

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

Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas

28° informe

Organización Mundial de la Salud
Serie de Informes Técnicos
681



Organización Mundial de la Salud, Ginebra 1982

ISBN 92 4 320681 8

© Organización Mundial de la Salud, 1982

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. Las entidades interesadas en reproducir o traducir en todo o en parte alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la Oficina de Publicaciones, 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 aparecen presentados los datos que contiene no implican, de parte de la Secretaría de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Mundial de la Salud 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 SPAIN
82/5513-Gráficas Reunidas-1800

INDICE

	Página
1. El futuro de la <i>Farmacopea Internacional</i>	7
1.1 Farmacopeas nacionales y regionales	7
1.2 La <i>Farmacopea Internacional</i>	8
2. Sustancias químicas internacionales de referencia	10
2.1 Informes del Centro Colaborador de la OMS	10
2.2 Pautas generales para el establecimiento, la conservación y la distribución de sustancias químicas de referencia	13
3. Pruebas básicas para sustancias farmacéuticas y formas farmacéuticas	15
3.1 Función de las pruebas básicas	15
3.2 Progresos realizados en el establecimiento de pruebas básicas	16
3.3 Estudio sobre la estabilidad de las sustancias farmacéuticas	18
4. Estructura y gestión de un laboratorio nacional de inspección de medicamentos	19
5. Precauciones relativas al almacenamiento y al transporte de preparaciones farmacéuticas	20
6. Actividades docentes	21
Bibliografía	21
Nota de agradecimiento	22
Anexo 1. Pautas generales para el establecimiento, la conservación y la distribución de sustancias químicas de referencia	23

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

Ginebra, 14-19 de diciembre de 1981

Miembros

- Profesor E. A. Babayan, Jefe del Departamento de Evaluación de Nuevos Fármacos, Ministerio de Salud, Moscú, URSS
- Dr. D. Cook, Director General Interino, Dirección de Medicamentos, Sección de Protección de la Salud, Departamento de Salud Pública y Asistencia Social, Ottawa, Canadá
- Dr. P. O. Emafo, Director (Servicios Farmacéuticos), Ministerio Federal de Salud, Lagos, Nigeria
- Dr. S. S. Gothoskar, Interventor de Medicamentos (India), Dirección General de Servicios de Salud, Nueva Delhi, India
- Dr. L. T. Grady, Director de la División de Normas para Medicamentos, Farmacopea de los Estados Unidos, Rockville, MD, Estados Unidos de América
- Sr. C. A. Johnson, Secretario y Director Científico, Comisión de la Farmacopea Británica, Londres, Inglaterra
- Profesor J. Laszloveszky, Asesor Científico, Instituto Nacional de Farmacia, Budapest, Hungría
- Dr. M. Pesez, Asesor Científico, Roussel-Uclaf SA, Romainville, Francia (*Presidente*)
- Dr. N. Rofael, Director, Laboratorios de Inspección e Investigaciones Farmacéuticas, Organización Nacional de Inspección e Investigaciones Farmacéuticas, El Cairo, Egipto (*Relator*)
- Sr. Tu Guoshi, Jefe de la División de Química Farmacéutica, Instituto Nacional de Inspección de Productos Farmacéuticos y Biológicos, Ministerio de Salud, Beijing, China (*Vicepresidente*)

Secretaría

- Dr. J. F. Dunne, Jefe Interino del Servicio de Preparaciones Farmacéuticas, OMS, Ginebra, Suiza
- Profesor K. Hartke, Director, Instituto de Química Farmacéutica, Universidad de Marburgo, Marburg/Lahn, República Federal de Alemania (*Asesor Temporario*)
- Dr. S. Kliouev, Oficial Farmacéutico Superior, Servicio de Preparaciones Farmacéuticas, OMS, Ginebra, Suiza
- Sr. B. Öhrner, Director Adjunto, Centro Colaborador de la OMS para Sustancias Químicas de Referencia, Solna, Suecia (*Asesor Temporario*)
- Dr. P. R. Pabrai, Director, Laboratorio Central de la Farmacopea India, Ghaziabad, India (*Asesor Temporario*)
- Srta. M. Schmid, Auxiliar Técnica, Servicio de Preparaciones Farmacéuticas, OMS, Ginebra, Suiza
- Profesor O. Sylla, Asesor Técnico del Ministerio de Salud, Facultad de Medicina y Farmacia, Dakar, Senegal (*Asesor Temporario*)
- Srta. A. Wehrli, Farmacéutica, Servicio de Preparaciones Farmacéuticas, OMS, Ginebra, Suiza (*Secretaria*)

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

28º informe

El Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas se reunió en Ginebra del 14 al 19 de diciembre de 1981. En nombre del Director General, abrió la reunión el Dr. Ch'en Wen-chieh, Subdirector General, que señaló la necesidad de intensificar considerablemente el suministro de medicamentos esenciales con miras a aplicar eficazmente y extender la atención primaria de salud. No basta con disponer de medicamentos esenciales, sino que es preciso que éstos sean eficaces e ino cuos, para lo cual hay que garantizar su calidad. De hecho, la organización de un sistema apropiado de inspección de la calidad debe considerarse como un elemento esencial en el contexto más amplio de prestación de una asistencia sanitaria eficaz en el año 2000. Aunque el «Sistema de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional», adoptado por la 28ª Asamblea Mundial de la Salud en su resolución WHA28.65 (1), ofrece mecanismos útiles de protección respecto a los productos importados, hay que dar también a los países algunas normas sobre la manera de organizar sus medios de inspección de la calidad con la mayor eficacia posible, teniendo presentes a la vez los recursos de que disponen y sus necesidades concretas.

1. EL FUTURO DE LA FARMACOPEA INTERNACIONAL

1.1 Farmacopeas nacionales y regionales

La mayoría de las farmacopeas nacionales y regionales contienen normas sobre pureza y actividad que constituyen la base legal de la inspección de productos farmacéuticos. Con la introducción de nuevas sustancias terapéuticas y la expansión de los sistemas nacionales de registro e inspección, la función de las farmacopeas ha experimentado una evolución que les confiere más importancia de la que tenían hasta ahora. Las farmacopeas proporcionan normas que están

a disposición del público y que permiten hacer una evaluación independiente de la calidad de los medicamentos durante todo el periodo que media entre la salida de la fábrica y el momento de la utilización.

1.2 La *Farmacopea Internacional*

La *Farmacopea Internacional* proporciona normas para los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional que son internacionalmente aceptables de pureza y actividad y a las que los Estados Miembros pueden recurrir para adoptarlas de conformidad con los Artículos 21 *d*) y 23 de la Constitución de la Organización Mundial de la Salud (2) y con la resolución WHA3.10 de la Tercera Asamblea Mundial de la Salud (3).

Muchas farmacopeas nacionales o regionales se basan cada vez más en técnicas analíticas complejas que requieren aparatos costosos y un personal sumamente especializado. Estos métodos, sin embargo, son inaplicables en los países desprovistos de esos recursos y, en su mayor parte, no sirven más que para efectuar los análisis con más rapidez que los métodos químicos clásicos.

Mientras que las ediciones precedentes de la *Farmacopea Internacional* contenían sobre todo informaciones extraídas de ciertas farmacopeas nacionales, la tercera edición (4), que actualmente se está publicando en varios volúmenes, trata de responder a las necesidades de los países en desarrollo, formulando normas sólidamente establecidas para los medicamentos esenciales (5), basadas (si es posible) en métodos clásicos. El volumen 1, que apareció en español en 1980, contiene una descripción de los métodos generales de análisis, mientras que el volumen 2, que aparecerá en 1982, es una recopilación de las normas de calidad aplicables a 126 sustancias medicamentosas esenciales¹. En el volumen 3 se incluirán monografías sobre las demás sustancias que figuran en la lista modelo de medicamentos esenciales establecida por la OMS (5), varias de las cuales no han aparecido hasta ahora en ninguna farmacopea nacional.

Según el plan previsto, el volumen 4 comprenderá monografías sobre algunos excipientes muy usados y sobre formas farmacéuticas

¹ Las fechas de publicación de la versión original (en inglés) de la *Farmacopea* son 1979 (volumen 1) y 1981 (volumen 2).

de medicamentos esenciales, lo cual representa un objetivo particularmente ambicioso. El empleo de una amplia gama de excipientes intercambiables en los productos acabados, especialmente en las formas farmacéuticas sólidas de dosis única, da lugar a dificultades porque algunas de estas sustancias pueden alterar los resultados obtenidos con métodos establecidos y publicados en farmacopeas. Estas dificultades son patentes a nivel nacional. En el ámbito mundial se multiplican a causa del gran número de excipientes que han de tener en cuenta. En cualquier caso, es evidente la necesidad de orientar a los laboratorios de inspección de la calidad establecidos en países en desarrollo acerca de las pruebas aplicables a las formas farmacéuticas definitivas.

