

n 67179

*Este informe recoge la opinión de un grupo internacional de expertos
y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud*

OMS, Serie de Informes Técnicos

863

COMITÉ DE EXPERTOS DE LA OMS EN ESPECIFICACIONES PARA LAS PREPARACIONES FARMACÉUTICAS

34° informe



Organización Mundial de la Salud

Ginebra 1996

Catalogación por la Biblioteca de la OMS

Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas
(1994 : Ginebra, Suiza)
Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones
Farmacéuticas : 34° informe.

(OMS, Serie de informes técnicos : 863)

1.Preparaciones farmacéuticas — normas 2.Industria farmacéutica 3.Control de
calidad 4.Legislación de medicamentos 5.Pautas I.Título II.Serie

ISBN 92 4 320863 2
ISSN 0509-2507

(Clasificación NLM: QV 771)

La Organización Mundial de la Salud dará consideración muy favorable a las solicitudes de autorización para reproducir o traducir, íntegramente o en parte, alguna de sus publicaciones. Las solicitudes y las peticiones de información deberán dirigirse a la Oficina de Publicaciones, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza, que tendrá sumo gusto en proporcionar la información más reciente sobre cambios introducidos en la obra, planes de reedición, y reimpressiones y traducciones ya disponibles.

© Organización Mundial de la Salud 1996

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Reservados todos los derechos.

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

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Mundial de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan en las publicaciones de la OMS letra inicial mayúscula.

Typeset in Hong Kong
Printed in Singapore

99/12719 — Best-set/SNP — 2000

Índice

1. Introducción	1
2. La <i>Farmacopea internacional</i> y actividades afines	2
2.1 Especificaciones de calidad para las sustancias medicamentosas y las formas farmacéuticas	2
2.2 Métodos de prueba	3
2.3 Denominaciones comunes internacionales para las sustancias farmacéuticas	3
2.4 Sustancias químicas internacionales de referencia y espectros infrarrojos internacionales de referencia	4
3. Métodos de prueba sencillos	5
4. Estabilidad de las formas farmacéuticas	6
4.1 Directrices para las pruebas de estabilidad de productos farmacéuticos que contienen sustancias medicamentosas establecidas	6
4.2 Estudio conjunto de la OMS y el UNICEF sobre la calidad de determinados medicamentos en el punto de utilización en países en desarrollo	7
5. Prácticas adecuadas de fabricación para los productos farmacéuticos	7
5.1 Aprobación de directrices adicionales	7
5.2 Orientaciones adicionales sobre prácticas adecuadas de fabricación	7
6. Aspectos legales y administrativos del funcionamiento de los organismos nacionales de reglamentación farmacéutica	8
6.1 Productos farmacéuticos de fuentes múltiples (genéricos): directrices sobre los requisitos de registro para establecer su carácter intercambiable	8
6.2 El Sistema OMS de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional	8
6.3 Principios rectores para el establecimiento de la legislación nacional sobre medicamentos	10
6.4 Función del farmacéutico	10
6.5 Modelo de disposiciones legislativas para actualizar los textos jurídicos nacionales a fin de hacer frente a los medicamentos falsificados	11
6.6 Orientaciones adicionales	11
6.7 Actividades de capacitación	12
7. Garantía de la calidad en el sistema de suministro	13
7.1 Directrices sobre procedimientos para la importación de productos farmacéuticos	13
7.2 Directrices para la inspección de los conductos de distribución de medicamentos	13
8. Terminología	13

Nota de agradecimiento	14
Bibliografía	16
Anexo 1 Directrices para la representación gráfica de fórmulas químicas	18
Anexo 2 Lista de Sustancias Químicas Internacionales de Referencia disponibles	54
Anexo 3 Lista de Espectros Infrarrojos Internacionales de Referencia disponibles	61
Anexo 4 Recomendaciones generales para la preparación y el uso de espectros infrarrojos en el análisis farmacéutico	64
Anexo 5 Directrices para las pruebas de estabilidad de productos farmacéuticos que contienen sustancias medicamentosas bien establecidas en formas farmacéuticas corrientes	71
Anexo 6 Prácticas adecuadas de fabricación: directrices sobre la validación de los procesos de fabricación	90
Anexo 7 Prácticas adecuadas de fabricación: directrices suplementarias para la fabricación de productos farmacéuticos de investigación usados en ensayos clínicos en personas	110
Anexo 8 Prácticas adecuadas de fabricación: directrices suplementarias para la fabricación de productos medicinales herbarios	124
Anexo 9 Productos farmacéuticos de fuentes múltiples (genéricos): directrices sobre los requisitos de registro para establecer el carácter intercambiable	130
Anexo 10 Directrices para la aplicación del Sistema OMS de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional	178
Anexo 11 Pautas para la evaluación de medicamentos herbarios	203
Anexo 12 Directrices sobre los procedimientos de importación de productos farmacéuticos	211

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

Ginebra, 28 de noviembre al 2 de diciembre de 1994

Miembros

Dr. T. Layloff, Director, División de Análisis de Medicamentos, Administración de Alimentos y Medicamentos, St. Louis, MO, Estados Unidos de América

Dr. M. K. Majumdar, Director, Laboratorio Central de Medicamentos, Centro Colaborador de la OMS para la Garantía de la Calidad de los Medicamentos, Calcuta, India

