

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

29° informe

Organización Mundial de la Salud
Serie de Informes Técnicos
704



Organización Mundial de la Salud, Ginebra 1984

ISBN 92 4 320704 0

© Organización Mundial de la Salud, 1984

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 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

84/6146 - Gráficas Reunidas - 1700

INDICE

	Página
1. Laboratorios nacionales para la vigilancia y fiscalización de medicamentos .	5
1.1 Laboratorios modelo propuestos	7
2. La Farmacopea internacional	9
2.1 Estado actual de los trabajos	9
2.2 Monografías de formas farmacéuticas	9
2.3 Normas de calidad para productos farmacéuticos auxiliares	10
2.4 Empleo de métodos alternativos de análisis	11
2.5 Monografías de la Farmacopea: pautas para los redactores de textos provisionales	11
2.6 Revisión de monografías publicadas	12
2.7 Sustancias químicas internacionales de referencia	12
2.8 Espectros infrarrojos de referencia para sustancias farmacéuticas	14
2.9 Estudios de estabilidad	15
3. Pruebas básicas	16
4. Programas de capacitación en análisis de medicamentos	16
4.1 Capacitación en grupo	17
4.2 Capacitación individual	18
5. Colaboración con organizaciones no gubernamentales	18
6. Sistema de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional	19
Bibliografía	19
Nota de agradecimiento	19
Anexo 1. Laboratorios nacionales para la vigilancia y fiscalización de la calidad de los medicamentos	22
Anexo 2. Normas de calidad para sustancias farmacéuticas auxiliares	33
Anexo 3. Sustancias químicas internacionales de referencia	35
Anexo 4. Estudio en colaboración sobre espectros infrarrojos de referencia para sustancias farmacéuticas	40
Anexo 5. Pautas para los que preparan o evalúan monografías con vistas a su inclusión en la Farmacopea internacional	48
Anexo 6. Colaboración en el programa de pruebas básicas	51

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

Ginebra, 5-10 de diciembre de 1983

*Miembros **

- Sr. J. Y. Binka, Servicio de Inspección de la Calidad, Ministerio de Salud, Accra, Ghana (*Relator*)
Profesor Y. M. Dessouky, Profesor de Química Farmacéutica, Universidad de El-Fateh, Trípoli, Jamahiriya Árabe Libia.
Sr. C. A. Johnson, Secretario y Director Científico, Comisión de la Farmacopea Británica, Londres, Inglaterra (*Presidente*)
Dr. M. Pesez, Asesor Científico, Roussel-Uclaf SA, Romainville, Francia
Dr. S. K. Roy, Director, Laboratorio Central de Medicamentos, Calcuta, India
Profesor S. Sokolov, Primer Vicepresidente, Comité de la Farmacopea, Ministerio de Salud Pública de la URSS, Moscú, URSS (*Vicepresidente*)
Profesor Tu Guoshi, Jefe, División de Química Farmacéutica, Instituto Nacional de Inspección de Productos Farmacéuticos y Biológicos, Ministerio de Salud Pública, Pekín, China

Representantes de otras organizaciones

Consejo de Europa

- Dr. P. Schorn, Secretario, Comisión de la Farmacopea Europea, Consejo de Europa, Estrasburgo, Francia

Federación Internacional de la Industria del Medicamento (FIIM)

- Srta. M. Cone, Vicepresidenta de Asuntos Científicos, FIIM, Ginebra, Suiza

Federación Internacional Farmacéutica (FIF)

- Dr. M. Diding, Presidente, Sección de Laboratorios de Inspección, FIF, Solna, Suecia

Secretaría

- Dr. J. F. Dunne, Jefe, Preparaciones Farmacéuticas, OMS, Ginebra, Suiza
Dr. Ng Tju Lik, Jefe, Preparaciones Farmacéuticas, Departamento de Servicios Científicos, Singapur (*Asesor temporero*)
Sr. B. Öhrner, Director, Centro Colaborador de la OMS para Sustancias Químicas de Referencia, Solna, Suecia (*Asesor temporero*)
Profesor X. Perlia, Director, Escuela de Farmacia, Instituto Federal de Tecnología, Zurich, Suiza (*Asesor temporero*)
Profesor M. Traishel, Profesor de Preparaciones Farmacéuticas, Facultad de Farmacia, Lille, Francia (*Asesor temporero*)
Srta. A. Wehrli, Oficial Farmacéutica, Preparaciones Farmacéuticas, OMS, Ginebra, Suiza (*Secretaría*)
Dr. W. Wieniawski, Asesor Científico, Instituto de Investigación e Inspección Farmacológica, Varsovia, Polonia (*Asesor temporero*)

* No pudieron asistir: Dr. L. T. Grady, Director de la División de Normas para Medicamentos, Farmacopea de los Estados Unidos, Rockville, MD, Estados Unidos de América; Sra. P. Kashemsant, Subdirectora General del Departamento de Ciencias Médicas, Ministerio de Salud Pública, Bangkok, Tailandia.

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

29º Informe

El Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas se reunió en Ginebra del 5 al 10 de diciembre de 1983. En nombre del Director General, abrió la reunión el Dr. Lu Rushan, Subdirector General, que destacó la necesidad de considerar en forma realista el problema de la inspección de la calidad de los medicamentos en los países en desarrollo. Si bien el Sistema de la OMS de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos Objeto de Comercio Internacional ofrece mecanismos útiles de protección respecto a los productos importados, las autoridades responsables necesitan además poder comprobar por sí mismas la calidad de esos productos. Sin embargo, muchos países en desarrollo no cuentan todavía con instalaciones de laboratorio idóneas.

En su política de dar preferencia en la *Farmacopea internacional* a los métodos clásicos de análisis, siempre que éstos sean aceptables sin aminorar las exigencias de calidad, el Comité se ha mostrado ya antes sensible a la necesidad de poner al alcance de todos los países algunos medios de inspección de la calidad. Al formular en el presente informe recomendaciones sobre el diseño de un laboratorio nacional modesto de inspección de la calidad, el Comité ofrece a las administraciones sanitarias de los países que todavía carecen de instalaciones idóneas una guía útil acerca del volumen de inversión requerido.

1. LABORATORIOS NACIONALES PARA LA VIGILANCIA Y FISCALIZACION DE MEDICAMENTOS

Los gobiernos de todos los países destinan una proporción considerable de su presupuesto total de salud a medicamentos. Esta proporción tiende a ser mayor en los países en desarrollo, donde puede superar el 40%.

Si no se tiene la seguridad de que estos medicamentos responden a las necesidades prioritarias de salud y satisfacen normas aceptables de eficacia e inocuidad, es cuestionable la eficiencia de cualquier servicio

de salud. En los países altamente desarrollados se despliega una considerable actividad administrativa y técnica para asegurar que los pacientes reciban medicamentos eficaces de buena calidad. Es fundamental para lograr el objetivo de la salud para todos en el año 2000 que cada país cuente con un sistema confiable de inspección de medicamentos.

Esta necesidad requiere que se establezcan sistemas nacionales de registros de medicamentos, incorporados a un marco legislativo que, entre otras cosas, incluya disposiciones para asegurar la calidad de todos los productos registrados. En estas disposiciones se deben tener en cuenta los diversos modos en que pueden originarse productos de calidad deficiente. Los tres modos principales son los siguientes:

- productos que inicialmente corresponden a las especificaciones prescritas que se deterioran antes de ser utilizados a consecuencia de las condiciones deficientes en la formulación, envase o almacenamiento; esto puede ocasionar pérdida de actividad y, en casos excepcionales, formación de productos tóxicos de degradación;

- errores de formulación o etiquetado por no establecer o mantener buenas prácticas de fabricación;

- medicamentos fabricados ilegalmente, los cuales pueden ser de calidad deficiente o incluso adulterados, entran en la cadena de distribución.

Para tener medios propios suficientes para afrontar estas contingencias, un país debe instituir un sistema de fiscalización que establezca:

- inspección periódica de todas las unidades de producción para asegurar que se apliquen prácticas como, por ejemplo, las recomendadas en el código de *Prácticas adecuadas para la fabricación y la inspección de la calidad de los medicamentos*, promulgado por la OMS (1):

- verificación de la calidad de todos los productos existentes en la cadena de distribución mediante programas bien planificados de muestreo en los distintos establecimientos.

En el 27º informe del Comité (2) se exponen los distintos aspectos de la garantía de calidad en los sistemas de suministro de preparaciones farmacéuticas. La plena instrumentación de estas medidas requiere amplias instalaciones de laboratorio y un servicio de inspección bien dotado de personal. Es evidente, sin embargo, que muchos países no cuentan con recursos suficientes para una inversión en esta escala.

El «Sistema de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional» de la OMS (1, pág. 94) ofrece a esos países cierta seguridad en lo que respecta a los productos importados. Este sistema proporciona la garantía, suscrita por la autoridad de reglamentación farmacéutica del país de origen, de que un producto determinado ha sido fabricado en locales sometidos a inspección regular y con arreglo a normas de funcionamiento reconocidas internacionalmente.

Sin embargo, el sistema de certificación de la OMS no se aplica a los productos de fabricación local, no garantiza que un producto inicialmente aceptable no se vaya a deteriorar en condiciones inapropiadas de almacenamiento, ni se aplica a los productos importados por conducto de empresas mercantiles localizadas fuera del país donde se fabricaron. En los dos últimos casos es especialmente importante evaluar la calidad mediante análisis apropiados del producto acabado.

Por consiguiente, cada país, cualquiera que sea su etapa de desarrollo, debe considerar la necesidad de invertir en un laboratorio nacional independiente de inspección de la calidad de los medicamentos. Las recomendaciones hechas en el Anexo 1 van dirigidas a los numerosos países en desarrollo que todavía no han establecido y que no poseen recursos suficientes para mantener un sistema completo de inspección.

Se ha de reconocer, en particular, que:

— procedimientos sencillos, como las pruebas de desintegración de tabletas, son a menudo de vital importancia para eliminar preparaciones de calidad gravemente defectuosa:

— un pequeño laboratorio dirigido por un técnico competente y perspicaz constituye un medio convincente para desterrar prácticas de fabricación o importación negligentes o fraudulentas:

— el uso de equipo complejo automatizado acelera, pero no necesariamente eleva la calidad de los análisis. Además, este equipo sólo funciona adecuadamente si es mantenido por expertos y puede exigir el empleo de reactivos muy purificados y costosos.

1.1 Laboratorios modelo propuestos

Personal e instalaciones

El Anexo 1 contiene recomendaciones sobre el personal y la organización de dos laboratorios modelo para países en desarrollo donde no hay las instalaciones pertinentes. Ninguna concesión se hace en estas

recomendaciones en el sentido de desvirtuar las normas. Incluso el más pequeño de los laboratorios modelo está capacitado para el análisis completo de más de 70% de la lista modelo de la OMS de medicamentos esenciales (3) de conformidad con los métodos expuestos en la *Farmacopea internacional* (4).

Se da especial importancia a la economía, tanto de escala como de equipo. No obstante, se reconoce que la regulación de la temperatura y la humedad es imprescindible en los laboratorios ubicados en regiones tropicales, pese a los grandes gastos de capital y de mantenimiento necesarios y al elevado consumo de energía. Varias técnicas de análisis (como la espectrofotometría infrarroja) no dan resultados fidedignos en ambiente cálido y húmedo, el cual además favorece la corrosión y acelera el deterioro de instrumentos costosos.

Teniendo en cuenta las pocas oportunidades de adiestramiento técnico institucional en los países en desarrollo, el nuevo personal necesitará por lo general un periodo de capacitación práctica en un laboratorio adaptada a su formación previa, sus aptitudes personales y las funciones que le sean encomendadas.

Prácticas de laboratorio adecuadas

El Comité reiteró la petición hecha en su 28º informe (5) de que se elaboren pautas sobre prácticas adecuadas para laboratorios de inspección que abarquen los diversos aspectos de la administración de un laboratorio nacional de inspección de medicamentos, incluido el asesoramiento sobre procedimientos de muestreo.

Situación jurídica

Al margen de las instalaciones disponibles, la calidad de cualquier laboratorio de análisis depende por completo de las dotes y la experiencia de su director. Un laboratorio nacional de inspección de la calidad tiene graves responsabilidades que exigen un juicio certero: si surge la necesidad, sus decisiones han de ser escrutadas ante un tribunal.

La connotación legal de la labor de análisis desarrollada en los laboratorios de inspección justifica que se conceda legalmente categoría especial a los informes analíticos que de ellos emanen. Esta preeminencia, que sin embargo debe ser impugnabile en circunstancias específicas, facilitará la solución de litigios en caso de que dichos informes sean puestos en tela de juicio por las partes interesadas.

Para evitar posibles conflictos de intereses, los laboratorios nacionales no deben encargarse del ensayo sistemático de muestras a petición de fabricantes farmacéuticos individuales. Es, sin embargo, función suya muy importante asesorar a los fabricantes para que perfeccionen sus procedimientos de inspección de la calidad.

Disposiciones complementarias

Aunque la capacidad de estos laboratorios modelo es limitada, el grado de autosuficiencia que permiten hace viable el empleo de instalaciones regionales de ensayo interpaíses como laboratorios de referencia para los análisis más dificultosos.