Por esta razón, siempre que sea posible, se establecerán métodos y se propondrán normas para identificar y valorar las distintas formas farmacéuticas de medicamentos esenciales y determinar sus impurezas. Las normas propuestas se ensayarán primero con los productos acabados de fabricación local en los laboratorios colaboradores de diversas partes del mundo. Basándose en una recopilación de los resultados obtenidos, se harán luego los reajustes necesarios de las propuestas originales para ampliar su ámbito de aplicación.

Con el mismo fin, en la actual monografía general sobre formas farmacéuticas sólidas de administración oral (6) se incluirán otras recomendaciones de carácter general sobre los métodos de extracción y separación. De este modo será posible comprobar una variedad de formas farmacéuticas mayor que aplicando las monografías que figuran en las farmacopeas nacionales.

1.2.1 *Resumen*

Considerando que todavía no se conocen suficientemente las funciones y los objetivos de la *Farmacopea Internacional*, el Comité insistió en que se adoptaran todas las medidas posibles para corregir la situación.

En suma, las funciones y características de la *Farmacopea Internacional* son las siguientes:

a) dar normas sobre la pureza y la actividad de las sustancias medicamentosas esenciales, los excipientes de uso general y las formas medicamentosas correspondientes (5). Estas normas deben

ser adecuadas para garantizar la inocuidad y la eficacia de esos productos, así como la constancia de sus efectos en el uso clínico, pero no deben ser excesivamente estrictas a fin de no aumentar el precio de los productos. En el caso de los productos de reciente aparición, deben establecerse normas que garanticen la compatibilidad con las muestras utilizadas inicialmente para establecer las propiedades toxicológicas y la eficacia e inocuidad clínicas;

b) respaldar esas normas con métodos de comprobación y análisis fácilmente aplicables, teniendo en cuenta los medios disponibles en los laboratorios de inspección de los países en desarrollo;

c) facilitar métodos generales de análisis que no sólo puedan aplicarse a los materiales incluidos en la farmacopea sino también a los nuevos productos presentados al registro;

d) introducir, si procede, cierto grado de flexibilidad en los métodos y requisitos, a fin de facilitar el uso de la *Farmacopea Internacional* en el ámbito mundial, especialmente en relación con las formas farmacéuticas; y

e) presentar todos estos elementos de manera que cualquier Estado Miembro pueda adoptar oficialmente la *Farmacopea Internacional* o determinadas partes de la misma.

Entre otras cosas, la publicación de la *Farmacopea Internacional* contribuye a acelerar el establecimiento de normas nacionales en el campo de la farmacopea, pues sirve de estímulo para un valioso intercambio de los resultados obtenidos en países muy diversos.

2. SUSTANCIAS QUÍMICAS INTERNACIONALES DE REFERENCIA

2.1 Informes del Centro Colaborador de la OMS

El Comité examinó los informes del Centro Colaborador de la OMS para Sustancias Químicas de Referencia ¹.

¹ Centro colaborador de la OMS para Sustancias Químicas de Referencia. *Report on the work in 1979* (documento inédito WHO/PHARM/80.504); *Report on the work in 1980* (documento inédito WHO/PHARM/81.508).

2.1.1 *Establecimiento de nuevas sustancias de referencia*

Se han establecido las siguientes Sustancias Químicas Internacionales de Referencia:

anhidrotetraciclina (clorhidrato de)	nicotinamida
bencilpenicilina potásica	nicotínico (ácido)
4-epianhidrotetraciclina (clorhidrato de)	sulfametoxazol
4-epitetraciclina (sal amónica de)	sulfanilamida
etosuximida	tetraciclina (clorhidrato de)
(-)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)	trimetoprim
-2-metilalanina metildopa	

2.1.2 *Sustitución de sustancias de referencia actuales*

Se han introducido lotes de sustitución de las siguientes Sustancias Químicas Internacionales de Referencia:

bencilpenicilina sódica	hidrocortisona (acetato de)
dexametasona	vitamina A (acetato)
griseofulvina	

El Comité observó con satisfacción que los informes analíticos del Centro se han ampliado ahora a fin de incluir en ellos más datos sobre los resultados obtenidos al examinar las sustancias, así como información presentada por los establecimientos productores. Aunque no puede revelarse la información facilitada confidencialmente por éstos al Centro, para evaluar la idoneidad de las Sustancias Químicas Internacionales de Referencia propuestas se tiene en cuenta toda la información disponible.

2.1.3 *Distribución de sustancias de referencia*

Tras una reducción del número de solicitudes de Sustancias Químicas Internacionales de Referencia durante el año 1979, la demanda ha vuelto a aumentar. En particular, ha aumentado la proporción de peticiones de sustancias de referencia presentadas por países en desarrollo, lo cual traduce los progresos realizados por esos países en materia de programas de inspección de la calidad de los medicamentos.

El Centro sigue tropezando con dificultades para enviar sustancias de referencia a ciertos países. Varias partidas de materiales de

referencia, por ejemplo, se han retrasado considerablemente o perdido durante el transporte, mientras que otras han sido retenidas indebidamente (en espera de la autorización aduanera) y, probablemente, han sido almacenados en condiciones susceptibles de menoscabar la calidad de las sustancias de referencia. Se prevé que la frecuencia de estos retrasos causados por las aduanas tenderá a aumentar. A medida que se vayan incluyendo más sustancias en el Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971 (7), muchos países tratarán de fiscalizar con más rigor su transporte. El Comité recomendó que se prestara ayuda al centro para resolver sus problemas y que se estudiara la posibilidad de establecer un acuerdo internacional que permitiera importar sin impuestos ni restricciones aduaneras las Sustancias Químicas Internacionales de Referencia. Aunque ya se han concertado convenios de este tipo en el ámbito regional, es evidente que no es fácil llegar a un acuerdo satisfactorio de carácter mundial. Para dar una solución provisional al problema, se ha sugerido que los laboratorios que tropiezan con estas dificultades pidan a la autoridad nacional responsable que reduzca al mínimo los obstáculos. En algunos casos, la OMS podría suavizar la situación organizando la distribución de Sustancias Químicas Internacionales de Referencia por medio de su red de Oficinas Regionales y coordinadores de programas nacionales.

2.1.4 *Cooperación internacional*

Se ha intensificado todavía más la colaboración entre el Centro y los diversos organismos encargados de establecer sustancias farmacéuticas de referencia nacionales y regionales. Después de agradecer la valiosa contribución que esas organizaciones, así como diversos fabricantes de productos farmacéuticos aportan al programa de la OMS sobre Sustancias Químicas Internacionales de Referencia, el Comité recomendó que se reforzara esa cooperación internacional siempre que fuera posible.

También se tomó nota con aprecio de la labor de asesoramiento y formación que, pese a sus limitados recursos, ha desarrollado el Centro en favor de diversos países interesados en establecer sus propios materiales de referencia nacionales o regionales. El Comité consideró que este aspecto de los trabajos del Centro es sumamente importante y subrayó la necesidad de que el Centro reciba más apoyo a fin de poder proseguir esas actividades.

2.1.5 *Actividades futuras*

El Comité aprobó las Sustancias Químicas Internacionales de Referencia establecidas hasta la fecha y el programa de trabajo propuesto para seguir estableciendo sustancias de referencia en función de las necesidades. El Centro ha recibido también cierto número de peticiones de sustancias de referencia para las diversas impurezas que pueden encontrarse en las sustancias medicinales. Aunque de ordinario no se necesita este material, en un pequeño número de casos puede ser necesario para comprobar la presencia de ciertas impurezas especialmente importantes. Estas son de dos tipos diferentes: productos iniciales e intermediarios engendrados durante la síntesis, por una parte, y productos de degradación constituidos en el curso de un almacenamiento incorrecto, por otra. El suministro de sustancias de referencia para el primer tipo de compuestos no plantea ningún problema especial, ya que por lo general se encuentran disponibles en el comercio. En cambio, la síntesis de productos de degradación, en el supuesto de que el fabricante decida emprenderla, suele hacerse en escala muy pequeña con métodos que rara vez se publican. Cuando no sea posible obtener esas sustancias en la cantidad requerida para su adopción como Sustancias Químicas Internacionales de Referencia, sería útil poder obtener de los fabricantes los métodos de síntesis de esos compuestos, a fin de que el Centro los transmitiera a los laboratorios de inspección interesados.

El Centro emprenderá un estudio para investigar si la actual preparación de referencia de vitamina A, que es una solución de acetato de vitamina A en aceite vegetal que se despacha en cápsulas de gelatina, podría reemplazarse por acetato puro de vitamina A en forma cristalina, más estable en condiciones de almacenamiento.

El Comité expresó unánimemente su gratitud al Centro y a la Corporación Nacional de Farmacias de Suecia, que patrocina las actividades de éste, por la atención con que han tratado a los correspondientes y visitantes.

