

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

30° informe

Serie de Informes Técnicos
748



Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1987

ISBN 92 4 320748 2

© Organización Mundial de la Salud 1987

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Los interesados en reproducir o traducir en todo o en parte alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización a la Oficina de Publicaciones, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, de parte de la Secretaría de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales en 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

ISSN 0509-2507

87/7451 - Gráficas Reunidas - 1700

INDICE

	Página
1. <i>La Farmacopea Internacional</i>	7
1.1 Especificaciones para las sustancias farmacéuticas.....	7
1.2 Especificaciones para las formas farmacéuticas.....	8
1.3 Esterilidad y esterilización.....	11
1.4 Partículas sólidas en los preparados parenterales.....	11
1.5 Sales de rehidratación oral.....	12
1.6 Material de acondicionamiento.....	12
2. Prácticas adecuadas de laboratorio en los laboratorios oficiales de control de la calidad de los medicamentos.....	13
3. Sustancias químicas de referencia internacionales.....	14
3.1 Establecimiento de sustancias de referencia.....	15
3.2 Sustancias de referencia nacionales y regionales.....	15
3.3 Consideraciones con respecto al futuro.....	16
4. Espectros infrarrojos de referencia internacionales.....	17
5. Programas de capacitación en análisis de medicamentos.....	17
6. Pruebas básicas.....	19
7. Productos falsificados.....	19
Nota de agradecimiento.....	19
Anexo 1. Prácticas adecuadas de laboratorio en los laboratorios oficiales de control de la calidad de los medicamentos.....	21
Anexo 2. Lista de sustancias químicas de referencia internacionales disponibles.....	39
Anexo 3. Programa de capacitación en análisis de medicamentos.....	43

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

Ginebra, 2-6 de diciembre de 1985

Miembros

- Dr. T.D. Arias, Director, Centro Colaborador de la OMS para Inspección de la Calidad de los Medicamentos, Instituto de Análisis, Universidad de Panamá, República de Panamá
- Profesor Y.M. Dessouky, Profesor de Química Farmacéutica, Universidad de El Cairo, Asesor Científico, Organización Nacional de Inspección e Investigación de Medicamentos (NODCAR), El Cairo, Egipto (*Vicepresidente*)
- Dr. P.O. Emafo, Director, Servicios Farmacéuticos, Ministerio Federal de Salud, Lagos, Nigeria
- Dr. L.T. Grady, Director, División de Normas para Medicamentos, Farmacopea de los Estados Unidos de América, Rockville, MD., Estados Unidos de América (*Relator*)
- Dr. C.A. Johnson, Secretario y Director Científico, Comisión de la Farmacopea Británica, Londres, Inglaterra (*Presidente*)
- Sra. P. Kashemsant, Secretaria Permanente Adjunta, Ministerio de Salud Pública, Bangkok, Tailandia
- Profesor V.K. Lepakhin, Presidente, Comité Farmacológico, Ministerio de Salud, Moscú, URSS
- Dr. M. Pesez, Miembro, Comisión de la Farmacopea Francesa, Comisión de la Farmacopea Europea, Villemomble, Francia
- Profesor Tu Guoshi, Asesor Científico, Departamento de Química Farmacéutica, Instituto Nacional de Inspección de Productos Farmacéuticos y Biológicos, Ministerio de Salud, Beijing, China

Representantes de otras organizaciones

Consejo de Europa

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

Federación Internacional de la Industria del Medicamento

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

Federación Internacional Farmacéutica (FIF)

- Dr. C.A. Johnson (véase bajo *Miembros*)

Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial (ONUDI)

- Sra. M. Quintero de Herglotz, Desarrollo Industrial, ONUDI, Viena, Austria

Secretaría

- Dr. J.F. Dunne, Jefe, Preparaciones Farmacéuticas, OMS, Ginebra, Suiza
- Dr. A. Mechkovski, Oficial Principal, Preparaciones Farmacéuticas, OMS, Ginebra, Suiza (*Cosecretario*)

Sr. B. Öhrner, Director, Centro Colaborador de la OMS para Sustancias Químicas de Referencia, Estocolmo, Suecia (*Asesor temporero*)
Dr. S.K. Roy, Director, Laboratorio Central de Medicamentos, Gobierno de la India, Ministerio de Salud, Familia y Bienestar, Calcuta, India
Srta. M. Schmid, Auxiliar Técnica, Preparaciones Farmacéuticas, OMS, Ginebra, Suiza
Dr. M.J. Vernengo, Director de Proyectos, OPS/OMS, Proyecto de Calidad de Medicamentos, Instituto Nacional de Control de Calidad y Salud, Rio de Janeiro, Brasil (*Asesor temporero*)
Srta. A. Wehrli, Oficial Farmacéutica Principal, Preparaciones Farmacéuticas, OMS, Ginebra, Suiza (*Cosecretaria*)
Profesor W. Wieniawski, Director Adjunto, Instituto de Investigación e Inspección Farmacológicas, Varsovia, Polonia (*Asesor temporero*)



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

30° informe

El Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas se reunió en Ginebra del 2 al 6 de diciembre de 1985. En nombre del Director General, abrió la reunión el Dr. J.F. Dunne, Jefe de la División de Preparaciones Farmacéuticas, quien examinó el considerable apoyo ofrecido por el Comité en sus informes anteriores a los países que tratan de establecer sistemas básicos de inspección de calidad para productos farmacéuticos importados y producidos en el país. En la labor de preparación de la *Farmacopea Internacional* y de promoción del Sistema OMS de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos Objeto de Comercio Internacional, una de las preocupaciones constantes del Comité fue alentar la utilización racional de los medicamentos, tal como se ha instado en la resolución WHA37.33 de la 37ª Asamblea Mundial de la Salud y en la Conferencia de Expertos sobre Uso Racional de los Medicamentos, celebrada en Nairobi del 25 al 29 de noviembre de 1985.

1. LA FARMACOPEA INTERNACIONAL

1.1 Especificaciones para las sustancias farmacéuticas

El Comité observó que con la publicación del volumen 3 de la tercera edición de la *Farmacopea Internacional* en 1987 se habrán proporcionado monografías de casi todas las sustancias farmacéuticas incluidas en la lista modelo de la OMS de medicamentos esenciales. Las únicas excepciones son las sustancias agregadas a dicha lista cuando ésta se revisó por última vez en diciembre de 1984. Las monografías correspondientes a esas sustancias se publicarán como adenda una vez que se hayan concluido las consultas necesarias con las autoridades nacionales reguladoras de los medicamentos y los fabricantes de productos farmacéuticos y que se hayan adoptado oficialmente por el Cuadro de Expertos de la OMS sobre la Farmacopea Internacional y las Preparaciones Farmacéuticas.

Se proseguirán los esfuerzos tendientes a reemplazar las pocas referencias restantes de procedimientos analíticos en los que se emplean técnicas que exceden la capacidad del laboratorio modelo de inspección de calidad descrito en informes anteriores del Comité por pruebas en las que se aplican los métodos clásicos de análisis. Al procederse de esta manera se hará todo lo posible para evitar cualquier relajación de las normas de calidad.

1.2 Especificaciones para las formas farmacéuticas

Si la Farmacopea internacional ha de responder plenamente a las necesidades nacionales, deberá contener monografías acerca de las formas farmacéuticas finales. En el volumen 4 de la tercera edición de la *Farmacopea Internacional* se incluirán descripciones generales de formas farmacéuticas de conformidad con los principios básicos adoptados en el 27º informe del Comité, así como definiciones, requisitos físicos y pruebas de rendimiento de las tabletas, cápsulas y preparaciones parenterales. A este respecto el Comité formula las siguientes recomendaciones:

1.2.1 Uniformidad de masa y contenido

Las formas farmacéuticas sólidas, incluidas las tabletas, cápsulas y preparaciones que deben reconstituirse antes de la administración parenteral, deberán ajustarse en masa y contenido a los requisitos prescritos en las monografías si se quiere asegurar la reproductibilidad de la respuesta clínica. Las unidades de formas farmacéuticas se pueden pesar con facilidad en el más sencillo de los laboratorios, pero la determinación cuantitativa de su contenido químico es de gran complejidad analítica. El Comité recomienda, por consiguiente, que la realización de ese análisis se considere sólo cuando la sustancia activa del medicamento represente el 5 % o menos de la masa de la forma farmacéutica (es decir, únicamente cuando la forma de dosificación contenga una cantidad relativamente pequeña de un medicamento sumamente potente). Este consejo invalida las recomendaciones formuladas en un informe anterior.¹

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

1.2.2 Pruebas de desintegración de tabletas y cápsulas

Es necesario que la forma farmacéutica se desintegre después de ser ingerida para que se efectúe la liberación y disolución, así como la absorción consiguiente de sus constituyentes activos. Errores básicos de formulación o fabricación como la falta de desintegradores, el exceso de lubricantes o la sobrecomposición pueden malograr el proceso y comprometer la biodisponibilidad. El almacenamiento inadecuado o prolongado puede tener el mismo efecto a causa, por ejemplo, del envejecimiento del revestimiento o del endurecimiento de las tabletas. La preparación de tabletas o cápsulas capaces de desintegrarse en la debida forma *in vivo* puede a veces poner a prueba el ingenio de un fabricante que se enfrenta con la necesidad de crear un producto que sea además estable, distintivo y aceptable para el paciente.

En el caso de formas farmacéuticas sólidas que contienen ingredientes activos fácilmente solubles en el contenido intestinal, la demostración del proceso de desintegración en condiciones normalizadas *in vitro* proporciona un indicador valioso de la facilidad de absorción *in vivo*. También ofrece un parámetro útil y conveniente para evaluar la uniformidad del desempeño en diferentes lotes del mismo producto.

Las pruebas de desintegración se llevan a cabo en forma sencilla y rápida. El aparato que se necesita es de poco costo y no hace falta equipo analítico auxiliar, ya que el punto final se determina por inspección visual solamente. El Comité recomienda, por lo tanto, dejar siempre establecidas en la *Farmacopea internacional* las pruebas de desintegración de tabletas y cápsulas a menos que en la monografía se indique una prueba de disolución. Ahora bien, dado que los resultados pueden verse modificados por ligeras variaciones del método utilizado, el Comité recomienda que la prueba que se incluya en la *Farmacopea Internacional* se modifique en un aspecto importante con respecto a las que se describen en la actualidad en otras partes.

Tal como se realiza ahora la prueba en general, la forma farmacéutica se agita en un medio líquido. El producto está contenido en un tubo provisto de una malla metálica abierta en su extremo inferior y se mantiene yuxtapuesto a la malla mediante un disco de plástico perforado suelto colocado por encima de ésta. Los productos de desintegración se fuerzan a través de la malla a una cámara exterior del aparato y el proceso se completa cuando no queda residuo adherido a la malla. Sin embargo, las sustancias viscosas, incluidas las go-

mas naturales y la gelatina, pueden dar lugar a resultados negativos falsos. El disco de plástico tiene por objeto posibilitar la determinación más precisa del punto final. Desgraciadamente, al incrementar la turbulencia en el medio líquido y debido a su acción percuciente también se acelera el proceso de desintegración, a tal punto que ahora se reconoce que los productos con biodisponibilidad reducida todavía pueden satisfacer los requisitos de la prueba.

El Comité recomienda, por lo tanto, que, a los efectos prescritos en la *Farmacopea Internacional*, no se utilicen los discos en las pruebas de desintegración de tabletas y cápsulas.

1.2.3 Pruebas de disolución de tabletas y cápsulas

Las pruebas de disolución se introdujeron con objeto de proporcionar información más precisa que la obtenida mediante las pruebas de desintegración sobre la biodisponibilidad de los productos farmacéuticos.

