiabilidad de los resultados obtenidos con las técnicas de solubilidad de fases.

#### 4.2 Establecimiento de sustancias de referencia

Después de haber examinado la documentación pertinente, el Comité ha recomendado que se establezcan las siguientes sustancias de referencia con los fines mencionados en la segunda edición de la *Farmacopea Internacional*:<sup>1</sup>

Ampicilina	Digoxina
Ampicilina de sodio	Ergometrina, maleato
Ampicilina, trihidrato	Ergotamina, tartrato
Cloranfenicol	Estradiol, benzoato
Cloxacilina de sodio	Etinilestradiol
Cortisona, acetato	Etisterona
Desoxicortona, acetato	Feneticilina potásica
Dexametasona	Fólico, ácido
Digitoxina	Griseofulvina

<sup>1</sup> Organización Mundial de la Salud. *Especificaciones para la inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas*, segunda edición de la *Farmacopea Internacional*, Ginebra (en preparación). Han aparecido ya las versiones inglesa y francesa.

Hidrocortisona	Prednisolona
Hidrocortisona, acetato	Prednisolona, acetato
Lanatosido C	Prednisona
Metiltestosterona	Progesterona
Meticilina de sodio	Propicilina potásica
Nafcilina de sodio	Riboflavina
Ouabaína	Testosterona, propionato
Oxacilina sódica	Warfarina

#### 4.2.1 *Prednisolona*

El Comité ha tomado nota de que la prednisolona es el menos puro de los esteroides examinados. No obstante, ha resultado imposible obtener un material de mejor calidad y, como la falta de un patrón internacional podría dar lugar a muchas dificultades, el Comité ha considerado que se puede justificar la inclusión de la prednisolona en la lista de sustancias de referencia a condición de que se conozca la cantidad exacta de impurezas que contiene. La muestra actual será reemplazada apenas pueda obtenerse otra de mejor calidad.

#### 4.2.2 *Nafcilina sódica*

El Comité ha tomado nota de que la cantidad de agua existente en la nafcilina sódica se ha expresado como pérdida de peso en la desecación, siendo así que la *Farmacopea Internacional* advierte que esta sustancia no debe contener más de un 2 % de agua, determinada por el método de Karl Fischer. Estos dos métodos de determinar la concentración de agua no dan los mismos resultados, si bien la diferencia parece ser constante. Por consiguiente, es importante utilizar un mismo método siempre que se realicen ensayos para comparar distintas muestras de nafcilina sódica. Como es posible que el reactivo de Karl Fischer reaccione con la nafcilina, el Comité propone que se investigue este problema y, según los resultados que se obtengan, se examine la conveniencia de modificar la correspondiente monografía de la *Farmacopea Internacional*.

#### 4.2.3 *Warfarina*

El Comité ha tomado nota de que es necesario revisar con urgencia la monografía de la warfarina sódica en la *Farmacopea Internacional*.

### 4.3 Actividades ulteriores

Se ha recibido cierto número de solicitudes acerca del establecimiento de sustancias químicas de referencia.

El Comité ha decidido iniciar los preparativos para establecer sustancias químicas de referencia para la fenoximetilpenicilina y la bencilpenicilina, y proseguir los trabajos sobre las sustancias de referencia para las penicilinas semisintéticas.

El Comité ha recomendado además que el Centro Internacional de la OMS de Sustancias Químicas de Referencia examine las actividades que podrían ser necesarias para la preparación de las siguientes sustancias de referencia: penicilina benzatina, clorhidrato de cefaelina, clorhidrato de emetina, ergosterol, gitoxina, quebuzona, sennósido A y sennósido B.

El Comité ha tomado nota de la necesidad de reemplazar en breve algunas sustancias de referencia de punto de fusión y ha considerado que con esta ocasión podrían examinarse todas las sustancias incluidas en la actual colección.

El Comité ha pedido que, para facilitar trabajos ulteriores, se redacten los principios por los que debe regirse el establecimiento de las sustancias químicas de referencia.

A juicio del Comité, la necesidad de sustancias químicas de referencia irá aumentando con el tiempo como consecuencia del lanzamiento al mercado mundial de nuevos fármacos y del empleo cada vez mayor de las técnicas de análisis comparativo. Por consiguiente, convendría que todas las organizaciones que preparan dichas sustancias estrechasen su cooperación y buscasen la colaboración de las autoridades regionales y nacionales competentes en materia de farmacopea. Uno de sus principales cometidos sería evitar el establecimiento de distintas muestras de referencia para un mismo material. A este respecto, la OMS podría desempeñar una importante función coordinadora y el Comité ha recomendado que, para empezar, la Organización realice entre sus Estados Miembros una encuesta que permita obtener informaciones detalladas acerca de los trabajos en curso sobre sustancias químicas de referencia destinadas a la inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas.

## **5. PROPUESTAS PARA EL ESTABLECIMIENTO RAPIDO DE ESPECIFICACIONES APLICABLES A LOS MEDICAMENTOS**

### **5.1 Generalidades**

En algunos de los países con una industria farmacéutica y una legislación muy desarrolladas, las autoridades vigilan estrechamente la fabricación y la distribución de los medicamentos. Esta vigilancia contribuye decisivamente a que los enfermos puedan tener la seguridad de que reciben el medicamento prescrito por su médico y de que el medicamento tiene la calidad necesaria, es decir, que ha sido adecuadamente fabricado y comprobado. El servicio sanitario nacional podrá vigilar la calidad de los medicamentos en mayor o menor medida según las instalaciones y el personal competente de que disponga.

En varias resoluciones de anteriores Asambleas Mundiales de la Salud se ha puesto de relieve la necesidad de ayudar a los Estados Miembros a

establecer la necesaria inspección de calidad de los medicamentos, tanto importados como de producción nacional.