2.2 Pautas generales para el establecimiento, la conservación y la distribución de sustancias químicas de referencia

2.2.1 *Revisión de las pautas*

El Comité aprobó una versión revisada de las pautas, publicadas inicialmente en el 25º informe del Comité de Expertos en Especifica-

ciones para las Preparaciones Farmacéuticas (8). La versión revisada figura como anexo en el presente informe (Anexo 1) y contiene una nueva sección sobre la necesidad de establecer colecciones nacionales y/o regionales en vista de la situación que se expone en la sección siguiente.

2.2.2 *Sustancias de referencia nacionales o regionales*

Como el Centro Colaborador de la OMS establecido en Solna (Suecia) quizá no esté en condiciones de atender toda la demanda futura, y teniendo en cuenta que las dificultades aduaneras pueden retrasar el envío de material, convendría establecer un material de referencia que haya sido calibrado con las Sustancias Químicas Internacionales de Referencia para satisfacer las necesidades nacionales o regionales.

Sin embargo, el establecimiento de colecciones locales de sustancias de referencia puede plantear algunos problemas. El Centro Colaborador de la OMS ha establecido meticulosamente la colección internacional y debería realizarse una labor análoga en los laboratorios locales o regionales, para lo cual se necesitaría un programa adecuado de formación. Tanto el Centro Colaborador como otros laboratorios relacionados con la evaluación y el establecimiento de sustancias de referencia podrían dar esta formación, a condición de disponer de los recursos necesarios. En cierta medida, las necesidades de formación podrían atenderse preparando material de enseñanza adecuado (véase la sección 6).

Si las peticiones de material de referencia formuladas por autoridades nacionales o regionales se coordinaran a través de la OMS podrían obtenerse ventajas manifiestas. Los fabricantes encontrarían así más fácil atender estas peticiones y reducir el número de lotes de los que se deriva dicho material.

2.2.3 *Sustancias de referencia requeridas para el registro de nuevos medicamentos*

A veces se necesitan sustancias de referencia para el registro inicial de un medicamento. En estas situaciones, el establecimiento productor debe estar en condiciones de suministrar a los servicios nacionales de registro farmacéutico una muestra del material de referencia y, además, un protocolo en el que se expongan las razones (con los detalles que actualmente se dan en los informes anuales del

Centro Colaborador de la OMS) en virtud de las cuales puede considerarse que el material tiene la calidad requerida.

2.2.4 *Posibilidad de utilizar otros métodos*

Habida cuenta de los factores económicos, siempre que sea posible convendrá explorar la posibilidad de utilizar otros métodos para establecer especificaciones que no entrañen el empleo de ese material de referencia. Así, por ejemplo, habría que evaluar en un contexto internacional, según se preconiza en el 27º informe del Comité (6), la idoneidad de los espectros infrarrojos de referencia como sustitutos de las sustancias de referencia.

3. PRUEBAS BASICAS PARA SUSTANCIAS FARMACEUTICAS Y FORMAS FARMACEUTICAS

3.1 Función de las pruebas básicas ¹

El Comité de Expertos acordó que los principales objetivos de las pruebas básicas para sustancias farmacéuticas, que han constituido el tema de las deliberaciones preliminares recogidas en los informes 26º (9) y 27º (6) del Comité, deben ser los siguientes:

a) proporcionar métodos sencillos y fácilmente aplicables para verificar la identidad de los ingredientes activos, utilizando una gama limitada de reactivos fácilmente disponibles;

b) aportar un medio práctico para confirmar la identidad de un medicamento cuando no se dispone de laboratorios bien equipados;

c) aportar un medio para verificar rápidamente la identidad en los casos en que es necesario identificar cada uno de los envases de una partida voluminosa (en general, para la evaluación cualitativa total de esas partidas se utiliza solamente una muestra mixta de envases); y

d) indicar si se ha producido una degradación importante en ciertas sustancias conocidas por descomponerse fácilmente en condiciones adversas (véase la sección 3.3).

Las pruebas básicas no están destinadas en ningún caso a reem-

¹ Aunque no es enteramente satisfactoria, hemos retenido en este informe la expresión «pruebas básicas» por estar ya muy difundida y a pesar de que plantea problemas de traducción en algunos idiomas. En algunos de ellos la OMS ha adoptado una expresión equivalente.

plazar los requisitos que figuran en las monografías de las farmacopeas. Estos últimos ofrecen una garantía de calidad, mientras que las pruebas básicas se limitan a confirmar la identidad.

3.2 Progresos realizados en el establecimiento de pruebas básicas

3.2.1 Técnicas del tubo de ensayo y del punto de fusión

3.2.1.1 Sustancias farmacéuticas. Los colaboradores científicos han preparado protocolos en los que se proponen métodos para 253 sustancias. En cada caso, estos protocolos aportan datos sobre los aspectos físicos de la sustancia, su punto de fusión —y, con frecuencia, el punto de fusión de mezclas eutécticas— y una o varias reacciones de identificación en tubo de ensayo basadas en el color, la formación de precipitados o la fluorescencia.

Los métodos propuestos¹ han sido establecidos y comprobados por especialistas de varios laboratorios colaboradores de organismos de inspección de medicamentos y escuelas de farmacia en condiciones climáticas muy diversas. En uno o varios laboratorios se han verificado las pruebas correspondientes a 198 sustancias, y las 55 sustancias restantes serán sometidas a examen en el curso del año próximo.

El Comité recomendó que se publicaran lo antes posible las pruebas ya aceptadas y que se establecieran métodos de prueba para otras sustancias.

3.2.1.2 Formas farmacéuticas. La comprobación de la identidad de las sustancias activas presentes en las formas farmacéuticas mediante reacciones en tubo de ensayo o por sus características de fusión plantea más problemas que la comprobación de la identidad de cada materia prima por separado. Es posible que se produzcan interferencias a causa de los excipientes, cuya identidad puede desconocer el analista. En consecuencia, hay que aguzar el ingenio para encontrar pruebas sencillas y fidedignas aplicables a las formas farmacéuticas. Al principio sólo se establecerán pruebas básicas para las formas farmacéuticas sencillas que no contienen más que un ingrediente activo. En cada caso, habrá que confirmar en muchos

¹ *Basic tests for pharmaceutical substances* (documento inédito WHO/PHARM-81. WHO/PHARM/81.506).

países la aplicabilidad de los métodos propuestos, antes de publicarlos como recomendaciones internacionales definitivas.

De acuerdo con el requisito de la sencillez, han de establecerse pruebas para las formas farmacéuticas que se puedan practicar directamente en material triturado (en el caso de las formas farmacéuticas sólidas) o por acción directa de los reactivos en solución.

Un método técnico muy prometedor es la sencilla técnica de aislamiento conocida por el nombre de «prueba de la tira de papel de filtro». Consiste en introducir durante unos minutos una tira de papel de filtro en una suspensión de material problema, prácticamente pulverizado, en un solvente selectivo. A continuación se corta la parte de la tira que ha estado en contacto con la suspensión y se efectúa la reacción apropiada en la parte restante, humedecida por capilaridad. Todos los excipientes insolubles quedan así excluidos de la reacción.

En el prospecto descriptivo de la prueba se expone el modo de preparación de las muestras: en solución, en polvo o en ambas maneras. Además, se facilitan varias pruebas de identidad independientes, extraídas (si es posible) de las pruebas correspondientes a la sustancia activa.

El prospecto indica la cantidad de sustancia activa que se requiere para que la prueba sea fidedigna, lo cual es especialmente importante cuando la preparación problema se encuentra disponible en una gran variedad de concentraciones.

A principios de 1981 se hizo una compilación inicial de prospectos descriptivos de pruebas para formas farmacéuticas, preparada por varios especialistas ¹. Figuran en ella 112 textos correspondientes a otras tantas formas farmacéuticas de 106 sustancias medicamentosas.

Tan pronto como sea posible se prepararán nuevos prospectos. Al menos cuatro laboratorios ubicados en países en desarrollo se encargarán de verificar los procedimientos propuestos.

3.2.2 *Técnicas de cromatografía en capa delgada*

El empleo de la cromatografía en capa delgada como método simplificado para verificar la identidad de los ingredientes activos fue objeto de un examen especial en el que se hizo abstracción de las

¹ *Basic tests for pharmaceutical dosage forms* (documento inédito PHA/EC/81.10).

otras técnicas. En principio, esta técnica permitiría reemplazar parcial o totalmente a otros métodos, pero antes de que pueda incorporarse al programa básico de pruebas habrá que resolver ciertas dificultades.

En primer lugar, la técnica lleva aparejado el inconveniente de depender de la disponibilidad de muestras de referencia autenticadas. En segundo lugar, algunos de los sistemas solventes más usados pueden resultar demasiado volátiles para su uso en los laboratorios de países tropicales.

3.2.2.1 *Sustancias farmacéuticas.* En 1981 se establecieron métodos de cromatografía en capa delgada para 103 sustancias.¹ Esos métodos entrañaban el empleo de 6 absorbentes distintos (6 tipos de placas recubiertas con gel de sílice o con celulosa), 34 sistemas solventes (compuestos de 26 solventes distintos) y 5 métodos de detección (vapores de yodo, luz ultravioleta y 3 reactivos aplicables por rociamiento).