Varios organismos nacionales reguladores de medicamentos de países sumamente desarrollados exigen ahora no sólo la prueba de disolución, sino también muestras directas de bioequivalencia como condición previa para conceder la licencia a nuevas formulaciones de productos establecidos. Es considerable el costo de los estudios en los que participan los individuos que se necesitan para obtener datos sobre biodisponibilidad y bioequivalencia. La adopción general de esa política tendría, por consiguiente, profundas consecuencias para la comercialización de productos genéricos. También influiría en la compra de medicamentos por licitación competitiva abierta y, en consecuencia, en las políticas actuales de compras de muchos países en desarrollo. Por esta razón el Comité considera importante que la OMS obtenga información acerca de la medida en que estos productos se rechazan por considerárselos de disolución o biodisponibilidad inadecuada y, de ser posible, acerca de los tipos de productos implicados.

Basándose en el considerable caudal de información disponible actualmente el Comité considera que en muchos casos se ha establecido una correlación entre las características de disolución *in vitro* de formas de dosificación oral sólida de productos farmacéuticos y su biodisponibilidad tal como se ha determinado en seres humanos. No obstante, también reconoce, que, aunque las farmacopeas de la

mayoría de las naciones técnicas avanzadas muestran una tendencia manifiesta hacia las pruebas de disolución, su adopción general no sería practicable en muchos países en desarrollo. El costo del equipo es menor que el de muchos instrumentos analíticos importantes, pero la aplicación generalizada de las pruebas demandaría demasiado tiempo a los analistas capacitados.

El Comité propone además que, cuando se consideren necesarias esas pruebas, sus límites se basen no sólo en las normas existentes de las farmacopeas nacionales, sino también —cuando sea posible— en el examen prospectivo de formulaciones representativas de productos disponibles en la actualidad en numerosos países. Se sugirió a este propósito que se llevara a cabo un estudio en colaboración con la participación de los laboratorios nacionales de control de calidad de cada una de las regiones de la OMS.

1.3 Esterilidad y esterilización

El Comité desea dejar establecido que, al formularse una definición de esterilidad para la *Farmacopea Internacional*, no habrá que basarla en normas estadísticas, sino destacar los métodos por los cuales se logra la esterilidad y cómo son validados éstos. Es motivo especial de preocupación el hecho de que una declaración formulada en un informe anterior del Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos, aplicables sólo a un aspecto particular de la producción de sustancias biológicas (procedimientos de validación de llenado aséptico) y en la que se establece una tasa límite de contaminación de menos del 0,3 %, se haya interpretado erróneamente como criterio general para la esterilidad.

1.4 Partículas sólidas en los preparados parenterales

La inspección visual de preparados parenterales para investigar la presencia de partículas sólidas se puede llevar a cabo prácticamente en cualquier parte y por personas con un mínimo de adiestramiento. Se trata de un elemento importante tanto en el control de calidad practicado por los fabricantes, en el cual el objetivo debe ser la inspección de cada unidad, como en el examen regulador de los productos acabados. El Comité considera, por lo tanto, que este proce-

dimiento debe incluirse como requisito para las preparaciones parenterales en la *Farmacopea Internacional*.

Las partículas sólidas demasiado finas para detectarse visualmente pueden todavía ser lo bastante grandes como para ocluir las vías capilares. Se han creado dos métodos de detección y estimación de la cantidad de partículas sólidas en preparados inyectables. Uno, basado en la filtración y la microscopía, exige un nivel excepcionalmente elevado de idoneidad técnica y un ambiente de trabajo de partículas controladas. El otro, basado en la medición electrónica de la luz dispersa, demanda disponer de equipo costoso. El Comité considera que ninguno de los dos métodos es factible en la actualidad en muchos laboratorios nacionales pequeños, y que por lo tanto no se pueden recomendar por el momento para su inclusión en la *Farmacopea Internacional*. Se aconseja, sin embargo, a los organismos importadores y a las autoridades reguladoras que soliciten productos de partículas controladas.

1.5 Sales de rehidratación oral

Teniendo en cuenta la importancia primordial que tienen las sales de rehidratación oral en los países en desarrollo y el gran número de fabricantes dedicados a su producción, el Comité considera que debe concederse prioridad a la redacción de una monografía adecuada para su inclusión en la *Farmacopea Internacional*. A la luz de consideraciones tanto clínicas como farmacéuticas es menester establecer, en particular, límites válidos de aceptación para los distintos ingredientes.

1.6 Material de acondicionamiento

Es necesario proteger los productos medicamentosos contra la contaminación y la degradación debidas a factores externos. Es preciso, por consiguiente, envasarlos en recipientes que se ajusten a normas prescritas, en particular en lo que respecta a la exclusión de humedad y luz y la prevención de la lixiviación de sustancias extractables en el contenido y de la interacción química con el contenido. El Comité reconoce el valioso aporte de varios laboratorios industriales que han contribuido a desarrollar procedimientos apropiados para las pruebas. Por otra parte, los límites de aceptabilidad en esos

varios aspectos dependen, por lo menos en parte, de variables climáticas. Las recomendaciones formuladas en la *Farmacopea Internacional* sólo pueden ser de índole consultiva; las normas cuantitativas precisas tendrán que determinarse localmente.

En este sentido, el Comité desea señalar a la atención de las autorizadas pautas, generalmente aplicables, sobre procesos y material de acondicionamiento destinadas a complementar las normas básicas de buenas prácticas de manufactura, dadas a conocer en fecha reciente en el Convenio de Reconocimiento Mutuo de Inspecciones con Respecto a la Fabricación de Productos Farmacéuticos.

2. PRACTICAS ADECUADAS DE LABORATORIO EN LOS LABORATORIOS OFICIALES DE CONTROL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

En el anexo 1 de su 29º informe el Comité presentó recomendaciones acerca de la dotación de personal y organización de dos laboratorios modelo nacionales para la vigilancia y fiscalización de la calidad de los medicamentos, teniendo particularmente en cuenta las necesidades de los países en desarrollo donde todavía no existen tales instalaciones. Las pruebas y valoraciones realizadas en estos laboratorios para determinar si un producto farmacéutico se ajusta a las especificaciones de calidad declaradas deben atenerse a normas estrictas, ya que los resultados proporcionan una base para las decisiones administrativas relativas al producto y, en caso necesario, para las acciones judiciales.

La exactitud requerida se puede lograr sólo si la dirección es eficaz y si se instituyen y mantienen procedimientos operacionales meticulosos. En el anexo 1, «Prácticas adecuadas de laboratorio en los laboratorios oficiales de control de la calidad de los medicamentos», se exponen los principios generales que han de servir de guía. El alcance de esos principios se extiende desde las cuestiones de estructura organizativa y dotación de personal hasta el asesoramiento sobre tareas ordinarias y dirección, exigencias en materia de documentación y evaluación de los resultados de las pruebas. Las secciones relacionadas con el trabajo analítico se ocupan primordialmente de los resultados de los análisis químicos y fisicoquímicos y no de los métodos de ensayo microbiológicos, farmacológicos o de otra índole especializada. No son completamente aplicables en los laboratorios

de inspección de la calidad de los establecimientos de fabricación, donde los procedimientos de las pruebas y las exigencias en materia de documentación pueden ser diferentes.

Los principios generales pretenden ser más bien ilustrativos que prescriptivos y será menester adaptarlos a las diferentes condiciones locales y particularmente al tamaño del laboratorio. Es aceptable la adopción de métodos administrativos distintos siempre que se garantice la fiabilidad de la operación. En los laboratorios pequeños muchas de las responsabilidades definidas recaerán en un analista calificado, pero los principios de dirección y procedimiento seguirán siendo los mismos.

Todo juicio relativo a la calidad de un producto depende del muestreo adecuado, así como de los procedimientos correctos para efectuar las pruebas. Es responsabilidad del fabricante, al establecer protocolos para el muestreo y las pruebas, demostrar con un grado razonable de certidumbre que cualquier muestra tomada al azar de un lote determinado ha de satisfacer los requisitos de la farmacopea. Las normas de la *Farmacopea Internacional* están destinadas a aplicarse a toda muestra disponible en cualquier momento mientras se halle en circulación. Se considera que un artículo es de calidad farmacopeica si cualquier muestra del tamaño estipulado en la monografía satisface los requisitos en todo momento durante su almacenamiento, distribución o uso. El cumplimiento de las estipulaciones de la monografía exige el cumplimiento de todas las pruebas.

Se sugiere que la OMS considere con más amplitud la preparación de pautas acerca de los principios y la base estadística de los procedimientos de muestreo que se requieren durante la fabricación de medicamentos, prestándose atención particular a las necesidades de los pequeños fabricantes locales.

3. SUSTANCIAS QUÍMICAS DE REFERENCIA INTERNACIONALES

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

¹ Centro Colaborador de la OMS para Sustancias Químicas de Referencia. *Report on the Work in 1983* (documento inédito WHO/PHARM/84.513); *Report on the work in 1984* (documento inédito WHO/PHARM/85.517).

3.1 Establecimiento de sustancias de referencia

Desde la última reunión del Comité de Expertos en diciembre de 1983 se han establecido 12 nuevas sustancias químicas de referencia internacionales, y el agotamiento de las existencias ha hecho necesario introducir lotes de reemplazo de 5 sustancias ya establecidas. La colección total comprende ahora 124 sustancias químicas internacionales de referencia y 13 sustancias de referencia de punto de fusión (anexo 2).

A fin de validar todas las especificaciones que figuran en los volúmenes 2 y 3 de la tercera edición de la *Farmacopea Internacional* se necesitarán otras 54 sustancias de referencia nuevas. Está por terminarse el examen analítico de 9 de esas sustancias. Ahora bien, habida cuenta de la limitación de los recursos y de la necesidad de introducir lotes de reemplazo de las existencias que ahora están en gran parte agotadas, no es probable que el trabajo relacionado con las sustancias restantes se termine en menos de 3 años.

Se ha convenido, por lo tanto, en que el Centro Colaborador establezca lotes de reemplazo de las sustancias químicas de referencia internacionales existentes sólo si esa sustancia se va a incluir en la tercera edición de la *Farmacopea Internacional*.

El Comité conviene, además, en que si se quiere asegurar el suministro ininterrumpido de sustancias químicas de referencia internacionales debe evitarse el agotamiento innecesariamente rápido de las existencias. Muchos laboratorios necesitan más asesoramiento acerca de la utilización correcta y eficiente de las diversas clases de materiales de referencia y se precisan normas detalladas acerca del establecimiento de materiales de referencia secundarios, teniendo en cuenta la experiencia obtenida en varios programas nacionales y regionales vigentes.

3.2 Sustancias de referencia nacionales y regionales

El Centro Colaborador ha seguido prestando asesoramiento a varios organismos que están estableciendo sustancias nacionales o regionales de referencia para utilizarlas como normas de trabajo. Si bien el Comité reconoce la necesidad de establecer tales colecciones, advierte que las sustancias de referencia en cuestión deben calibrarse cuidadosamente, comparándolas con las sustancias químicas de referencia internacionales u otros materiales de referencia prima-

rios si se quieren mantener normas de calidad internacionalmente eficaces en el campo de las sustancias farmacéuticas.

3.3 Consideraciones con respecto al futuro

El Comité expresa su reconocimiento al Centro Colaborador y a su personal por el trabajo realizado y suscribe plenamente los enfoques que se están adoptando en la actualidad. También solicita que se transmita su agradecimiento a la Corporación Nacional de Farmacias Suecas por su considerable aporte en el curso de muchos años, tanto en recursos como en financiación, para facilitar el sostenimiento del programa de sustancias químicas de referencia de la OMS.