A este respecto, es especialmente importante la resolución WHA20.34<sup>1</sup> en la que se pide al Director General « que continúe los trabajos relacionados con el establecimiento de normas susceptibles de aceptación internacional para los análisis de inspección y que publique esas normas conforme vayan determinándose ». El texto de esta resolución pone de manifiesto la importancia que para la Asamblea Mundial de la Salud tiene una difusión lo más rápida posible de las especificaciones para los medicamentos.

El procedimiento actual de publicar la *Farmacopea Internacional* en forma de un volumen encuadernado retrasa considerablemente la difusión de estas especificaciones. Desde hace varios años se está examinando la posibilidad<sup>2</sup> de que la OMS reúna, analice y compare los datos básicos sobre inspección de la calidad de los nuevos medicamentos y los distribuya después en forma de fichas de información que, si se preparan rápidamente, podrán ser utilizadas inmediatamente por los laboratorios oficiales de inspección. Cabe suponer que los laboratorios que utilizasen esos datos de referencia formularán comentarios y propuestas basados en su experiencia práctica, que podrían servir para la ulterior revisión de las fichas originales con miras a su incorporación definitiva en la *Farmacopea Internacional*. Naturalmente, este esquema exige una cooperación estrecha y continua entre los servicios nacionales de inspección, la industria farmacéutica y la OMS, cooperación que contribuirá en gran medida a generalizar el empleo de especificaciones uniformes.

El Comité no ignora que el éxito de un sistema como el que después se propone depende de que los fabricantes estén dispuestos a dar a conocer los detalles de inspección de la calidad en los que puede basarse la aceptación o el rechazo de sus productos. Para juzgar el valor exacto de esos detalles (que tal vez se incluyan en una monografía provisional que aparecerá en su día) habrá que disponer de suficiente información sobre las propiedades químicas y físicas de los medicamentos, determinadas por técnicas analíticas que con frecuencia son extraordinariamente complicadas. Tal información podría obtenerse por medio de un cuestionario (véase el Anexo 3). Como entre los datos solicitados puede haber algunos que el fabricante considere confidenciales, la Organización, previa petición, podría limitar su difusión a los especialistas encargados por ella de revisar las monografías provisionales, cuyo envío habría que solicitar junto al del cuestionario debidamente cumplimentado.

El Comité considera que en la preparación de las monografías habrá que conceder la máxima importancia a las técnicas de análisis actualmente empleadas en los más modernos laboratorios de inspección de la industria

<sup>1</sup> Act. of. Org. mund. Salud, N° 160, pág. 19.

<sup>2</sup> Véase, por ejemplo, Org. mund. Salud Ser. Inf. técn., 1957, N° 138.

farmacéutica. El Comité no ignora las dificultades que supondrá la descripción de estos métodos en una monografía normal y encarece la necesidad de que se conceda prioridad a la solución de estos problemas.

## **5.2 Plan de establecimiento rápido de especificaciones para los medicamentos**

En una primera fase, la OMS examinará todas las revistas, publicaciones oficiales, etc., con el fin de conocer la aparición de nuevos medicamentos. A continuación se enviará el cuestionario (véase el Anexo 3) a los fabricantes interesados, solicitándoles información respecto al medicamento. Es de esperar que, con el tiempo, se pueda establecer una cooperación suficiente para que los fabricantes que lanzan nuevos productos al mercado internacional (o al nacional pero con intención de distribuirlos después en otros países), lleguen a tomar por sí mismos la iniciativa de enviar a la OMS la información necesaria.

El Comité estima que convendría que el fabricante, además del cuestionario debidamente cumplimentado y de las necesarias muestras del medicamento, enviase un texto provisional de monografía.

Una vez recibidos el cuestionario cumplimentado, las muestras del medicamento y el proyecto de monografía, la OMS pedirá a un grupo de expertos especialmente elegidos que, a la luz de los datos analíticos reunidos, dé su opinión sobre el proyecto de monografía propuesto por el fabricante. Según las conclusiones del grupo, el proyecto de monografía (que rápidamente se publicará en forma de monografía provisional) se aprobará o bien se devolverá al fabricante con las modificaciones propuestas. Este deberá comunicar sus observaciones a la OMS sobre las modificaciones en un plazo determinado, a fin de que las examine un grupo de expertos; si el grupo la aprueba, la monografía provisional se publicará lo antes posible con las necesarias modificaciones.

Después de su aprobación oficial, la OMS distribuirá inmediatamente entre los Estados Miembros la monografía provisional, acompañada de una amplia información analítica (con excepción de los datos que se consideren confidenciales), advirtiendo claramente que, a juicio de la Secretaría, la monografía da una base suficiente para decidir la aceptación o la repulsa del medicamento en cuestión.

El Comité considera que el sistema que acaba de exponerse permitiría publicar rápidamente, quizás en un plazo máximo de un año, las monografías provisionales relativas a los nuevos medicamentos, de forma que las autoridades de inspección podrán determinar si las preparaciones farmacéuticas que salen a los mercados nacionales se ajustan a unas normas aceptables.

En el caso de que un fabricante no adjunte su proyecto de monografía al cuestionario cumplimentado, la OMS se encargará de su redacción basándose en la información recibida.

Si se adoptase este sistema, el hecho de que la OMS pida información y un proyecto de monografía respecto de un medicamento dado no significará necesariamente que la monografía del medicamento y sus formas farmacéuticas vayan a ser definitivamente incluidas en la *Farmacopea Internacional* o en cualquier farmacopea nacional.

En cuanto al cumplimiento del segundo párrafo de la parte dispositiva de la resolución WHA20.34, el Comité recomienda que se haga un estudio más detenido de la anterior propuesta.

## 6. PREPARACIONES FARMACEUTICAS RADIATIVAS

El Comité recomienda que la OMS intensifique sus actividades relativas a la preparación de especificaciones para los productos farmacéuticos radiactivos. Aun cuando la OMS es responsable del establecimiento de dichas especificaciones, en caso de necesidad colaborará con el Organismo Internacional de Energía Atómica sobre ciertos problemas técnicos.