Aunque el número de sustancias que se tuvieron en cuenta en estos estudios representa sólo la tercera parte del total incluido en el programa, los resultados obtenidos indican que el número de absorbentes y los métodos de detección establecidos son suficientes para mantener un sistema simplificado. Sin embargo, se necesitarán nuevos trabajos para racionalizar los métodos a fin de reducir el número de solventes individuales a una quincena.

3.2.2.2 *Formas farmacéuticas.* Es probable que las pruebas establecidas para las sustancias activas puedan adaptarse fácilmente para verificar la identidad de las formas farmacéuticas. El éxito dependerá de la exclusión de excipientes susceptibles de interferir mediante métodos apropiados de extracción.

3.3 Estudio sobre la estabilidad de las sustancias farmacéuticas

Se han publicado pocos datos sobre la degradación de las sustancias farmacéuticas utilizadas desde hace largo tiempo (exceptuados los productos claramente inestables) y, en muchos casos, el comportamiento de esas sustancias en condiciones climáticas extremas es incierto. En cambio, disponemos de abundante información sobre la estabilidad de las sustancias de reciente introducción, ya que esta

¹ *Basic test procedures involving the use of thin-layer chromatography for pharmaceutical substances* (documento inédito PHA/EC/81.9).

información constituye en muchos países un requisito indispensable para el registro de todo nuevo producto y la determinación de las fechas de caducidad.

El trabajo realizado hasta la fecha se llevó a cabo en las siguientes condiciones normalizadas: exposición al aire durante 30 días a una temperatura de 50° C y una humedad relativa del 100 %. La aparición de productos de degradación se investigó por cromatografía en capa delgada, completada (en caso necesario) con espectrofotometría, reacciones de fluorescencia, cromatografía líquida a presión elevada y determinaciones químicas. Además, se hizo una exposición de la sustancia a una temperatura de 70° C en las mismas condiciones de humedad durante un periodo adicional de 3-5 días. Cuando los resultados eran negativos, se les consideraba como prueba concluyente de la estabilidad de la sustancia, incluso en condiciones muy desfavorables. Todas las pruebas se efectuaron con luz excluida, ya que es fácil proteger de la luz a las sustancias durante el almacenamiento.

Los resultados del estudio se han reunido en dos documentos inéditos ¹; en total se estudiaron 256 sustancias, de las cuales 96 se degradaban en las condiciones de la prueba. Para cada una de estas 96 sustancias se idearon pruebas sencillas mediante las cuales se pudo demostrar de manera fidedigna un 10 % de degradación; estas pruebas ya se han incorporado a los formularios básicos y se tendrán en cuenta cuando se preparen especificaciones en la *Farmacopea Internacional* (4).

4. ESTRUCTURA Y GESTION DE UN LABORATORIO NACIONAL DE INSPECCION DE MEDICAMENTOS

Los laboratorios de inspección de la calidad de los medicamentos constituyen un importante elemento de garantía de la calidad en los sistemas de abastecimiento farmacéutico (6). Estos laboratorios pue-

¹ PESEZ, M.: *Studies on the stability of chemical substances for pharmaceutical use and on simple methods for detecting degradation* (documento inédito WHO-PHARM/79.495) PESEZ, M.: *Stability of pharmaceutical substances and simple methods of detecting their degradation* (documento inédito WHO/PHARM/81.507). Para obtener detalles de los métodos utilizados en estos estudios de estabilidad, diríjase al Servicio de Preparaciones Farmacéuticas, División de Tecnología de Diagnóstico, de Tratamiento y de Rehabilitación, Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra 27, Suiza.

den ser sencillos, y, sin embargo, eficaces. En cualquier caso, hay que prever su ampliación y la creciente complejidad que irán adquiriendo a medida que se adquiera más experiencia y las circunstancias lo exijan. Cuando los recursos son insuficientes para organizar una inspección completa, habrá que prestar atención preferente a los productos de más amplia utilización y a los que planteen un problema potencial.

El Comité recomendó que se emprenda una revisión detallada de los principios que deberían determinar la estructura y la gestión de un laboratorio nacional de inspección de medicamentos. Los principales temas de estudio deben ser los siguientes:

a) dimensiones y estructura del laboratorio, habida cuenta de los recursos disponibles y de la difusión y las características del consumo de fármacos;

b) necesidades de personal, tanto profesional como auxiliar;

c) equipo necesario para la gama prevista de actividades, y necesidad de cerciorarse (antes de encargar un material muy costoso) de que se dispone de medios para la conservación del equipo;

d) reactivos, calibración y conservación de los instrumentos y las reservas en general;

e) tipos de material objeto de muestreo (concentrando la atención en medicamentos especialmente peligrosos), métodos de obtención de muestras representativas y procedimientos operativos normalizados para el ensayo, el mantenimiento de registros y la retención de muestras;

f) validación de procedimientos analíticos y definición de responsabilidades para emprender cualquier acción basada en los resultados obtenidos; y

g) responsabilidades de gestión del laboratorio, con inclusión de normas sobre cuestiones de seguridad.

5. PRECAUCIONES RELATIVAS AL ALMACENAMIENTO Y AL TRANSPORTE DE LAS PREPARACIONES FARMACEUTICAS

Como el almacenamiento, el envasado y el manejo incorrectos de sustancias y formas farmacéuticas pueden ser peligrosos, es necesario preparar normas adecuadas. Como complemento de estas normas habrá que establecer una lista de las sustancias farmacéuticas más expuestas a deteriorarse en condiciones climáticas extremas.

6. ACTIVIDADES DOCENTES

El Comité recomendó vivamente que se formara personal para los trabajos de inspección de la calidad mediante *a)* cursos de formación en grupo y *b)* formación individual.

Los cursos de formación en grupo deben seguir recibiendo especial prioridad, y conviene animar a las compañías farmacéuticas y los organismos de financiación a facilitar fondos con ese fin. Por otra parte, conviene preparar material docente (medios audiovisuales, «cassettes», etc.) con ayuda de la OMS. La formación recibida en estos cursos debe ser susceptible de aplicación inmediata por los participantes cuando se reincorporen a sus puestos de trabajo. Así pues, importa que esté relacionada con las principales funciones de aquéllos y basada en los medios de laboratorio de que dispongan; además, deberá estar en consonancia con los objetivos del programa de la OMS sobre medicamentos esenciales (5).

El Comité tomó nota con satisfacción de que la Federación Internacional de Asociaciones de Fabricantes de Productos Farmacéuticos (IFPMA) ha ofrecido al personal de los países en desarrollo que trabaja en laboratorios nacionales de inspección la posibilidad de recibir una formación individual durante tres a seis meses en los laboratorios de inspección de la calidad de las compañías farmacéuticas (10).

BIBLIOGRAFIA

1. OMS, Actas Oficiales, N° 226, 1975, pág. 35 y Anexo 12, pág. 88. Publicado de nuevo en forma de suplemento de *Crónica de la OMS*, Vol. 31, N° 12, 1977.
2. *Documentos Básicos*, 32ª edición, Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1982. Artículos 21 y 23, págs. 7 y 8.
3. OMS, *Manual de Resoluciones y Decisiones*, Vol. 1, 1973, pág. 127.
4. *Farmacopea Internacional, tercera edición. Volumen 1: Métodos generales de análisis*, Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1980. *Volumen 2: Especificaciones de calidad*, Ginebra, Organización Mundial de la Salud (en prensa).
5. OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 641, 1979 (*Selección de medicamentos esenciales: segundo informe del Comité de Expertos de la OMS*).
6. OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 645, 1980 (*Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 27.º informe*).
7. *Lista de estupefacientes sometidos a fiscalización internacional* (Convención Unica sobre Estupefacientes de 1961, modificada por el Protocolo de 1972), 26.ª ed., Viena, marzo de 1982. *Lista de sustancias psicotrópicas sometidas a fiscalización internacional* (Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971), 2.ª ed., Viena, noviembre de 1981.

8. OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 567, 1975 (*Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 25° informe*).
9. OMS, Serie de Informes Técnicos, N.º 614, 1977 (*Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 26° informe*).
10. *Crónica de la OMS*, 36 (3): 117-123 (1982).