Dr. G. L. Mattok, Jefe, División de Química Farmacéutica, Oficina de Investigaciones de Medicamentos, División de Protección de la Salud, Ottawa, Ontario, Canadá

Dr. E. Njau, Asesor Farmacéutico, MEDIPHARMA GmbH, Arusha, República Unida de Tanzania

Profesor T. L. Paál, Director General, Instituto Nacional de Farmacia, Budapest, Hungría (*Presidente*)

Srta. M. L. Rabouhans, Secretaria Adjunta, Comisión de la Farmacopea Británica, Londres, Inglaterra (*Relatora*)

Dr. M. F. Saffar, Inspector Jefe, Vicedirector Técnico, Laboratorio Nacional para el Control de la Calidad de los Medicamentos, Ministerio de Salud, Túnez, Túnez

Profesor T. Sodogandji, Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Benin, Cotonou, Benin

Profesor Yang Zhong-Yuan, Director, Instituto Municipal para el Control de Medicamentos de Guangzhou, Guangzhou, China (*Vicepresidente*)

Representantes de otras organizaciones*

Asociación Europea de Libre Cambio (AELC) y Convención de la Inspección Farmacéutica (PIC)

Sr. G. H. Besson, Oficial Jurídico Superior, Secretario y Secretaria, Convención de la Inspección Farmacéutica y Sistema de Informes de Evaluación Farmacéutica de la AELC, Ginebra, Suiza

Asociación Farmacéutica de la Commonwealth (CPA) y Federación Internacional Farmacéutica (FIP)

Profesor H. Blume, Jefe, Laboratorio Central de Farmacéuticos Alemanes, Eschborn, Alemania

Consejo de Europa

Dr. J. H. Miller, Jefe, Laboratorio de la Farmacopea Europea, Secretaría Técnica de la Farmacopea Europea, Estrasburgo, Francia

* No pudieron asistir los representantes de la Comisión de las Comunidades Europeas (CCE), Bruselas, Bélgica; del Organismo de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial (ONUDI), Viena, Austria; y del Programa de las Naciones Unidas para la Fiscalización Internacional de Drogas (PNUFID), Viena, Austria.

Federación Internacional de la Industria del Medicamento (FIIM)
Srta. M. Cone, Vicepresidenta de Asuntos Científicos, Ginebra, Suiza
Dr. O. Morin, Ejecutivo Científico, Ginebra, Suiza

Federación Mundial de Fabricantes de Medicamentos de Libre Acceso (FMFMLA)

Dr. J. A. Reinstein, Director General, Londres, Inglaterra

Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF)

Dr. P. Carlevaro, Asesor Principal, Medicamentos Esenciales, Nueva York, NY, Estados Unidos de América

Secretaría

Dr. J. F. Dunne, Director, División de Gestión y Políticas Farmacéuticas, OMS, Ginebra, Suiza

Dr. E. Ehrin, Gerente de Control de la Calidad, Apoteksbolaget AB, Laboratorio Central, Empresa Nacional de Farmacias Suecas, Estocolmo, Suecia (*Asesor temporero*)

Dr. A. P. Mechkovski, Jefe, Garantía de la Calidad, División de Gestión y Políticas Farmacéuticas, OMS, Ginebra, Suiza (*Cosecretario*)

Sra. A. Wehrli, Jefa, Apoyo Normativo, División de Gestión y Políticas Farmacéuticas, OMS, Ginebra, Suiza (*Cosecretaria*)

Dr. C. Wongpinairat, Director, División de Análisis de Medicamentos, Departamento de Ciencias Médicas, Ministerio de Salud Pública, Nonthaburi, Tailandia (*Asesor temporero*)

1. Introducción

El Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas se reunió en Ginebra del 28 de noviembre al 2 de diciembre de 1994. En nombre del Director General, abrió la reunión el Dr. F. S Antezana, Subdirector General, quien destacó el papel integral del Comité de Expertos para abordar la amplia variedad de asuntos relativos a la garantía global de la calidad de los productos farmacéuticos. Además de la importante tarea de elaborar y actualizar especificaciones adecuadas para la *Farmacopea internacional*, puso de relieve otras esferas de la labor del Comité de Expertos por las cuales se procura ayudar a los Estados Miembros, en especial los países en desarrollo. Entre ellas figuran el fortalecimiento del Sistema OMS de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional, el asesoramiento para el establecimiento y la gestión de laboratorios de pruebas farmacéuticas y las recomendaciones sobre la función y la estructura de los pequeños servicios de reglamentación farmacéutica.

En mayo de 1994, la Asamblea Mundial de la Salud aprobó las resoluciones WHA47.11 a WHA47.17 sobre los temas de medicamentos y farmacia. En ellas se reafirmaron los principios incorporados en los documentos del Comité de Expertos con relación al papel y las funciones de un pequeño servicio de reglamentación farmacéutica y del Sistema OMS de certificación, y se aprobó el texto sobre las prácticas adecuadas de fabricación. Asimismo, la Asamblea de la Salud solicitó al Director General que mantuviera las actividades enderezadas a facilitar normas para garantizar la calidad, inocuidad y eficacia de las preparaciones farmacéuticas y de las sustancias biológicas. En este contexto, el Dr. Antezana señaló a la atención de los participantes la compleja cuestión del registro de productos de fuentes múltiples. Manifestó su confianza en que el Comité de Expertos podría ofrecer asesoramiento en esta esfera de gran importancia para muchos organismos nacionales de reglamentación farmacéutica.