El Comité reconoció la importancia del servicio proporcionado por la OMS a las administraciones nacionales de los países en desarrollo al organizar el análisis independiente por contrata de muestras de medicamentos a cargo de laboratorios de inspección de la calidad de otros países. Recomienda que se prepare una breve guía sobre el sistema en el que se expongan las consideraciones jurídicas y financieras pertinentes, la naturaleza de las muestras necesarias para el análisis y la información complementaria requerida, en particular el motivo de la solicitud.

2. LA FARMACOPEA INTERNACIONAL

2.1 Estado actual de los trabajos

Cuando esté terminado el volumen 3, la tercera edición de la *Farmacopea internacional*, cuyos volúmenes 1 y 2 ya se han publicado (4), proporcionará monografías de casi todas las sustancias farmacéuticas incluidas en la lista modelo de la OMS de medicamentos esenciales revisada en diciembre de 1982 (3).

2.2 Monografías de formas farmacéuticas

El próximo paso en el desarrollo de la tercera edición de la *Farmacopea internacional* será determinar el grado en que se puede establecer especificaciones generales o particulares para formas farmacéuticas. Esto será de interés directo para el programa de acción de la OMS

sobre medicamentos esenciales y para los países que dependen sobre todo de la importación de productos acabados.

Como medida preliminar, será preciso introducir algunas revisiones en las monografías generales existentes sobre formas farmacéuticas sólidas (2). Se necesita, en particular, examinar las pruebas de disolución con el fin de establecer una idónea para incluirla en la *Farmacopea internacional*.

Ahora se reconoce la importancia de las pruebas de disolución para las formas farmacéuticas sólidas, en especial para las tabletas. Sin embargo, esas pruebas se han de practicar en general en forma selectiva habida cuenta de su costo y prolijidad. En consecuencia, se pidió a la OMS que consultara a los expertos pertinentes y preparara un documento de orientación sobre la metodología de las pruebas de disolución y los principios por los que se ha de regir la selección de productos y formas farmacéuticas que se vayan a ensayar. El Comité expresó la esperanza de que se le presenten estas propuestas en su próxima reunión, juntamente con pautas generales sobre procedimientos de extracción y separación para el ensayo de formas farmacéuticas, como se pidió en el 28º informe del Comité (5).

2.3 Normas de calidad para productos farmacéuticos auxiliares

En su 28º informe (5), el Comité recomendó que en el volumen 4 de la tercera edición de la *Farmacopea internacional* se incluyan monografías sobre excipientes y otras sustancias necesarias para la elaboración de productos acabados (denominadas colectivamente productos farmacéuticos auxiliares). En ocasiones, las normas de calidad para estos productos contienen requisitos que normalmente no se aplican a las sustancias farmacéuticas. Los aspectos principales que se han de tener en cuenta figuran en el Anexo 2 del presente informe.

Al seleccionar productos farmacéuticos auxiliares para incluirlos en la *Farmacopea internacional*, se ha de dar prioridad a los que en general están disponibles tanto en los países en desarrollo como en los desarrollados. Hasta que se examine nuevamente la cuestión, se excluirán los colorantes y los aromatizantes, teniendo en cuenta la dificultad de llegar a un consenso universal.

Cierto número de productos farmacéuticos auxiliares, de origen tanto natural como sintético, son de hecho mezclas y no sustancias homogéneas. Además, hay en el comercio diversos productos combinados, como bases de ungüentos y supositorios, constituidos por varios

componentes seleccionados para lograr propiedades óptimas con un fin específico. Por el momento, no se considerará la inclusión de productos de esta categoría en la *Farmacopea internacional*.

La información técnica sobre las propiedades de los productos farmacéuticos auxiliares estaba hasta ahora dispersa entre diversas publicaciones, en particular las hojas de datos de los fabricantes. Sin embargo, dos sociedades farmacéuticas nacionales, la Academia de Ciencias Farmacéuticas de los Estados Unidos de América y la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña, están colaborando para publicar un amplio compendio de esa información.

2.4 Empleo de métodos alternativos de análisis

En la *Farmacopea internacional* y en diversas farmacopeas nacionales se incluyen pruebas alternativas para la identificación de productos. El objetivo es facilitar el empleo de las pruebas clásicas en lugar de las físicoquímicas que exigen aparatos costosos. Los usuarios de las monografías pueden también si lo consideran conveniente establecer otros métodos de valoración no incluidos en la farmacopea, a condición de validarlos. Así, se podría utilizar un método específico de cromatografía de líquidos a presión elevada en vez de un método volumétrico inespecífico apoyado por una prueba de cromatografía en capa delgada para la detección de impurezas.

Sin embargo, los procedimientos analíticos descritos en la farmacopea respectiva se deben considerar siempre como obligatorios en caso de litigio.

2.5 Monografías de la Farmacopea: pautas para los redactores de textos provisionales

Para asegurar que sean coherentes las observaciones y propuestas de los redactores y revisores de monografías provisionales, se ha fijado una serie de directrices que definen las características y funciones de la *Farmacopea internacional* (Anexo 5). Estas directrices se refieren en concreto a las sustancias farmacéuticas, pero pronto se establecerá una serie de criterios complementarios para las monografías sobre formas farmacéuticas.

También se ampliarán las pautas vigentes con el fin de destacar la necesidad de excluir el empleo de reactivos metálicos tóxicos y disol-

ventes tóxicos. Se considera prioritario celebrar consultas para identificar procedimientos alternativos idóneos para los casos en que en algún procedimiento de prueba propuesto se requieran reactivos tóxicos (como el empleo de acetato mercúrico en algunas valoraciones en medio anhidro).

2.6 Revisión de monografías publicadas

Todas las monografías publicadas en farmacopea deben ser objeto de revisión y modificación permanentes con el fin de dar cabida a procedimientos de análisis perfeccionados o a métodos recientes de síntesis de sustancias farmacéuticas. En consecuencia, se examinará la posibilidad de recabar la ayuda de una red de laboratorios colaboradores para asegurar que se mantienen al día las monografías de la farmacopea internacional. Se señalará de inmediato a la atención de la autoridad competente cualquier deficiencia que se observe en una farmacopea nacional o regional.

2.7 Sustancias químicas internacionales de referencia

2.7.1 Informes del Centro Colaborador de la OMS

El Comité examinó los informes del Centro Colaborador de la OMS para sustancias químicas de referencia.¹

2.7.2 Adopción de sustancias de referencia

En 1983 se adoptaron 10 nuevas sustancias químicas internacionales de referencia y se introdujeron otros 5 lotes de sustitución (Anexo 3). La colección de materiales que ahora tiene el Centro comprende 104 sustancias químicas internacionales de referencia y 13 sustancias de referencia para determinar el punto de fusión (Anexo 3). En breve se requerirá establecer otras 22 sustancias químicas internacionales de referencia para especificaciones ya publicadas en la *Farmacopea inter-*

¹ Centro Colaborador de la OMS para Sustancias Químicas de Referencia. *Report on the work in 1981* (documento WHO/PHARM/82.509); *Report on the work in 1982* (documento WHO/PHARM/83.510).

nacional y lotes de sustitución para 5 sustancias de referencia ya establecidas. Está previsto terminar para finales de 1983 los trabajos sobre aproximadamente una docena de esas nuevas sustancias de referencia, mientras que con los recursos ahora disponibles no se podrá contar con las sustancias restantes hasta 1985.

2.7.3 *Sustancias de referencia nacionales o regionales*

En su 28º informe (5), el Comité proporcionó pautas generales revisadas a las autoridades nacionales o de otra índole que quisiesen establecer, conservar y distribuir sustancias químicas de referencia. El Centro Colaborador de la OMS ha ofrecido en este contexto una ayuda importante, consistente en servicios de asesoramiento y medios de capacitación de personal, a las organizaciones que proyecten establecer colecciones de sustancias de referencia nacionales o regionales para utilizarlas como patrones de trabajo en la inspección de la calidad. Aunque la capacidad del Centro para proporcionar esa asistencia es limitada, contribuye en forma importante a la armonización de patrones mediante la autenticación de sustancias de referencia en diferentes partes del mundo.

2.7.4 *Consideraciones para el futuro*

El Comité agradeció la importante contribución, en recursos y en medios financieros, hecha durante muchos años por la Corporación Nacional de Farmacias de Suecia en apoyo del Centro Colaborador de la OMS para Sustancias Químicas de Referencia.

El costo de la elaboración, evaluación y distribución de las sustancias químicas internacionales de referencia ha aumentado en el curso de los años hasta un nivel que pone en peligro el futuro del servicio. Por lo tanto, se impone la necesidad de examinar las posibilidades de reducir el déficit del Centro Colaborador de la OMS por los medios siguientes:

a) Fomentar la inclusión en la *Farmacopea internacional* de métodos que no impliquen el uso de sustancias de referencia (véase, por ejemplo, la sección 2.8 del presente informe acerca de los espectros infrarrojos de referencia).

b) Reducir la cantidad de trabajo desarrollado para establecer cada sustancia de referencia. Sin embargo, al proponer esa reducción, se

ha de tener en cuenta que las sustancias químicas internacionales de referencia se necesitan con frecuencia para aplicaciones distintas de las previstas en la *Farmacopea internacional*, por ejemplo, para calibrar sustancias de referencia nacionales o regionales.

c) Aumentar el precio de las sustancias de referencia y reducir su distribución gratuita.

d) Estimular la creación en otras regiones de centros colaboradores para el establecimiento y distribución de sustancias de referencia.

2.8 Espectros infrarrojos de referencia para sustancias farmacéuticas

El número de sustancias químicas internacionales de referencia que es necesario adoptar para las monografías de la *Farmacopea internacional* crece a medida que se preparan nuevas monografías. En aproximadamente la mitad de los casos, se necesitan sustancias de referencia únicamente para pruebas de identidad con radiación infrarroja. Si para este fin se utilizasen espectros infrarrojos de referencia, disminuiría en forma correspondiente la demanda de nuevas sustancias de referencia.

Por consiguiente, se ha investigado la posibilidad de sustituir sustancias químicas internacionales de referencia por espectros infrarrojos de referencia. Se organizó un estudio en el que colaboraron nueve laboratorios de diversas regiones. Los resultados del estudio, cuya descripción detallada está en el Anexo 4, indicaron que cada uno de los laboratorios habría logrado comprobar por este medio la identidad de una serie de sustancias problema.

Es, pues, evidente que, a condición de tener cuidado en la preparación de las muestras y en la manipulación y mantenimiento del espectrofotómetro, es indudable la validez de los espectros infrarrojos de referencia para verificar la identidad de una sustancia farmacéutica. Hay que reconocer, sin embargo, que en otro estudio en que fue mayor el número de laboratorios que aplicaron el análisis espectral, los resultados en algunos casos revelaron inadecuación sea por los instrumentos o por la técnica empleada.

Es, por tanto, indispensable proporcionar pautas para la preparación de espectros infrarrojos en las pruebas de identidad, especialmente en lo que respecta a los puntos siguientes:

a) la película de poliestireno usada para la calibración debe estar protegida contra la humedad y la temperatura excesivas para preservar sus características:

b) debe comprobarse que el poder de resolución del instrumento se ajusta a los límites específicos;

c) las muestras para la prueba deben prepararse con arreglo a las recomendaciones formuladas en el volumen 1 de la *Farmacopea internacional*.

El Comité propone, en consecuencia, que se proporcionen espectros infrarrojos de referencia en sustitución de las sustancias químicas internacionales de referencia para las pruebas de identidad en la región infrarroja. Si el espectro de la muestra examinada concuerda con el espectro de referencia correspondiente se ha de considerar satisfactoria la prueba de identidad.

Para la autenticación de esos espectros se ha de comprobar que se han obtenido con materiales que satisfacen los requisitos fijados en la monografía y que han sido aprobados por un grupo de especialistas y también, si es posible, por los principales fabricantes de la sustancia.

Se comenzará por confeccionar un inventario de fuentes potenciales de esos espectros. Tal vez se pueda simplemente remitir a espectros ya publicados por organismos gubernamentales o privados, a condición de que se compruebe que cada espectro satisface los criterios mencionados en el Anexo 4 y que se describa con todo detalle el tratamiento previo de la muestra.

Si esto no es factible, la OMS explorará la posibilidad de publicar y distribuir espectros en colaboración con algunos laboratorios. Tal vez se pueda obtener trazados de espectros infrarrojos en instrumentos computarizados y proporcionarlos a los laboratorios nacionales de inspección de la calidad que los soliciten.

2.9 Estudios de estabilidad

En dos documentos inéditos¹ se exponen los resultados de una serie de estudios abreviados de estabilidad encargados por la OMS acerca de unas 300 sustancias farmacéuticas ya establecidas desde hace largo tiempo y de amplio uso. Estos documentos se han reproducido en número limitado con fines de consulta antes de su publicación. Los

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/81.587.

resultados concuerdan con una serie de pruebas prolongadas de estabilidad practicadas por el Centro Colaborador de la OMS para Sustancias Químicas de Referencia en condiciones tropicales de temperatura y humedad simuladas.

3. PRUEBAS BASICAS

En el 28 informe del Comité (5) se debatieron la función y las limitaciones de las pruebas básicas. Diversos laboratorios e individuos han desplegado considerables esfuerzos para practicar y verificar pruebas básicas (o simplificadas) para unas 250 sustancias. En el Anexo 6 se exponen las pautas aplicadas en este trabajo. Se invita a los laboratorios de análisis, en particular de países en desarrollo, que deseen participar en el programa de verificación a que se pongan en contacto con la OMS.