## 7. CONTAMINACION MICROBIANA DE MEDICAMENTOS NO ESTERILES

Desde hace algunos años suscita creciente inquietud la contaminación microbiana excesiva e indeseable de los medicamentos y coadyuvantes no estériles; en consecuencia, el Comité recomienda que la OMS se ocupe activamente de este problema.

---

### NOTA

El Comité agradece la valiosa ayuda prestada por el Dr. J. J. DiLorenzo, de la Food and Drug Administration de los Estados Unidos de América, el Dr. M. A. Kluyev, del Servicio Oficial de Inspección de la Calidad de Preparaciones Farmacéuticas e Instrumentos Médicos de la URSS, y el Dr. E. Lang, de Ciba S.A. (Basilea, Suiza), que han contribuido a la redacción de los Anexos 1 y 2; el Sr. A. Arzamascev, de la Comisión de la Farmacopea de la URSS, y el Dr. L. Chafetz, del Warner-Lambert Research Institute (Morris Plains, N.J., Estados Unidos de América), que han revisado las sustancias químicas internacionales de referencia propuestas, y el Dr. F. C. Nachod, del Sterling-Winthrop Research Institute (Rensselaer, N.Y., Estados Unidos de América), que ha preparado un proyecto de descripción de las técnicas cromatográficas de intercambio iónico.

---

**Anexo 1****PRINCIPIOS APLICABLES A LA INSPECCION DE LA CALIDAD DE LAS PREPARACIONES FARMACEUTICAS**

La indicación de un medicamento en un caso dado estará determinada por

- a) su eficacia en relación con su inocuidad, según lo indicado en la etiqueta o en los textos de propaganda o publicidad, y
- b) su conformidad con las especificaciones de identidad, actividad, pureza, etc.

Aunque estos dos grupos de factores se pueden examinar independientemente, hasta cierto punto dependen unos de otros.

Para asegurarse de que todos los lotes de un medicamento tienen una eficacia y una inocuidad semejantes, es esencial establecer especificaciones adecuadas para ese medicamento y sus distintas formas farmacéuticas. De esta forma se puede obtener la calidad necesaria, bastando para ello el cumplimiento estricto de dichas especificaciones. En realidad, una vez establecidas la eficacia y la inocuidad de un medicamento que ya está en el comercio, su calidad se evalúa mediante pruebas de identidad y determinando su actividad, su pureza y algunas otras características.

Con la inspección de la calidad se trata de fabricar productos de una determinada calidad, de forma sostenida y uniforme. Por consiguiente, aquí sólo van a considerarse los factores de la inspección de la calidad que determinan la repulsa o la aceptación, durante el proceso de fabricación o después de éste, de los componentes de un producto o de sus distintas formas. A este respecto, los factores más importantes son las especificaciones de calidad del producto y la vigilancia de la producción.

*Especificaciones para la calidad del producto*

Las especificaciones de calidad del producto son necesarias para determinar a) si las materias primas y los productos semielaborados sirven para la fabricación y b) si el producto acabado tiene la calidad necesaria.

*Materias primas.* Pueden hallarse especificaciones para las materias primas en diversos compendios oficiales como farmacopeas, codex y formularios. Si para una determinada sustancia no existen especificaciones oficiales, el usuario tendrá que establecerlas por sí mismo o habrá de aceptar las que propone el fabricante de dicha sustancia.

Las especificaciones para las materias primas deben basarse en las características de los métodos empleados para la producción de esas materias

y comprenderán descripciones de *a)* las características físicas, *b)* las pruebas específicas de identificación, *c)* las pruebas de pureza y *d)* el método de ensayo. Pueden añadirse todas las demás especificaciones que puedan facilitar el empleo de la sustancia en la fabricación de medicamentos.

*Productos semielaborados.* Las especificaciones para los productos semielaborados interesan sobre todo al fabricante. Pueden ser necesarias para determinar si los productos en cuestión *a)* sirven para las operaciones de fabricación restantes, o *b)* son de calidad suficiente para que se puedan adquirir en el exterior y emplear en la fabricación de los medicamentos.

*Productos acabados.* Las especificaciones para los productos acabados deben describir con toda precisión y detalle todos los criterios en los que debe basarse un servicio de inspección competente para determinar la aceptabilidad de un medicamento.

#### *Inspección de la producción*

Como la calidad es un requisito indispensable en todas las fases del proceso de fabricación, la inspección de la producción es el mejor método para mantener la calidad deseada en todos los productos semielaborados y acabados.

Las materias primas y los productos semielaborados no deben entrar en el proceso de fabricación hasta que no se haya demostrado que tienen una calidad aceptable por medio de las pruebas adecuadas, cuyos resultados han de consignarse de acuerdo con unas normas precisas. Aun admitiendo la necesidad de someter los productos acabados a pruebas de esterilidad, no hay que olvidar las limitaciones que estas pruebas ofrecen; siempre que sea posible, habrá que demostrar al servicio responsable de cada producto y de cada operación que las operaciones de esterilización y demás procedimientos destinados a evitar la contaminación microbiana han sido suficientes y eficaces.

Los principales aspectos de la inspección de la producción son los siguientes:

- 1) inspección del medio ambiente, a fin de determinar si los locales, el material y el personal reúnen las condiciones necesarias;
  - 2) inspección de la fabricación, teniendo en cuenta *a)* los factores intrínsecos de la fabricación que pueden influir desfavorablemente sobre ésta, y *b)* los factores extrínsecos desfavorables, como la contaminación de las materias primas, de los productos semielaborados y del producto acabado;
  - 3) inspección final del producto acabado, para comprobar que satisface las especificaciones establecidas y que se ha fabricado por los procedimientos prescritos.
-

## Anexo 2

### NORMAS RECOMENDADAS PARA LA FABRICACION Y LA INSPECCION DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

#### 1. Consideraciones generales

En la industria farmacéutica, la inspección completa de la producción es indispensable para garantizar al consumidor la calidad de los medicamentos que recibe. Ninguna operación debe dejarse al azar cuando las sustancias que se fabrican pueden ser decisivas para salvar la vida o para recuperar o conservar la salud.