NOTA DE AGRADECIMIENTO

El Comité desea hacer constar su agradecimiento a las siguientes personas por la valiosa ayuda que le han prestado: Dr. E. O. P. Agbakwuru, Departamento de Química Farmacéutica y Farmacognosia, Universidad de Benin, Benin City, Nigeria; Dr. H. R. Bolliger, Laboratorios de Análisis, Hoffman-La Roche, Ltd., Basilea, Suiza; Dr. B. Clement, Instituto de Química Farmacéutica, Universidad de Friburgo, República Federal de Alemania; Dr. K. Florey, Investigación Analítica y Desarrollo, Instituto Squibb de Investigaciones Médicas, New Brunswick, NJ, EE. UU.; Profesor A. W. M. Indemans, Laboratorio de la Sociedad Farmacéutica de los Países Bajos, La Haya, Países Bajos; Srta. S. Johansson, Centro Colaborador de la OMS para Sustancias Químicas de Referencia, Solna, Suecia; Dr. W. Kwapiszewski, Departamento de Química Farmacéutica, Academia Médica, Varsovia, Polonia; Dr. N. Muraguri, Departamento Gubernamental de Química, Nairobi, Kenya; Dr. F. T. Perkins, Servicio de Productos Biológicos, OMS, Ginebra, Suiza; Profesor J. Richter, Instituto de Farmacología y Terapéutica de la República Democrática Alemana, Berlín; Profesor R. B. Salama, Departamento de Química Farmacéutica, Universidad de Kartum, Sudán; Dr. P. J. Shorn, Comisión de la Farmacopea Europea, Estrasburgo, Francia; Dr. G. Schwartzman, Laboratorio de Investigación y Ensayo de Medicamentos, Farmacopea de los Estados Unidos de América, Rockville, MD, EE. UU.; Srta. J. Verdier, Roussel-Uclaf SA, Romainville, Francia; Dr. M. J. Vernengo, Proyecto OMS/OPS sobre Calidad de los Medicamentos, Sao Paulo, Brasil; Sr. O. Wallén, Thonon-les-Bains, Francia; Dr. W. Wieniawski, Instituto de Investigación y Ensayo de Medicamentos, Varsovia, Polonia; Sr. Yeap Boon Chye, División de Farmacia, Ministerio de Salud, Kuala Lumpur, Malasia.

Anexo 1

PAUTAS GENERALES PARA EL ESTABLECIMIENTO, LA CONSERVACION Y LA DISTRIBUCION DE SUSTANCIAS QUIMICAS DE REFERENCIA

	Página
1. Criterios para determinar la necesidad de establecer sustancias químicas de referencia	25
2. Evaluación de sustancias de referencia	27
3. Métodos químicos y físicos usados para evaluar sustancias de referencia.	
3.1 Métodos útiles para comprobar la identidad de las sustancias de referencia	28
3.2 Requisitos de pureza de las sustancias de referencia	29
3.3 Métodos utilizados para determinar la pureza de las sustancias de referencia	30
3.3.1 Métodos basados en propiedades termodinámicas intrínsecas	30
3.3.2 Métodos basados en la comparación con patrones externos y otros métodos	31
3.3.3 Consideraciones generales	33
4. Manipulación y distribución de sustancias de referencia	33
4.1 Envasado y almacenamiento	34
4.2 Estabilidad y reevaluación periódica	35
4.3 Información que debe acompañar a las sustancias de referencia	36
4.4 Caducidad de las sustancias de referencia	37
4.5 Problemas de distribución	38
5. Material de referencia calibrado con Sustancias Químicas Internacionales de Referencia	38
6. Medios para fomentar el intercambio eficaz de información y asegurar la cooperación entre las organizaciones que establecen sustancias de referencia.	39



1. CRITERIOS PARA DETERMINAR LA NECESIDAD DE ESTABLECER SUSTANCIAS QUIMICAS DE REFERENCIA

La labor de producir, comprobar, conservar y distribuir sustancias químicas de referencia¹ requiere tiempo y dinero. Por consiguiente, es muy importante evitar trabajos inútiles precisando claramente si existe o no necesidad de una sustancia dada. Las solicitudes de nuevas sustancias de referencia suelen surgir a raíz de la adopción de un criterio determinado para el establecimiento de una especificación aplicable a un nuevo producto o sustancia. Puede suceder que en una especificación se hayan propuesto métodos que requieran el establecimiento de una sustancia de referencia para utilizarla como patrón de comparación y, en consecuencia, lo primero que habrá que ver es si puede adoptarse algún otro procedimiento que no requiera patrón comparativo y que sea igualmente satisfactorio. Así, por ejemplo, un procedimiento analítico basado en una relación estequiométrica podría ser tan útil, en un contexto dado, como otro basado en la espectrofotometría de absorción en la zona ultravioleta y eliminaría la posible necesidad de una sustancia de referencia.

Los métodos de análisis utilizados actualmente en las especificaciones para sustancias y productos farmacéuticos que pueden requerir el empleo de una sustancia química de referencia son los siguientes:

- a) espectrofotometría infrarroja, utilizada a efectos de identificación o con fines cuantitativos;
- b) métodos cuantitativos basados en la espectrofotometría de absorción ultravioleta;
- c) métodos cuantitativos basados en la aparición de un color y en la evaluación de su intensidad por comparación instrumental o visual;
- d) métodos basados en la separación cromatográfica con fines de identificación o de determinación cuantitativa;
- e) métodos cuantitativos (incluidos los automatizados) basados en otras técnicas de separación que dependen de la partición del material problema entre fases solventes, en los que la eficacia pre-

¹ En el presente contexto, se entiende por *sustancia química de referencia* un material de uniformidad comprobada que se destina a determinadas pruebas químicas y físicas en las que se comparan sus propiedades con las de un producto problema y que posee un grado de pureza suficiente para el uso a que se destina.

cisa del procedimiento de extracción puede depender de condiciones ambientes que varían según el momento y según el laboratorio;

f) métodos cuantitativos, a menudo volumétricos, pero a veces gravimétricos, basados en relaciones no estequiométricas;

g) métodos de ensayo basados en la determinación del poder rotatorio; y

h) métodos que pueden requerir el empleo de un material de referencia constituido por una proporción fija de componentes conocidos (por ejemplo, isómeros cis/trans).

Todos los especialistas admiten que en algunos de los tipos de métodos citados es esencial el empleo de una sustancia de referencia. Así, por ejemplo, el empleo de la cromatografía en capa delgada como medio de identificación exige un material de referencia, ya que la migración de una sustancia en relación con el frente del solvente depende de las condiciones de trabajo, algunas de las cuales (v.g., temperatura y composición de la fase móvil) se pueden regular fácilmente, mientras que otras (espesor exacto y contenido hídrico de la capa empleada y grado de saturación del depósito) no pueden reproducirse con exactitud. En el mismo caso están los procedimientos no estequiométricos, como la titulación yodimétrica de las penicilinas y la determinación del ácido ascórbico por titulación con un indofenol.

En otros casos, por el contrario, no existe acuerdo sobre la necesidad de una sustancia de referencia. Por ejemplo, se ha sostenido que en la espectrofotometría infrarroja podría no ser esencial una muestra de referencia; en cambio, cabría definir ciertas características de un espectro o proporcionar una copia de un «espectro auténtico» utilizable con fines de comparación. Las diferencias en el modo de presentación de los espectros por diversos instrumentos, así como las diferencias de resolución entre instrumentos y los problemas asociados al polimorfismo y los solventes dificultan actualmente esa forma de proceder en ciertos casos; ahora bien, cuando es aplicable, este enfoque podría servir para reducir considerablemente el número de sustancias de referencia necesarias y también para reducir el ámbito de utilización de estas sustancias con otros fines.

La controversia se manifiesta sobre todo al tratar de la necesidad de sustancias de referencia en la espectrofotometría de absorción ultravioleta. Ciertos compendios (por ejemplo, la Farmacopea de los Estados Unidos) exigen una comparación de las características espectrales observadas en la sustancia problema con las de una sustancia de referencia tratada del mismo modo, mientras que otros (por ejemplo, la Farmacopea Europea, la Farmacopea Británica y la ter-

cera edición de la Farmacopea Internacional) aceptan la comparación con valores de extinción tabulados. Ambos métodos ofrecen ventajas, pero ninguno de ellos está a cubierto de críticas. La mera comparación de los espectros obtenidos por un operador con una técnica deficiente y un equipo descuidado podría llevar a la aceptación de una muestra, pero no constituiría un ensayo válido. A su vez, el empleo de condiciones mal controladas y de un valor de extinción tabulado podría llevar al rechazo de una muestra satisfactoria. También hay que aceptar que, pese a lo que han mejorado en los últimos diez años los espectrofotómetros de luz ultravioleta en cuanto a estabilidad, fiabilidad y precisión, todavía siguen observándose variaciones entre unos instrumentos y otros que pueden restar validez al empleo de tablas de valores de extinción.

Estas consideraciones, que también son aplicables en cierta medida a otras técnicas instrumentales como la espectrofotometría infrarroja, hacen indispensable definir criterios adecuados de rendimiento instrumental. Esto, a su vez, hace pensar que también sería necesario otro tipo de material de referencia, destinado a facilitar la calibración de instrumentos y la estandarización de métodos. La Farmacopea Internacional (tercera edición, vol.1, pág. 39) prescribe el empleo de filtros patrón de óxido de didimio u holmio para la calibración de la longitud de onda y dicromato potásico o nitrato potásico normalizados para calibrar la absorbencia de los espectrofotómetros ultravioleta. En lo que se refiere a la estandarización de métodos, se admite que pueden ser necesarios materiales de referencia para calibrar, por ejemplo, aparatos de ensayo de disoluciones. Esos materiales de referencia, sin embargo, quedan fuera de los límites del presente estudio sobre sustancias químicas de referencia.