El Comité confirmó que el objetivo global de su amplia gama de actividades era proporcionar las bases para que los Estados Miembros pudiesen enfocar de manera integral la cuestión de la garantía de la calidad de los productos farmacéuticos. Estimaba que su función consistía en facilitar a los Estados Miembros un modelo técnicamente sólido pero flexible que pudieran utilizar al mismo tiempo como meta y marco de referencia de sus actividades de reglamentación. Obviamente, los Estados Miembros necesitarían adaptar determinados elementos de ese modelo a las circunstancias locales. A menudo resultaba aconsejable implantar gradualmente las diferentes

directrices. De esta manera se podría tener en cuenta la etapa de desarrollo en que se encuentre un sistema de reglamentación en particular y las necesidades y prioridades determinadas en el ámbito local. El Comité subrayó que la finalidad de todo ello era ayudar a los Estados Miembros a crear una infraestructura apropiada y sostenible de garantía de la calidad a fin de optimizar el uso de los recursos disponibles. Se debería alentar a las organizaciones internacionales y regionales para que proporcionaran capacitación local adecuada sobre la forma de poner en práctica las orientaciones de la OMS (formulación de estrategias, adaptación de directrices) y asistencia con respecto a la puesta en práctica de los sistemas de la OMS.

2. **La Farmacopea internacional y actividades afines**

2.1 **Especificaciones de calidad para las sustancias medicamentosas y las formas farmacéuticas**

El Comité observó con complacencia que el volumen 4 de la *Farmacopea internacional* se había publicado en inglés en 1994, y recomendó que se hicieran todos los esfuerzos posibles por agilizar su publicación en otros idiomas oficiales de la OMS, pues ello acrecentaría sobremedida su utilidad. A juzgar por la respuesta preliminar de los usuarios que devolvieron el cuestionario correspondiente, era evidente que la obra se usaba ampliamente. Se instó a la Secretaría a seguir recopilando y analizando información sobre el uso de la *Farmacopea internacional*, a fin de que la labor relativa a las especificaciones se pueda centrar con mayor precisión.

El Comité examinó monografías sobre una variedad de sustancias medicamentosas, gases medicinales y comprimidos, y recomendó su inclusión en futuros volúmenes. Para evitar las demoras que se producen en la publicación de los textos aprobados, sugirió que se considerara la publicación más frecuente de colecciones de monografías de menor extensión.

Se mencionaron los progresos logrados en la preparación de otras monografías para las sustancias incorporadas en la Lista Modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales (1) y para las formas farmacéuticas correspondientes. El Comité confirmó el principio de prestar la debida consideración a la toxicidad de los reactivos que se especifican en las pruebas, tal como se mencionó en su 29º informe (2) y en el volumen 3 de la *Farmacopea internacional* (3).

2.2 Métodos de prueba

Con respecto a la prueba de disolución, el Comité aprobó el texto en el que se describen los métodos de cestillo y paleta para su inclusión en la *Farmacopea internacional*. En vista del gran número de comentarios recibidos, sería preciso ampliar la consulta sobre las notas de advertencia incluidas. No obstante, se adoptaría un criterio cuidadoso para incorporar los requisitos de disolución en las distintas monografías para comprimidos y cápsulas en la *Farmacopea internacional*. Cualquier otra consideración debería basarse en información comparativa sobre especificaciones publicadas recopilada por la Secretaría.

Tras haber considerado un texto de trabajo de carácter preliminar, el Comité estuvo de acuerdo en que era adecuado incluir en la *Farmacopea internacional* una prueba para endotoxinas bacterianas. No obstante, aconsejó que se esperara a conocer los resultados de las actuales iniciativas de programas nacionales y regionales de farmacopea con respecto a la endotoxina y los métodos de referencia, antes de dar por finalizado dicho texto. Se esperaba, en particular, que ello permitiría ampliar el método para abarcar lisados de las diversas especies de microorganismos que se utilizan en diferentes regiones geográficas del mundo. Entre tanto, el Comité deseaba alentar el uso interno de las pruebas de endotoxinas bacterianas en vez de la prueba para pirógenos en el conejo, siempre y cuando se hubiera demostrado que existía una prueba de endotoxina bacteriana idónea que fuera satisfactoria para un producto determinado.

Por lo que toca al útil documento de trabajo preparado por la Secretaría en relación con la contaminación microbiana de productos farmacéuticos que no tienen que ser estériles, el Comité recomendó proseguir los trabajos sobre este importante aspecto de la calidad de los productos y formular propuestas concretas en su próxima reunión.

Reconociendo que disponer de un medio fácilmente aplicable para evaluar la contaminación por partículas de los preparados inyectables era una gran prioridad para la *Farmacopea internacional*, el Comité instó a la Secretaría a seguir elaborando los requisitos basándose en el método de inspección visual que actualmente está considerando la Comisión de la Farmacopea Europea.