Como se dice en el 28º informe (p. 15), «Las pruebas básicas no están destinadas en ningún caso a reemplazar 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.»

4. PROGRAMAS DE CAPACITACION EN ANALISIS DE MEDICAMENTOS

El establecimiento y desarrollo de instalaciones para fabricar productos farmacéuticos y de laboratorios nacionales de inspección de la calidad en los países en desarrollo requieren que se organicen los programas de formación correspondientes para personal técnico. En particular, es evidente la necesidad de organizar la formación en grupo de graduados recientes en ciencias y en farmacia que deseen consagrarse a esta profesión y la capacitación individual *in situ* a nivel más avanzado. Ya se da formación de este último tipo a individuos empleados en laboratorios nacionales de inspección de la calidad a través de un plan patrocinado por la Federación Internacional de Industria del Medicamento (FIIM) ¹.

¹ *Places of training in drug quality control offered by the International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations (IFPMA)*, Documento inédito WHO/PHARM/82.3/Rev. 1.

4.1 Capacitación en grupo

Lo mejor sería que todo el personal graduado recibiera durante un periodo de seis meses adiestramiento preparatorio en los aspectos teóricos y prácticos del análisis de medicamentos. Se debe hacer hincapié en los aspectos prácticos, si bien se ha de dedicar asimismo cierta atención a la base teórica del trabajo. El programa experimental debe diseñarse tomando en consideración:

- la estructura y organización de los laboratorios modelo descritos en el Anexo 1;
- los problemas prácticos más frecuentes que presenta el análisis de productos farmacéuticos;
- la importancia de seleccionar y validar métodos analíticos idóneos y de evaluar todos los resultados.

Después de un curso introductorio de aproximadamente una semana, en el que se expongan los principios generales de inspección y análisis de la calidad de los medicamentos, con indicación de la pertinencia de esos principios para la adquisición y distribución, se deben organizar cursos separados sobre inspección química, microbiológica y biológica. Es, sin embargo, importante que el estudiante de una de estas disciplinas tenga un conocimiento general de los demás aspectos de la inspección farmacológica. Es preciso percibir con claridad todas las funciones y responsabilidades de un analista y la necesidad de instituir prácticas de laboratorio adecuadas en aras de la eficiencia y la inocuidad.

La formación básica en inspección microbiológica debe dar especial importancia a las pruebas de esterilidad, de deterioro microbiológico y de actividad para los antibióticos. También se requieren directrices sobre la preparación y vigilancia de medios de cultivo obtenidos con materiales locales.

Se debe hacer una introducción a los problemas de la inspección biológica orientada al ensayo para pirógenos y otras pruebas de inocuidad específicas. Como el ensayo de productos biológicos, en particular de vacunas, productos sanguíneos y hormonas, suele hacerse en instituciones especializadas, este tipo de análisis no entra en el temario de un curso introductorio general.

La OMS identificará posibles centros para esa labor de capacitación y explorará la posibilidad de organizar cursos de formación para administradores y técnicos de laboratorio.

4.2 Capacitación individual

Desde que en 1978 se inició el plan de formación de personal de la FIIM, se ha capacitado en laboratorios de inspección de la calidad de empresas farmacéuticas a 26 analistas procedentes de laboratorios nacionales homólogos de países en desarrollo. Este programa en colaboración se extenderá ahora más allá de la fase piloto inicial.

El Comité reconoció el apoyo brindado por la Federación Mundial de Fabricantes de Medicamentos de Marcas Registradas al organizar enseñanzas sobre prácticas de fabricación recomendadas. Destacó asimismo la necesidad de medios y oportunidades de formación en gestión de laboratorios. También ofrecería notables ventajas conectar las actividades de formación desarrolladas en el marco del programa de la FIIM con laboratorios gubernamentales de inspección farmacéutica y farmacias de hospitales de los mismos países. Se pidió a la OMS que estudie estas posibilidades.

5. COLABORACION CON ORGANIZACIONES NO GUBERNAMENTALES

El Comité señaló que la FIIM, además de organizar actividades docentes sobre inspección de la calidad (véase la sección 4), procurará ampliar la colaboración con la industria para el suministro de muestras de sustancias farmacéuticas para establecer sustancias químicas internacionales y regionales de referencia que diversas empresas vienen proporcionando generosamente a los solicitantes desde hace muchos años.

El Comité agradeció la valiosa cooperación ofrecida por la Federación Internacional Farmacéutica (FIF), en particular por las secciones que se ocupan de los laboratorios oficiales de inspección y los farmacéuticos industriales, para las cuales son temas de primordial interés las normas y patrones establecidos en las farmacopeas y otros aspectos reglamentarios. Entre otras actividades directamente relacionadas con los trabajos del Comité, se mencionaron la preparación de un manual para países en desarrollo sobre *Gestión de la compra, el almacenamiento y la distribución de medicamentos*, una oferta de dar asesoramiento sobre tecnología farmacéutica por conducto de la OMS a instituciones de países en desarrollo y la organización de talleres y foros consagrados a los problemas que se presentan en esos países. Para

estimular la participación de farmacéuticos de países en desarrollo. se sugirió la conveniencia de organizar reuniones ocasionales en estas zonas.

6. SISTEMA DE CERTIFICACION DE LA CALIDAD DE LOS PRODUCTOS FARMACEUTICOS OBJETO DE COMERCIO INTERNACIONAL ¹

Participan ahora oficialmente en este plan, que está siendo objeto de evaluación, un total de 106 países. En 1983 se distribuyó un cuestionario a todos los Estados Miembros por intermedio de las Oficinas Regionales la OMS; las respuestas han sido analizadas por consultores que han visitado a países representativos de diversas regiones de la OMS. Los análisis finales de las respuestas al cuestionario y los informes de las visitas servirán de base para un informe que se debatirá en la Tercera Conferencia Internacional de Autoridades de Reglamentación Farmacéutica que se celebrará en Estocolmo en junio de 1984.

BIBLIOGRAFIA

1. Actas Oficiales de la OMS, N° 226, 1975, p. 35 y Anexo 12, p. 88 (revisado con regularidad y reimpresso en PHARM/82.4).
2. OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 645, 1980, 27° informe del *Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas*.
3. OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 685, 1983 (*Uso de medicamentos esenciales: informe de un Comité de Expertos de la OMS*).
4. *Farmacopea Internacional*, 3ª ed., *Volumen 1: Métodos generales de análisis*, Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1980. *Volumen 2: Normas de calidad*, Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1983.
5. OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 681, 1982 (*Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 28° informe*).

NOTA DE AGRADECIMIENTO

El Comité agradece la contribución especial aportada a sus deliberaciones por los siguientes miembros del personal de la OMS: Dr. S. Kliouév, Oficial Farmacéutico Superior, Preparaciones Farmacéuticas; Srta. M. Schmid, Ayudante Técnico, Prepara-

¹ Se da información completa sobre este sistema en *Certification scheme on the quality of pharmaceutical products moving in international commerce*. Documento inédito de la OMS PHARM/82.4 Rev. 1.

ciones Farmacéuticas; y Dr. M. J. Vernengo, Director del Proyecto OMS/OPS para la Calidad de los Medicamentos, São Paulo, Brasil.

El Comité desea hacer constar su agradecimiento a las siguientes personas por la valiosa ayuda que le han prestado: Profesor H. Y. Aboul-Enein, Facultad de Farmacia, Universidad Rey Saud, Riyadh, Arabia Saudita; Profesor A. S. Arambulo, Facultad de Farmacia, Universidad de Illinois, Chicago, IL, EE. UU.; Dr. T. D. Arias, Departamento de Investigación y Educación, Universidad de Panamá, Panamá, República de Panamá; Dr. I. Bayer, Centro Colaborador de la OMS para Información Farmacológica y Garantía de la Calidad de los Medicamentos, Budapest, Hungría; Profesor A. H. Beckett, Chelsea College, Universidad de Londres, Londres, Inglaterra; Dr. H. R. Billiger, Hoffmann-La-Roche S. A. Basilea, Suiza; Profesor J. Braun, Facultad de Farmacia, Universidad de Montreal, Montreal, Canadá; Dr. G. P. Carr, Laboratorio de la Comisión de la Farmacopea Británica, Stanmore, Inglaterra; Dr. L. Cavatorta, Pierrel S. A., Milán, Italia; Sr. Chen Chang-lin, Comisión de la Farmacopea China, Templo Celestial, Pekín, China; Profesor N. J. Choulis, Departamento de Farmacia, Universidad de Atenas, Atenas, Grecia; Profesor E. Cingolani, Comisión de la Farmacopea Italiana, Roma, Italia; Profesor Y. Cohen, Departamento de Radioelementos, Comisión de Energía Atómica, Gif-sur-Yvette, Francia; Dr. D. Cook, Laboratorios de Investigación Farmacológica, Sección de Protección de la Salud, Ottawa, Canadá; Dr. J. Cooper, Academia de Ciencias Farmacéuticas, Belvedere, CA, EE. UU.; Dr. L. F. Dodson, Laboratorio Nacional de Patrones Biológicos, Canberra, Australia; Dr. M. El Fekih, Mutuelleville, Túnez, Túnez; Profesor J. Elis, Instituto Estatal de Inspección de Medicamentos, Praga, Checoslovaquia; Dr. K. Florey, Instituto Squibb de Investigaciones Médicas, New Brunswick, NJ, EE. UU.; Dr. D. Ganderton, Imperial Chemical Industries, Macclesfield, Inglaterra; Profesor H. García Madrid, Departamento de Ciencias Farmacológicas, Universidad de Chile, Santiago, Chile; Dr. A. T. Gayot, Facultad de Farmacia, Lille, Francia; Dr. S. Görög, Fábrica de Productos Químicos G. Richter, S. A. Budapest, Hungría; Profesor F. Giral, Departamento de Química Farmacéutica y Productos Naturales, Universidad Nacional de México, México, D. F., México; Dr. S. S. Gothoskar, Dirección General de Servicios de Salud, Nueva Delhi, India; Dr. A. Häussler, Hoechst AG, Frankfurt, República Federal de Alemania; Sr. W. Hewitt, Cheltenham, Inglaterra; Dr. F. Hippenmeier, Laboratorio Cantonal de Farmacia, Zurich, Suiza; Dr. T. Inoue, Sociedad de la Farmacopea Japonesa, Tokyo, Japón; Profesor P. Ionesco-Stoian, Academia de Ciencias Médicas, Bucarest, Rumania; Sr. D. Jäkel, Ciba-Geigy, S. A., Basilea, Suiza; Srta. S. Johansson, Centro Colaborador de la OMS para Sustancias Químicas de Referencia, Solna, Suecia; Dr. F. Johnson-Romuald, Ministerio de Salud Pública, Lomé, Togo; Dr. T. M. Jones, The Wellcome Foundation Ltd., Dartford, Inglaterra; Dr. J. Kawamura, División de Química Biológica y Patrones de Referencia, Instituto Nacional de Ciencias de la Higiene, Tokyo, Japón; Dr. R. A. Khan, Londres, Inglaterra; Profesor L. Krowczynski, Departamento de Farmacia Aplicada, Academia de Medicina Nicolás Copérnico, Cracovia, Polonia; Dr. Y. F. Krylov, Instituto Estatal de Normalización e Inspección de Medicamentos, Moscú, URSS; Dr. C. S. Kumkumian, Oficina de Medicamentos, Administración de Alimentos y Medicamentos, Rockville, MD, EE. UU.; Profesor J. Laszlovszky, Instituto Nacional de Farmacia, Budapest, Hungría; Dr. T. P. Layloff, Centro Nacional de Análisis de Medicamentos, San Luis, MO, EE. UU.; Dr. J. Levêque, Oficina Regional de Asuntos Sanitarios y Sociales, París, Francia; Dr. K. Lingner, Ciba-Geigy, S. A., Basilea, Suiza; Profesor G. B. Marini-Bettolo, Instituto de Química, Universidad Católica del Sagrado Corazón, Roma, Italia; Dr. D. Martín, Madrid, España; Profesor E. Nieminen, Laboratorio Nacional de Control de Medicamentos, Helsinki, Finlandia; Profesor A. A. Olaniyi,

Departamento de Química Farmacéutica, Universidad de Ibadán, Ibadán, Nigeria; Dr. V. Parrák, Instituto Estatal de Inspección de Medicamentos, Bratislava, Checoslovaquia; Dr. H. Partenheimer, Ciba-Geigy, S. A., Basilea, Suiza; Profesor J. Richer, Instituto de Farmacia y Terapéutica de la República Democrática Alemana, Berlín; Sr. V. C. Sane, Consejo de Farmacia de la India, Bombay, India; Dr. K. Satiadarma, Departamento de Farmacia, Instituto de Tecnología de Bandung, Bandung, Indonesia; Dr. U. Schlottmann, Departamento de Farmacia, Bonn, República Federal de Alemania; Dr. G. Schwartzman, Asociación de Químicos Analíticos Oficiales, Sun City Center, FL, EE. UU.; Dr. F. Soldan, Federación Internacional Farmacéutica, Wiesbaden, República Federal de Alemania; Profesor P. Speiser, Escuela de Farmacia, Instituto Federal de Tecnología, Zurich, Suiza; Dr. I. Susuki, Instituto Nacional de Ciencias de la Higiene, Tokyo, Japón; Sr. Tan Kiok K'ng, Departamento Farmacéutico, Ministerio de Salud, Singapur; Profesor M. Tisseyre, Universidad de París XI, Saint Cloud, Francia; Srta. J. Verdier, Roussel-Uclaf SA, Romainville, Francia; Dr. H. R. Vogt, Sandoz, S. A., Basilea, Suiza; Sr. O. Wallén, Thonon-les-Bains, Francia; Dr. B. A. Wills, División de Medicamentos, Departamento de Salud y Seguridad Social, Londres, Inglaterra; Sr. Yeap Boon Chye, División de Farmacia, Ministerio de Salud, Kuala Lumpur, Malasia; Profesor Yuan Shi-cheng, Comisión de la Farmacopea China, Templo Celestial, Pekín, China; Dr. Zhu Yan, Instituto Nacional de Inspección de Productos Farmacéuticos y Biológicos, Pekín, China.