2. EVALUACION DE SUSTANCIAS DE REFERENCIA

Para evaluar la idoneidad de un material propuesto como sustancia de referencia hay que someterlo a pruebas muy detenidas. Es necesario tener en cuenta todos los datos obtenidos mediante el examen del material, utilizando una gran variedad de métodos analíticos. Considerados en conjunto, tales datos permiten concluir que el material es idóneo para el uso a que se destina. En función de éste, las pruebas a que se somete la sustancia podrán ser más o menos inquisitivas y efectuarse con la participación de cierto número de laboratorios independientes.

En el caso de las sustancias de referencia que se pretende emplear en pruebas de identificación o de determinación de la pureza, el examen puede practicarse sin necesidad de un programa unificado, teniendo en cuenta todos los datos analíticos obtenidos en diferentes laboratorios. Si en todos los laboratorios colaboradores se obtienen resultados compatibles, cabe tomar una decisión positiva acerca de la idoneidad del material. Este procedimiento puede simplificarse en el caso de la evaluación de lotes propuestos para reemplazar una sustancia de referencia ya existente.

Cuando sea necesario asignar valores cuantitativos a una sustancia de referencia, habrá que emprender un estudio en colaboración con arreglo a un protocolo cuidadosamente establecido y con participación de, por lo menos, tres laboratorios cooperadores.

3. METODOS QUIMICOS Y FISICOS USADOS PARA EVALUAR SUSTANCIAS DE REFERENCIA

Los métodos empleados para aprobar un material propuesto pueden dividirse en dos grandes grupos: los destinados primordialmente a identificar el material y los que tienen por objetivo determinar la pureza. Con la mayor parte de los métodos, el porcentaje de pureza de una sustancia de referencia no puede expresarse como valor absoluto si no se han identificado las impurezas. En tales casos, la pureza consignada es una estimación basada en los datos obtenidos utilizando los diferentes métodos analíticos empleados para determinar la pureza de la sustancia de referencia.

3.1 Métodos útiles para comprobar la identidad de las sustancias de referencia

La identidad de un material con el que se pretende reemplazar una sustancia de referencia establecida de la misma constitución molecular puede comprobarse por medio de pruebas susceptibles de demostrar que las propiedades características de las dos muestras son idénticas. Para ello, basta muchas veces con comparar los respectivos espectros de absorción infrarroja. Del mismo modo, cuando una nueva sustancia de referencia propuesta está constituida por un compuesto cuya estructura ha sido bien aclarada, puede confirmarse su identidad equiparando los espectros infrarrojos del material y de

un compuesto auténtico. También pueden utilizarse para estas comparaciones otras técnicas sumamente específicas, como la espectroscopia de resonancia magnética nuclear, la espectrometría de masa o la cristalografía de difracción de rayos X.

Ahora bien, cuando no se dispone de una muestra auténtica de la sustancia de referencia propuesta para la comparación ni existen datos definitivos sobre sus propiedades, puede ser necesario comprobar la identidad del material aplicando diversas técnicas analíticas actualmente usadas para caracterizar nuevos compuestos. Estos métodos analíticos pueden comprender análisis elementales, estudios cristalográficos, espectrometría de masa, espectroscopia de resonancia magnética nuclear, análisis de grupos funcionales, espectrofotometría infrarroja y espectrofotometría ultravioleta, así como cuantas pruebas suplementarias puedan ser necesarias y suficientes para llegar a la conclusión de que el material de referencia propuesto es la sustancia requerida.

3.2 Requisitos de pureza de las sustancias de referencia

Los requisitos de pureza aplicables a una sustancia de referencia dependen del uso a que ésta se destine. Una sustancia de referencia propuesta para una prueba de identificación por espectrofotometría infrarroja no requiere una purificación meticulosa, porque la presencia en ella de un pequeño porcentaje de impurezas no suele tener ninguna influencia apreciable sobre su espectro infrarrojo. De igual modo, tampoco es necesario que estén muy purificadas las sustancias de referencia que se aplican en forma de cargas ligeras en las pruebas de cromatografía en capa delgada.

En cambio, conviene que posean un elevado grado de pureza las sustancias de referencia utilizadas en valoraciones. Como norma básica, lo ideal es que dichas sustancias posean una pureza del 99,5 % por lo menos, aunque en los casos en que es baja la precisión del procedimiento analítico para el que se requiere la sustancia puede no ser necesario tal grado de pureza. Al tomar una decisión sobre la idoneidad de una sustancia de referencia, la consideración más importante debe ser la influencia de la impureza sobre la cualidad que se mide en la valoración. Las impurezas con características físico-químicas similares a las del componente principal no reducen la utilidad de una sustancia de referencia, mientras que basta con que haya indicios de una impureza con propiedades netamente diferentes

para que la sustancia deje de ser idónea como sustancia de referencia.

3.3 Métodos utilizados para determinar la pureza de las sustancias de referencia

Al considerar los métodos que han de emplearse para examinar una sustancia química de referencia han de tenerse en cuenta el método de preparación de ésta y el uso a que se destina. Tales métodos analíticos pueden dividirse en dos grandes categorías: los que dependen únicamente de una propiedad termodinámica intrínseca del sistema (v.g., análisis de solubilidad por fases y calorimetría de exploración diferencial) y aquellos que requieren una comparación con un patrón externo (v.g., métodos cromatográficos o espectrofotométricos). Los métodos del primer grupo permiten medir el contenido total de impurezas en términos absolutos, pero suministran poca información acerca de la estructura molecular de los contaminantes.

3.3.1 Métodos basados en propiedades termodinámicas intrínsecas

3.3.1.1 Análisis de solubilidad por fases. El análisis de solubilidad por fases puede emplearse para detectar sustancias contaminantes, inclusive especies isoméricas, y para estimar su concentración. El coeficiente de variación que puede obtenerse por este método es aproximadamente del 0,2 %. El método es aplicable a la mayor parte de las sustancias de referencia y sólo requiere un instrumental relativamente sencillo. En algunos casos, las técnicas de solubilidad por fases pueden servir para recuperar cristales muy purificados del componente principal, así como una solución concentrada de las sustancias contaminantes a partir de la cual puedan aislarse éstas para su identificación mediante otros métodos. Estas fracciones proporcionan interesantes datos acerca de la aceptabilidad de las sustancias de referencia. El análisis de solubilidad por fases es una operación que exige bastante tiempo y una ejecución meticulosa, por lo que muchos lo consideran poco apropiado para su empleo sistemático en los laboratorios de inspección; sin embargo, ha resultado muy útil en los laboratorios dedicados a la evaluación de sustancias de referencia. Entre los factores que pueden hacer inaplicable este

método figuran la degradación de la sustancia durante el análisis, la formación de una solución sólida y el polimorfismo del componente principal. En los raros casos en que la relación entre la impureza y el componente principal es igual que la relación de sus respectivas solubilidades en el sistema solvente empleado, los resultados pueden prestarse a una interpretación errónea.

3.3.1.2 *Calorimetría de exploración diferencial.* La estimación de la pureza por calorimetría de exploración (*scanning*) diferencial se basa en la determinación de la temperatura de fusión de la muestra y del cambio de su punto de fusión a causa de las impurezas presentes en ella. Este método analítico puede ejecutarse rápidamente y ofrece gran precisión. Sin embargo, es inaplicable cuando la sustancia se descompone al fundirse, lo cual limita su utilidad como método general para evaluar la pureza de las sustancias de referencia. Como el análisis de solubilidad por fases, también es inaplicable cuando se forman soluciones sólidas.

3.3.2 *Métodos basados en la comparación con patrones externos y otros métodos*

3.3.2.1 *Métodos cromatográficos.* Los métodos de análisis basados en la separación cromatográfica son especialmente útiles para detectar y determinar las impurezas en las sustancias de referencia. La cromatografía en capa delgada y la cromatografía gas-líquido son de uso frecuente, mientras que cada vez se utiliza más la cromatografía de líquidos a presión elevada. Los distintos componentes separados por métodos cromatográficos pueden recuperarse a veces para la caracterización.

La cromatografía en capa delgada se practica con un instrumental sencillo y barato; su método operatorio no ofrece dificultades y es fácilmente aplicable incluso en el orden de los microgramos. Con frecuencia permite separar compuestos muy próximos, como los isómeros geométricos y los miembros de una serie homóloga. Todos los componentes de la sustancia de referencia cromatografiada se encuentran en algún lugar del cromatograma. Sin embargo, algunos de ellos pueden quedar en la línea inicial, otros pueden desplazarse con el frente solvente, otros migran a la misma velocidad que el componente principal y algunos pueden pasar inadvertidos. La utilidad del método puede aumentarse considerablemente por medio de la cromatografía bidimensional y empleando cierto número de siste-

mas solventes y varios métodos de detección. Este método es probablemente el más usado para evaluar sustancias químicas de referencia. Aunque rara vez es aplicable sobre una base cuantitativa, resulta utilísimo para las pruebas destinadas a limitar la concentración de las impurezas. Las variaciones que puede presentar el material utilizado como fase fija, especialmente cuando procede de distintos proveedores, provoca a veces diferencias pronunciadas en la migración de las sustancias durante la cromatografía en capa delgada.