El Comité reconoce que deben explotarse todas las posibilidades de reducir el déficit presupuestario inaceptablemente elevado del Centro Colaborador, y exhorta a la OMS a que examine todos los medios posibles de obtener apoyo. Si bien una posibilidad obvia es imponer un cargo sobre los materiales suministrados a los laboratorios gubernamentales de inspección de medicamentos, es de importancia vital asegurar que los laboratorios de países en desarrollo carentes de moneda convertible no queden privados de materiales de referencia esenciales. Si eso llegara a ocurrir, los planes actuales para desarrollar sistemas de garantía de la calidad en países que ya son muy vulnerables a productos de calidad inferior o espurios se pondrían gravemente en peligro.

Cuando las sustancias de referencia se emplean sólo para verificar la identidad, no cabe duda de que podría lograrse una reducción significativa en los gastos y la mano de obra si se las reemplazara por espectros infrarrojos de referencia. El gran volumen de trabajo actualmente a cargo del Centro Colaborador se podría reducir aún más si otros laboratorios nacionales, ahora experimentados en el establecimiento de sustancias de referencia regionales o nacionales, pudieran contribuir al establecimiento de sustancias químicas de referencia internacionales.

La Organización Mundial de la Salud ya proporciona valiosa asistencia a las autoridades nacionales al informarles acerca de fuentes industriales apropiadas de materiales a granel adecuados para establecerse como sustancias de referencia regionales y al coordinar suministros cuando surgen necesidades conjuntas y existe la posibilidad de compartir el trabajo de validación entre dos o más países.

4. ESPECTROS INFRARROJOS DE REFERENCIA INTERNACIONALES

En el 27º informe del Comité se explica en forma detallada la necesidad de desarrollar patrones de referencia para espectros infrarrojos que reemplacen las sustancias químicas de referencia internacionales utilizadas sólo para verificar la identidad de las sustancias farmacéuticas. Ya está en funcionamiento un proyecto piloto destinado a desarrollar métodos para producir y validar esos espectros.

Los espectros están registrados por el Instituto Farmacéutico, Instituto Federal de Tecnología, de Zurich (Suiza) en un espectrofotómetro infrarrojo de resolución intermedia vinculado a un sistema computadorizado de almacenamiento y recuperación de datos. Todos los espectros se pueden recuperar del sistema en su forma original, junto con la hoja impresa en la que se indican el número de onda y la intensidad de cada cresta y también el método de tratamiento previo de la muestra de la cual se obtuvo. Todos los espectros se obtienen de materiales autenticados por la OMS y estarán sujetos a un procedimiento de validación en el que colaborarán varios laboratorios nacionales de inspección de la calidad de los medicamentos de países tanto desarrollados como en desarrollo. Los resultados se examinarán al final de 1986 con objeto de determinar la posibilidad del pleno funcionamiento del proyecto.

Si el sistema llega a ser operativo, los espectros validados se enviarán a los laboratorios nacionales de inspección de la calidad de los medicamentos que lo soliciten desde el Centro Colaborador de la OMS para Sustancias Químicas de Referencia, de Estocolmo (Suecia) y se elaborarán métodos para utilizarlos en los análisis ordinarios.

5. PROGRAMAS DE CAPACITACION EN ANALISIS DE MEDICAMENTOS

En el 29º informe del Comité se presentan normas generales para la capacitación de grupos recién egresados de ciencias y farmacia en inspección de la calidad de los medicamentos. En el anexo 3 del presente informe se traza un programa modelo detallado para esos cursos que podrían organizarse en muchos laboratorios nacionales de inspección de la calidad. Ese programa abarca tanto los aspectos prácticos como teóricos del análisis de medicamentos para fines reguladores.

El objetivo principal es enseñar a los estudiantes cómo trabajar de manera eficiente y cómo determinar las prioridades respecto de los análisis a fin de que los limitados recursos disponibles se utilicen con el mayor provecho. Es obvio que esa necesidad es más urgente cuando las instalaciones están limitadas al máximo.

El programa de estudio proporciona una introducción general a los objetivos y principios de la inspección de medicamentos y gestión de laboratorios, seguida de cursos paralelos en técnicas de análisis químicos, microbiológicos y biológicos. Se propone un curso de 6 meses para los análisis químicos y microbiológicos, y otro de 3-4 meses para las técnicas biológicas (farmacológicas).

La secuencia en que se enuncian los temas es la misma secuencia en que se utilizan las distintas técnicas analíticas para la inspección de categorías específicas de materias primas farmacéuticas y formas de dosificación, y difiere en ese sentido de la prestación usual de los métodos analíticos.

Es obvio que los asistentes al curso que trabajen en un laboratorio básico como el que se describe en el anexo 1 del 29º informe del Comité no necesitarán poseer experiencia práctica en todos los métodos de análisis cubiertos por el programa de estudios. Si se desea sacar el mayor provecho de la capacitación es importante, por consiguiente, que el organizador del curso se informe por adelantado de las instalaciones que tienen a su disposición los participantes en sus propios países.

El Comité recomendó además que se formulara un programa de estudio más sencillo para la capacitación de técnicos de laboratorio y que se organizaran cursos para administradores de laboratorios.

El Comité señaló con agradecimiento que con la ayuda de fondos procedentes tanto de fuentes gubernamentales como de organizaciones no gubernamentales, incluidas la Asociación Farmacéutica de la Commonwealth, la Federación Internacional de la Industria del Medicamento y la Federación Mundial de Fabricantes de Medicamentos Registrados, más de 100 analistas de países en desarrollo ya habían recibido capacitación individual o en grupo o en inspección de la calidad de los medicamentos en los últimos años. En la actualidad también están organizándose cursos en inspección de medicamentos, fiscalización de la calidad durante su elaboración y aplicación de prácticas adecuadas en la fabricación de medicamentos.

6. PRUEBAS BASICAS

El Comité desea expresar su reconocimiento a los numerosos laboratorios y personas que han contribuido al desarrollo y verificación de pruebas básicas (o simplificadas) para confirmar la identidad de más de 300 sustancias químicas, incluidas prácticamente todas las que figuran en la lista modelo de la OMS de medicamentos esenciales. Esas pruebas constituyen la base de un compendio publicado por la OMS en 1986.¹ El Comité se percata de la necesidad de disponer de un compendio similar de pruebas para formas farmacéuticas y suscribe la labor ya realizada por la OMS en este sentido.

7. PRODUCTOS FALSIFICADOS

El Comité tomó nota de la preocupación expresada durante la Conferencia de Expertos sobre Uso Racional de los Medicamentos, celebrada en Nairobi del 25 al 29 de noviembre de 1985, con respecto a la extensión de la circulación de productos farmacéuticos falsificados, en particular en algunos países en desarrollo. Esa preocupación fue confirmada por un miembro del Comité que en fecha reciente había obtenido pruebas directas de prácticas de falsificación y contrabando en las que se alegaba engañosamente que ciertos artículos carentes de ingredientes farmacológicamente activos eran medicamentos que salvaban la vida.

El Comité desea subrayar que cualquier sospecha de esa índole se puede confirmar con facilidad recurriendo a las pruebas básicas para verificar la identidad de las sustancias farmacéuticas y que esta precaución, junto con la difusión de información internacionalmente mejor organizada sobre la extensión de esas prácticas, contribuiría mucho a reducir su frecuencia.

NOTA DE AGRADECIMIENTO

El Comité agradece a las siguientes personas la valiosa asistencia prestada: Sra. M. Abrahamsson, Centro Colaborador de la OMS para Sustancias Químicas de Referencia, Estocolmo, Suecia; Profesor H.Y. Aboul-Enein, Laboratorio de Desarrollo de Medicamentos, Hospital Especialista y Centro de Investigación King Faisal, Ri-

¹ *Basic tests for pharmaceutical substances*, Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1986, 205 págs.

yadh, Arabia Saudita; Dr. C.R. Banfield, Laboratorio del Gobierno, St. Michael, Barbados, Indias Occidentales; Dr. I. Bayer, Centro Colaborador de la OMS para Información y Seguridad de la Calidad de los Medicamentos, Budapest, Hungría; Sr. J.Y. Binka, Junta de Medicamentos, Departamento Médico y de Salud, Banjul, Gambia; Dr. H.R. Bolliger, Departamento Técnico, F. Hoffmann-La Roche and Co., Basilea, Suiza; Sr. Chi Oi Men, Laboratorio Nacional de Inspección Farmacéutica, Ministerio de Salud, Petaling Jaya, Malasia; Dr. D. Cook, Laboratorios de Investigación de Medicamentos, División de Protección de la Salud, Ottawa, Canadá; Dr. L.F. Dodson, Laboratorio Nacional de Patrones Biológicos, Canberra, Australia; Dr. P. Fischer, Departamento Técnico, F. Hoffman-La Roche and Co., Basilea, Suiza; Dr. K. Florey, Instituto Squibb de Investigaciones Médicas, New Brunswick, NJ, Estados Unidos de América; Dr. A. Häussler, Hoechst Ltd., Francfort, República Federal de Alemania; Dr. R. Henzi, División Farmacéutica, Sandoz Ltd., Basilea, Suiza; Sr. H. Hewitt, Cheltenham, Inglaterra; Profesor P. Ionesco-Stoian, Academia de Ciencias Médicas, Bucarest, Rumania; Srta. S. Johansson, Centro Colaborador de la OMS para Sustancias Químicas de Referencia, Estocolmo, Suecia; Dr. R.A. Khan, Londres, Inglaterra; Sr. T. King, Laboratorio del Gobierno, St. Michael, Barbados, Indias Occidentales; Profesor L. Krówczyński, Academia Médica Nicolaus Copernicus, Cracovia, Polonia; Dr. C.S. Kumkumian, Oficina de Medicamentos, Administración de Alimentos y Medicamentos, Rockville, MD, Estados Unidos de América; Dr. T.P. Layloff, Centro Nacional de Análisis de Medicamentos, San Luis, MO, Estados Unidos de América; Dr. Ng Tju Lik, Preparaciones Farmacéuticas, Departamento de Servicios Científicos, Singapur; Profesor A.A. Olaniyi, Departamento de Química Farmacéutica, Universidad de Ibadan, Nigeria; Dr. V. Parrák, Instituto Estatal para la Inspección de Medicamentos, Bratislava, Checoslovaquia; Profesor J. Richter, Instituto de Medicamentos 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, Bandung, Indonesia; Profesor S. Sokolov, Departamento de Nuevos Medicamentos y Equipo Médico, Ministerio de Salud, Moscú, URSS; Dr. A.I. Tentsova, Facultad de Farmacia, Primera Escuela Médica de Moscú, Moscú, URSS.

Anexo 1

PRACTICAS ADECUADAS DE LABORATORIO EN LOS LABORATORIOS OFICIALES DE CONTROL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

	Página
1. Consideraciones generales.....	21
2. Cuestiones de gestión y operativas.....	22
2.1 Estructura orgánica.....	22
2.2 Dotación de personal.....	24
2.3 Entrada de muestras.....	25
2.4 Hoja de trabajo analítico.....	26
2.5 Realización de pruebas.....	28
2.6 Evaluación de los resultados de las pruebas.....	30
2.7 Muestras de retención.....	30
2.8 Repertorio de especificaciones.....	31
2.9 Reactivos.....	32
2.10 Materiales de referencia.....	34
2.11 Instrumentos y su calibración.....	35
2.12 Seguridad en los laboratorios de control de la calidad de los medicamentos.....	36
Bibliografía.....	38

1. CONSIDERACIONES GENERALES

Un laboratorio oficial de control de la calidad de los medicamentos es un laboratorio mantenido por la autoridad reguladora en materia de medicamentos para llevar a cabo las pruebas y valoraciones requeridas para establecer que un medicamento se ajusta a las especificaciones de calidad declaradas. Algunos países mantienen establecimientos más grandes descritos como «centros de control de la calidad de los medicamentos» o «institutos de control de la calidad de los medicamentos».