Anexo 1

LABORATORIOS NACIONALES PARA LA VIGILANCIA Y FISCALIZACION DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

	Página
1. Introducción	23
2. Laboratorio básico de inspección farmacológica	24
3. Laboratorio intermedio de inspección farmacológica	26
3.1 Capacidad	26
3.2 Locales	26
3.3 Personal	27
3.4 Equipo	28
4. Funciones	30
5. Factores que influyen en el tamaño y ubicación de un laboratorio	31
6. Establecimiento de laboratorios de inspección farmacológica	32
6.1 Estudio de viabilidad	32
6.2 Desarrollo gradual de actividades	32
6.3 Apoyo al programa de servicios de laboratorio	32

1. INTRODUCCION

La capacidad de una autoridad de reglamentación farmacéutica para vigilar la calidad de los medicamentos está en relación directa con la capacidad operativa de los laboratorios nacionales de inspección de la calidad asociados. Los resultados del análisis en el laboratorio de muestras de medicamentos comercializados permiten a la autoridad reglamentadora evaluar la calidad real de los productos empleados en el país e identificar los sectores con problemas. Cuando la autoridad reglamentadora no puede recurrir a servicios de análisis independientes, la valoración de la calidad de los medicamentos ha de basarse en gran parte en datos proporcionados por los fabricantes o importadores, los cuales por fuerza son difíciles de cuestionar.

La importancia de los laboratorios de inspección para ejercer la vigilancia en cuanto elemento de garantía de calidad en los sistemas de suministro de productos farmacéuticos ha sido destacada en el Anexo 1 del 27º informe del Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas.¹ Los países en desarrollo corren riesgos especiales de que les suministren medicamentos de calidad deficiente y, si no cuentan con instalaciones de ensayo, esos problemas pueden ser particularmente agudos. En el presente anexo se examinan los principios que han de determinar la estructura de laboratorios nacionales de inspección farmacológica donde aún no los haya.

Las autoridades nacionales tienen la opción de establecer sea un laboratorio central o cierto número de laboratorios más pequeños dispersos por todo el país. Incluso un solo laboratorio pequeño, si se ocupa de cuestiones prioritarias y está dirigido con inteligencia, puede tener eficacia disuasiva contra la negligencia o la falta de escrúpulos en las prácticas comerciales y de fabricación. Es asimismo evidente que el nivel de calidad de los productos locales tenderá a mejorar cuando su calidad pueda ser objeto de una evaluación independiente.

El laboratorio habría de ser capaz como mínimo de detectar productos, tanto materias primas como formas farmacéuticas, que hayan sido rotulados erróneamente y descubrir los productos adulterados o espúreos. Su capacidad de practicar análisis completos de productos para comprobar si están conformes con las especificaciones de la rotulación sería muy limitada. En consecuencia, habría que fijar tareas prioritarias con el fin de centrar la atención en productos que sean de

¹ OMS. Serie de Informes Técnicos, N° 645, 1980.

importancia primordial para los programas de salud pública o que sean potencialmente peligrosos, inestables o muy caros.

Las recomendaciones de los párrafos siguientes se refieren a la organización y dotación de dos laboratorios modelo, uno de tamaño intermedio y otro con el mínimo de instalaciones para un trabajo eficaz. Este último se denomina laboratorio básico de inspección farmacológica. Aunque los laboratorios aquí descritos pueden practicar ciertos tipos de pruebas biológicas, no están equipados para el ensayo de sueros y vacunas. No se dan instrucciones para laboratorios de mayor cuantía, teniendo en cuenta la escasez de los recursos disponibles para ese propósito en la mayoría de los países en desarrollo.

Las cuestiones relativas a la gestión y funcionamiento de laboratorios de inspección farmacológica no son objeto de estas recomendaciones, ya que serán tratadas por separado en otro documento de la OMS.

2. LABORATORIO BASICO DE INSPECCION FARMACOLOGICA

Este pequeño laboratorio tiene una superficie útil de 60 m² y está atendido por un analista, dos técnicos y uno o dos encargados del mantenimiento.

Este laboratorio no puede funcionar bien como unidad independiente. Debe estar incorporado a otro laboratorio oficial o ubicado en un gran hospital regional. Así tiene acceso a las instalaciones técnicas y de consulta bibliográfica, los servicios básicos y las fuentes de suministro existentes. Es, sin embargo, importante que el director sea independiente desde el punto de vista orgánico en el desempeño de sus funciones y que se otorgue al laboratorio independencia presupuestaria.

Se calcula que este laboratorio podría hacer de 200 a 300 análisis completos por año (muestras ensayadas y evaluadas por entero de conformidad con especificaciones de calidad) o un número mayor de análisis parciales.

El analista, que debe tener capacidad demostrada para trabajar independientemente, ha de tener formación universitaria en farmacia o química y haber recibido adiestramiento práctico de seis meses a dos años en un laboratorio establecido de inspección de la calidad de los medicamentos. Convendría que, además de su adiestramiento práctico en el laboratorio mismo, los técnicos se hayan formado en alguna institución académica.

Los locales del laboratorio deben contar con los servicios básicos de agua, desagüe y electricidad y disponer de agua caliente, destilador y tanque de gas propano, si no hay suministro de gas por tubería. Si el laboratorio se ha de localizar en un edificio nuevo, es mejor construir éste en forma de módulo básico que luego se pueda ampliar.

El mobiliario del laboratorio, que debe estar dispuesto de manera que facilite el trabajo y no entorpezca, debe comprender: un banco químico doble con dos sumideros laterales situado en el centro del módulo, una campana de humos, un banco de laboratorio para instrumentos, una mesa para balanzas, un armario para disolventes, un refrigerador (con congelador), estanterías de pared y un escritorio. El banco para instrumentos y la mesa para balanzas deben estar en una parte separada del módulo para proteger los instrumentos contra la corrosión.

En el Cuadro 1 se indican las piezas más importantes de equipo de laboratorio. No se incluye lista alguna de reactivos o cristalería ya que es preferible confeccionar tales listas en el laboratorio. Siempre debe haber una reserva suficiente de material de vidrio y artículos varios. Esto es de especial importancia cuando son previsibles dificultades de suministro.

Cuadro 1. Laboratorio básico de inspección farmacológica

<i>Equipo y aparatos principales</i>	Nº		
Balanza analítica (cuatro medidas, mecánica)	1	— lámpara de observación por ultravioleta	1
Espectrofotómetro (radiación ultravioleta y visible, de haz único, manual)	1	Equipo para pruebas de desintegración	1
Medidor de pH (con electrodos)	1	Microscopio	1
Titulador de Karl-Fischer	1	Refrigerador (con congelador)	1
Aparato para medir el punto de fusión	1	Compás micrométrico	1
Polarímetro (manual)	1		
Horno de secado	1	<i>Equipo opcional</i>	
Horno de vacío	1	Fotómetro de llama	1
Bomba de vacío	1	Osmómetro	1
Centrífuga (de mesa)	1	Mezcladora vorticial	1
Placa de caldeo con agitador	3	Baño María de temperatura constante	1
Equipo para cromatografía en capa delgada:		Aparato de limpieza ultrasónica	1
— extendedor	1	Refractómetro	1
— equipo de visualización	1	Sacudidor (manual)	1
— cámaras de desarrollo	6	Aparato de combustión con botella de oxígeno	1
— frascos pulverizadores	6		

3. LABORATORIO INTERMEDIO DE INSPECCION FARMACOLOGICA

3.1 Capacidad

Este laboratorio ha de ser capaz de practicar unos 1500 análisis completos por año y estar equipado para casi todos los tipos de pruebas de identidad y pureza de los medicamentos, todas las valoraciones de composición y actividad de los productos basadas en técnicas químicas, instrumentales y microbiológicas y diversos ensayos de la eficacia de formas farmacéuticas.

El laboratorio comprende varios elementos separados, como servicios químico, de instrumental y de microbiología, un servicio para pruebas de inocuidad biológica (por ejemplo, pruebas para pirógenos), un servicio de farmacognosia y, si conviene, un servicio especial para formas farmacéuticas. También debe contar con una biblioteca de material de referencia, manuales y revistas profesionales y científicas.

3.2 Locales

Se necesita una superficie útil de 300 a 400 m². Todos los cuartos del laboratorio deben contar con agua corriente y desagüe, energía eléctrica y gas (ya sea por un sistema central o mediante depósitos). Las condiciones climáticas determinan si se necesita aire acondicionado y calefacción. El suministro de agua debe tener suficiente presión para que se puedan emplear aspiradores de vacío (se necesitan como mínimo de 19kPa o 20N/cm²); en otro caso, se deben instalar bombas de vacío adecuadas. La reutilización del agua usada por los aspiradores de vacío mediante un depósito colector puede reducir considerablemente el consumo total de agua y es aconsejable cuando ésta escasea o el abastecimiento es irregular. También debe haber una instalación para el tratamiento de aguas residuales (por ejemplo, un pozo de cal para neutralizar los efluentes ácidos). El edificio debe ser de material resistente al fuego y la disposición de los módulos y corredores ha de ser tal que no sólo facilite el trabajo, sino también responda a las exigencias de seguridad, sobre todo en secciones donde se utilicen o almacenen líquidos inflamables o gases comprimidos. Si se van a almacenar grandes cantidades de reactivos inflamables, los locales deben planificarse y construirse de conformidad con los reglamentos locales contra incendios.

Cada servicio debe disponer de cuartos equipados para su fin específico: bancos de trabajo con campana o sombrerete en las habitaciones de química; enchufes eléctricos en las habitaciones para trabajos físico-químicos y equipo estabilizador del voltaje si el suministro local de electricidad es variable; mesas que amortigüen el movimiento en los cuartos para balanzas; equipo de flujo aéreo laminar en los cuartos de microbiología. Todas las habitaciones deben tener armarios para reactivos, cristalería y muestras, estanterías de pared y escritorios.

En el trópico es indispensable que estén reguladas la temperatura y la humedad, al menos en una sección del laboratorio. En particular, la sala para cromatografía (sobre todo, para cromatografía en capa delgada) debe estar provista de regulación termostática y en todos los casos protegida contra corrientes de aire y luz solar directa. Las salas equipadas con campanas y ventiladores extractores deben recibir aire seco y fresco, necesiéndose además deshumidificadores en las zonas donde se almacenen materiales de referencia y muestras.

Los conejos empleados en pruebas para pirógenos deben conservarse en un cuarto separado de las demás secciones del laboratorio. Si se van a practicar otros experimentos con animales, se dispondrá para ello de un local separado. Tanto el bioterio como las salas para experimentación con animales tendrán la temperatura regulada termostáticamente en un margen de $\pm 2^\circ \text{C}$. En los climas cálidos, la temperatura se mantendrá de ordinario entre 23 y 25° C.

El 22º informe del Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos contiene normas sobre instalaciones técnicas necesarias para las pruebas microbiológicas.¹

3.3 Personal

Consta de 14 a 18 personas: el director del laboratorio, 4 a 5 analistas, 6 a 8 técnicos de laboratorio y 2 a 4 auxiliares y encargados del mantenimiento. La proporción de analistas por técnicos de laboratorio ha de ser relativamente elevada en los laboratorios que practiquen análisis de una amplia gama de productos farmacéuticos. Esa proporción se puede reducir en los laboratorios que se limiten a pruebas repetitivas de lotes de un número limitado de productos.

El director del laboratorio ha de ser graduado en farmacia o química, de preferencia con especialización en análisis farmacéutico o

¹ OMS. Serie de Informes Técnicos, Nº 444, 1970.

alguna materia afín y con amplia experiencia práctica en los muchos aspectos que entraña la evaluación de la calidad de los medicamentos. Los analistas deben ser graduados en farmacia, química analítica, bioquímica o microbiología, según convenga más a sus funciones. Si los técnicos no se han capacitado en una institución especial, habrá que organizar su adiestramiento en el laboratorio mismo. Un alto nivel ético es indispensable en el director del laboratorio y en los analistas.

3.4 Equipo

El equipo general del laboratorio, juntamente con el material necesario para análisis químicos, está enumerado en el Cuadro 2. Siempre se necesitan destiladores y desmineralizadores de agua, pero su número o capacidad pueden reducirse si se cuenta con un suministro externo seguro de agua desmineralizada o destilada.

En el Cuadro 2 se enumeran también el equipo más importante necesario para la sección de instrumental y para el ensayo de formas farmacéuticas y el equipo requerido para la sección de microbiología. En la *Farmacopea internacional*¹ se dan instrucciones sobre las características que han de tener muchos de estos instrumentos.