2.3 Denominaciones comunes internacionales para las sustancias farmacéuticas

Se informó al Comité de las actividades en curso del programa sobre denominaciones comunes internacionales (DCI) para las sustancias farmacéuticas (4). El Comité respaldó las «Normas para la repre-

sentación gráfica de fórmulas químicas» que se prepararon (anexo 1), las cuales fomentarán la armonización en la presentación de fórmulas estructurales.

2.4 **Sustancias químicas internacionales de referencia y espectros infrarrojos internacionales de referencia**

2.4.1 **Establecimiento de sustancias de referencia**

El Comité aprobó 14 nuevas Sustancias Químicas Internacionales de Referencia¹ de conformidad con el procedimiento descrito en su 32º informe (5). Se señaló que la reserva de la sustancia de referencia sal de amonio de 4-epitetraciclina establecida con anterioridad se había agotado y se había reemplazado por el clorhidrato de 4-epitetraciclina.

La colección total comprende actualmente 166 Sustancias Químicas Internacionales de Referencia y 12 Sustancias de Referencia del Punto de Fusión (anexo 2).

El Comité se mostró interesado en conocer la información preliminar relativa al uso de las Sustancias de Referencia que se había reunido a partir del cuestionario de los usuarios, y propuso que el Centro Colaborador de la OMS para Sustancias Químicas de Referencia se ocupara de estas indagaciones. Sería especialmente importante aclarar el grado en que las Sustancias de Referencia se usaban directamente como patrones de trabajo y no, según lo previsto, como patrones primarios para calibrar los patrones de trabajo locales. También se sugirió que este aspecto de su uso debería señalarse a la atención de quienes encargan Sustancias de Referencia.

El Comité expresó su agradecimiento al Centro Colaborador de la OMS para Sustancias Químicas de Referencia por su trabajo y a la Empresa Nacional de Farmacias Suecas por el apoyo financiero constante que ha prestado al programa de la OMS sobre Sustancias Químicas Internacionales de Referencia.

2.4.2 **Espectros infrarrojos de referencia**

Además de los espectros establecidos en la reunión precedente del Comité, este aprobó otros seis Espectros Infrarrojos Internacionales de Referencia.² Los que se enumeran en el anexo 3 ya se pueden

¹ Ácido fosfórico de dexametasona, bacitracina cinc, clorhidrato de amodiaquina, clorhidrato de dopamina, clorhidrato de espectinomina, clorhidrato de neamina, dipropionato de beclometasona, embonato de pirantel, fosfato sódico de dexametasona, (-)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-hidrazino-2-metilalanina, liotironina sódica, probenecida, sulfato de framicitina, sulfato de vincristina.

² Colchicina, estearato de eritromicina, glibencilamida, salbutamol, sulfadoxina, sulfato de salbutamol.

obtener del Centro Colaborador de la OMS para Sustancias Químicas de Referencia, situado en Estocolmo (Suecia). Se señaló que varios otros espectros infrarrojos se hallaban en trance de validación. Junto a cada espectro de referencia se facilitan instrucciones precisas para la preparación de espectros. El Comité aprobó las recomendaciones para la preparación y el uso de espectros infrarrojos en el análisis farmacéutico, que acompañarán a los espectros de referencia (anexo 4).

El Centro Colaborador de la OMS para Espectros Infrarrojos Internacionales de Referencia, con sede en Zurich (Suiza), que se encarga de preparar los Espectros de Referencia, había propuesto que en el futuro los espectros se registraran al mismo tiempo con un espectrómetro de dispersión y con un espectrómetro infrarrojo de transformación de Fourier (FTIR), a fin de tener en cuenta la actual disponibilidad de equipo espectrofotométrico de tipo FTIR. Esta propuesta fue respaldada por el Comité. Correspondería a quienes encargan los espectros indicar el tipo que necesitan. A fin de facilitar el intercambio de datos y su empleo en búsquedas de espectros mediante computadora, el Comité propuso que los ficheros de computadora de los espectros FTIR deberían almacenarse en el formato recomendado por el Comité Mixto sobre Propiedades Atómicas y Moleculares.

3. **Métodos de prueba sencillos**

El Comité señaló los adelantos logrados en la obtención de pruebas adicionales ya publicadas por la OMS en las obras *Pruebas básicas para sustancias farmacéuticas* y *Pruebas básicas para formas farmacéuticas* (6, 7). Se recomendó distribuir estas publicaciones en todos los idiomas oficiales de la OMS, pues ello acrecentaría considerablemente su utilidad. El Comité subrayó que estas pruebas se concibieron específicamente para su uso en donde fuese preciso emplear un mínimo de reactivos y equipo. En consecuencia, se excluyeron los reactivos que son inestables, corrosivos, costosos o difíciles de obtener. El Comité aprobó la publicación de las pruebas que ya se han finalizado y ofreció algunas sugerencias sobre el modo de acelerar el proceso de verificación. Recomendó que, a fin de evitar demoras en la difusión de la información sobre las pruebas, debería considerarse la conveniencia de la publicación más frecuente de conjuntos de pruebas. Propuso que se ampliara el alcance de la siguiente publicación sobre pruebas básicas a fin de que incluya información suplementaria sobre otros métodos de prueba sencillos y las referencias correspondientes. El documento de trabajo sobre con-

sideraciones analíticas en materia de reglamentación farmacéutica (8) constituiría una introducción valiosa a una sección suplementaria con estas características. El Comité es consciente de la necesidad de tomar en consideración las distintas prioridades y etapas de desarrollo de los laboratorios nacionales de control de medicamentos y de ayudarlos a aprovechar lo mejor posible los recursos disponibles.