En el 27º informe del Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas (1) se describe el aporte de un laboratorio de control de la calidad de los medicamentos a un sistema nacional de control de la calidad de los medicamentos. En la mayoría de los países el laboratorio se encarga sólo de los servicios analíticos y no de la inspección farmacéutica. En estas pautas se consideran, sin embargo, algunos aspectos de la inspección.

Un laboratorio de control puede proporcionar apoyo efectivo a un organismo regulador de medicamentos y sus servicios de inspección sólo si se confía en que los resultados analíticos que suministra describen de manera precisa las propiedades de las muestras que evalúa, permiten extraer las conclusiones correctas en cuanto a la calidad de cada medicamento y sirven como base adecuada para cualquier medida administrativa o judicial subsiguiente.

La evaluación correcta de la calidad de una muestra de medicamento depende de:

- la presentación al laboratorio de una muestra representativa junto con la indicación precisa de por qué se solicita la prueba;
- un análisis planificado de manera correcta y ejecutado metódicamente; y
- una evaluación competente de los resultados a fin de determinar si la muestra se ajusta a la especificación.

Para que cada operación sea lo más sencilla y segura posible se requiere documentación precisa y trabajo eficiente.

En estas pautas se ofrecen instrucciones acerca del análisis tanto de las formas farmacéuticas como de las materias primas farmacéuticas, y se consideran especialmente los países en desarrollo que desean establecer o han establecido recientemente laboratorios oficiales de control de los medicamentos.

Muchas de las recomendaciones también se aplican a las pruebas a que se someten los medicamentos en las fábricas de productos farmacéuticos, pero en ese caso se trata de repetir las pruebas de un número limitado de productos farmacéuticos, en tanto que los laboratorios oficiales de control tienen que ocuparse teóricamente de todos los medicamentos que circulan en el mercado y tienen que utilizar por lo tanto una variedad más amplia de métodos.

2. CUESTIONES DE GESTION Y OPERATIVAS

2.1 Estructura orgánica

El análisis completo de la muestra de un medicamento implica una variedad de pruebas diversas. En un laboratorio pequeño, donde se realizan relativamente pocos análisis, puede que un solo analista tenga que encargarse de todas las pruebas químicas y fisicoquí-

micas y de evaluar los resultados. En los laboratorios grandes, por otra parte, la muestra puede repartirse entre varias subdivisiones especializadas, cada una de las cuales lleva a cabo la parte del análisis que requiere las aptitudes y tecnología particulares que posee. En cada caso, sin embargo, una «división principal» o punto focal debe asumir la responsabilidad de distribuir y someter a prueba la muestra y de cotejar e interpretar los resultados.

La organización del laboratorio en subdivisiones puede basarse en las técnicas principales utilizadas (por ejemplo, división química, división instrumental, división microbiológica y división para la inocuidad de las pruebas biológicas) o bien en el tipo de producto sometido a prueba (por ejemplo, división de antibióticos, división de medicamentos crudos y división de productos radiofarmacéuticos). Cualquiera que sea el plan que se elija, deberá cuidarse de asegurar que el trabajo se distribuya de manera equitativa entre las divisiones y de que haya una asignación precisa de responsabilidades, sobre todo en la designación de las divisiones principales para tipos determinados de medicamentos. Las divisiones que se especializan en técnicas de valoración sencilla, como pruebas de esterilidad, de pirógenos, o en mediciones físicas especiales, deberán considerarse como divisiones colaboradoras que realizan pruebas específicas a solicitud de la división principal.

Nunca debe permitirse que la división de un laboratorio en subdivisiones inhiba la comunicación entre las personas que investigan la misma muestra. La intercomunicación ayuda a la división principal a reconstruir toda la información que servirá para juzgar en última instancia la calidad de la muestra.

Los laboratorios grandes necesitan varias secciones de apoyo y coordinación, incluidos un registro central y un repertorio de especificaciones. El tamaño de esas secciones dependerá del número de muestras recibidas y de los diferentes medicamentos sometidos a prueba. El jefe del registro central deberá ser una persona con amplia experiencia en análisis y se encargará de recibir todas las muestras que lleguen y los documentos que las acompañen, supervisar su entrega a las divisiones principales y comprobar en todo momento la marcha de los análisis y el envío de los informes completos. Esa persona también puede que tenga que cotejar y evaluar los resultados a las pruebas correspondientes a cada análisis. La sección del repertorio de especificaciones mantiene una colección actualizada de todas las especificaciones en materia de calidad y documentos conexos.

2.2 Dotación de personal

El director del laboratorio y los jefes de las diversas subdivisiones de los establecimientos de mayor envergadura deberán ser de alta categoría profesional y haber tenido amplia experiencia anterior en análisis de medicamentos y gestión de laboratorios en un laboratorio de control de calidad en el sector regulador o en la industria. Los analistas no supervisores deberán ser egresados de farmacia, química analítica, microbiología u otras disciplinas pertinentes. El personal técnico deberá poseer de preferencia diplomas en las respectivas especialidades extendidos por escuelas técnicas o vocacionales.

El director del laboratorio deberá tener la convicción de que todos los integrantes principales del personal del laboratorio poseen la idoneidad necesaria y de que se les ha atribuido en una categoría acorde con sus responsabilidades. Para estimular al personal a llevar a cabo sus tareas, se tratará de que todos sus integrantes estén al tanto del importante aporte que el control de medicamentos representa para la salud pública. En muchos países los reglamentos nacionales prohíben al personal ocupar cargos independientes o desempeñar puestos de consultoría.

A fin de reducir la posibilidad de error humano, los supervisores deberán disponer la realización periódica de análisis de muestras típicas y, donde fuere del caso, examinar si resultan adecuados el personal y los procedimientos de gestión y capacitación existentes. Es más probable que los errores se produzcan durante operaciones no instrumentales y sobre todo en el trabajo preparatorio, por negligencia, fatiga, tedio, capacitación insuficiente o, en ocasiones, como resultado de que al personal se le encomiendan trabajos que están por encima de su nivel de competencia. Para los operadores de instrumentos han de idearse procedimientos de «autoverificación». Debe disponerse de programas de capacitación en el servicio a fin de actualizar y ampliar los conocimientos de los profesionales y de los técnicos. De esta manera, no sólo se mantiene al personal al corriente de los avances logrados en los métodos analíticos e instrumentación, sino que también se dan oportunidades de perfeccionamiento y promoción en la carrera.

En los laboratorios grandes la dotación de personal de las distintas divisiones debe basarse no sólo en el volumen de trabajo sino también en las demandas técnicas del trabajo involucrado. En la mayoría de los casos la proporción entre técnicos y especialistas debe ser de 1:3 en la división química o fisicoquímica, y de 2:5 en el la-

laboratorio biológico o microbiológico. Cuanto mayor es la proporción de análisis ordinarios de productos que no se prevé que sean de calidad inferior, mayor es la proporción de técnicos que se puede emplear en forma eficaz. El trabajo fuera del habitual, y en particular el examen de métodos de ensayo de los nuevos medicamentos registrados, exige una proporción más elevada de analistas plenamente calificados.

2.3 Entrada de muestras

Como paso inicial en la evaluación de la calidad de los medicamentos, cada muestra que llegue y los documentos que la acompañen habrán de numerarse y darles entrada en un registro central, que puede ser un libro de asientos, un archivo de tarjetas, o bien equipo de tratamiento de datos. El asiento debe indicar la fecha en que se recibió la muestra y la división principal a la que fue remitida. A fin de facilitar el itinerario y el seguimiento de las muestras, deberá mantenerse en el registro central una lista de las divisiones principales asignadas a cada medicamento colocado en el mercado. El jefe de laboratorio asignará luego a la división que correspondá cualquiera de los productos que no figure en la lista.

Todas las personas, y en particular los inspectores farmacéuticos, que someten muestras con frecuencia deberán recibir «formularios de solicitud de pruebas» estandarizados. Cada muestra enviada deberá ir acompañada de uno de esos formularios con la siguiente información:

- el nombre de la institución o el inspector que suministró la muestra;
- la fuente del material;
- la descripción completa del producto, inclusive su composición, marca de fábrica, forma farmacéutica, concentración o potencia, fabricante y número de lote (si existe);
- el tamaño de la muestra y la razón por la cual se solicita el análisis.

Otros datos que se necesitan a menudo son la fecha en que se recogió la muestra, el tamaño del envío de donde se tomó, la fecha de expiración, y la especificación farmacopeica que se va a utilizar para realizar la prueba.

Al recibirse por primera vez la muestra se la inspeccionará de inmediato a fin de asegurarse de que el rotulado está de acuerdo con la información presentada en la solicitud de análisis. Si se encuentran discrepancias, o si es obvio que la muestra está alterada, debe registrarse este hecho inmediatamente en la hoja de solicitud de análisis.

No deberá examinarse ninguna muestra en tanto que no se haya recibido la solicitud de análisis pertinente. Si falta esa solicitud deberá almacenarse la muestra en lugar seguro hasta que se haya recibido toda la documentación correspondiente. En casos de urgencia puede aceptarse verbalmente una solicitud de análisis. Cuando así ocurra, deberán registrarse de inmediato todos los detalles, quedando pendiente la confirmación por escrito.

Las muestras y solicitudes de análisis que lleguen han de numerarse en forma consecutiva. El número de registro de cada muestra aparecerá en una etiqueta que se pegará al recipiente de tal modo que no tape otras marcas de inscripciones. Si una solicitud se refiere a dos o más medicamentos, a diferentes formas de dosificación o a diferentes lotes del mismo medicamento, se inscribirá cada preparación con un número distinto. Cada muestra numerada que se remita a la división principal deberá ir acompañada de fotocopias de toda la documentación.

2.4 Hoja de trabajo analítico

Para confirmar que se ha examinado la muestra de acuerdo con los requisitos y para proporcionar, si es necesario, pruebas documentales en apoyo de las medidas reguladoras, el analista deberá utilizar una hoja de trabajo analítico con espacio suficiente para la información siguiente:

- el número de registro de la muestra;
- la fecha de la solicitud de análisis;
- una descripción de la muestra recibida;
- las especificaciones de calidad investigadas en la muestra (incluidos todos los métodos adicionales o especiales empleados);
- los resultados obtenidos, incluidos todos los cálculos que fueran necesarios;
- la interpretación de los resultados y las conclusiones finales.

Deberá proporcionarse espacio adicional para indicar si se remi-tieron porciones de la muestra, y cuándo, a otras divisiones para ha-cer pruebas especiales (por ejemplo, de esterilidad, espectro infrarro-jo), y la fecha en que se recibieron los resultados. A fin de facilitar la circulación de información entre las divisiones colaboradoras pue-de ser útil disponer de otro juego de formularios impresos. Estos pue-den ser remitidos por duplicado por la división principal con la muestra a que se refieren. A su debido tiempo se devuelve una copia a la división principal para adjuntarla a la hoja de trabajo analítico, en tanto que la otra se conserva en la división que realizó el trabajo.

Para cada muestra numerada deberá completarse una hoja de tra-bajo analítico separada. Cada hoja completa de trabajo deberá lle-var la firma del analista responsable y las iniciales del supervisor y depositarse en el archivo junto con toda la documentación adjunta, incluidos los cálculos y seguimientos de análisis por medio de ins-trumentos. Si esta información se archiva en un registro central, la división principal deberá retener una copia de la hoja de trabajo para tenerla como referencia.