Antes de comprar elementos importantes del equipo, es menester cerciorarse de que se dispone de medios para su mantenimiento y reparación, preferiblemente por representantes del fabricante. El equipo eléctrico debe ser compatible con la frecuencia y la tensión de la corriente. Siempre debe haber en reserva piezas de repuesto para las reparaciones corrientes, en particular juntas y focos. Ciertos aparatos, como los de cromatografía en gas-líquido y los de líquidos a alta presión y los espectrofotómetros de absorción atómica, requieren un suministro constante de disolventes especiales, reactivos y gases comprimidos de gran pureza. Es esencial, antes de la compra, cerciorarse también de la disponibilidad de estos materiales. Es aconsejable antes de elegir informarse sobre las cualidades técnicas de los aparatos utilizados en otros laboratorios, sobre todo de la misma región.

Las necesidades de cristalería y equipo general de laboratorio serán diferentes en cada caso, por lo que no se pueden dar normas generales.

¹ *Farmacopea Internacional*. 3ª ed., volumen 1: *Métodos generales de análisis*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1980. Volumen 2: *Normas de calidad*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1983.

Cuadro 2. Laboratorio intermedio de inspección farmacológica

<i>Equipo general de laboratorio</i>		Nº	<i>Equipo para pruebas de desintegración</i>		1
Microbalanza (cinco medidas)		1	Equipo para pruebas de disolución (para 6 tabletas o cápsulas)		1
Balanza analítica (cuatro medidas)		2	Penetrómetro		1
Balanza de laboratorio (con carga en parte superior)		1-2	Prensa hidráulica con moldes de pastillas para análisis infrarrojo (23×10^2 Pa)		1
Refrigerador (con congelador)		2-3	Mortero de ágata con almirez		1
Destilador de agua (10 litros/hora)		1	Titulador de Karl-Fischer		1
Desionizador de agua (10 litros/hora)		1	Aparato de combustión con botella de oxígeno		1
Horno de secado		2-3	<i>Equipo opcional</i>		Nº
Horno de mufla		1	Máquina de hacer hielo		1
Horno de vacío		1	Aparato para recuperación de disolventes		1
Placas de caldeo con agitadores magnéticos		3-4	Fotómetro de llama o espectrofotómetro de absorción atómica		1
Evaporador rotatorio de vacío		1-2	Osmómetro		1
Baño María (eléctrico)		2-3	Espátula vibratoria		1
Titulador automático		1	Cromatógrafo de líquidos a alta presión		1
Sacudidor (manual)		1	Densitómetro para placas de cromatografía en capa delgada		1
Equipo micro-Kjeldahl		1	Fluorímetro (de filtro)		1
Equipo para cromatografía en capa delgada:			Esclerómetro		1
— extendedor		1	Medidor de friabilidad		1
— equipo de visualización de manchas		1	Viscosímetro		1
— cámaras de desarrollo		10	<i>Equipo para microbiología</i>		Nº
— frascos pulverizadores		6	Autoclaves		2
— lámparas de visualización por ultravioleta		3	Microscopios (bacteriológicos)		2
Centrífuga de laboratorio (de pie)		1	Incubadoras*		2-3
Aparato de limpieza ultrasónica		2	Centrífuga con refrigeración		1
Mezcladores vorticiales		2	Ensamble de filtros de membrana para pruebas de esterilidad		1
Camisas caloríficas para frascos (tamaños surtidos)		6	Contador de colonias con lente de aumento		1
Transformadores variables		5	Banco de flujo laminar		1
Bombas de vacío (rotatoria, de aceite)		2	Esterilizador de aire caliente		1
Compás micrométrico		1	Espectrofotómetro de radiación visible (modelo sencillo)		1
Caja de manipulación con guantes		1	Nefelómetro (+ turbidímetro)		1
Tamices (juegos)		2	Refrigeradores		2
Microscopio		1-2	Congelador		1
<i>Aparatos</i>			Equipo para análisis microbiológico en placa grande, con lectura por zonas y registro)	1 juego	
Espectrofotómetro de infrarrojo (registrador, de rejilla)		1	Medidor de pH		1
Espectrofotómetro registrador radiación ultravioleta y visible		1	Máquinas para limpiar cristalería, en especial una para limpiar pipetas		2
Espectrofotómetro de radiación ultravioleta y visible		1	Baños María (de regulación termostática)		2
Cromatógrafo de gas		1			
Polarímetro (manual)		1			
Refractómetro		1			
Medidores de pH (con electrodos)		2			
Aparato para medir el punto de fusión (calentado eléctricamente)		1			

* Incubadoras con refrigeración en países con climas tropicales.

Se deben mantener reservas suficientes. En la *Farmacopea internacional*¹ figuran listas de reactivos que se deben tener en existencia.

Si se amplía la gama básica de pruebas, se necesitará equipo adicional. Así, los ensayos para pirógenos requieren bioterio, arreos de sujeción o cajas y un registrador de temperatura con sondas. Para el ensayo de preparaciones parenterales voluminosas se requiere un osmómetro.

4. FUNCIONES

Las funciones principales son las siguientes:

— determinar, mediante ensayos, si una muestra de un medicamento, sea de fabricación local o importado, se adecua a las especificaciones fijadas y si el envase es adecuado;

— examinar los productos farmacéuticos cuya eficacia o inocuidad sean dudosas y detectar y documentar cualesquiera pruebas de deterioro, contaminación o adulteración;

— comprobar la estabilidad de los productos en las condiciones locales de almacenamiento.

Otras funciones que se pueden encomendar al laboratorio son:

— evaluar los datos proporcionados por el fabricante acerca de las cualidades y la acción del producto;

— determinar si las instrucciones de uso que acompañan al producto son apropiadas y claras;

— asesorar sobre las compras de medicamentos proyectadas por el sector público.

Estas funciones adicionales requieren personal calificado y material bibliográfico de consulta. No obstante, como para su desempeño no es necesario recurrir directamente a instalaciones de laboratorio, no se han considerado en el presente anexo los recursos correspondientes.

En los países desarrollados, los reglamentos para la autorización de medicamentos exigen un examen independiente de los datos proporcionados por el fabricante para respaldar su solicitud de registro. Los datos farmacéuticos requeridos se especifican en el Anexo 5 del 25º informe del Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para

¹ *Farmacopea internacional*. 3ª ed., volumen 1: *Métodos generales de análisis*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1980. Volumen 2: *Normas de calidad*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1983.

las Preparaciones Farmacéuticas.¹ Cuando se dispone de recursos para este trabajo, el examen y verificación de los datos mediante el análisis crítico de las especificaciones de calidad pertinentes pueden figurar entre los cometidos de un laboratorio grande de inspección farmacológica o pueden estar a cargo de un laboratorio distinto asociado con la autoridad reglamentadora. No se han previsto estas actividades para los laboratorios descritos en las secciones 2 y 3.

5. FACTORES QUE INFLUYEN EN EL TAMAÑO Y UBICACION DE UN LABORATORIO

Entre los numerosos factores que determinan la ubicación, el tamaño y la organización de un laboratorio nacional de inspección están los recursos financieros, las necesidades de inspección farmacológica por parte de la autoridad nacional reglamentadora, la magnitud del consumo de medicamentos en el país y el número de proveedores de productos farmacéuticos.

Si la estructura administrativa de un país está descentralizada o las comunicaciones son deficientes, puede ser necesario establecer laboratorios provinciales o periféricos.

También se ha de prestar especial atención a los vínculos orgánicos y profesionales entre el laboratorio y otros servicios de salud pública, como laboratorios de inspección alimentaria, laboratorios microbiológicos, laboratorios clínicos de hospital o regionales y facultades de medicina o farmacia.

Si bien es practicable establecer un laboratorio intermedio que funcione al margen de otros servicios de laboratorio, es más económico situarlo en un complejo más amplio que comprenda otras instituciones. Esto permite al laboratorio funcionar con independencia, pero compartiendo servicios auxiliares comunes (por ejemplo, de suministro, equipos de mantenimiento y talleres de reparación). También ofrece la posibilidad de usar instalaciones especializadas en laboratorios adyacentes (por ejemplo, laboratorios bacteriológicos para ensayos de esterilidad), en vez de duplicar las mismas instalaciones en el laboratorio de inspección farmacológica.

¹ OMS, Serie de Informes Técnicos, Nº 567, 1975.

6. ESTABLECIMIENTO DE LABORATORIOS DE INSPECCION FARMACOLOGICA

6.1 Estudio de viabilidad

Antes de dar pasos definitivos hacia el establecimiento de un servicio nacional de laboratorios de inspección farmacológica, se debe practicar un estudio de viabilidad para evaluar, en el marco de las necesidades y de las disposiciones legales y administrativas vigentes, las funciones que habrá de desempeñar, la escala de operaciones y los costos previstos. En particular se ha de determinar el costo de lo siguiente: terrenos y edificios, servicios, mobiliario, equipo, remuneración de consultores, capacitación de personal y gastos ordinarios de mantenimiento y funcionamiento. También se debe considerar la necesidad o viabilidad de espaciar por etapas el desarrollo del servicio.

6.2 Desarrollo gradual de actividades

El ritmo de desarrollo de un servicio de laboratorio suele estar limitado por la disponibilidad de personal calificado y experimentado y las posibilidades de capacitación. Nunca se deben introducir nuevas técnicas en los programas habituales de ensayo hasta lograr un alto nivel de rendimiento. Al principio, es prudente centrarse en la ejecución de técnicas químicas y físicas de análisis y ensayo, dejando para más adelante la introducción de técnicas microbiológicas y biológicas.

6.3 Apoyo al programa de servicios de laboratorio

La competencia del personal profesional es el determinante último de la calidad y valor de un servicio de laboratorio; debe poseer en alto grado capacidad técnica, motivación, discernimiento e integridad profesional. Estas cualidades se pueden inculcar y promover durante la capacitación práctica en laboratorios establecidos y contratando consultores prestigiosos en laboratorios nacionales de reciente establecimiento.

Se deben hacer accesibles los medios de adiestramiento en técnicas especializadas de análisis ya establecidos en diversos países. Reconociendo la apremiante necesidad y la limitación de recursos en los países menos desarrollados, es de esperar que se facilite la ayuda pertinente mediante programas de ayuda bilateral y multilateral.

**NORMAS DE CALIDAD PARA PRODUCTOS
FARMACEUTICOS AUXILIARES**

1. Consideraciones generales

La preparación de los medicamentos tiene por objeto asegurar que las formas farmacéuticas tengan un grado aceptable de estabilidad y no sean de gusto desagradable, en el caso de las preparaciones administradas por vía bucal, y que los ingredientes activos se liberen de manera apropiada a la vía de administración. La tecnología necesaria para ello y para los procedimientos ulteriores de fabricación puede ser compleja. Requiere el empleo de diversas sustancias (o productos farmacéuticos auxiliares) que no contribuyen directamente a la acción farmacológica del producto. Estas sustancias se clasifican según su función. Algunas de ellas, como los agentes de relleno, aglutinantes, edulcorantes, aromatizantes y colorantes y los conservantes, están presentes en la forma farmacéutica misma en cantidades apreciables. Se han aplicado a esas sustancias, a veces en forma selectiva, términos colectivos como excipientes, aditivos y coadyuvantes farmacéuticos. Se propone que el término productos farmacéuticos auxiliares con su connotación más amplia, abarque todas las sustancias aquí consideradas.

Es erróneo pensar que esas sustancias son inertes, sea química o farmacológicamente. Es preciso seleccionarlal con cuidado para evitar interacciones imprevistas entre ellas o con los ingredientes activos. Tales interacciones pueden deberse a una preparación defectuosa por fabricantes inexperimentados. Todos los fabricantes de formas farmacéuticas deben revisar constantemente sus prácticas y procedimientos y estar al corriente de los adelantos y nuevos materiales introducidos en este sector tan especializado.

2. Aspectos de la inspección de la calidad de productos farmacéuticos auxiliares

Los productos farmacéuticos auxiliares comprenden una amplia gama de sustancias de las cuales algunas son sintéticas y otras naturales. Algunas están bien definidas, mientras que otras son materiales de composición compleja, como mezclas de homólogos. En consecuencia, las técnicas de análisis necesarias para comprobar la identidad de estas sustancias, determinar su pureza y, si es necesario, determinar su idoneidad para un fin específico son muy diversas y pueden diferir en muchos aspectos de las aplicaciones a los ingredientes activos.

Como sucede con los ingredientes activos ¹, las especificaciones de calidad para sustancias farmacéuticas auxiliares tienen por objeto identificar el material y definir normas de pureza. Pueden además, si procede, servir para determinar otras características especiales pertinentes para su empleo en el proceso de preparación.

Al fijar especificaciones para estas sustancias, se ha de tener presente que muchas de ellas tienen otras aplicaciones y que la mayoría se fabrican o elaboran fuera de la industria farmacéutica. Puede haber, por lo tanto, productos de calidad técnica que sean inapropiados para las fórmulas farmacéuticas. Se deben establecer límites de pureza (y otras características) que excluyan el uso de esas sustancias. Es también importante que en los requisitos de pureza se tenga en cuenta el origen del material y los procesos de producción subsiguientes (por ejemplo, es probable que los productos poliméricos contengan monómeros residuales). En el caso de sustancias de composición compleja, los límites cuantitativos incluidos en la especificación permitirían utilizar toda una serie de materiales idóneos existentes en el comercio.