En general, el poder de resolución de la cromatografía gas-líquido y de la cromatografía de líquidos a presión elevada es mayor que el de la cromatografía en capa delgada. Los dos primeros métodos tienen también la ventaja de poderse aplicar fácilmente sobre una base cuantitativa, pero requieren aparatos más complejos. El empleo de la cromatografía de líquidos a presión elevada, utilizando un método de detección espectrofotométrico, resulta especialmente útil para examinar sustancias de referencia que se desea utilizar en valoraciones espectrofotométricas en la región ultravioleta. A su vez, los métodos de cromatografía gas-líquido ofrecen particular interés para detectar y determinar las impurezas volátiles, inclusive los residuos de solvente en las sustancias de referencia.

3.3.2.2 Métodos espectrofotométricos. La espectrofotometría ultravioleta se utiliza mucho para determinar la pureza. Como se basa en la presencia de un cromóforo característico, este método permite descubrir impurezas que contribuyen excesivamente a modificar el valor de absorbencia y puede revelar la presencia de impurezas con una absorbencia despreciable. Sin embargo, la utilidad de este método se ve limitada por el pequeño número de máximos de absorción en la zona ultravioleta, el gran número de compuestos que contienen cromóforos característicos similares y la necesidad de un patrón de referencia externo.

Como ya se ha dicho, la espectrofotometría infrarroja tiene menos valor para detectar impurezas. Sin embargo, a veces es útil para determinar, por ejemplo, la proporción de isómeros geométricos. La espectroscopia de resonancia magnética nuclear también es útil a veces para determinar la pureza.

3.3.2.3 Métodos volumétricos. Estos métodos resultan útiles para confirmar la identidad y la pureza de una sustancia de referencia propuesta y tienen la indiscutible ventaja de ser, en general,

estequiométricos y de que el patrón externo utilizado puede elegirse en función de su idoneidad como material de referencia primario.

3.3.2.4 *Métodos de rotación óptica.* Muchas sustancias de referencia son ópticamente activas y la proporción relativa de isómeros ópticos suele determinarse por un método de determinación del poder rotatorio. El empleo cuantitativo de esas técnicas está bien establecido y puede dar resultados sumamente precisos, en función del solvente y de la longitud de onda que se elijan para la medición.

3.3.2.5 *Otros métodos.* El análisis gravimétrico, la electroforesis, la espectroscopia de absorción atómica, la polarografía y los métodos de combustión pueden resultar útiles para determinar la pureza. Varios de estos métodos, así como otras técnicas, pueden emplearse para determinar elementos o grupos funcionales. La concentración de impurezas en la sustancia de referencia puede calcularse sobre esa base, utilizando un peso atómico o molecular asignado a la impureza.

3.3.3 *Consideraciones generales*

Cualesquiera que sean los métodos empleados para evaluar las sustancias químicas de referencia, es indispensable hacer una evaluación precisa del contenido de humedad y del contenido de otros contaminantes volátiles. Esto puede lograrse a menudo en términos absolutos por desecación, utilizando condiciones definidas que resulten apropiadas para la sustancia problema. En ciertos casos, sin embargo, quizá no sea posible proceder así, en cuyo caso el contenido hídrico podrá determinarse por el método de titulación de Karl Fischer, y el contenido de solventes volátiles, por cromatografía gas-líquido. Sin una evaluación precisa de estas variables en el momento en que se practican otras determinaciones, todo dictamen sobre la aceptabilidad del material propuesto carecerá de validez.

4. MANIPULACION Y DISTRIBUCION DE SUSTANCIAS DE REFERENCIA

Las medidas que se apliquen para manipular, distribuir y utilizar las sustancias químicas de referencia ya establecidas deben garantizar el mantenimiento y la conservación de la integridad de esas sustancias durante todo su periodo de utilización.

4.1 Envasado y almacenamiento

Los envases utilizados para las sustancias de referencia deben proteger contra la humedad, la luz y el oxígeno. Desde el punto de vista de la estabilidad de la sustancia, los mejores recipientes son las ampollas de vidrio herméticamente cerradas; éstas, sin embargo, adolecen de ciertas desventajas, en particular el riesgo de que la sustancia se contamine con partículas de vidrio en el momento de la apertura y la dificultad para volver a cerrarlas. Las ampollas cerradas, por consiguiente, se usan principalmente para los materiales que hay que mantener en una atmósfera exenta de oxígeno. Ciertas sustancias exigen una protección todavía más complicada. La mayor parte de las sustancias de referencia, sin embargo, se distribuyen sin inconveniente alguno en envases que pueden volverse a cerrar y que deben ser de tamaño y dimensiones uniformes para facilitar la distribución. Conviene tener muy en cuenta que la permeabilidad de los envases a la humedad constituye un importante factor para determinar su idoneidad como recipientes de sustancias de referencia.

El envasado de un lote de una sustancia de referencia es una operación en pequeña escala para la cual no siempre se dispone de material adecuado en el establecimiento productor. Por esta razón, suelen ser las autoridades responsables de la sustancia de referencia quienes se encargan de envasarlas.

Para distribuir sustancias en pequeña escala se utilizan espátulas vibratorias o dispositivos análogos; ahora bien, conviene usarlos con precauciones por el riesgo de que durante la operación de llenado se separen partículas de diferente tamaño, lo cual podría dar lugar a una falta de homogeneidad. También se han construido sistemas de alimentación de tornillo, pero aún no se han comercializado y de momento las sustancias de referencia se siguen envasando a mano.

Algunas sustancias farmacéuticas de referencia tienen que envasarse en atmósfera de nitrógeno o en condiciones de humedad regulada. A este respecto resulta muy útil el empleo de una campana provista de guantes para operar desde el exterior.

Las distintas fases del envasado de referencia deben supervisarse para evitar la contaminación de la muestra, los errores en la rotulación de los recipientes y otros factores que pudieran redundar en perjuicio de la sustancia de referencia.

El establecimiento productor de la sustancia de referencia suele informar acerca de las condiciones adecuadas de almacenamiento. Esta información debe solicitarse sistemáticamente siempre que se

establezca una nueva sustancia de referencia. Teóricamente, la estabilidad de la sustancia se refuerza cuando ésta se conserva a baja temperatura; sin embargo, en el caso de las sustancias que contienen agua, el almacenamiento a menos de 0 °C puede menoscabar su estabilidad. También conviene recordar que la humedad relativa suele ser elevada en los refrigeradores ordinarios o en las cámaras frías y, a menos que se utilicen ampollas u otros recipientes herméticamente cerrados, la pretendida mejora de la estabilidad aportada por el almacenamiento en esos lugares puede quedar largamente anulada por la degradación resultante de la absorción de humedad. El almacenamiento a + 5 °C aproximadamente, con precauciones para evitar dicha absorción, ha resultado satisfactorio para la mayor parte de las sustancias químicas de referencia.

4.2 Estabilidad y reevaluación periódica

Conviene tener en cuenta que una sustancia de referencia es parte integrante de la especificación de un producto farmacéutico. Así pues, si la sustancia de referencia se deteriora, ese deterioro entraña también un cambio de la especificación del producto. Por esta razón, es sumamente importante vigilar la estabilidad de las sustancias de referencia mediante exámenes repetidos con regularidad, reemplazándolas tan pronto como se observe cualquier alteración significativa de alguna propiedad.

Ahora bien, la definición de «alteración significativa» difiere según el uso a que se destine la sustancia de referencia. La presencia de cierto porcentaje de productos de descomposición en una sustancia puede no reducir la utilidad de ésta en una prueba de identificación en la zona infrarroja. En cambio, cuando se trata de sustancias utilizadas en pruebas cromatográficas o en valoraciones aun una pequeña cantidad de impurezas puede resultar totalmente inaceptable. Al establecer normas para sustancias de referencia ha de tenerse en cuenta el uso a que se destine cada sustancia y las características de ejecución de los métodos analíticos con los que se vaya a emplear. No hay que olvidar, sin embargo, que el grado admisible de degradación difiere de unos casos a otros.

Los laboratorios encargados de mantener colecciones de patrones de referencia deben disponer de un sistema para el reexamen regular del material almacenado. Cuando se haya adquirido suficiente experiencia podrá modificarse la frecuencia de estas pruebas. A este

respecto, sin embargo, conviene tener en cuenta que la estabilidad de una sustancia de referencia especialmente preparada puede no ser siempre paralela a la de las muestras comerciales del mismo material.

La selección de métodos analíticos adecuados para vigilar la estabilidad de las sustancias de referencia depende de la naturaleza de la sustancia. Un método muy usado es la cromatografía en capa delgada y con frecuencia resultan útiles ciertas pruebas sencillas, como la determinación del agua o del pH, para reconocer el comienzo de la degradación.