El suministro de asesoramiento e información sobre métodos de prueba sencillos complementaba la labor del Comité en lo referente a especificaciones de farmacopea. Si bien estas últimas eran parte esencial de la evaluación independiente de la calidad global de un producto, las pruebas más sencillas constituían un instrumento valioso para el cribado primario, que podría desempeñar una función importante en la detección de productos falsificados y adulterados. Como ejemplo de una tecnología analítica adecuada y simplificada, el Comité respaldó la utilidad de los estuches de cromatografía en capa fina (CCF), los comprimidos de referencia y los materiales conexos (9) que se habían evaluado en varios Estados Miembros de la OMS.

4. Estabilidad de las formas farmacéuticas

4.1 Directrices para las pruebas de estabilidad de productos farmacéuticos que contienen sustancias medicamentosas establecidas

El Comité examinó el proyecto de un documento sobre pruebas de estabilidad redactado originalmente por la Secretaría y sometido posteriormente a amplias consultas. Reconociendo que las pruebas de estabilidad representan la evaluación de una formulación farmacéutica en su envase final, el Comité estuvo de acuerdo en que debería adoptarse el mismo criterio fundamental para todos los productos, con independencia de que el principio activo fuese una sustancia medicamentosa establecida. No obstante, en el caso de que ya se contase con información suficiente sobre la estabilidad química del principio activo, esto podría tenerse en cuenta al diseñar protocolos para pruebas simplificadas. Las normas fueron aprobadas, bajo la condición de que el texto se modificara para reflejar este principio con más claridad y tener en cuenta las observaciones formuladas por el Comité (anexo 5). Se consideró que la disponibilidad de estas normas revestía especial importancia, ya que ofrecían orientación sobre las pruebas de estabilidad de productos que se utilizan en las condiciones climáticas más extremas existentes en muchos países en desarrollo. Esa orientación no la ofrecen otras directrices, como las formuladas por la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH).

4.2 Estudio conjunto de la OMS y el UNICEF sobre la calidad de determinados medicamentos en el punto de utilización en países en desarrollo

Habiendo examinado los resultados preliminares de este valiosísimo estudio (10), el Comité manifestó su inquietud ante la elevada proporción de defectos evidentes (hasta el 10,8%) observada en la reducida muestra de productos que se habían estudiado. Además de recomendar el análisis más detallado de los resultados obtenidos y la ampliación del estudio, especialmente para las formulaciones de antibióticos, el Comité sugirió que una tasa de defectos que no pase de 1% sería una meta compatible con una atención adecuada al diseño y desarrollo de productos, con las prácticas adecuadas de fabricación (PAF) y con la adquisición y el almacenamiento adecuados.

5. Prácticas adecuadas de fabricación para los productos farmacéuticos

5.1 Aprobación de directrices adicionales

El Comité aprobó tres anexos que vienen a complementar las directrices principales sobre prácticas adecuadas de fabricación (PAF) publicadas como anexo 1 de su 32º informe (5); dichos textos proporcionaban asesoramiento suplementario sobre la validación de los procesos de fabricación (anexo 6), la fabricación de productos de investigación para ensayos clínicos en seres humanos (anexo 7) y la fabricación de productos medicinales herbarios (anexo 8).

5.2 Orientaciones adicionales sobre prácticas adecuadas de fabricación

El Comité tomó nota con agrado de que se estaban preparando textos adicionales sobre la fabricación de excipientes farmacéuticos y las responsabilidades de la «persona autorizada», según la definición que aparece en el texto principal de las directrices. Estos textos ofrecerían orientación general adecuada para su inclusión en las normas sobre PAF.

El Comité consideró las orientaciones adicionales sobre PAF que había preparado la Iniciativa en pro de la Vacuna Infantil y que había examinado ya el Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos. El proyecto de directrices para la inspección de fabricantes de productos biológicos constituiría un buen marco de referencia para las inspecciones y ayudaría a aclarar ciertos aspectos de las PAF que ya se abordan en el texto principal de las normas.

Se recomendó agrupar toda esta documentación en un compendio de la OMS sobre PAF y directrices técnicas afines. Un conjunto completo de directrices normas con estas características constituiría un instrumento muy valioso, que evitaría el peligro de la fragmentación y brindaría la oportunidad de armonizar los textos conexos.