En muchos laboratorios todavía se acostumbra que cada analista lleve un registro completo de su trabajo en un cuaderno de labora-torio de tapa dura con páginas numeradas. Esta forma de documen-tación, aunque útil, no resulta conveniente en un laboratorio moder-no donde hay que pasar a la hoja de trabajo las computaciones imp-resas o los resultados obtenidos en instrumentos grabadores. Si se lleva un cuaderno de ese tipo, se lo considerará sólo un registro auxi-liar.

El día en que la división recibe la muestra deben registrarse en la hoja de trabajo analítico el número de registro, la fecha, el nom-bre del producto y una descripción del material recibido. La infor-mación contenida en la solicitud de análisis debe cotejarse con los datos que figuran en la etiqueta y anotarse, fecharse y firmar con ini-ciales lo que se ha encontrado. Las preguntas que surjan deben trans-mitirse de inmediato al proveedor de la muestra.

El analista deberá determinar entonces qué especificación se va a utilizar para evaluar la muestra. En muchos casos se especificará en la solicitud una monografía farmacopeica particular o la especi-ficación del fabricante, y el analista deberá averiguar si se dispone de la versión actual. Si no se dan instrucciones precisas, deberá uti-lizarse la especificación que figure en la farmacopea nacional oficial-mente reconocida o, a falta de ésta, la especificación oficialmente aprobada del fabricante u otra reconocida nacionalmente. El núme-

ro de referencia de la especificación deberá asentarse en la hoja de trabajo y adjuntársele una fotocopia del documento.

Si no existe una especificación oficialmente aprobada, deberá darse preferencia a una monografía actual de una farmacopea extranjera. Si no puede encontrarse una monografía adecuada, las normas deberán redactarse en el mismo laboratorio basándose en la información publicada y en cualquier otra documentación pertinente (1, 2). De lo contrario, si lo permite la política general del laboratorio, puede solicitarse del fabricante la especificación que figure en la licencia del producto. De cualquier manera, en la hoja de trabajo deberán asentarse notas detalladas acerca de la especificación seleccionada y los métodos de evaluación utilizados.

2.5 Realización de pruebas

Si es necesario que otra división o un laboratorio externo especializado lleve a cabo pruebas específicas, por ejemplo, de esterilidad, de pirógeno, o pruebas fisicoquímicas especiales, el analista deberá preparar la solicitud y dictar disposiciones para la transferencia del número necesario de unidades (botellas, frascos, tabletas) tomadas de la muestra. Cada una de esas unidades deberá llevar el número de registro correcto.

La realización de los análisis debe iniciarse lo más pronto posible después de completados los procedimientos preliminares. Si esto no es factible, deberán anotarse las razones en la hoja de trabajo y colocarse la muestra en un armario especial de almacenamiento con llave.

En las advertencias generales y en las monografías de las farmacopeas oficiales figuran instrucciones detalladas sobre los métodos de las pruebas. Por lo tanto, los siguientes principios se aplican sólo cuando no se dispone de normas farmacopeicas o cuando se obtienen resultados ambiguos.

Si el resultado es indudablemente positivo y el analista conoce bien la técnica, no se necesita, en general, repetir las pruebas químicas y fisicoquímicas para las pruebas de identidad basadas en reacciones de coloración, pruebas de precipitación, espectros infrarrojos, identificación ultravioleta, o cromatografía en capa fina, y tampoco se requieren para las pruebas de pureza basadas en la comparación con patrones del color o la opacidad o en cromatografía en capa fina.

En algunos laboratorios, sin embargo, las pruebas de pureza habitualmente se llevan a cabo por duplicado para detectar cualquier contaminación accidental. Las valoraciones para evaluar la potencia o el nivel de impureza siempre deben repetirse, ya sea que se apliquen métodos de titulación, gravimétricos, colorimétricos, mediciones ultravioleta, cromatografía de gas-líquido, o cromatografía líquida de alta presión. También deben hacerse mediciones repetidas de propiedades físicas como los valores del pH, rotaciones ópticas, índices de refracción y temperaturas de fusión. Siempre que se hagan mediciones repetidas, los resultados deben registrarse como la media aritmética de las estimaciones.

En otros casos, en la descripción del método se define el número necesario de mediciones repetidas. Esto se aplica a las pruebas físico-químicas en las que intervienen la cromatografía de gas-líquido o la cromatografía líquida de alta presión, así como a las valoraciones biológicas cuyos resultados requieren una evaluación estadística.

Siempre que se obtengan resultados dudosos, o cuando las discrepancias entre las mediciones repetidas no estén dentro de los límites aceptables, deberán efectuarse por lo menos dos pruebas repetidas más, de preferencia por un analista diferente. Habrá que examinar toda discrepancia importante. Los resultados anormales se pueden rechazar sólo cuando se deben claramente a un error. De otro modo, los valores medios obtenidos por cada analista deben citarse por separado para proporcionar una confirmación clara de que la muestra no pasó la prueba.

Los errores surgen no sólo debido a fallas humanas sino también como resultado de reactivos y sustancias químicas de referencia inadecuados o deteriorados, instrumentación inadecuada, métodos no apropiados (en particular métodos que son difíciles de reproducir) y de variaciones en el ambiente del laboratorio. Las estimaciones comparadas con muestras normales ayudan con frecuencia a detectar esos errores, especialmente en casos en que el analista no tiene experiencia con el método que ha utilizado.

Todos los valores obtenidos en cada prueba, incluidos los resultados preliminares, deben asentarse de inmediato en la hoja de trabajo y adjuntarse todos los datos de los gráficos obtenidos en instrumentos de grabación o trazados a mano.

2.6 Evaluación de los resultados de las pruebas

El analista debe examinar los resultados tan pronto como le sea posible después de completar todas las pruebas para determinar si son mutuamente compatibles y si se ajustan a la especificación. El analista asentará todas las conclusiones en la hoja de trabajo, y el supervisor la firmará con sus iniciales.

El certificado de análisis extendido por el laboratorio debe basarse en la hoja de trabajo analítico. El certificado debe especificar la muestra y el número de registro, establecer la especificación frente a la cual se probó la muestra, enunciar y proporcionar los resultados de todas las pruebas efectuadas y declarar si se encontró o no que la muestra se ajustaba a los requisitos. Los certificados en los que se declara que la muestra no se ajusta a la especificación requerida siempre deberán llevar la firma del director del laboratorio.

En la hoja de trabajo puede registrarse que una muestra se ajusta a la especificación sólo si satisface todos los requisitos pertinentes. Cualquier discrepancia confirmada por la repetición de la prueba deberá ser evaluada en relación con los resultados de las otras pruebas y las conclusiones a que se llegue deberán examinarse con el director del laboratorio antes de asentarlas en la hoja de trabajo. Este registro deberá ser firmado después por cada uno de los analistas que hayan intervenido.

En los laboratorios grandes la responsabilidad de certificar muestras que se ajustan a la especificación recae por lo común en la división principal. Ahora bien, en caso de incumplimiento, el director del laboratorio es el responsable en última instancia de recomendar cualquier medida reguladora que se precise.

2.7 Muestras de retención

Se mantendrá siempre en el laboratorio una muestra de retención proveniente del mismo envío que la muestra analítica —de ser posible en el recipiente original— a fin de utilizarla si los resultados del análisis dan lugar a controversia. La división principal se encarga generalmente de prepararla a partir de la muestra recibida. La muestra, por lo tanto, debe ser lo bastante grande como para proporcionar una reserva adecuada aun cuando haya que realizar varias pruebas repetidas.

En ocasiones, sin embargo, la muestra de retención la prepara el inspector de muestreo cuando se toma la muestra analítica. En este caso deben empaquetarse por separado las dos muestras y transferirse juntas al laboratorio. La muestra de retención se rotula entonces como tal y se le asigna un número de registro antes de enviarla con la muestra analítica para su almacenamiento en la división principal.

Una vez efectuadas todas las pruebas requeridas, cualquier porción restante deberá sellarse de nuevo en el recipiente original. Luego se rotula con la fecha en que puede descartarse y se guarda en un armario cerrado con llave en el almacén central, a baja temperatura si es necesario. Las muestras que se encuentren de acuerdo con la especificación deberán conservarse durante 6 meses como mínimo. Las que no cumplan con la especificación deberán conservarse durante un año, por lo menos, o durante un periodo más largo especificado en las regulaciones vigentes.

2.8 Repertorio de especificaciones

Cada laboratorio de control de la calidad de los medicamentos debe poseer las versiones actuales de todas las especificaciones que necesite, bien sea que figuren en compendios farmacopeicos o en documentos de registro de los fabricantes. En un laboratorio grande el repertorio de especificaciones es un servicio de documentación encargado de actualizar todas las farmacopeas —incluidos los suplementos, anexos y correcciones— utilizadas en el laboratorio y de mantener un archivo de especificaciones de todos los medicamentos en venta en el país.

El repertorio debe conservar una lista de todas las farmacopeas del laboratorio y asegurarse de que se hagan pedidos en un número suficiente de suplementos y anexos. Todas las actualizaciones y correcciones deben anotarse en los volúmenes principales a fin de evitar que se utilicen secciones obsoletas. Las páginas adicionales o de reemplazo de las publicaciones de hojas sueltas deben insertarse tan pronto como se reciban, y las páginas que han perdido validez deben retirarse.

Además, todo laboratorio debe mantener un archivo de especificaciones de calidad no farmacopeicas establecidas ya sea por el fabricante o por el mismo laboratorio. La variedad de monografías de este archivo dependerá de los requisitos legales vigentes y de si exis-

te una farmacopea publicada nacional o regional a la que se le ha conferido categoría oficial dentro del país. Cada asiento estará numerado y fechado de modo que se pueda ver con facilidad la última revisión. El ejemplar del archivo del repertorio debe mostrar la fecha de aprobación por la dirección del registro nacional o por la división principal y cualquier otra información relacionada con la situación jurídica de la monografía. Todos los cambios o correcciones subsiguientes deberán asentarse en esos ejemplares y endosarse con la fecha y las iniciales de la persona que hizo el asiento. El ejemplar principal no deberá salir nunca del repertorio; para uso del laboratorio deben hacerse fotocopias.

Las especificaciones del fabricante son propiedad de la compañía y en algunos países se facilitan a los gobiernos estrictamente para fines de registro. En este caso, el laboratorio de control de la calidad de los medicamentos puede necesitar negociar con los fabricantes su permiso de divulgación o incluso, en algunos casos, establecer especificaciones independientes. En otros países se pide habitualmente a los laboratorios nacionales que den su opinión acerca de las especificaciones correspondientes a cada producto introducido por primera vez cuando se registra en la dirección reguladora de medicamentos.

2.9 Reactivos

Todos los reactivos, incluidos los solventes, utilizados en pruebas y ensayos deben ser de calidad apropiada. Deben comprarse a fabricantes o vendedores de buena reputación, de preferencia en pequeños recipientes llenados en fábrica adecuados para su uso en el laboratorio. Las existencias almacenadas en mayor volumen son más vulnerables a la contaminación y degradación. Deben formularse reglamentos de seguridad apropiados y aplicarse de manera rigurosa siempre que se almacenen o utilicen reactivos tóxicos o inflamables. Los sujetos a reglamentos en materia de venenos o a los controles aplicados a sustancias estupefacientes o psicotrópicas deberán ser marcados claramente como «Veneno» y mantenerse separados de otros reactivos en armarios cerrados con llave. Un empleado responsable deberá mantener un registro de esas sustancias. El jefe de cada división deberá aceptar la responsabilidad de la custodia de cualquiera de esos reactivos que se mantienen en el lugar de trabajo.