Evidentemente, no es fácil fijar los criterios aplicables a la fabricación de medicamentos que han de satisfacer las normas establecidas para que se puedan utilizar con toda tranquilidad. A continuación se exponen algunas prácticas recomendadas para la fabricación de medicamentos de la calidad deseada; su aplicación, unida a las diversas inspecciones practicadas a lo largo del ciclo de fabricación, contribuirá en gran medida a garantizar la calidad uniforme y elevada de los lotes de medicamentos producidos.

El fabricante debe ser responsable de la calidad de los medicamentos que produce, pues sólo él está en condiciones de evitar errores y contratiempos mediante una atenta vigilancia de sus procedimientos de fabricación e inspección.

Las siguientes reglas se dan a título de orientación general y, llegado el caso, pueden adaptarse a las necesidades de cada fabricante siempre que ello no vaya en detrimento de las normas de calidad establecidas para la industria farmacéutica.<sup>1</sup> Su aplicación se extiende a todas las operaciones de fabricación (incluidos el empaquetado y la rotulación) hasta que el medicamento alcanza su forma farmacéutica definitiva.

No es raro que diversas empresas colaboren en la fabricación del medicamento en su forma definitiva, inclusive el empaquetado y la rotulación. Puede asimismo suceder que un medicamento ya acabado, empaquetado y rotulado sea empaquetado o rotulado de nuevo, con una nueva denominación. Todas estas operaciones forman indudablemente parte del ciclo de fabricación, por lo que deben quedar sometidas a las reglas que a continuación se proponen. No obstante, como el empaquetado y la rotulación no influyen necesariamente en la calidad del medicamento, en estos

---

<sup>1</sup> El Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos, en su serie de Normas para las Sustancias Biológicas, así como otros grupos de expertos de la OMS, ha establecido y publicado en la *Serie de Informes Técnicos* recomendaciones aplicables concretamente a determinados productos biológicos.

casos puede bastar con asegurarse de que se han adoptado las medidas adecuadas, tal como se especifican en las secciones correspondientes del presente documento.

Las siguientes reglas no están destinadas a las preparaciones de uso veterinario, si bien en la fabricación de dichas preparaciones habrá que conceder la misma importancia al problema de la calidad.

## 2. Definiciones

A efectos del presente informe se han adoptado las siguientes definiciones :

*Medicamento.* Toda sustancia o mezcla de sustancias fabricada, vendida, puesta a la venta o recomendada para 1) el tratamiento, el alivio, la prevención o el diagnóstico de una enfermedad, de un estado físico anormal o de los síntomas de una u otro en el hombre o en los animales, o 2) el restablecimiento, la corrección o la modificación de funciones orgánicas en el hombre o en los animales.

*Fabricación.* Todas las operaciones que intervienen en la producción de un medicamento : elaboración, mezcla, formulación, envase, empaquetado y etiquetado.

*Materias primas.* Todas las sustancias activas o inactivas que se emplean únicamente para la fabricación de medicamentos, tanto si permanecen inalteradas como si experimentan modificaciones.

*Lote.* Cantidad de un medicamento que se produce en un ciclo de fabricación. La característica esencial del lote de fabricación es su homogeneidad.

*Número de lote.* Designación impresa en la etiqueta del medicamento que permite identificar el lote a que éste pertenece y, en caso de necesidad, localizar y revisar todas las operaciones de fabricación e inspección practicadas durante su producción.

*Cuarentena.* Retención temporal de un producto con prohibición de emplearlo hasta que se autorice su salida.

*Inspección de la calidad.* Conjunto de medidas destinadas a garantizar en todo momento la producción uniforme de lotes de medicamentos que satisfagan las normas de identidad, actividad, pureza, etc.

*Producto semielaborado.* Toda sustancia o mezcla de sustancias que aún se halle en proceso de fabricación.

*Pureza.* Grado en que una sustancia determinada contiene otros materiales químicos o biológicos.

### 3. Personal

Los especialistas encargados de supervisar la fabricación y la inspección de los medicamentos deben poseer los conocimientos científicos y la experiencia práctica que exija la legislación nacional. Su formación debe basarse en una combinación adecuada de las siguientes materias: *a*) química (análisis químico, bioquímica, química física, etc.); *b*) química industrial; *c*) microbiología; *d*) ciencias y técnicas farmacéuticas; *e*) farmacología y toxicología; *f*) fisiología e histología, y *g*) otras ciencias afines. Deben asimismo poseer una buena experiencia de fabricación e inspección de medicamentos, experiencia que pueden adquirir en el curso de un periodo preparatorio durante el cual ejerzan sus funciones bajo la dirección de un colega capacitado. Estas personas deben poseer la experiencia práctica y los conocimientos científicos necesarios para poder formarse un juicio profesional independiente, basado en principios científicos y en el conocimiento de los problemas prácticos que plantean la fabricación y la inspección de los medicamentos.

Convendrá que estos expertos no tengan intereses ajenos a la empresa productora que *a*) les impidan dedicar todo el tiempo necesario a sus funciones o *b*) puedan colocarles en una situación de intereses financieros contradictorios. Por último, deben disfrutar de toda la autoridad y de los medios necesarios para poder desempeñar su misión con eficacia.

Además de los especialistas mencionados habrá que disponer de un número suficiente de personal técnico capacitado para llevar a cabo las operaciones de fabricación e inspección de acuerdo con las normas y procedimientos establecidos.