6. Aspectos legales y administrativos del funcionamiento de los organismos nacionales de reglamentación farmacéutica

6.1 Productos farmacéuticos de fuentes múltiples (genéricos): directrices sobre los requisitos de registro para establecer su carácter intercambiable

Al aprobar estas directrices (anexo 9), el Comité señaló que se habían efectuado amplias consultas de acuerdo con las sugerencias formuladas en su 33ª reunión (11). Se mostró complacido al comprobar que las directrices ya habían sido adaptadas para uso local por varios Estados Miembros de la OMS y que ya se habían recibido reacciones positivas, sobre todo con relación a la flexibilidad y claridad de las orientaciones. Las directrices se concibieron para permitir un acercamiento gradual acorde con la etapa de desarrollo de un determinado sistema de registro y con las necesidades y prioridades de las autoridades sanitarias nacionales. La finalidad de las directrices era ayudar a los organismos de reglamentación farmacéutica y a las organizaciones internacionales que intervienen en la adquisición de productos farmacéuticos, así como facilitar a los fabricantes indicaciones sobre los datos requeridos. El Comité reconoció que estas directrices representaban apenas el primer paso: sería preciso apoyarlas mediante capacitación y orientación sobre la forma de aplicarlas. Su utilización por las organizaciones internacionales sería decisiva en su aplicación. Se recomendó seguir estudiando la viabilidad de la implantación de un sistema de productos de referencia internacionales.

6.2 El Sistema OMS de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional

El Comité aprobó las directrices modificadas para implantar el Sistema de certificación ampliado (anexo 10). Las pautas propuestas y los formularios correspondientes que se publicaron como anexo del 32º informe del Comité (5) se habían perfeccionado tras una serie de pruebas prácticas en varios Estados Miembros de la OMS y a la luz de los debates celebrados en ocasión de la sexta y la séptima Conferencia

Internacional de Organismos de Reglamentación Farmacéutica, que se celebra cada dos años. La 45ª Asamblea Mundial de la Salud había respaldado la importancia del Sistema mediante la resolución WHA45.29. Tras la incorporación de las modificaciones, se pretendía que el Sistema brindara una fiscalización más rigurosa mediante un intercambio más eficaz de información auténtica. El Comité hizo hincapié en que el grado en que el Sistema cumpliría sus objetivos dependería de la integridad con que los Estados Miembros de la OMS lo pusieran en práctica. Entre otras cosas, dependía de que los Estados Miembros exportadores cumplieran cabalmente los criterios de selección, y de que los Estados Miembros importadores se ciñeran al Sistema para todas sus actividades de compra. En el caso de los productos fabricados exclusivamente para la exportación, la autoridad certificadora tendría que comprobar a su satisfacción que las normas de calidad eran las mismas que se aplicaban a los productos fabricados para su venta en el país exportador.

El Comité consideró posibles formas en que la OMS, de acuerdo con los organismos de reglamentación farmacéutica, podría tomar otras medidas para fortalecer y promover el Sistema. Se reconoció la necesidad de que los Estados Miembros facilitaran más orientación y capacitación sobre la forma de aplicar el Sistema.

Las personas y entidades que mantienen estrecho contacto con las autoridades de importación son quienes de manera más eficaz podrían fomentar el debido reconocimiento de la utilidad del Sistema en materia de importación de fármacos. Se reconoció el activo papel desempeñado por la OMS en la implantación del sistema, y se propuso que los resultados de un estudio reciente sobre su utilización (12) deberían servir para dirigir las actividades futuras de la OMS encaminadas a promover y apoyar el Sistema. Como base de deliberación, el Comité sugirió estimular a todos cuantos utilizan el Sistema a notificar cualquier problema a la OMS. De este modo, las quejas podrían investigarse y la información obtenida podría confrontarse con miras a proponer posibles sanciones, como por ejemplo la notificación a la Asamblea Mundial de la Salud de los abusos graves del Sistema.

El Comité recordó que la certificación de las sustancias farmacéuticas activas estaba cubierta por la versión ampliada y revisada del Sistema de Certificación, aprobada en 1988 por la 41ª Asamblea Mundial de la Salud en su resolución WHA41.18. Se informó al Comité que las propuestas mencionadas en su 33º informe se pondrían en práctica tan pronto como las pautas para los productos acabados fuesen aprobadas finalmente por la Asamblea Mundial de la Salud para su aplicación.

6.3 Principios rectores para el establecimiento de la legislación nacional sobre medicamentos

El Comité consideró los proyectos de dos textos que facilitaban orientación en forma de un modelo de sistema legislativo y un proyecto de ley para su adaptación por pequeños organismos nacionales de reglamentación farmacéutica, relativos a la reglamentación a que deben sujetarse los farmacéuticos y las farmacias. Se concluyó que dicha orientación sería de utilidad inmediata para los muchos países que aún se hallan en el proceso de establecer sistemas de reglamentación y legislación farmacéuticas. Si bien dicho marco de referencia podría resultar beneficioso para otros países, el Comité señaló que las autoridades deben ser siempre cuidadosas cuando se trata de cambiar sistemas y procedimientos que funcionan eficazmente. Las notas introductorias a los dos documentos deberían ampliarse con el fin de explicar más claramente a quiénes van destinadas las orientaciones y cómo podrían adaptarse a las necesidades nacionales. El Comité recomendó, por lo tanto, seguir trabajando en dichos textos y sugirió que los borradores podrían publicarse en alguna de las publicaciones periódicas de la OMS, a fin de ampliar el proceso de consulta, y traducirlos a varias lenguas.