Sin embargo, las normas de pureza pueden diferir según el empleo previsto para una sustancia. Por ejemplo, las normas microbiológicas han de ser más rigurosas para las preparaciones parenterales que para las orales. Cuando un material se usa con dos fines tan diferentes o cuando se deriva de dos o más sustancias diferentes, la monografía principal debe ir acompañada de normas adicionales sobre grados de calidad específicos o materias primas específicas. Ocasionalmente pueden necesitarse también especificaciones complementarias para sustancias empleadas como ingredientes activos y además como productos farmacéuticos auxiliares (por ejemplo, ácido ascórbico, ácido cítrico, glucosa, manitol, carbonato hidrogenado de sodio, cloruro de sodio y citrato de sodio). En otros casos, bastará la referencia a una monografía de la *Farmacopea internacional*.

Algunas propiedades físicas importantes de los productos farmacéuticos auxiliares, como la distribución por tamaño de las partículas y el área superficial, que determinan el comportamiento tecnológico de una sustancia, se han de considerar en relación con la aplicación específica prevista. Las monografías de una farmacopea no se proponen definir tales características tecnológicas, las cuales se deben estudiar en pruebas específicas practicadas durante la elaboración de la forma farmacéutica.

¹ OMS, Serie de Informes Técnicos, Nº 614, 1977 (*Comité de Expertos de la OMS de Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 26º Informe*), Anexo 1.

Anexo 3

SUSTANCIAS QUÍMICAS INTERNACIONALES DE REFERENCIA

1. Establecimiento de nuevas sustancias de referencia

Se han establecido las siguientes sustancias químicas internacionales de referencia:

amitriptilina, clorhidrato de cafeína
2-(4-cloro-3-sulfamoylbenzoyl)benzoico, ácido clorfenamina,
maleato hidrogenado de diazóxido.
dietilcarbamazina, citrato dihidrogenado de flufenazina, deca-
noato diclorhidrato de lidocaína
lidocaína, clorhidrato de
piridostigmina, bromuro de

2. Sustitución de sustancias de referencia actuales

Se han introducido lotes de sustitución de las siguientes sustancias químicas internacionales de referencia:

etacrínico, ácido
lanatósido C
oxacilina sódica
retinol, acetato de (vitamina A, acetato)
riboflavina

3. Lista de sustancias químicas internacionales de referencia, enero de 1983

Las sustancias químicas internacionales de referencia se establecen con el asesoramiento del Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. Se suministran sobre todo para emplearlas en valoraciones y ensayos físicos y químicos descritos en las especificaciones para la inspección de la calidad de los medicamentos publicadas en la *Farmacopea internacional*.

Las sustancias químicas internacionales de referencia pueden servir también para valoraciones y ensayos no descritos en la *Farmacopea internacional*. No obstante, la responsabilidad de evaluar la idoneidad

de las sustancias incumbe en ese caso al usuario o a la comisión de la farmacopea u otra autoridad que haya prescrito el empleo de esas sustancias.

En los certificados que acompañan a las sustancias distribuidas se dan instrucciones de uso y se proporcionan los datos analíticos necesarios para la aplicación prevista en la especificación correspondiente de la *Farmacopea internacional*. Se pueden solicitar informes analíticos más detallados sobre las sustancias al Centro Colaborador de la OMS para Sustancias Químicas de Referencia.

Se recomienda que en general se protejan las sustancias almacenadas contra la luz y la humedad y, de preferencia, a una temperatura de unos + 5° C. Cuando se necesiten condiciones especiales de almacenamiento así se indica en el rótulo o en el folleto adjunto.

La estabilidad de las sustancias químicas internacionales de referencia conservadas en el Centro Colaborador es objeto de examen periódico y el material deteriorado se reemplaza, si es necesario, por nuevos lotes. Pueden solicitarse al Centro las listas que éste publica en sus informes anuales con los números de control de los lotes.

Los pedidos de sustancias químicas internacionales de referencia deben enviarse a: Centro Colaborador de la OMS para Sustancias Químicas de Referencia

Apoteksbolaget AB, Centrallaboratoriet,
P.O. Box 3045,
S-171 03 Solna
Suecia (Telex: 115 53)

En la lista siguiente se indican las sustancias de referencia disponibles y los envases en que se distribuyen:

<i>Sustancia de referencia</i>	<i>Contenido del envase</i>
Aceclidina, salicilato de	100 mg
<i>p</i> -Acetamidobenzalazina	100 mg
Alopurinol	100 mg
3-Aminopirazol-4-carboxamida, hemisulfato de	100 mg
Amitriptilina, clorhidrato de	100 mg
Ampicilina	200 mg
Ampicilina sódica	200 mg
Ampicilina, trihidrato de	200 mg

<i>Sustancia de referencia</i>	<i>Contenido del envase</i>
Anhidrotetraciclina, clorhidrato de	25 mg
Azatioprina	100 mg
Bencilamina, sulfato de	100 mg
Bencilpenicilina potásica	200 mg
Bencilpenicilina sódica	200 mg
Bendazol, clorhidrato de	100 mg
Benzobarbital	100 mg
Betanidina, sulfato de	100 mg
Bupivacaína, clorhidrato de	100 mg
Cafeína	100 mg
Carbenicilina sódica	200 mg
Cloramfenicol	200 mg
Cloramfenicol, palmitato de	1 g
Cloramfenicol, palpitato de (polimorfo A)	200 mg
Clorfenamina, maleato hidrogenado de	100 mg
5-Cloro-2-metilaminobenzofenona	100 mg
2-(4-Cloro-3-sulfamoilbenzoil) benzoico, ácido	50 mg
Clorpromazina, clorhidrato de	100 mg
Cloxacilina sódica	200 mg
Cortisona, acetato de	100 mg
Desoxicortona, acetato de	100 mg
Dexametasona	100 mg
Dexametasona, acetato de	100 mg
Diazepam	100 mg
Diazóxido	100 mg
Dicloxacilina sódica	200 mg
Dicolinio, ioduro de	100 mg
Dicumarol	100 mg
Dietilcarbamazina, citrato dihidrogenado de	100 mg
Digitoxina	100 mg
Digoxina	100 mg
<i>NN'</i> -Di-(2,3-xilil)antranilamida	50 mg
4-Epianhidrotetraciclina, clorhidrato de	25 mg
4-Epitetraciclina, sal amónica de	25 mg
Ergometrina, maleato hidrogenado de	50 mg
Ergotamina, tartrato de	50 mg
Estradiol, benzoato de	100 mg
Estrona	100 mg

<i>Sustancia de referencia</i>	<i>Contenido del envase</i>
Etacrínico, ácido	100 mg
Etambutol, clorhidrato de	100 mg
Etinilestradiol	100 mg
Etisterona	100 mg
Etocarlida	100 mg
Etosuximida	100 mg
Fenetilina potásica	200 mg
Fenitoína	100 mg
Fenoximetilpenicilina	200 mg
Fenoximetilpenicilina cálcica	200 mg
Fenoximetilpenicilina potásica	200 mg
Flufenazina, clorhidrato de	100 mg
Flufenazina, diclorhidrato de decanoato de	100 mg
Flufenazina, diclorhidrato de enantato de	100 mg
Fólico, ácido	100 mg
Furosemida	100 mg
Griseofulvina	200 mg
Haloperidol	100 mg
Hidroclorotiazida	100 mg
Hidrocortisona	100 mg
Hidrocortisona, acetato de	100 mg
(-)-3-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-2-metilalanina	25 mg
Imipramina, clorhidrato de	100 mg
Indometacina	100 mg
<i>o</i> -Iodohipúrico, ácido	100 mg
Lanatósido C	100 mg
Levodopa	100 mg
Lidocaína	100 mg
Licodaina, clorhidrato de	100 mg
Mefenámico, ácido	100 mg
Metacualona	100 mg
Metazida	100 mg
Metilina sódica	200 mg
Metildopa	100 mg
Metiltestosterona	100 mg
Nafcilina sódica	200 mg
Nicotinamida	100 mg
Nicotínico, ácido	100 mg

<i>Sustancia de referencia</i>	<i>Contenido del envase</i>
Oxacilina sódica	200 mg
Piridostigmina, bromuro de	100 mg
Prednisolona	100 mg
Prednisolona, acetato de	100 mg
Prednisona	100 mg
Prednisona, acetato de	100 mg
Progesterona	100 mg
Propicilina potásica	200 mg
Riboflavina	250 mg
Rosa Bengala sódica	100 mg
Sulfametoxazol	100 mg
Sulfametoxipiridazina	100 mg
Sulfanilamida	100 mg
Sustancias de referencia para el punto de fusión (serie de 13 sustancias con temperaturas de fusión comprendidas entre + 69° C y + 263° C)	13 × 4 g
Testosterona, propionato de	100 mg
Tetraciclina, clorhidrato de	200 mg
Tioacetazona	100 mg
Tolbutamida	100 mg
Tolnaftato	100 mg
Trimetilguanidina, sulfato de	100 mg
Trimetoprima	100 mg
Tubocurarina, cloruro de	100 mg
Uabafina	100 mg
Vitamina A, acetato (solución)	5 cápsulas ^a
Warfarina	100 mg

^a Unos 9 mg en 250 mg de aceite por cápsula.

**ESTUDIO EN COLABORACION SOBRE ESPECTROS
INFRARROJOS DE REFERENCIA PARA SUSTANCIAS
FARMACEUTICAS**

1. Consideraciones generales

En varios de sus informes, el Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas ha insistido en que en la *Farmacopea internacional*¹ se eviten en lo posible por consideraciones de costo, los métodos analíticos que requieran el empleo de materiales de referencia. El costo y la dificultad de obtener y distribuir sustancias de referencia en escala mundial para usarlas en las pruebas de identidad especificadas en la *Farmacopea internacional* obligan a considerar la conveniencia de sustituir esas sustancias, cuando proceda, por espectros de referencia. Las economías logradas en el establecimiento y distribución de sustancias de referencia y el suministro de patrones de referencia que no sean susceptibles de deterioro beneficiarían en forma directa a los usuarios.

Estas ventajas han de sopesarse con las nuevas exigencias técnicas que pesarán sobre los analistas; la necesidad de estandarización de los métodos, en particular para la preparación de muestras; y la posibilidad que el polimorfismo o las diferencias de resolución y registro entre distintos espectrofotómetros influyan en la interpretación. No obstante, la experiencia en países donde ya se utilizan espectros de referencia en el marco de sus farmacopeas parece haber sido positivo.

Es evidente que los espectros de referencia sólo pueden reducir parcialmente la necesidad de sustancias químicas de referencia, las cuales pueden usarse en las farmacopeas con fines distintos de la obtención de espectros infrarrojos. Lo mejor sería que se mantuviera la disponibilidad de sustancias químicas de referencia incluso después de introducir los espectros de referencia correspondientes.

¹ *Farmacopea internacional*. 3ª ed., Volumen 1: *Métodos generales de análisis*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1980. Volumen 2: *Normas de calidad*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1983.

2. Espectros infrarrojos de referencia utilizables en el marco de la *Farmacopea internacional*

En previsión de que se establezca una colección de espectros infrarrojos de referencia para usarlos en conexión con la *Farmacopea internacional*, muchas de las monografías ya incluyen tales espectros como procedimiento opcional en vez de las sustancias químicas internacionales de referencia.

Ya existen diversas colecciones de espectros infrarrojos, algunas de ellas preparadas concretamente para el trabajo de farmacopea. Así pues, la OMS podría establecer una colección oficial propia sea por confección de una nueva o por adopción de alguna existente previos los acuerdos oportunos.

Para preparar una nueva colección sería preciso adquirir sustancias de identidad comprobada y obtener espectros en uno o más laboratorios colaboradores mediante métodos normalizados. Sería preciso prestar especial atención a los problemas que podría plantear el polimorfismo.

De ordinario no se requieren para este propósito sustancias muy purificadas, si bien es preferible emplear las sustancias de referencia oficiales existentes. En todo caso, para acrecentar la probabilidad de detectar el polimorfismo, se deben practicar pruebas independientes de validación en varios laboratorios.

3. Organización del estudio en colaboración

Recientemente ha terminado un estudio en colaboración para explorar la factibilidad de emplear espectros de referencia a nivel internacional. Cada laboratorio participante ^a registró los espectros de una

^a Colaboraron en el estudio los laboratorios siguientes:

1. Laboratorio Central de Medicamentos, Calcuta, India
2. Departamento de Servicios Científicos, Singapur
3. Instituto de Investigación e Inspección Farmacológica, Varsovia, Polonia
4. Laboratorio de la Comisión de la Farmacopea Británica, Londres, Inglaterra
5. Laboratorio de la División de Normas para Medicamentos, Farmacopea de los Estados Unidos, Rockville, MD, Estados Unidos de América
6. Instituto Nacional de Inspección de Productos Farmacéuticos y Biológicos, Pekín, China
7. Instituto Squibb de Investigaciones Médicas, New Brunswick, NJ, Estados Unidos de América
8. Instituto Científico Estatal para la Especificación y Control de Medicamentos, Moscú, URSS
9. Centro Colaborador de la OMS para Sustancias Químicas de Referencia, Solna, Suecia

película de poliestireno y de otras tres sustancias, suministradas en cada caso como sustancias químicas internacionales de referencia y como productos locales. Los espectros resultantes se sometieron después a la revisión de un cuadro internacional de expertos.

Las sustancias seleccionadas fueron: hidrocortisona, bencilpenicilina potásica y diazepam. En cada caso, se examinaron sustancias químicas internacionales de referencia y productos locales de la misma denominación.