### 4. Locales

#### 4.1 Generalidades

Los medicamentos se deben fabricar, preparar, empaquetar, rotular y comprobar en locales independientes que reúnan las siguientes condiciones:

- 1) no deben utilizarse con ningún otro fin;
- 2) estarán bien iluminados y ventilados y, si es preciso, dispondrán de calefacción y aire acondicionado a fin de que la temperatura y la humedad relativa no ejerzan efectos nocivos sobre el medicamento durante la fabricación o el almacenamiento, ni sobre la precisión y funcionamiento de los instrumentos de laboratorio;
- 3) deben prestarse bien al uso a que están destinados (las paredes, techos, etc. han de ser lisos y estarán contruidos con materiales que no se agrieten ni desprendan partículas en la atmósfera, y que sean fáciles de limpiar o, si es preciso, de desinfectar), y

4) deben ser suficientemente espaciosos para trabajar en ellos y para colocar ordenadamente todos los equipos y materiales, de forma que se reduzca al mínimo o suprima todo riesgo de confusión entre distintos medicamentos y sus componentes, y que se eviten las contaminaciones cruzadas con otros medicamentos que se hayan fabricado, preparado, empaquetado, rotulado o conservado en los mismos locales.

Los medicamentos muy tóxicos y los narcóticos se conservarán en habitaciones o recintos especiales a los que el personal no tenga libre acceso.

#### 4.2 Normas especiales

En casos especiales, por ejemplo la fabricación de medicamentos que se pueden esterilizar en sus envases definitivos, habrá que disponer de recintos independientes y cerrados. Han de ser locales prácticamente libres de polvo y dotados si es posible de aire filtrado y a una presión ligeramente mayor que la de los lugares adyacentes; la entrada se hará por una esclusa neumática y sólo se permitirá el acceso del personal indispensable. Siempre que sea posible, convendrá disponer estos locales de forma que quede excluida toda posibilidad de mezcla o de confusión entre los productos destinados a la esterilización y los que ya están esterilizados; para ello lo mejor es utilizar aparatos de esterilización cuya entrada y salida se encuentren en locales distintos y no comunicados.

Para la fabricación de medicamentos que no se pueden esterilizar en sus recipientes definitivos, habrá que utilizar locales cerrados e independientes especialmente dispuestos para esta operación.

En el curso del proceso de fabricación se procederá regularmente al recuento microbiano en muestras de aire tomadas de los locales que acaban de describirse. Los resultados de estos recuentos se compararán con las normas establecidas y se anotarán en debida forma.

#### 5. Equipo

El material de fabricación estará construido y conservado de forma que :

- 1) se preste al uso al que está destinado ;
- 2) sea fácil de limpiar a fondo cada vez que sea necesario ;
- 3) quede excluida toda posibilidad de contaminación de los medicamentos y de sus recipientes durante la fabricación, y
- 4) esté reducido al mínimo todo riesgo de confusión o de omisión de alguna fase del proceso de fabricación, como la filtración o la esterilización.

El estado de funcionamiento de los aparatos de esterilización se verificará por medio de diversos registros o indicadores, que se calibrarán previa-

mente y que después se comprobarán a los intervalos pertinentes valiéndose de métodos aprobados.

El equipo y los utensilios de fabricación se limpiarán con todo cuidado y, en caso de necesidad, se esterilizarán, conservándolos después de acuerdo con unas instrucciones precisas formuladas por escrito. Siempre que sea preciso, se desmontará y limpiará cuidadosamente todo el equipo para suprimir cualquier residuo de medicamento que pudiese quedar de operaciones anteriores. Todas estas operaciones constarán en un protocolo apropiado.

Todo el material empleado para el envasado aséptico se comprobará a intervalos adecuados mediante técnicas microbiológicas.<sup>1</sup> Todas estas pruebas constarán en un protocolo apropiado.

## 6. Saneamiento

Los locales destinados a la fabricación se mantendrán dentro de las normas de saneamiento establecidas por las autoridades sanitarias competentes. Hay que tenerlos limpios y ordenados, evitando la acumulación en ellos de desechos y la presencia de ratones, insectos, etc. Debe establecerse por escrito un programa de saneamiento en el que se indiquen :

- 1) las zonas que deben limpiarse y a qué intervalos ;
- 2) los procedimientos de limpieza y, si es necesario, el equipo y los materiales que deben emplearse, y
- 3) el personal encargado y responsable de las operaciones de limpieza.

En las zonas de fabricación no se permitirá comer ni fumar y se prohibirá toda práctica antihigiénica.

El personal encargado de la fabricación debe disponer cerca del lugar de trabajo de retretes limpios, bien ventilados y en número suficiente, así como de lavabos y habitaciones para cambiarse de ropa.

## 7. Materias primas

Debe hacerse un inventario de todas las materias primas que se van a emplear en cualquier momento de la fabricación de los medicamentos, consignando su origen, fecha de recepción, fecha del análisis, fecha de salida del departamento de inspección de la calidad y empleo ulterior en la fabricación. Con todas las materias primas se procederá del modo siguiente :

---

<sup>1</sup> Para ello se puede efectuar una operación normal de anvasado empleando en lugar del medicamento un medio de cultivo estéril (líquido o en polvo, según convenga) o bien utilizar un indicador biológico que refleje la eficacia del proceso de esterilización.

- 1) se identificarán sus recipientes y se examinarán por si han sufrido algún daño ;
- 2) se almacenarán en condiciones apropiadas ;
- 3) el departamento de inspección de la calidad procederá a un muestreo adecuado ;
- 4) se comprobará si cumplen todos los requisitos (todos los materiales llevarán signos distintivos para indicar si están en ensayo y, si es posible, se mantendrán en « cuarentena » hasta que salgan del departamento de inspección de la calidad), y
- 5) el departamento de inspección de la calidad autorizará por escrito su empleo.

Las materias primas aceptadas o aprobadas se etiquetarán correctamente y en forma visible y a continuación, si procede, se enviarán a los lugares destinados a su almacenamiento.