6.4 Función del farmacéutico

Se informó al Comité de que la resolución WHA47.12 acerca de la función del farmacéutico en apoyo a la estrategia revisada de medicamentos de la OMS fue aprobada en 1994 por la Asamblea Mundial de la Salud, sobre la base de los informes de dos reuniones mundiales celebradas por la OMS en Nueva Delhi en 1988 y en Tokio en 1993 (13). El Comité agradeció a la Federación Farmacéutica Internacional (FIP) haber señalado a su atención el documento sobre prácticas adecuadas de farmacia en las farmacias de la comunidad y de los hospitales, aprobado por el Congreso de la FIP en 1993 (14). El Comité acogió con beneplácito la iniciativa de la FIP, en la medida en que establecía las bases para la puesta en práctica de alguno de los principios incorporados en la resolución WHA47.12. No obstante, para que el documento pudiera ser respaldado por el Comité, sería necesario ampliarlo con miras a que reflejase la importancia actual que se concede a la responsabilidad específica del farmacéutico en el sentido de garantizar la calidad de los productos farmacéuticos a lo largo de la cadena de distribución. Tendría que prestarse especial atención a la actual prevalencia inadmisibles de productos de calidad inferior a la norma y productos falsificados en algunos mercados nacionales.

6.5 **Modelo de disposiciones legislativas para actualizar los textos jurídicos nacionales a fin de hacer frente a los medicamentos falsificados**

El Comité, consciente de la importancia y la oportunidad del asunto, expresó su satisfacción por la redacción de un texto preliminar para facilitar un modelo de disposiciones legislativas enderezadas a afrontar el problema de los medicamentos falsificados. Recomendó que el proyecto se distribuyese entre expertos, funcionarios a cargo de la información y las personas interesadas de organizaciones no gubernamentales, a quienes se deberían solicitar sus observaciones sobre los aspectos técnicos y jurídicos. Se reconoció la importancia de establecer una definición legalmente sólida de «medicamento falsificado» y otros términos afines, así como de proporcionar asesoramiento sobre las posibles medidas reglamentarias que deberían tomarse a fin de impedir la penetración de los medicamentos falsificados en los mercados.

6.6 **Orientaciones adicionales**

El Comité examinó las «Directrices para la evaluación de medicinas herbarias» distribuidas por la OMS como documento inédito en 1991. Se señaló que el texto se había difundido ampliamente entre los Estados Miembros de la OMS y había sido objeto de debates en la sexta Conferencia Internacional de Organismos de Reglamentación Farmacéutica, celebrada en Ottawa (Canadá) en 1991. Como reconocimiento de su utilidad, el Comité aprobó el texto (anexo 11).

El Comité acogió con beneplácito la publicación reciente de dos manuales que respaldan la estrategia de garantía de la calidad de la OMS, a saber, *FIP Guidelines for drug procurement* [Directrices de la FIP para la compra de medicamentos] (15) y una nueva edición revisada de *Management of drug purchasing, storage and distribution: manual for developing countries* [Gestión de la adquisición, almacenamiento y distribución de medicamentos: manual para los países en desarrollo] (16), preparados por la sección de farmacéuticos de la industria de la FIP y el Pharma Health Fund e. V. de Alemania.

También tomó nota del *Quality assurance management manual* [Manual de gestión de la garantía de la calidad], preparado por el Departamento de Ciencias Médicas del Ministerio de Salud Pública de Tailandia. El Comité consideró que el principio de preparar manuales sobre garantía de la calidad era válido no sólo para los laboratorios de control de la calidad sino también para las actividades de reglamentación farmacéutica en general, y que el manual tailandés, junto con el borrador de directrices sobre los requisitos de los sistemas de calidad para los organismos que se encargan de la

inspección de las PAF, preparado por la Convención de Inspección Farmacéutica (PIC), podría constituir la base para la formulación de recomendaciones nacionales o internacionales dirigidas a fortalecer la capacidad de los organismos de reglamentación farmacéutica.

Se presentaron al Comité, para su información, varias publicaciones y documentos de la OMS sobre medicamentos esenciales.

6.7 Actividades de capacitación

Se informó al Comité de la gran diversidad de actividades de capacitación relativas al funcionamiento de los organismos nacionales de reglamentación farmacéutica en las que la OMS, por conducto de su División de Gestión y Políticas Farmacéuticas, había participado desde la reunión precedente del Comité; se destacaron las siguientes:

- Capacitación en el uso de un conjunto modelo de soporte lógico ideado para apoyar el proceso de registro farmacéutico, desarrollado por la OMS con apoyo económico de los gobiernos alemán e italiano. El sistema ya se había instalado y se había facilitado capacitación práctica en más de 20 Estados Miembros de la OMS. Un objetivo importante es promover la cooperación técnica entre países en desarrollo estableciendo la capacidad de capacitación dentro de los organismos nacionales seleccionados por región. Con este propósito se ha seleccionado a Cuba, Guatemala, Túnez, Venezuela y Zimbabwe.
- Cursos regionales y subregionales sobre los aspectos administrativos del control de medicamentos, organizados por la Fundación Alemana para el Desarrollo Internacional (DSE).
- Seminarios sobre garantía de la calidad copatrocinados por la OMS y la Federación Internacional de la Industria del Medicamento (FIIM).
- Copatrocinio y participación en la capacitación de inspectores y de responsables de la reglamentación farmacéutica, junto con otros programas de la OMS y de las Naciones Unidas, en especial el Programa de la OMS sobre Abuso de Sustancias, el Programa de las Naciones Unidas para la Fiscalización Internacional de Drogas, el Programa Especial PNUD/FNUAP/OMS/Banco Mundial de Investigaciones, Desarrollo y Formación de Investigadores sobre Reproducción Humana, y el Programa de Acción de la OMS sobre Medicamentos Esenciales.
- Inicio de la capacitación y actividades en colaboración para los laboratorios de control de la calidad de los medicamentos, especialmente en la Región de África.
- Un curso intensivo de capacitación de 12 meses impartido por la Universidad de Bradford (Inglaterra), dirigido principalmente a

farmacéuticos que trabajan en el sector público de países en desarrollo y también a los nuevos Estados independientes de la antigua Unión Soviética.