Los reactivos fabricados en el laboratorio deben prepararse de conformidad con procedimientos prescritos y, cuando fuere aplicable, de acuerdo con las normas publicadas en la farmacopea u otra obra. En cada etiqueta deben especificarse con claridad el contenido, el fabricante, la fecha en que se recibieron y, si es preciso, la concentración, el factor de normalización, la fecha de caducidad y las condiciones de almacenamiento. Las soluciones volumétricas hechas por dilución deberán ser rotuladas con el nombre del fabricante del concentrado, la fecha de la preparación y las iniciales del técnico responsable.

Debe asignarse con claridad la responsabilidad de preparar los reactivos en el laboratorio. La estandarización de los procedimientos se lleva a la práctica con más facilidad cuando esa labor es supervisada por una persona, aun cuando se utilicen los mismos reactivos en varias divisiones. Ahora bien, los reactivos no deben trasladarse innecesariamente de una división a otra y deben transportarse, siempre que sea posible, en sus recipientes originales. Cuando se subdividen, siempre deben trasvasarse a recipientes escrupulosamente limpios bien rotulados.

Todas las precauciones que corrientemente se adopten para asegurar la adecuación de las soluciones volumétricas, deberán verificarse siempre que se utilicen en una prueba que indique que una muestra no se ajusta a las especificaciones, y los resultados de la verificación se adjuntarán a la hoja de trabajo analítico.

El agua destilada y el agua desionizada también deben considerarse como reactivos y se tomarán precauciones a fin de evitar la contaminación durante su suministro y distribución. Las existencias deben comprobarse por lo menos una vez al mes para cerciorarse de que satisfacen las normas de calidad: la conductancia específica a 20 °C no debe ser mayor de $2,0 \times 10^{-6} \text{ ohm}^{-1}\text{cm}^{-1}$ y el contenido de ion cloruro debe llenar los requisitos farmacopeicos vigentes para el agua purificada.

Todos los recipientes de los reactivos deben inspeccionarse a fin de tener la certeza de que los sellos están intactos tanto cuando se entregan al almacén de reactivos como cuando se distribuyen a las divisiones. Estas inspecciones deben registrarse poniendo las iniciales y la fecha en las etiquetas. Los reactivos que den la impresión de haber sido manipulados indebidamente deberán ser rechazados salvo en casos raros en que pueda comprobarse su identidad y pureza. El mantenimiento de las existencias de reactivos en un almacén cen-

tral garantiza la seguridad y continuidad de los suministros, sobre todo en lo que respecta a sustancias que deben encargarse con bastante anticipación.

En un laboratorio grande el área de almacenamiento debe disponer de locales separados para sustancias inflamables, ácidos que producen emanaciones, en particular el ácido clorhídrico concentrado, el ácido nítrico y el bromo, y para el amoníaco y las aminas volátiles. Los materiales de autoignición, como el sodio metálico y el potasio, también deben almacenarse por separado. Todas las áreas de almacenamiento deben estar ubicadas y equipadas de acuerdo con las reglas contra incendios. Con objeto de promover la seguridad y de reducir la contaminación del laboratorio, esos reactivos no deben almacenarse nunca en otra parte del laboratorio a menos que haya razones de peso para ello.

El almacén debe mantenerse abastecido de botellas vacías, frascos, cucharas, embudos y de las etiquetas autoadhesivas que se necesitan para trasvasar los reactivos de recipientes grandes a otros más pequeños. Es posible que se necesite equipo especial para la transferencia de mayores volúmenes de líquidos corrosivos. Debe capacitarse al encargado del almacén para que manipule los productos químicos con el cuidado y las reglas de seguridad necesarias.

2.10 Materiales de referencia

Los detalles de todos los materiales de referencia necesarios deben mantenerse en un registro central. En un laboratorio grande debe asignarse esta responsabilidad a la persona específica designada como coordinadora del material de referencia. Un laboratorio nacional de control de la calidad de los medicamentos encargado de establecer materiales de referencia para otras instituciones o para fabricantes de medicamentos necesitará crear una división independiente de materiales de referencia que asumirá todas las obligaciones del coordinador.

El registro deberá contener detalles no sólo de todas las sustancias de referencia oficiales y de las preparaciones de referencia, sino también de los materiales de referencia secundarios y de los materiales no oficiales preparados en el laboratorio como patrones de trabajo. Cada asiento llevará un número y dará una descripción precisa del material, su fuente, la fecha de recepción, la designación del lote

u otra clave de identificación, el uso que se pretende hacer del material (material de referencia de rayos infrarrojos, material de referencia de impurezas para cromatografía en capa fina, etc.), el lugar del laboratorio donde se encuentra almacenado y todas las condiciones especiales de almacenamiento.

Además del registro deberá mantenerse un archivo en el que figure toda la información relativa a las propiedades del material de referencia. En el caso de los patrones de trabajo preparados en el laboratorio, el archivo deberá incluir los resultados de todas las pruebas y comprobaciones utilizadas para establecer el patrón y las iniciales del analista responsable.

El número de identificación del laboratorio deberá marcarse en cada frasco de material y éste deberá citarse en la hoja de trabajo analítico cada vez que se use. Se asignará un número nuevo a cada lote nuevo de material tan pronto como éste se entregue o se prepare. Todos los materiales de referencia deberán inspeccionarse a intervalos regulares a fin de cerciorarse de que no se han deteriorado y de que están almacenándose en condiciones apropiadas.

En el anexo 1 del 28º informe de este Comité (3) se dan instrucciones adicionales con respecto a establecimiento, manipulación y almacenamiento de los materiales de referencia.

2.11 Instrumentos y su calibración

Los instrumentos están sujetos a desgaste, corrosión y maltrato. Si no se hallan en buenas condiciones de trabajo, pueden dar lugar a graves errores analíticos susceptibles de pasar desapercibidos a menos que se hagan comprobaciones sistemáticas.

Siempre que sea posible, se dispondrá la revisión periódica de instrumentos por equipos de especialistas en mantenimiento. Los instrumentos expuestos a altos niveles de humedad deben ser resistentes a la corrosión y estar protegidos en medida adecuada contra el desarrollo de hongos. En aquellos casos en que el voltaje de la línea de conducción de energía es variable, deben instalarse estabilizadores adecuados de voltaje.

Algunos instrumentos puede que necesiten estar protegidos de grados extremos de humedad o temperatura en un área especialmente diseñada. De no ser así, los instrumentos analíticos se pueden agrupar o bien repartir entre las distintas divisiones.

Es indispensable calibrar periódicamente todos los instrumentos utilizados para medir las propiedades físicas de las sustancias, y se establecerá un calendario específico para cada tipo de instrumento, teniendo en cuenta la medida en que se usa. Los medidores del pH deben calibrarse por lo menos una vez al día. La fiabilidad de la escala de longitud de onda de los instrumentos medidores del punto de fusión y de los espectrofotómetros que operan en la región de los rayos ultravioleta debe comprobarse una vez a la semana y hacerse una calibración completa una vez al mes. Los espectrofotómetros de rayos infrarrojos necesitan ser calibrados cada trimestre, en tanto que debe prestarse servicio cada seis meses a los espectrofluorómetros y refractómetros. Las balanzas analíticas también deben ser revisadas cada seis meses por lo menos por un especialista idóneo en balanzas.

En el volumen 1 de la tercera edición de la *Farmacopea Internacional* se describe el procedimiento para calibrar los refractómetros y termómetros utilizados para determinar la temperatura de fusión, y los potenciómetros empleados para la determinación del pH (4). También se explican los métodos para comprobar la fiabilidad de las escalas de los espectrofotómetros y espectrofluorómetros de rayos ultravioleta e infrarrojos. Al lado de cada instrumento debe colocarse una descripción clara del procedimiento común de operación junto con una cronología de las fechas en que debe calibrarse.

Cualesquiera que sean las precauciones ordinarias que se tomen para asegurar la calibración de los instrumentos, éstos también deberán verificarse siempre que se utilicen en una prueba que indique que la muestra no se ajusta a la especificación. Los resultados de esa verificación han de adjuntarse a la hoja de trabajo analítico.

2.12 Seguridad en los laboratorios de control de la calidad de los medicamentos

La seguridad depende del mantenimiento de normas técnicas ejemplares y de la disciplina observada en el laboratorio. A cada nuevo integrante del personal se le impartirán instrucciones relativas a la seguridad, tanto generales como específicas, y se suplementarán de manera periódica con material escrito, carteles y material audiovisual y seminarios ocasionales.

Entre las reglas generales para trabajar en condiciones de seguridad cabe señalar las siguientes:

- 1) prohibición de fumar, comer y beber en el laboratorio;
- 2) familiaridad en el uso de equipo contra incendios, incluidos extintores, mantas contra incendios y máscaras de gas;
- 3) uso de batas de laboratorio u otras prendas protectoras;
- 4) aislamiento adecuado e instalación de cables y equipo eléctrico a prueba de chispas, incluidos los refrigeradores;
- 5) rotulación completa de todos los recipientes de productos químicos, colocando inclusive advertencias visibles (por ejemplo, «Veneno», «Inflamable») cuando corresponda;
- 6) observación de las reglas de seguridad en la manipulación de cilindros de gases comprimidos y familiaridad con la forma de identificarlos por el color;
- 7) abstención de trabajar a solas en el laboratorio;
- 8) suministro de materiales de primeros auxilios e instrucción en las técnicas de su empleo, prestación de cuidados de emergencia y uso de antídotos.

Deben tenerse disponibles prendas protectoras, incluidas gafas, máscaras y guantes. En todos los sifones y pipetas deben emplearse peras de succión de goma. Debe instruirse al personal en la manipulación sin peligro de los instrumentos de vidrio, reactivos corrosivos y solventes, y en particular en la utilización de recipientes o cestas seguros con objeto de evitar derrames de los recipientes. También se les debe advertir acerca del peligro que representan las reacciones violentas, incontrolables o peligrosas que se producen cuando se mezclan determinados reactivos. Debe impartírseles instrucción en las precauciones que es preciso tomar cuando, por ejemplo, se mezclan agua y ácidos, acetona-cloroformo y amoníaco, o productos inflamables y agentes oxidantes, y deben evitar la utilización de solventes peroxidados. También se les debe instruir acerca de la eliminación sin riesgo de productos indeseados corrosivos o peligrosos mediante neutralización o desactivación y en cuanto a la necesidad de eliminar de manera inocua y completa el mercurio y sus sales.

Si bien los productos particularmente venenosos o peligrosos deben colocarse aparte y rotularse de modo apropiado, **no debe darse por sentado que todos los demás productos químicos no encierran peligro.** Hay que evitar todo contacto innecesario con los reactivos, en particular con los solventes y sus emanaciones. Si los reglamentos lo-

cales así lo estipulan, debe limitarse o excluirse totalmente la utilización de productos carcinógenos o mutágenos conocidos. El objetivo debe ser siempre reemplazar los solventes y reactivos tóxicos por materiales menos tóxicos, sobre todo cuando se desarrollan técnicas nuevas.

BIBLIOGRAFIA

1. OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 645, 1980, anexo 2.
2. OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 614, 1977, anexo 1.
3. OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 681, 1982, anexo 1.
4. *Farmacopea Internacional*, tercera edición, volumen 1: *Métodos generales de análisis*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1979.

Anexo 2

LISTA DE SUSTANCIAS QUÍMICAS DE REFERENCIA INTERNACIONALES DISPONIBLES

Enero de 1986

Información general

Las sustancias químicas de referencia internacionales se han establecido atendiendo el asesoramiento del Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. Se suministran principalmente para utilizarlas en pruebas y valoraciones físicas y químicas descritas en las especificaciones para el control de la calidad de los medicamentos publicadas en la *Farmacopea Internacional* o en las monografías propuestas.