Se prepararon muestras utilizando discos de bromuro de potasio y se registraron los espectros obtenidos en las condiciones de trabajo normales en cada laboratorio. Se especificó el método de preparación de los discos (por ejemplo, peso de la muestra y del bromuro de potasio, manipulación de la muestra en una máquina de pulverización con bolitas de acero) y el tipo, edad y estado del espectrofotómetro empleado.

4. Resultados del estudio en colaboración

Se prepararon muestras de las tres sustancias en discos de bromuro de potasio en cantidades que oscilaban arbitrariamente entre 0,1 mg y 0,5 mg por 100 mg de bromuro de potasio. Se registraron los espectros en los intervalos de 4000 cm^{-1} a 600 cm^{-1} , de 4000 cm^{-1} a 400 cm^{-1} , o de 4000 cm^{-1} a 200 cm^{-1} en espectrofotómetros de diversos tipos y modelos que llevaban funcionando hasta un máximo de 5 años. La mayoría de los espectros tenían 51–71 cm de longitud y 15–25,5 cm de anchura, pero un aparato produjo trazados de $28 \times 15\text{ cm}$. El tiempo de exploración fue de 6 a 13 minutos.

Se compararon los espectros evaluando el número de picos desdoblados entre 400 cm^{-1} y 600 cm^{-1} , el intervalo en el que todos los aparatos funcionaban adecuadamente. En cada serie, se utilizó como punto de referencia el espectro que contenía el número mayor de máximos. No se pudo determinar con precisión la posición de los máximos porque no se superpusieron en los trazados los máximos de referencia correspondientes al poliestireno.

Los valores de los Cuadros 2–4 se presentan, por lo tanto, en cm^{-1} sin corrección.

Todos los laboratorios lograron comprobar la identidad de la bencilpenicilina potásica y del diazepam y todos menos uno comprobaron la identidad de la hidrocortisona. Los consultores atribuyeron esta falla a deficiencias en la preparación de muestras más que a algún defecto

propio del método. En los Cuadros 1–4 se presentan análisis detallados.

Las mayores divergencias se produjeron en los espectros de películas de poliestireno. Esto se debió probablemente a deterioro de la superficie y absorción de humedad. Se propuso, en consecuencia, que se modifique la sección de espectrofotometría en la zona infrarroja del volumen 1 de la *Farmacopea internacional* con el fin de:

1) proporcionar más información sobre el cuidado de las películas de poliestireno;

2) incluir un cuadro en el que se enumeren los máximos principales de la película de poliestireno y se indique la resolución mínima, como en la farmacopea europea.¹ Esta requiere que la diferencia de transmisión porcentual entre el mínimo en 2879 cm^{-1} y el máximo en 2851 cm^{-1} sea mayor de 18 y que la diferencia entre el mínimo en 1589 cm^{-1} y el máximo en 1583 cm^{-1} sea mayor de 12;

3) sustituir el requisito actual de concordancia de *intensidades relativas* por el requisito de concordancia de espectros.

¹ Consejo de Europa, Comisión de la Farmacopea Europea. *European Pharmacopoeia*, 2ª ed., Ste-Ruffine, Maisonneuve, 1980, sección V.6.18.

Cuadro 1. Película de poliestireno: comprobación de la escala de números de onda y poder de resolución

Laboratorio colaborador	Comprobación de la escala de números de onda (cm^{-1})										Poder de resolución como diferencia de transmisión porcentual entre	
	3027.1	2350.7	1944.0	1801.6	1601.4	1583.1	1154.3	1028.0	906.7		min. 2870	1589
I	3027	2850	1945	1801	1601	1583	1154	1028	906		22	16
II	3025	2850	1944	1801	1601	1583	1154	1028	906		19	25
III	3019	2842	1940	1798	1588	1581	1150	1024	900		19	21
IV	3026	2850	1944	1802	1601	1583	1154	1028	904		22	18
V	3025	2848	1944	1800	1600	1582	1152	1026	904		22	14
VI	3020	2840	1930	1790	1592	1575	1150	1025	905		22	16
VII	3027	2850	1942	1802	1600	1582	1154	1028	906		23	18
VIII	3028	2849	1942	1805	1598	1580	1150	1024	900		17	23
IX	3025	2850	1945	1805	1601	1584	1155	1028	906		25	14

Cuadro 2. Bencilpenicilina Potásica

Máximos	Números de onda en cm								
	I ^a	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
1	3370	3370	3362	3372	3370	—	3369	3370	3370
2	3082	3082	W	3378	3382	3378	3085	3085	3080
3	3029	3030	3022	3025	3025	3020	3029	3029	3029
4	2998	2998	2980	2995	2990	2980	2994	3000	—
5	2964	2960	2962	2965	2960	2955	2964	2960	2960
6	2920	2920	2920	2920	2916	2910	2918	2920	2920
7	2852	2850	W	W	2850	W	2850	W	2852
8	1775	1775	1774	1775	1775	1765	1775	1775	1775
9	1760	1755	1755	1755	1755	—	1756	—	1755
10	1720	W	—	W	W	W	—	—	W
11	1670	1670	1667	1670	1667	1660	1656	1670	1670
12	1612	1610	1610	1612	1610	1603	1610	1615	1612
13	1580	W	—	1585	1576	—	W	—	W
14	1492	1490	1490	1495	1490	1485	1491	1490	1492
15	1462	W	—	1462	—	—	1462	—	—
16	1455	1455	1450	1455	1455	1445	1452	—	1455
17	1415	—	—	W	W	—	W	—	—
18	1400	1415	1410	1415	1410	1408	1413	1400	W
19	1395	1395	1394	1395	1395	1390	1395	—	1395
20	1370	1370	1362	1358	1363	1360	1367	—	W
21	1335	1330	1330	1335	1330	1325	1332	1330	1335
22	1318	1315	1315	1318	1315	1310	1316	—	1318
23	1250	1250	1245	1250	1245	1245	1247	1245	1250
24	1215	1215	1210	1215	1210	1210	1214	1210	1215
25	1192	W	—	W	W	—	1192	—	W
26	1178	1180	1170	1175	1175	1170	1178	—	W
27	1153	1153	1150	1152	1153	1150	1153	1155	1153
28	1128	1128	1125	1128	1125	1125	1127	1130	1128
29	1100	1100	1095	1100	1095	1095	1099	1099	1098
30	1070	1075	1070	1075	1070	1070	1073	1075	1070
31	1030	1025	1020	1020	1020	1020	1024	1025	1030
32	1002	1002	1000	1005	1000	1000	1002	—	1000
33	982	982	W	—	980	W	980	—	W
34	958	960	W	W	955	955	953	—	W
35	930	930	930	930	935	930	931	930	930
36	918	918	910	915	910	910	917	—	915
37	890	890	885	890	885	885	889	885	890
38	879	879	W	W	W	—	879	—	—
39	840	840	W	W	840	840	840	—	W
40	810	810	807	810	808	805	809	805	810
41	760	760	755	760	760	760	760	—	760
42	750	750	745	750	W	—	750	750	750
43	720	720	723	720	720	720	720	718	720
44	700	700	700	700	695	700	698	695	698
45	665	665	660	665	660	660	663	660	665
46	605	605	—	W	—	605	606	—	—
A ^b	46	41	35	39	40	37	43	26	32
B ^b	46	35	36	38	40	37	43	26	32

^a Los números romanos designan laboratorios colaboradores; W = máximos débiles (no evaluados)
^b A = Número total de máximos en sustancias químicas internacionales de referencia;
 B = Número total de máximos en muestras comerciales.

Cuadro 3. Diazepam

Máximos	Números de onda en cm ⁻¹								
	I ^a	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
1	—	3440	3420	—	—	3440	3939	—	3440
2	3062	3062	3056	3070	3070	3070	3056	3060	3060
3	3020	3020	W	W	3020	3020	3020	—	3020
4	2978	2978	2970	2970	2970	2970	2970	2970	2978
5	2950	W	W	W	2940	2940	2940	—	W
6	2916	2916	W	2916	2910	2920	2912	2910	2916
7	2840	2840	2830	2835	2835	2835	2837	2840	2840
8	1925	1920	1920	1920	1920	1920	1923	—	—
9	1685	1680	1685	1685	1685	1675	1684	1690	1685
10	1605	1600	1605	1605	1605	1595	1605	1605	1610
11	1575	1570	1570	1565	1572	1565	1573	1750	1575
12	1560	1555	1555	1555	1556	1550	1557	—	1560
13	1485	1482	1480	1485	1480	1475	1482	1480	1485
14	1470	—	W	W	W	W	—	—	—
15	1450	—	—	W	W	W	—	—	1450
16	1440	1440	1440	1440	1440	1440	1442	1440	1442
17	1420	1415	1415	1420	1415	1418	1415	1415	1420
18	1400	1400	1400	1400	1400	1395	1400	1395	1402
19	1340	1340	1340	1340	1340	1335	1339	1340	1342
20	1322	1320	1320	1325	1320	1320	1322	—	1322
21	1315	1312	1310	1312	1312	1310	1314	—	1312
22	1298	1298	1295	1300	1293	1292	1298	W	1298
23	1271	1271	1272	1271	1271	1271	1271	W	1270
24	1261	1255	1252	1255	1255	1250	1255	1255	1255
25	1200	1200	1200	1200	1200	1200	1201	1999	1200
26	1180	1180	1178	1180	1180	1175	1179	1180	1180
27	1167	1160	1165	1165	1165	1162	1167	—	1167
28	1140	1142	—	1140	1140	1140	1140	1140	1140
29	1127	1128	1125	1130	1125	1125	1128	1125	1127
30	1100	1100	1098	1105	1100	1100	1102	1102	1102
31	1075	1075	1070	1075	1070	1070	1074	1070	1073
32	1030	1030	W	1030	1028	1030	1028	1030	1030
33	1020	1020	1020	1020	1020	1020	1020	1020	1020
34	998	998	995	1000	995	995	998	995	998
35	985	985	980	975	980	980	985	980	985
36	950	950	—	950	948	945	950	945	—
37	940	945	940	945	938	938	940	—	940
38	915	915	912	915	915	915	915	912	915
39	890	887	880	890	885	885	887	885	887
40	840	835	840	840	835	840	837	830	840
41	812	812	810	815	812	810	814	810	812
42	790	790	782	789	789	785	787	—	787
43	760	760	760	760	760	760	760	—	760
44	740	740	735	740	740	740	737	737	740
45	705	705	705	705	705	705	706	705	705
46	660	660	660	660	660	660	669	660	659
47	630	630	630	630	630	630	631	625	630
A ^b	46	44	39	42	44	45	45	32	41
B ^b	46	44	39	42	43	44	—	32	41

^a Los números romanos designan laboratorios colaboradores: W = máximos débiles (no evaluados).

^b A = Número total de máximos en sustancias químicas internacionales de referencia.

B = Número total de máximos en muestras comerciales.

Cuadro 4. Hidrocortisona

Máximos	Números de onda en cm ⁻¹								
	I ^a	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
1	3430	3430	3420	3430	3430	3410	3429	muy ancho	3430
2	2970	2970	2958	2970	2970	2955	2970	3000	W
3	2937	2938	2922	2934	2930	2920	2934	2930	2937
4	2915	2910	2902	2914	2910	2900	2912	—	2915
5	1712	1710	1709	1710	1710	1700	1712	1710	1712
6	1645	1642	1640	1645	1642	1642	1642	1645	1650
7	1630	—	W	W	—	W	W	—	W
8	1619	1619	1607	1610	1610	1600	1610	—	W
9	1452	1450	1447	1453	1450	1445	1452	—	1450
10	1432	1430	1430	1433	1430	1425	1431	—	1432
11	1412	1410	W	1410	1410	1405	1410	—	1412
12	1390	1390	1385	1392	1385	1385	1390	—	1390
13	1380	1375	—	W	—	W	1380	—	W
14	1362	1360	W	1360	1360	1360	1361	—	—
15	1349	1347	1347	1348	1345	1340	1347	—	1349
16	1321	1320	1315	1322	1320	1315	1321	—	1321
17	1270	1270	1272	1273	1268	1270	1270	1275	1270
18	1236	1240	1234	1238	1235	1232	1236	1230	1234
19	1225	1225	1220	1225	1220	1220	1222	—	—
20	1203	1203	1200	1202	1198	1198	1201	1185	—
21	1190	W	1195	W	W	1190	W	—	1190
22	1165	1165	1160	1168	1165	1160	1165	1160	1160
23	1132	1132	1130	1125	1130	1128	1132	1130	1132
24	1114	1115	1110	1115	1110	1105	1114	1110	1114
25	1095	1095	W	1098	1092	1092	1096	—	1095
26	1058	1058	1057	1060	1055	W	1058	—	1060
27	1045	1045	1045	1045	1045	1042	1045	1050	W
28	1030	1030	W	1032	1028	1025	1031	1030	1032
29	1005	1005	1007	1005	1005	1005	1005	1000	1005
30	985	985	980	985	985	984	985	985	985
31	965	965	962	968	962	965	965	960	965
32	942	940	947	945	940	942	942	W	942
33	920	915	912	915	915	915	916	W	915
34	900	900	897	902	895	900	899	895	900
35	890	890	887	895	895	890	891	—	890
36	862	862	860	857	860	860	864	860	862
37	830	835	—	W	W	W	830	—	830
38	800	795	W	W	W	W	800	—	798
39	780	780	777	780	780	780	780	780	780
40	745	745	742	745	745	745	745	740	745
41	700	700	W	700	695	700	699	695	695
42	645	645	642	650	645	650	647	—	645
A ^b	42	42	34	38	38	37	41	22	34
B ^b	42	42	—	37	36	37	38	21	34

^a Los números romanos designan laboratorios colaboradores; W = máximos débiles (no evaluados).