Todas las materias primas rechazadas se identificarán claramente y se destruirán o devolverán al proveedor lo antes posible.

## **8. Operaciones de fabricación**

Como se ha indicado en la sección 3, todas las operaciones de fabricación y de inspección se realizarán bajo la supervisión de especialistas.

### *8.1 Limpieza*

Antes de iniciarse la fabricación se comprobará que todos los aparatos y equipos que van a emplearse en las operaciones se han limpiado o esterilizado (véase la sección 5).

### *8.2 Equipo y recipientes*

El contenido de todos los recipientes y envases empleados para la fabricación y el almacenamiento en las distintas fases de la producción se indicará mediante etiquetas colocadas muy a la vista, en las que se pueda leer claramente el nombre o el número de clave de los materiales elaborados y los datos necesarios para identificar el lote. Las etiquetas se fijarán firmemente a los recipientes. De la misma forma, los equipos mecánicos de fabricación ostentarán claramente etiquetas en las que se indiquen el nombre y número de clave del producto que se está elaborando y, si procede, el número del lote.

### *8.3 Precauciones contra la contaminación*

Todas las operaciones de fabricación se deben efectuar en locales independientes destinados exclusivamente a ese fin y con un equipo completo que

sólo se utilizará en el local que le corresponda ; de lo contrario, se adoptarán las medidas necesarias para excluir el riesgo de contaminación o de confusión.<sup>1</sup>

Las operaciones estériles se harán en lugares especialmente destinados y contruidos al efecto, como se indica en la sección 4.2. Cuando las distintas operaciones no se efectúan en locales independientes y existe la posibilidad de que los productos esterilizados se confundan con los no esterilizados, todos los recipientes que contengan lotes de productos que se van a esterilizar habrán de llevar una señal que indique claramente si su contenido se ha esterilizado o no.

Todas las operaciones en las que hay que pesar, mezclar, pulverizar, encapsular, comprimir, envasar, etc. medicamentos muy activos (antibióticos inclusive) se realizarán en locales completamente cerrados y provistos de sistemas de aireación adecuados o mantenidos a la presión necesaria para evitar que los productos se diseminen y contaminen a otros. Se tomarán las precauciones adecuadas para evitar que el aire contaminado entre de nuevo en circulación.

En los locales de fabricación el personal llevará sobre su ropa de calle, o en lugar de ésta, ropas de trabajo o blusas limpias.

Los productos sometidos a operaciones estériles se habrán de proteger contra todo riesgo de contaminación *a)* aplicando, por ejemplo, técnicas de flujo laminar, o *b)* asegurándose de que el personal lleve blusas, gorros, mascarillas, guantes de caucho y cubrezapatos limpios y estériles. Además, antes de vestirse y entrar en la zona estéril, el personal se lavará las manos con un desinfectante adecuado.

#### 8.4 *Personal de fabricación*

Se evitará cuidadosamente emplear en la fabricación de medicamentos a personas afectas de enfermedades infecciosas o portadoras de sus gérmenes, o a sujetos que padezcan lesiones abiertas en la superficie expuesta del cuerpo. El personal de fabricación se someterá a reconocimientos periódicos. A fin de evitar los riesgos que puede suponer para la salud la manipulación de productos peligrosos o activos, siempre que sea necesario el personal encargado de la fabricación llevará ropas, zapatos y gorros protectores, mascarillas que eviten la aspiración del polvo, etc.; todos estos elementos de protección se dejarán en los locales donde se utilizan. En ciertos casos puede ser necesario limitar los desplazamientos del personal a las zonas contiguas a sus lugares de trabajo.

---

<sup>1</sup> Por lo general se recomienda evitar en lo posible la fabricación simultánea de medicamentos distintos pero de aspecto semejante en zonas contiguas y sin separación material alguna.

### 8.5 *Procedimientos de fabricación e instrucciones escritas*

Bajo la vigilancia directa de especialistas que tengan la competencia necesaria (véase la sección 3) se establecerán los procedimientos de fabricación y las instrucciones escritas correspondientes a cada medicamento. Estas han de contener, por lo menos, las informaciones siguientes :

- 1) el nombre y la forma de presentación ;
- 2) una descripción o indicación del envase o envases definitivos, del material de envase y de las etiquetas, y, cuando corresponda, del tipo de cierre empleado ;
- 3) naturaleza, cantidad y calidad de cada una de las materias primas utilizadas, aparezcan o no en el medicamento acabado (asimismo se indicarán los excesos admisibles en un lote preparado) ;
- 4) rendimiento que teóricamente se puede esperar de las preparaciones en las distintas fases de la fabricación y límites de rendimiento admisibles ;
- 5) instrucciones detalladas y precauciones que hay que observar en la fabricación y el almacenamiento del medicamento y de los productos semielaborados, y
- 6) descripción de todas las pruebas y análisis necesarios para la inspección de la calidad durante cada una de las fases de la fabricación, con indicación del nombre de las personas o de los servicios o encargados de la ejecución de dichas pruebas y análisis.

### 8.6 *Registros de fabricación de los lotes*

Para cada lote de un medicamento se llevará un registro de fabricación en el que se describan las operaciones realizadas y en el que pueda comprobarse que el producto se ha fabricado, ensayado y analizado de acuerdo con los procedimientos y las instrucciones escritas que se indican en la sección 8.5. Se preparará un registro independiente de fabricación para cada lote de medicamento producido y en él se hará constar la siguiente información :

- 1) el nombre y la forma de presentación ;
- 2) la fecha de fabricación ;
- 3) el número de identificación del lote ;
- 4) la composición completa del lote (véase el punto 3 de la sección 8.5) ;
- 5) el número (o número de control analítico) de cada componente del lote utilizado en la fórmula de éste ;
- 6) rendimiento efectivo obtenido en las distintas fases de la fabricación del lote en relación con el rendimiento teórico (véase el punto 4 de la sección 8.5) ;

- 7) un registro debidamente firmado de todas las operaciones realizadas, de las precauciones adoptadas y de las observaciones especiales hechas durante la fabricación del lote ;
- 8) un registro de todas las operaciones de inspección efectuadas en el curso de la fabricación, con los resultados obtenidos ;
- 9) un ejemplar de la etiqueta en clave empleada ;
- 10) indicación de los materiales de envase, empaquetado y, si procede, del sistema de cierre empleado ;
- 11) firma del responsable de las operaciones de fabricación y fecha de la firma, y
- 12) un informe analítico completo en el que se indique si el lote satisface las especificaciones establecidas para el medicamento (para que el lote se acepte, el informe ha de estar debidamente firmado y fechado, y aprobado por el responsable de la inspección de la calidad).