Las sustancias químicas de referencia internacionales también se pueden utilizar en pruebas y valoraciones no descritas en la *Farmacopea Internacional*. Ahora bien, la responsabilidad de evaluar la conveniencia de la utilización de esas sustancias recae entonces en el usuario, o en la comisión de la farmacopea o en otra autoridad que haya prescrito el uso de esas sustancias.

Las instrucciones para su empleo y los datos analíticos que se precisan para el uso previsto en las especificaciones pertinentes de la *Farmacopea Internacional* se dan en los certificados que se adjuntan a las sustancias cuando se procede a distribuir las. Se pueden obtener informes analíticos más detallados con respecto a las sustancias solicitándolos al Centro Colaborador de la OMS para Sustancias Químicas de Referencia.

En general se recomienda almacenar las sustancias protegiéndolas de la luz y la humedad y de preferencia a una temperatura de alrededor de +5 °C. Se indicarán, de ser preciso, las condiciones especiales de almacenamiento en el rótulo o en el volante adjunto.

La estabilidad de las sustancias químicas de referencia internacionales 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.

Información para cursar pedidos

Las sustancias químicas de referencia internacionales se suministran sólo en los envases ordinarios que se indican en la lista siguiente:

Los pedidos de sustancias químicas de referencia internacionales deben enviarse a la siguiente dirección:

WHO Collaborating Centre for Chemical Reference Substances
Apoteksbolaget AB
Centrallaboratoriet
S-105 14 Stockholm
Suecia
(Télex: 115 53 APOBOL S)

<i>Sustancias 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, trihidrato de	200 mg
ampicilina sódica	200 mg
anhidrotetracilina, clorhidrato de	25 mg
atropina, sulfato de	100 mg
azatioprina	100 mg
befenio, hidroxinaftoato de	100 mg
bencilamina, sulfato de	100 mg
bencilpenicilina potásica	200 mg
bencilpenicilina sódica	200 mg
bendazol, clorhidrato de	100 mg
benzobarbital	100 mg
betametasona	100 mg
betanidina, sulfato de	100 mg
bupivacaína, clorhidrato de	100 mg
cafeína	100 mg
carbenicilina monosódica	200 mg
cloranfenicol	200 mg
cloranfenicol, palmitato de	1 g
cloranfenicol, palmitato 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
clortalidona	100 mg
cloxacilina sódica	200 mg
cortisona, acetato de	100 mg
dapsona	100 mg
desoxicortona, acetato de	100 mg

<i>Sustancias de referencia</i>	<i>Contenido del envase</i>
dexametasona	100 mg
dexametasona, acetato de	100 mg
diazepam	100 mg
diazóxido	100 mg
dicloxacilina sódica	200 mg
dicolinio, yoduro 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
etacrínico, ácido	100 mg
etambutol, clorhidrato de	100 mg
etinilestradiol	100 mg
etisterona	100 mg
etocarlida	100 mg
etosuximida	100 mg
feneticilina potásica	200 mg
fenitoína	100 mg
fenoximetilpenicilina	200 mg
fenoximetilpenicilina cálcica	200 mg
fenoximetilpenicilina potásica	200 mg
flucitosa	100 mg
flufenazina, clorhidrato de	100 mg
flufenazina, diclorhidrato de decanoato de	100 mg
flufenazina, diclorhidrato de enantato de	100 mg
fluorracilo	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
ibuprofeno	100 mg
imipramina, clorhidrato de	100 mg
indometacina	100 mg
isoniazida	100 mg
lanatósido C	100 mg
levadopa	100 mg

<i>Sustancias de referencia</i>	<i>Contenido del envase</i>
lidocaína	100 mg
lidocaína, clorhidrato de	100 mg
mefanámico, ácido	100 mg
metacualona	100 mg
metazida	100 mg
metilina sódica	200 mg
metildopa	100 mg
metiltestosterona	100 mg
metronidazol	100 mg
nafcilina sódica	200 mg
nicotinamida	100 mg
nicotínico, ácido	100 mg
noretisterona, acetato de	100 mg
oxacilina sódica	200 mg
papaverina, clorhidrato de	100 mg
piridostigmina, bromuro de	100 mg
prednisolona	100 mg
prednisolona, acetato de	100 mg
prednisona	100 mg
prednisona, acetato de	100 mg
procaína, clorhidrato de	100 mg
procarbazina, clorhidrato de	100 mg
progesterona	100 mg
propicilina potásica	200 mg
propiltiouracilo	100 mg
riboflavina	250 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 entre +69 °C y +263 °C)	13 x 4 g
testosterona, propionato de	100 mg
tetraciclina, clorhidrato de	200 mg
tioacetazona	100 mg
4,4'-tiodianilina	50 mg
tolbutamida	100 mg
tolnaftato	100 mg
trimetadiona	200 mg
trimetilguanidina, sulfato de	100 mg
trimetoprima	100 mg
tubocurarina, cloruro de	100 mg
uabafina	100 mg
vitamina A, acetato (solución)	5 cápsulas *
Warfarina	100 mg
o-yodohiprúrico, ácido	100 mg

* Unos 9 mg en 250 mg de aceite por cápsula.

PROGRAMA DE CAPACITACION EN ANALISIS DE MEDICAMENTOS ¹

1. INTRODUCCION

El establecimiento de un nuevo laboratorio de inspección de la calidad de los medicamentos en un país en desarrollo y la subsiguiente expansión de sus actividades depende de la disponibilidad local de personal debidamente capacitado. Esto se aplica tanto al personal supervisor (incluido el director del laboratorio) como a los analistas que llevarán a cabo las pruebas (ya sea solos o con la asistencia de técnicos).

El personal empleado en los laboratorios de control de la calidad de los medicamentos proviene generalmente de las facultades de farmacia, pero también puede proceder de instituciones especializadas en varias otras ramas de la ciencia. Estos graduados poseen suficientes conocimientos teóricos para realizar tareas analíticas ordinarias, pero necesitan un periodo de capacitación práctica en el servicio antes de que se les pueda permitir que trabajen de manera independiente.

En los grandes laboratorios establecidos de control de la calidad de los medicamentos la capacitación práctica del personal recién contratado se logra usualmente poniéndoles a trabajar temporalmente con analistas experimentados durante periodos de aprendizaje. Además, en ocasiones se exige que el nuevo integrante del personal asista a sesiones de instrucción acerca de cuestiones como la organización interna del laboratorio, documentación analítica y presentación de informes, y medidas de seguridad. Ahora bien, esa capacitación es impracticable a menudo en laboratorios pequeños, y es imposible cuando se trata de establecer un laboratorio completamente nuevo.

El Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas examinó en sus informes 28º y 29º varios aspectos del establecimiento y expansión de los laboratorios de control de la calidad de los medicamentos en los países en desarrollo y llegó a la conclusión de que la falta de personal adecuadamente capacitado para los laboratorios oficiales de control de la calidad cons-

¹ Curso de capacitación en grupo en los aspectos prácticos y teóricos del análisis regulador de medicamentos para graduados recientes en ciencias y farmacia.

tituye un gran obstáculo en el desarrollo de los programas nacionales para el mejoramiento de la calidad de los medicamentos (1, 2). El Comité tiene conocimiento de que ya se ha dictado alguna disposición para la capacitación individual de analistas de medicamentos de países en desarrollo (1). Esa disposición, sin embargo, es más apropiada para la capacitación de personal supervisor o de analistas que ya poseen considerable experiencia profesional y son candidatos a ascender a cargos de supervisión. El Comité, por lo tanto, ha concentrado su atención en la capacitación en grupo (1, 2) de graduados recientes y ha desarrollado aún más las ideas básicas presentadas en el 29º informe del Comité de Expertos (2).

El programa de estudio está destinado a capacitar al personal que ha de trabajar en las instalaciones previstas en los laboratorios oficiales modelo para control de la calidad de los medicamentos descritos en la sección 2 del presente informe. De todos modos, la capacitación impartida permitiría que los participantes se adaptasen fácilmente a las exigencias laborales de los laboratorios industriales de control de la calidad.

Para que la capacitación tenga significación directa para los analistas procedentes de países en desarrollo, deberá impartirse en un laboratorio bien equipado de control de la calidad de los medicamentos de un país en desarrollo que disponga de personal con especialistas en todas las disciplinas.

2. OBJETIVOS DEL CURSO Y TIPOS DE CAPACITACION

2.1 Objetivos del curso

El objetivo principal de la capacitación propuesta es proporcionar orientación práctica básica sobre el análisis de productos farmacéuticos. No se pretende producir especialistas altamente calificados en todo el campo del análisis de medicamentos. La especialización sólo se adquiere a través de una larga experiencia en el trabajo de laboratorio.

Puesto que los laboratorios nacionales de control de la calidad de los medicamentos no intervienen por lo común de manera directa en el muestreo de los productos farmacéuticos, el muestreo no se ha incluido en el plan de estudios.

2.2 Tipos de capacitación

Se propone dictar cursos por separado de enseñanza de métodos químicos, microbiológicos y biológicos de control de la calidad de los medicamentos.

El curso que versa sobre los métodos químicos de análisis es amplio y refleja la preponderancia actual de los métodos químicos e instrumentales entre los procedimientos analíticos. No incluye, sin embargo, instrucción sobre el uso de instrumentos complejos como espectrómetros nucleares de resonancia magnética, espectrómetros de masa, o autoanalizadores, ya que no se dispondrá de ellos en los laboratorios modelo descritos en la sección 2 de este informe. Instrumentos tales como polarógrafos, que rara vez se utilizan, se examinan sólo desde el punto de vista teórico.

En el curso de inspección microbiológica se hace hincapié en las pruebas de esterilidad, pruebas de contaminación microbiológica, pruebas de potencia para los antibióticos y otras sustancias farmacéuticas específicas, y en la preparación y observación de medios de cultivo en condiciones locales. Se incluyen los métodos utilizados en la inspección de productos naturales, así como la aplicación de técnicas de microscopía para la identificación de plantas.

El curso sobre inspección biológica se ocupa principalmente de los ensayos con pirógenos y pruebas específicas de inocuidad. No se ha considerado tratar los análisis de productos biológicos tales como vacunas y productos sanguíneos. Dado que muchos de los asistentes inscritos en el curso habrán recibido poca preparación académica en farmacología, será necesario impartirles suficientes conocimientos teóricos que les permitan apreciar los objetivos y la importancia del trabajo experimental.

2.3 Formación educacional de los asistentes al curso

Los cursos están destinados a los recién egresados de ciencias o farmacia con 3-4 años de estudios universitarios. Entre los graduados en ciencias debe darse preferencia a los que poseen conocimientos detallados de química analítica, bioquímica o microbiología, pero no se requiere poseer amplia experiencia práctica.

2.4 Capacitación en más de una materia

Los asistentes al curso que deseen recibir capacitación en más de un aspecto del análisis deben dejar transcurrir un intervalo de 1 año por lo menos entre los cursos a fin de que cada periodo de capacitación esté complementado con otro periodo de experiencia práctica.

3. DURACION DE LOS CURSOS DE CAPACITACION

3.1 Consideraciones generales

Se prevé una duración de 6 meses para cada uno de los cursos en métodos de inspección química e inspección microbiológica.

Puesto que la capacitación en inspección biológica tiene un alcance más restringido, el plan de estudios se puede completar en 3-4 meses.

3.2 Organización de la enseñanza

En la primera semana de cada curso se introducen los principios generales del análisis y el control de la calidad de los medicamentos en relación con los sistemas de adquisición y distribución de productos farmacéuticos.