Cuando es necesario evaluar cuantitativamente la degradación hay que recurrir a técnicas más complicadas, como el análisis de solubilidad por fases, la calorimetría de exploración diferencial o la cromatografía combinada con determinación cuantitativa de los distintos componentes.

Un fenómeno difícil de regular es la variación del contenido de humedad de las sustancias de referencia. Con objeto de establecer condiciones adecuadas para reducir al mínimo tales cambios en las operaciones de envasado y almacenamiento, se recomienda que para cada sustancia se obtengan datos relativos al contenido de humedad y a la humedad relativa.

4.3 Información que debe acompañar a las sustancias de referencia

Algunos centros dedicados a distribuir material de referencia facilitan una amplia documentación con las sustancias suministradas, así como instrucciones sobre el modo de usarlas. Otros centros no facilitan más información que el nombre de la sustancia y la autoridad que la distribuye. Estas diferencias pueden dar lugar a un uso incorrecto de las sustancias de referencia, por lo que convendría formular recomendaciones acerca de la información que debe facilitarse con dichas sustancias, así como sobre la manera de expresarla.

En los rótulos de las sustancias químicas de referencia debe figurar la siguiente información:

- a) nombre de la sustancia;
- b) tipo de sustancia de referencia (v. g., Sustancia Química Internacional de Referencia o Sustancia Química Nacional de Referencia, o Muestra Auténtica);

- c) nombre y dirección de la autoridad que distribuye la sustancia;
- d) cantidad aproximada de material presente en el envase; y
- e) número de lote o de control.

Tanto en los rótulos como en los documentos acompañantes debe darse, si es necesario, la siguiente información:

- i) condiciones recomendadas de almacenamiento (si se requieren condiciones especiales, habrá que mencionarlas en el rótulo);
- ii) uso a que se destina la sustancia de referencia;
- iii) instrucciones sobre el uso (v. g., desecación del material antes de usarlo y, si procede, precauciones necesarias);
- iv) datos sobre la composición de la sustancia de referencia que puedan ser necesarios para calcular los resultados de las pruebas en las que se vaya a utilizar la sustancia; y
- v) una nota en la que se declina cualquier responsabilidad en los casos de uso incorrecto de la sustancia de referencia, almacenamiento en malas condiciones o utilización de la misma con otros fines de los previstos por la autoridad que la distribuye.

Se recomienda restringir los datos analíticos consignados en los certificados que se facilitan con las sustancias de referencia a lo estrictamente necesario para el uso correcto de las sustancias en las pruebas y valoraciones a las que estén destinadas. Ahora bien, los informes analíticos completos deben estar a disposición de quienes los necesiten para evaluar la idoneidad de las sustancias de referencia para otros usos distintos de aquéllos a los que estaban en principio destinadas. También sería conveniente dar más información general sobre las sustancias de referencia de que se trate, bien mediante prospectos separados o incluyéndola en el propio certificado.

4.4 Caducidad de las sustancias de referencia

Un problema de gran importancia, tanto para los usuarios como para los distribuidores, es si se deben fijar o no fechas de caducidad a las sustancias de referencia. Como argumentos en contra de la fecha de caducidad se dice que podría dar lugar a la eliminación innecesaria de materiales satisfactorios y que para que sea posible fijar fechas de caducidad válidas habría que realizar primero un volumen considerable de trabajos experimentales.

Si en un caso concreto se considera necesario indicar una fecha de caducidad, ésta deberá consignarse en el rótulo. En la actualidad,

la mayor parte de las sustancias de referencia sólo se sustituyen por nuevos lotes cuando la reevaluación ha demostrado que esa sustitución es necesaria. Aunque de este modo se reduce al mínimo el despilfarro de materiales útiles, a fin de que el procedimiento resulte completamente satisfactorio habrá que encontrar medios eficaces para informar a los analistas que poseen sustancias de referencia acerca de cualquier sustitución de lotes.

4.5 Problemas de distribución

La distribución de sustancias de referencia en el interior de un país no suele plantear problemas. Sin embargo, cuando hay que enviar muestras a otros países, tanto el expedidor como el destinatario del material pueden tropezar con dificultades por la imprecisión de los reglamentos postales y aduaneros. En la actualidad, los distribuidores de sustancias de referencia desperdician una parte considerable de sus recursos tratando de obtener información acerca de los distintos reglamentos nacionales sobre importación y rellenando los formularios correspondientes. Convendría buscar medios adecuados para reducir estas dificultades y barreras que entorpecen la distribución eficaz de sustancias de referencia.

5. MATERIAL DE REFERENCIA CALIBRADO CON SUSTANCIAS QUÍMICAS INTERNACIONALES DE REFERENCIA

El establecimiento de material de referencia correlacionado con las Sustancias Químicas Internacionales de Referencia puede resultar conveniente por diversas razones prácticas (v. g., cuando no se dispone de estas últimas en cantidad suficiente para satisfacer todas las necesidades locales). Por otra parte, la disponibilidad de dicho material de referencia (por ejemplo, en el ámbito regional) se traduce en una reducción del tiempo que media entre la petición y la recepción de los productos.

La facultad de establecer una sustancia de referencia para uso nacional o regional debe estar claramente definida por el organismo de gestión farmacéutica apropiado. Si existe ya una Sustancia Química Internacional de Referencia, conviene que todas las sustancias de referencia correspondientes estén correlacionadas con ella a fin de evitar la proliferación de sustancias de referencia posiblemente

diferentes. La primera fase del establecimiento de este material derivado consistiría en calcular la cantidad que pudiera ser necesaria para un periodo de unos 3 a 5 años (la duración del almacenamiento dependerá de las características de estabilidad conocidas del material en cuestión), definir el uso a que se destina la sustancia y determinar el alcance y la naturaleza de las pruebas que se requieren para evaluarla.

Una vez obtenido el material, habrá que empezar por comprobar su identidad (por ejemplo, por espectrofotometría infrarroja en comparación con la Sustancia Química Internacional de Referencia), examinándolo luego mediante un procedimiento indicador de la estabilidad apropiado, a fin de tener un punto de partida para la vigilancia sistemática de la estabilidad. Si se pretende utilizar el material como patrón para valoraciones cuantitativas, habrá que someterlo, junto con la Sustancia Química Internacional de Referencia, a una prueba en colaboración basada en un protocolo estrictamente definido y en la que participen al menos tres laboratorios. Sobre la base de los resultados obtenidos podrá asignarse un valor al contenido del componente investigado. Además, habrá que demostrar que la sustancia satisface todos los requerimientos prescritos en su especificación y confirmar que es adecuada para el uso a que se destina.

Una vez establecido, el material se envasará por un procedimiento adecuado (lo más parecido posible al utilizado para la Sustancia Química Internacional de Referencia correspondiente) y se le someterá a una inspección regular en comparación con el material de referencia primario para confirmar que no se ha deteriorado en un grado inaceptable.

6. MEDIOS PARA FOMENTAR EL INTERCAMBIO EFICAZ DE INFORMACION Y ASEGURAR LA COOPERACION ENTRE LAS ORGANIZACIONES QUE ESTABLECEN SUSTANCIAS DE REFERENCIA

Durante los últimos años ha sido cada vez mayor el intercambio de información entre los laboratorios dedicados a la evaluación de sustancias de referencia. La cooperación, iniciada sobre una base personal y *ad hoc*, se está estableciendo ahora con un carácter más oficial en algunos casos. No obstante, es necesario transmitir oportunamente notificaciones acerca de los trabajos que han de emprenderse. En cada caso, esto habrá que hacerlo mucho antes de iniciar

cualquier contacto con empresas farmacéuticas para la obtención del material. De este modo el establecimiento productor podrá dejar en reserva cierta cantidad de un lote determinado, a fin de disponer del material de referencia propuesto en cantidad suficiente para atender todas las necesidades previsibles. Este procedimiento tiene las siguientes ventajas: primero, que los estudios realizados podrían compartirse entre los laboratorios colaboradores; segundo, que cada autoridad distribuidora podría utilizar el mismo material de referencia; tercero, que si se agotaran en un laboratorio las reservas de material podrían adoptarse medidas para repartir el material restante en otros laboratorios. Por último, el beneficio para la industria sería considerable, ya que podrían coordinarse las peticiones de suministro de materiales de referencia y reducir su frecuencia.

En esta línea de cooperación, el establecimiento productor tendría también la posibilidad de envasar la sustancia de referencia en recipientes estandarizados apropiados, a fin de reducir al mínimo cualquier variación causada por el almacenamiento y el transporte.

De vez en cuando, los laboratorios tendrán necesidad de reponer cierto número de sustancias de referencia. Sería conveniente que cada laboratorio evaluara sus necesidades con bastante antelación, a fin de que pudieran concertarse los pedidos al fabricante, con los consiguientes beneficios que antes se han mencionado.