^b A = Número total de máximos en sustancias químicas internacionales de referencia.

B = Número total de máximos en muestras comerciales.

**PAUTAS PARA LOS QUE PREPARAN O EVALUAN
MONOGRAFÍAS CON VISTAS A SU INCLUSIÓN EN LA
FARMACÓPEA INTERNACIONAL**

Se pide a los expertos que cuando preparen monografías para incluirlas en la *Farmacopea internacional* o hagan observaciones al respecto, tengan presentes los fines y objetivos de esta *Farmacopea*, los cuales han sido resumidos en la forma siguiente:¹

''a) dar especificaciones sobre la pureza y la actividad de las sustancias medicamentosas esenciales, los excipientes de uso general y las formas medicamentosas correspondientes. Estas especificaciones 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 especificaciones 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 [de la Organización Mundial de la Salud] pueda adoptar oficialmente la *Farmacopea internacional* o determinadas partes de la misma.»

Para alcanzar algunos de estos objetivos se propone lo siguiente:²

¹ OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 681, 1982 (*Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas*: 28° informe), sección 1.2.1.

² Estas pautas se refieren sólo a sustancias farmacéuticas; se publicarán por separado normas relativas a distintas formas farmacéuticas.

1. Se evitarán en lo posible las sustancias de referencia.
2. Cuando se considere indispensable para la identificación de una sustancia la espectrofotometría infrarroja, se indicará siempre una serie de pruebas alternativas. Se reconoce que, por el momento, será necesario establecer una sustancia de referencia para los casos en que se recomiende la espectrofotometría infrarroja.
3. En la serie alternativa de ensayos de identificación es con frecuencia útil emplear el sistema de disolventes aplicado para la cromatografía en capa delgada en los ensayos para sustancias afines; esto, sin embargo, requiere una sustancia de referencia, por lo que sólo se recomendará si se ha observado la absoluta necesidad de establecer una sustancia de referencia con otros fines.
4. Convendría que entre los ensayos de identificación figure como mínimo una prueba cromatográfica. Las determinaciones del punto de fusión son a menudo útiles como ensayos de identificación, pero no deben prescribirse si la temperatura de fusión supera los 200° C. La combinación de ensayos propuestos deben proporcionar garantía razonable de que un envase contiene lo indicado en el rótulo.
5. Es preferible que todas las monografías incluyan alguna prueba cromatográfica para demostrar la ausencia de cantidades inadmisibles de impurezas derivadas de procesos de fabricación o degradación. En lo posible, esto se hará por cromatografía en capa delgada aplicando una carga suficientemente alta de la sustancia problema y comparando las eventuales manchas secundarias obtenidas con una carga menor de la misma sustancia. Sin embargo, se ha de tener en cuenta que en ciertos medicamentos las posibles impurezas pueden responder de manera muy diferente al sistema de visualización empleado. Cabe aminorar esos problemas con placas fluorescentes y examinando con una lámpara de rayos ultravioleta cuya potencia máxima sea de unos 254nm. En general, conviene elegir un sistema en el que la mancha principal presente un valor R_f aproximado de 0,5, si bien en ciertos casos puede ser ventajoso que la mancha principal permanezca cerca de la línea de base o se desplace hacia el frente del disolvente, a condición de que las manchas secundarias de interés estén bien separadas.
6. La cromatografía en gas-líquido o la cromatografía de líquidos a alta presión sólo se emplearán cuando haya plena justificación para ello, es decir, cuando revista especial importancia comprobar la presencia de una impureza y no se disponga de otro método adecuado.
7. Los ensayos para metales pesados sólo se deben emplear cuando lo exija la posología del medicamento, por ejemplo, cuando se

administren cantidades diarias de 0,5 g o mayores durante un periodo prolongado o cuando haya alguna otra razón que lo justifique.

8. Los ensayos límite para cloruros y sulfatos sólo se deben prescribir cuando.

a) sea imposible comprobar la presencia de impurezas más relevantes en forma directa;

b) sea necesario evitar la confusión entre cloruros y sulfatos de una base determinada; o

c) haya alguna razón especial que justifique la inclusión de esos ensayos.

9. Cuando sea preciso analizar la acidez o alcalinidad de un producto, prescribirá determinar el pH si el material tiene propiedades amortiguadoras; en otro caso, se recomendará un procedimiento de valoración volumétrica. En general, sólo se exigirán ensayos de acidez o alcalinidad cuando la sustancia problema no presente una acción amortiguadora marcada.

10. En general, se impondrán normas relativas a la claridad de una solución cuando el producto examinado sea susceptible de ser utilizado como inyectable. Tal ensayo no se incluirá en las monografías con el sólo fin de comprobar la presencia de impurezas introducidas mecánicamente.

11. El procedimiento de valoración será de preferencia volumétrico o espectrofotométrico. Se hará, en lo posible, hincapié en valoraciones precisas, aunque no sean muy específicas. La especificidad provendrá de la combinación de otros ensayos indicados en la monografía.

12. En todas las pruebas se emplearán, si es posible, reactivos que ya estén descritos en la *Farmacopea internacional*. Se evitarán materiales tóxicos como sales de mercurio, benceno, reactivos que sean carcinogénicos y otras sustancias perjudiciales.

13. En vista del posible empleo de la *Farmacopea internacional* en zonas tropicales, se reducirá al mínimo el uso de disolventes muy volátiles, como el éter. Esto reviste especial importancia en relación con las fases móviles para cromatografía en capa delgada, ya que la composición de estas fases puede cambiar si se incluyen disolventes volátiles.

14. Siempre que sea posible, se prescribirán métodos ya establecidos en la farmacopea, ya que éstos habrán sido sin duda objeto de extensos exámenes, mientras que las nuevas propuestas requerirán comprobación en otros laboratorios y no siempre se dispondrá de recursos para ello.

COLABORACION EN EL PROGRAMA DE PRUEBAS BASICAS

Introducción

En su 28º informe, el Comité de Expertos de la OMS de Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas acordó que los principales objetivos de las pruebas básicas para productos farmacéuticos, que habían constituido el tema de las deliberaciones preliminares recogidas en los informes 26º y 27º 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.»

Se advirtió que las pruebas básicas no pretenden en ningún caso reemplazar los requisitos formulados en las monografías de las farmacopeas. Estas constituyen una garantía de la calidad, mientras que las pruebas básicas *solamente confirman* la identidad.

Los procedimientos de ensayo para sustancias farmacéuticas elaborados hasta ahora figuran en el documento inédito WHO/PHARM/81.506/Rev.1. Los procedimientos *para confirmar la identidad* consisten en una o más reacciones en tubo de ensayo basadas en el color, el precipitado o la fluorescencia y en datos sobre la apariencia física de la sustancia, sus características de fusión y con frecuencia el punto de fusión de las mezclas eutécticas.

Los procedimientos de ensayo *para detectar una degradación importante* consisten en una o más pruebas sencillas basadas en la apariencia física, la solubilidad o las reacciones en tubo de ensayo. Estas pruebas se han practicado en el curso de ensayos de estabilidad realiza-

dos en condiciones normalizadas al aire a temperaturas de 50° C y 70° C y 100% de humedad, con exclusión de la luz. La finalidad de las pruebas es detectar una degradación del 10% o más.

Además de las reacciones en tubo de ensayo y las determinaciones del punto de fusión, se han elaborado procedimientos basados en la cromatografía en capa delgada que están explicados en el documento inédito de la OMS Pharm.S.636.

A continuación se incluye un protocolo con directrices para la práctica y la verificación de pruebas básicas.

Protocolo para la práctica y verificación de pruebas básicas

1. Práctica de las pruebas

a) Las pruebas para cada producto farmacéutico y las correspondientes formas farmacéuticas deben ser practicadas, en lo posible, por la misma persona. Las pruebas para una sustancia y/o forma farmacéutica determinada se deben encomendar a sólo *una* persona.

Cuando figuren pruebas apropiadas en la *Farmacopea internacional* se preferirán éstas y no se introducirán en ellas modificaciones sin necesidad.

b) Para asegurar una buena distribución del trabajo, cada investigador hará una lista de las sustancias farmacéuticas disponibles localmente.

c) Cuando una prueba propuesta resulte inadecuada en el curso de su validación en otros laboratorios, se remitirá la información al investigador principal a quien incumbirá elaborar una prueba alternativa. Con tal fin, se enviarán a dicho investigador, por conducto de la OMS, si procede, todas las muestras usadas para la validación de las pruebas.

En cada caso se dará preferencia a pruebas basadas en reacciones en tubo de ensayo y características de fusión. Las reacciones en tubo de ensayo pueden incluir reacciones cromáticas, fluorescencia o precipitaciones.

Se recomiendan los métodos siguientes con el fin de introducir cierta homogeneidad entre las reacciones aplicadas en las pruebas básicas:

Elemento o grupo funcional activo	Principio básico de la reacción
cloruro o clorhidrato	<ul style="list-style-type: none"> — precipitación con AgNO_3 — para completar la caracterización del cloruro de plata formado es siempre preferible separar el AgCl antes de comprobar su disolución en amoníaco (en otro caso, puede haber precipitación de otras bases en medio alcalino)
cloro ligado	— ignición con Na_2CO_3 y luego reacción con AgNO_3 después de acidificación
fluoruro y flúor ligado	— inhibición del humedecimiento de la pared interna de un tubo que contiene una mezcla de ácido crómico y ácido sulfúrico
sulfato	— precipitación con BaCl_2
azufre ligado	— fusión con NaOH o Na_2CO_3 , luego reacción con BaCl_2 después de acidificación con HCl
azufre heterocíclico	— calentamiento con Zn y HCl : formación de sulfuro de hidrógeno detectada con papel de acetato de plomo
ión sódico	— precipitación con acetato de magnesio/uraniilo
ión potásico	— precipitación con cobaltonitrito
compuestos saturados	— ausencia de decoloración del bromo (obtenido de $\text{KBr} + \text{KBrO}_3 + \text{HCl}$)
compuestos reductores	<ul style="list-style-type: none"> — formación de un precipitado rojo en una solución caliente con tartrato potásico cúprico — formación de un espejo de plata en solución amoniacal con nitrato argéntico
enlaces múltiples (dobles o triples)	— en medio alcalino, el permanganato adquiere color pardo
glicol	— precipitación de iodato de plata producida por la reacción de periodato de plata
cetona enolizable	— coloración producida con nitroprusiato y NaOH
fenol	<ul style="list-style-type: none"> — coloración producida con la sal diazoica del ácido sulfanílico en medio alcalino — coloración con una sal férrica (también se obtienen diversas coloraciones con el mismo reactivo, por ejemplo para: iones de formato y acetato, ión de benzoato, acetilacetona y cetonas enolizables, fenazona, ácido canfocarboxílico, colchicina, ácido fenilpirúvico, hidroxiacidos y aminoácidos) — coloración producida por la reacción de una amina aromática primaria e hipoclorito
ortodifenol	— coloración del ión de molibdato en medio ácido

Elemento o grupo funcional activo	Principio básico de la reacción
amina alifática y aminoácido	— coloración con hidrato de tricetohidrindeno (ninhidrina) y piridina
aminoácido	— precipitado de color con ión cúprico y NaOH
amina aromática primaria	— coloración con dimetilaminobenzaldeído en medio ácido — unión diazoica por acción del ión de nitrito en medio ácido seguida de 2-naftol en medio alcalino — coloración producida con fenol e hipoclorito
compuestos aromáticos de nitrógeno orgánico	— reacción con cinc en medio ácido e identificación de la amina mediante una de las reacciones antes descritas
sales amónicas o amina alifática	— reacción con NaOH, detectándose los vapores de la base liberada con papel indicador de pH
bases alcaloides o nitrogenadas de alto peso molecular	— precipitado con acetato potásico mercuríco
éster	— reacción con hidroxilamina y luego detección del ácido hidroxámico formado mediante coloración obtenida agregando una sal férrica — olor de acetato de etilo al calentar con ácido sulfúrico y etanol
estructuras complejas polihidroxiladas o poliinsaturadas	— coloración formada con ácido fosfórico — coloración formada con sólo ácido sulfúrico o agregando una mezcla de ácido nitroso y ácido nítrico, molibdato, dicromato o formaldehído
xantina	— desecación por calentamiento de la sustancia con HCl y peróxido de hidrógeno y luego coloración producida por la reacción de amoníaco sobre el residuo
barbiturato	— coloración producida con una sal de cobalto en solución amoniacal

2. Verificación de las pruebas

a) Sustancias farmacéuticas: si se selecciona una prueba de farmacopea no se requiere verificación. En otras circunstancias, basta la verificación en un solo laboratorio.

b) Formas farmacéuticas: es necesaria la verificación, en cada caso, en un mínimo de cuatro laboratorios diferentes seleccionados

sobre una base regional representativa. Las pruebas se practicarán con formas farmacéuticas sólidas de administración oral, de marca registrada o genéricas, que contengan la sustancia problema.

3. Coordinación

La responsabilidad de coordinar y vigilar la marcha del programa incumbirá a la OMS, la cual prestará especial atención a que el trabajo se distribuya en forma idónea entre los diversos colaboradores.