También se trata de desarrollar una percepción general de todos los aspectos importantes del control de la calidad y una idea clara de las obligaciones y responsabilidades del analista. Se subraya en particular la importancia de instituir prácticas adecuadas de laboratorio en interés tanto de la eficiencia como de la seguridad.

En la capacitación práctica ofrecida a continuación también se presentan oportunidades de discutir los aspectos teóricos del uso de instrumentos y la aplicabilidad y utilidad de cada método, y se recomienda dedicar a esto el 10%-15% del tiempo disponible.

No se dan indicaciones acerca de la secuencia de los temas ni del tiempo que se va a asignar a cada uno. Sólo localmente se pueden preparar horarios detallados de acuerdo con las instalaciones disponibles.

Se espera que en cada curso el estudiante, además de familiarizarse con el uso de los instrumentos y los métodos para las pruebas, lleve a cabo de manera independiente toda la variedad de pruebas que tendrá que realizar posteriormente en la práctica ordinaria. Los participantes en el curso de inspección química de la calidad de los medicamentos deberán analizar un mínimo de 25 productos farmacéuticos, tanto formas farmacéuticas como sustancias medicamentosas, y de conformidad con las monografías farmacopeicas y las especificaciones del fabricante.

3.3 Certificado del curso

Los participantes que completen satisfactoriamente el curso deberán recibir un certificado en el que conste el tipo de curso y su duración.

4. PROGRAMAS DEL CURSO

4.1 Temas fundamentales

- Introducción a un sistema nacional regulador de los medicamentos y de las actividades involucradas en la inspección farmacéutica.
- Razones para comprobar la calidad de los medicamentos, incluido el control de la calidad en el proceso de elaboración (normas para las prácticas adecuadas de fabricación de medicamentos) y el análisis de los productos acabados.
- Introducción a los instrumentos legales vigentes localmente (por ejemplo, una ley sobre medicamentos y cosméticos).
- La función de los laboratorios oficiales de control de la calidad de los medicamentos en relación con los programas de vigilancia de los medicamentos.
- Introducción al uso de las farmacopeas regionales, nacionales e internacionales; selección de normas y métodos de análisis adecuados para el producto.
- Operación de un laboratorio analítico.
- Obligaciones y responsabilidades del analista.

- Prácticas adecuadas de laboratorio en los laboratorios oficiales de control de la calidad de los medicamentos.
- Mantenimiento de los instrumentos analíticos.
- Procedimientos de seguridad en los laboratorios analíticos.
- Mantenimiento de registros; la importancia de documentar de manera apropiada el trabajo de laboratorio; mantenimiento de cuadernos de laboratorio y preparación de certificados de análisis.
- Patrones de referencia y patrones de trabajo; su importancia y mantenimiento.
- Almacenamiento y cuidado de las muestras.

4.2 Programa de capacitación en inspección química de los medicamentos

	Tema teórico	Trabajo de laboratorio
Notas generales		
• Comprobación y calibración de instrumentos sencillos de laboratorio, incluidas las balanzas analíticas	+	+
• Normas de calidad generales y ensayos límite (ceniza sulfatada, pérdida en el secado, hierro, arsénico, cloruro, sulfato, plomo y metales pesados)	+	+
• Prueba del material de acondicionamiento	+	
• Preparación de reactivos para el análisis cuantitativo de los productos farmacéuticos	+	+
• Evaluación de los resultados de las pruebas y el concepto de la evaluación estadística de los resultados analíticos	+	
Ensayos físicos		
• Determinación del punto de fusión y el concepto de los puntos de fusión mezclados	+	+
• Viscosidad	+	+
• Índice de refracción	+	+
• Rotación óptica específica	+	+
• Densidad relativa	+	+
• Osmolaridad	+	+
• Destilación azeotrópica	+	

	Tema teórico	Trabajo de laboratorio
Métodos gravimétricos (métodos de tubo de ensayo)		
• Valoración por el método gravimétrico	+	+
Técnicas potenciométricas		
• Determinación del pH	+	+
• Electrodos selectivos de iones	+	+
Métodos por titulación y afines (en los que se emplean la determinación del punto final tanto visual como potenciométrica)		
• Acido-base	+	+
• Oxidación-reducción	+	+
• No acuoso	+	+
• Complexométrico	+	+
• Karl Fischer	+	
• Polarografía	+	
• Índice de yodo	+	+
• Saponificación y valores de ácido	+	+
• Valoración del nitrógeno por el método de Kjeldahl	+	+
• Método de combustión de oxígeno	+	+
Técnicas espectrofotométricas		
• UV/visible	+	+
• Rayos infrarrojos	+	+
• Fotometría de la llama	+	+
• Absorción atómica	+	+
• Fluorescencia (especialmente en el análisis de vitaminas)	+	+
Técnicas cromatográficas		
• Capa fina	+	+
• Papel	+	+
• Columna	+	+
• Cromatografía de gas-líquido	+	+
• Cromatografía de líquido de alta presión	+	+
• Electroforesis	+	
Ensayos farmacognósticos		
• Exámenes organolépticos	+	+
• Examen microscópico de medicamentos crudos	+	+
• Evaluación microquímica y fitoquímica (alcaloides, glucósidos, saponinas, etc.)	+	+

	Tema teórico	Trabajo de laboratorio
• Evaluación física (valor de la ceniza, fluorescencia, contenido de humedad de los medicamentos crudos, valor extractivo)	+	+
• Valoración fisicoquímica y química de medicamentos crudos y galénicos	+	+
Ensayo de formas farmacéuticas		
• Procedimientos de ensayos generales	+	
• Los conceptos de biodisponibilidad y bioequivalencia	+	
• Desintegración	+	+
• Disolución	+	+
• Uniformidad de masa	+	+
• Uniformidad del contenido de productos farmacéuticos de dosis única	+	+
• Dureza y friabilidad de las tabletas	+	+
• Valoración de los preservativos en un preparado parenteral	+	+
• Verificación de la materia colorante agregada en tabletas y preparaciones líquidas orales	+	+
• Ensayos límite de partículas sólidas en parenterales de gran volumen	+	+
Estudios de estabilidad		
• Estudios de la fecha de caducidad de formulaciones de un solo ingrediente y de ingredientes múltiples a temperatura ambiente y a temperatura elevada (descomposición acelerada) en diferentes condiciones de humedad	+	+
Inspección de productos que requieren determinación enzimática		
• Inspección de productos farmacéuticos que contienen pepsina, tripsina, papaína, diastasa y pancreatina	+	+

4.3 Programa de capacitación en inspección microbiológica

Base teórica

- Morfología y estructura fina de bacterias, hongos y virus; clasificación y nomenclatura de bacterias; cultivo de microorganismos: necesidades nutricionales; ingredientes, tipos y preparaciones de medios de cultivo; condiciones físicas que se precisan para el crecimiento microbiano; cultivos puros y sus características; métodos para aislar cultivos puros; métodos para conservar microorganismos.
- Efectos de los agentes físicos: pasteurización; esterilización mediante calor seco, calor húmedo, radiación y óxido de etileno; filtración; prueba de esterilidad.
- Efectos de los agentes químicos; características y clasificación de desinfectantes; su selección y evaluación.
- Antibióticos y otros agentes quimioterapéuticos; historia de la quimioterapia; clasificación de antibióticos; propiedades químicas generales; modo de acción; espectro antimicrobiano; desarrollo de resistencia.
- Introducción a la biometría general incluidos los fundamentos de probabilidad y los cálculos de significación.
- Valoración de antibióticos.
- Inspección microbiológica de preparados que normalmente no se requiere que sean estériles.
- Documentación y evaluación de los resultados de los ensayos.

Trabajo de laboratorio

- *Microbiología general*
 - Preparación y distribución de medios de cultivo sólidos y líquidos.
 - Esterilización del material de vidrio.
 - Preparación en pequeña escala de líquidos estériles.
 - Transferencia aséptica de cultivos microbianos.
 - Método microbiológico para probar la eficiencia de una campana de flujo laminar.
 - Recuento de microorganismos: métodos de placa y de número más probable.

- Estudio de la morfología de microorganismos por métodos diferentes de coloración:
 - i) tinción de Gram;
 - ii) tinción de esporas;
 - iii) tinción de la cápsula.
 - Ensayos de límite microbiano para organismos patógenos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Salmonella*).
 - Ensayo de esterilidad para inyectables:
 - i) productos que no contienen inhibidores;
 - ii) productos que contienen inhibidores (métodos de filtración por membrana).
 - Aislamiento de microorganismos de material disponible localmente; su mantenimiento; mantenimiento de cultivos microbianos de referencia.
 - Ensayo microbiológico de contaminación.
 - Ensayo de la eficacia de preservativos antimicrobianos.
- *Valoración microbiológica*
 - Valoración de antibióticos por el método de difusión de agar, utilizando tanto placas pequeñas (cajas de Petri) como grandes, por medio de las siguientes técnicas (incluido el análisis estadístico):
 - i) 2 + 2 y 3 + 3, diseño para placas grandes y pequeñas;
 - ii) 6 × 6 y 8 × 8, diseño cuadrado latino para placas cuadradas grandes.
 - Valoración turbidimétrica de antibióticos, prestando la debida atención al diseño experimental.
 - Valoración de vitaminas por los métodos turbidimétrico y de difusión de agar.
 - Técnica bioautográfica.
 - Determinación de la eficacia de los desinfectantes (coeficiente de Rideal-Walker).

4.4 Programa de capacitación en inspección biológica

Base teórica

- Introducción general a la farmacología.
- Absorción, distribución, biotransformación y excreción.
- Formas farmacéuticas; diferentes vías de administración y su influencia en la reacción biológica.
- Clasificación farmacológica de los medicamentos, con ejemplos representativos.
- Modos de acción de los medicamentos con ejemplos: efectos extracelulares e intracelulares, efectos en las membranas y en las enzimas, actuación con respecto a receptores específicos, interacciones.
- Reacciones en tejidos aislados y en animales intactos; reacciones graduadas (oxitocina en el útero de la rata, vasopresina en la presión de la sangre del gato).
- Indole, fuente y efectos de los pirógenos.
- Determinación de la dosis y del solvente en el ensayo de pirógenos en conejos.
- Introducción a la biometría general, incluidos los fundamentos de probabilidad y los cálculos de significancia.
- Reacciones cuantitativas: dosis letal mínima (toxicidad del sodio de estibogluconato), porcentaje de animales que reaccionan ante diferentes dosis (valoración de la insulina en ratones).
- Registro y evaluación de los resultados de los ensayos.
- Responsabilidad ética en la utilización de animales y consideración de alternativas distintas de los ensayos con animales.

Trabajo de laboratorio

- Bioterio
 - Selección, manipulación y cuidado de los animales de laboratorio; consideraciones de seguridad; demostración e instrucción.
- Pirógenos
 - Preparación del material de vidrio, agua y soluciones exentos de pirógenos.
 - Ensayo de pirógenos en conejos.

- Ensayo *in vitro* *Limulus* lisato de amibocito (LAL) para determinar la presencia de endotoxinas.
- Ensayo para detectar irritación local
 - Ensayos de irritación subcutánea e intramuscular para detectar medicamentos e implantes.
- Ensayo para determinar la toxicidad anormal
 - Prueba para llevarse a cabo en ratones.
- Sustancias semejantes a la histamina
 - Prueba de sustancias semejantes a la histamina en la presión de la sangre de los gatos (demostración solamente).
- Valoración biológica
 - Potencia de la insulina en los ratones
 - Heparina
 - Oxitocina (demostración sólo).

BIBLIOGRAFIA

1. OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 681, 1982.
2. OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 704, 1984.