#### 8.7 *Conservación de los registros de fabricación de los lotes*

Todos los registros de fabricación de los lotes se conservarán a título de referencia durante un tiempo determinado.

### **9. Rotulación y empaquetado**

Los materiales de rotulación y empaquetado, incluido el prospecto de instrucciones que acompaña al medicamento, se conservarán de modo que se pueda estar seguro de que cada producto llevará la etiqueta, etc. que le corresponda. Sólo el personal autorizado tendrá acceso a estos materiales.

Antes de proceder al empaquetado y a la rotulación de un determinado lote de medicamento, habrá que comprobar en los registros de fabricación y de inspección mencionados en la sección 8.6 que el lote ha sido debidamente ensayado, aprobado y aceptado por el especialista responsable de la inspección de la calidad. Antes de proceder a la distribución, todas las etiquetas destinadas a los envases, cajas o cajones, así como todas las circulares, notas, prospectos, etc., habrán de ser examinadas y aprobadas por el servicio competente.

Para evitar los errores de empaquetado y rotulación, se imprimirán y se señalarán adecuadamente un número conocido de etiquetas, que sólo se entregarán contra una petición escrita y firmada en la que se indiquen la cantidad y el tipo requeridos. Al terminar las operaciones de empaquetado y rotulación, se comparará con todo cuidado el número de etiquetas realmente empleadas con el número de las entregadas. Asimismo se comprobarán las etiquetas destruidas y no utilizadas.

Todo medicamento acabado se identificará por medio de una etiqueta en la que figuren claramente, por lo menos, los siguientes datos :

- 1) el nombre del medicamento ;
- 2) una lista de sus componentes activos, con indicación de la cantidad de cada uno de ellos y del contenido neto ;
- 3) el número del lote asignado por el fabricante ;
- 4) la fecha de fabricación o caducidad, o ambas, según esté ordenado (si se desea, la fecha de fabricación puede ir en clave) ;
- 5) el nombre y la dirección del fabricante ;
- 6) cualquier precaución especial que pueda exigir la conservación o el empleo del medicamento ;
- 7) las indicaciones del medicamento, las instrucciones para su empleo y las advertencias y precauciones que puedan ser necesarias.

#### 10. El sistema de inspección de la calidad

Todo establecimiento que fabrique productos farmacéuticos ha de poseer un departamento de inspección de la calidad que funcione de forma autónoma en su esfera de competencia. Este departamento verificará todas las materias primas, vigilará los aspectos cualitativos de las operaciones de fabricación e inspeccionará la calidad y la estabilidad de los medicamentos producidos.

Debe existir asimismo un laboratorio de inspección de la calidad que satisfaga las siguientes condiciones :

- 1) estará dotado de suficiente personal y perfectamente equipado para realizar todas las pruebas y análisis necesarios durante la fabricación y después de ésta ;<sup>1</sup>
- 2) ha de estar dirigido por un especialista competente (véase la sección 3), que será el responsable de la aprobación o del rechazo de los materiales analizados ;
- 3) ha de estar al corriente de cualquier cambio o modificación de los procedimientos de fabricación y de las instrucciones escritas (véase la sección 8.5).

Las principales funciones del departamento de inspección de la calidad serán :

- 1) preparar por escrito instrucciones detalladas sobre la ejecución de cada prueba o análisis ;

---

<sup>1</sup> Si se necesitan animales de laboratorio, éstos dispondrán de los locales y de los cuidados necesarios (véase más información en *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1966, Nº 323, págs. 14 y 16). Para los análisis más delicados y las pruebas biológicas complejas que exigen un material costoso y un personal técnico especializado se puede recurrir a laboratorios exteriores independientes, asegurándose previamente de que éstos disponen del personal y del material necesario para los análisis de que se trate.

- 2) analizar y autorizar el uso de cada lote de materias primas ;
- 3) analizar y autorizar el uso de los productos semielaborados, si procede ;
- 4) analizar y autorizar el uso de cada lote del medicamento acabado y listo para la distribución ;
- 5) inspeccionar y autorizar el uso de los materiales de empaquetado y rotulación, así como de los envases definitivos ;
- 6) vigilar las condiciones de almacenamiento de las materias primas, los productos semielaborados y los medicamentos acabados ;
- 7) evaluar la calidad y la estabilidad de los medicamentos acabados y, siempre que sea necesario, las de las materias primas y los productos semielaborados ;
- 8) cuando sea necesario, fijar las fechas de caducidad y dar instrucciones para el almacenamiento, basándose en los resultados de las pruebas de estabilidad, y
- 9) establecer (y, siempre que sea necesario, modificar) los métodos y normas de inspección.

En el desempeño de sus funciones, el departamento de inspección de la calidad tomará muestras en cantidad suficiente y según los métodos establecidos, y conservará los correspondientes protocolos analíticos. Cada muestra se rotulará en debida forma y parte de ella se conservará con fines de referencia.

El departamento de inspección de la calidad mantendrá asimismo un protocolo de análisis adecuado con los datos obtenidos en la inspección de cada uno de los lotes de medicamentos fabricados. En dicho protocolo figurarán los siguiente datos :

- 1) evaluación final del producto, con indicación de si el lote analizado y comprobado se atiene o no a las especificaciones establecidas ;
- 2) fuente de las especificaciones aplicadas ;
- 3) firma de la persona o de las personas que han realizado la inspección, y
- 4) el informe final, con la aprobación fechada, de un especialista debidamente habilitado.

El departamento de inspección de la calidad se encargará además de analizar en detalle los medicamentos devueltos al establecimiento productor y de decidir si éstos deben ser lanzados de nuevo al mercado, rectificadas o destruidos. En un registro adecuado se hará constar el destino de estos medicamentos.

### **11. Autoinspección**

Para asegurarse de que todos los procedimientos de fabricación y todas las inspecciones prescritas se aplican rigurosamente, puede ser conveniente que la empresa designe a un experto o a un grupo de expertos para que supervise periódicamente el conjunto de las operaciones de fabricación y de inspección. Esto no significa, sin embargo, que todo establecimiento que decida practicar la autoinspección queda dispensado de las inspecciones oficiales exigidas por la ley o por los reglamentos del país donde esté situado.

### **12. Registros de distribución**

El fabricante llevará un registro de distribución de cada lote acabado del medicamento con el fin de que, en caso de necesidad, se pueda recuperar completamente y con rapidez un lote determinado.

### **13. Quejas e informes sobre reacciones nocivas**

Todo informe sobre accidentes o reacciones nocivas causadas por un medicamento se transmitirá a la autoridad competente. Las quejas relativas a la calidad de un medicamento o a cualquier modificación de sus características físicas se investigarán con todo detalle y, si se demuestra que están fundadas, se adoptarán lo antes posible las medidas correctivas que proceda. El informe sobre estas medidas se archivará junto a la queja original.

---

## **Anexo 3**

### **DATOS ANALITICOS SOBRE LOS MEDICAMENTOS**

En el cuestionario mencionado en la sección 5.2 del presente informe se solicitarán los siguientes datos a los fabricantes :<sup>1</sup>

1) Nombre y señas de la empresa u organización que facilita los datos y de la persona a la que hay que dirigirse si se desea alguna aclaración.

---

<sup>1</sup> No todas estas informaciones serán necesarias en todos los casos. Si no se rellena alguna sección del cuestionario, se indicará la razón, es decir que se precisará si se trata de datos desconocidos o si la pregunta correspondiente es inaplicable al caso. El fabricante indicará los datos que comunica con carácter confidencial.

2) Condiciones y fecha de aprobación del medicamento por el servicio nacional de inspección.

3) Nombre del medicamento (denominación común internacional, si existe); nombre comercial; nombre químico; fórmula molecular y peso molecular; fórmula desarrollada.

4) Descripción (indíquense el estado físico, el color, el olor, el gusto, el aspecto de la solución y si se trata de un producto higroscópico).

5) Solubilidad, expresada en gramos por 100 ml de agua, etanol, éter, cloroformo y otros solventes, a una temperatura dada.

6) Características físicas, como: *a*) zona de fusión; <sup>1</sup> *b*) punto de congelación y punto de solidificación; *c*) punto de ebullición; <sup>1</sup> *d*) índice de refracción; <sup>1</sup> *e*) poder rotatorio (luz de sodio y luz de mercurio); <sup>1</sup> *f*) densidad en g/ml a una temperatura dada; *g*) absorción espectrométrica (ultravioleta, infrarroja y resonancia magnética nuclear); <sup>2</sup> *h*) viscosidad; <sup>1</sup> e *i*) pKa.

7) pH de una solución de concentración dada y de acidez o alcalinidad titulables.

8) Reacciones químicas (precisando, si es posible, el grado de especificidad) y características físicas que pueden servir para la identificación.

9) Contenido de agua: *a*) pérdida de peso por desecación, en condiciones determinadas; *b*) titulación de Karl Fischer; *c*) destilación azeotrópica, seguida de una titulación de Karl Fischer; *d*) espectroscopia en la proximidad del infrarrojo; y *e*) cromatografía gaseosa.

10) Residuo por incineración, con un método determinado.

11) Descripción del método de ensayo, incluidos datos sobre su exactitud y precisión, e información sobre si el método pone de manifiesto la actividad terapéutica de la sustancia y si se puede emplear con todas las formas farmacéuticas existentes de ésta.

12) Resultados de las pruebas de pureza, incluyendo *a*) determinación de metales pesados e información sobre los espectros de emisión, si se han obtenido; *b*) determinación de impurezas residuales o de productos de descomposición; *c*) cromatografía en capa delgada (incluidos los datos que se hayan obtenido con el mayor número posible de sistemas solventes distintos y de reactivos pulverizables, e información sobre la posibilidad de que aparezcan artefactos durante la cromatografía); *d*) pruebas de solubilidad por fases; y *e*) análisis térmico. Se darán todos los detalles sobre las impurezas que se hayan podido identificar.

---

<sup>1</sup> Si procede, se darán todos los detalles sobre los métodos, aparatos y reactivos utilizados.

<sup>2</sup> Se darán todos los detalles sobre los aparatos y métodos empleados, y se enviarán asimismo las curvas obtenidas.

13) Todas las demás informaciones útiles para caracterizar el producto y para utilizarlo con seguridad y eficacia en las preparaciones farmacéuticas (v.g., pruebas biológicas, como las de toxicidad).

14) Condiciones recomendadas para la conservación del medicamento, e información sobre los factores que pueden influir en la actividad terapéutica durante el almacenamiento y el transporte.

15) Breve descripción de la categoría farmacológica principal a que pertenece el medicamento e información sobre las indicaciones terapéuticas propuestas (esta información no entraña obligación alguna para los médicos que prescriban el producto).

16) Una monografía provisional en la que se expongan claramente las pruebas que hay que practicar y los límites de aceptabilidad del medicamento.

Se puede asimismo pedir a los fabricantes que envíen suficientes muestras del medicamento.