- Formación de inspectores en PAF en el Centro Colaborador de la OMS para Información y Garantía de la Calidad de los Medicamentos, en Hungría; se realiza previa solicitud.

Además de lo anterior, sigue funcionando el sistema de capacitación para analistas e inspectores que trabajan en los organismos de reglamentación farmacéutica, ofrecido por la FIIM y por la Federación Mundial de Fabricantes de Medicamentos de Libre Acceso (FMFMLA) y coordinado por la OMS por conducto de su División de Gestión y Políticas Farmacéuticas.

7. Garantía de la calidad en el sistema de suministro

7.1 Directrices sobre procedimientos para la importación de productos farmacéuticos

El Comité hizo suyas las normas sobre procedimientos para la importación de productos farmacéuticos contenidas en el anexo 12, que se elaboraron mediante un amplio proceso de consultas y que tienen en cuenta las necesidades y los recursos disponibles en los países en desarrollo. Tienen como finalidad aportar un marco de referencia para el control eficaz de los productos farmacéuticos en los puntos de entrada especificados y además constituir la base para la colaboración entre las diversas partes interesadas.

7.2 Directrices para la inspección de los conductos de distribución de medicamentos

El Comité tomó nota de los progresos logrados en la formulación de recomendaciones sobre la inspección en el sistema de distribución, y alentó a la Secretaría a proseguir las consultas sobre este asunto.

8. Terminología

El Comité tomó nota de que la OMS había preparado una serie de términos relacionados con la garantía de la calidad de los medicamentos, así como sus definiciones. Se alentó el proyecto de armonización de la terminología. Con todo, se consideró que la armonización mundial de todos los términos afines sería una tarea muy difícil. Una lista de términos clave, con las definiciones correspondientes, sería útil para normalizar la terminología que se usa

en las publicaciones y documentos de la OMS. En una etapa posterior, la traducción de dichos términos a otros idiomas oficiales de la OMS facilitaría la promoción y la comprensión de dichos textos.

Nota de agradecimiento

El Comité expresó su agradecimiento especial a la Srta. M. Schmid, Garantía de la Calidad, al Dr. S. Kopp-Kubel, Apoyo en materia de Reglamentación, y al Dr. J. Idänpään-Heikkilä, de la División de Gestión y Políticas Farmacéuticas, OMS, Ginebra, Suiza, quienes tuvieron una participación decisiva en los preparativos y la realización de la reunión.

El Comité también manifestó su reconocimiento a las valiosas aportaciones hechas a su trabajo por las siguientes instituciones y personas:

Centro Colaborador de la OMS para el Control de la Calidad de los Medicamentos, Laboratorios de la Dirección de Productos Terapéuticos, Departamento de Servicios Comunitarios y Sanidad, Woden, Territorio de la Capital Australiana, Australia; Centro Colaborador de la OMS para Garantía de la Calidad de los Medicamentos, Instituto Nacional de Control de Productos Farmacéuticos y Biotógicos, Templo del Paraíso, Beijing, China; Centro Colaborador de la OMS para los Aspectos Biofarmacéuticos del Control de la Calidad de los Medicamentos, Laboratorio de Biofarmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, Francia; Centro Colaborador de la OMS para Estudios de Estabilidad de los Medicamentos, Centro Hospitalario Regional y Universitario, Nantes, Francia; Centro Colaborador de la OMS para Información Farmacéutica y Garantía de la Calidad de Medicamentos Esenciales, Laboratorio Central de Medicamentos, Gobierno de la India, Calcuta, India; Centro Colaborador de la OMS para la Garantía de la Calidad de los Medicamentos Esenciales, Laboratorio Nacional de Control de la Calidad de Alimentos y Medicamentos, Dirección General de Control de Alimentos y Medicamentos, Ministerio de Salud, Yakarta, Indonesia; Centro Colaborador de la OMS para el Control de la Calidad de los Medicamentos, Instituto Estatal de Investigación para la Normalización y el Control de Medicamentos, Ministerio de Salud, Moscú, Federación de Rusia; Centro Colaborador de la OMS para la Garantía de la Calidad de los Medicamentos, Laboratorio de Farmacia, Departamento de Ciencias, Instituto de Ciencias y Medicina Forense, Singapur; Centro Colaborador de la OMS para Sustancias Químicas de Referencia, Empresa Nacional de Farmacias Suecas, Laboratorio Central, Estocolmo, Suecia; Centro Colaborador de la OMS para Espectros Infrarrojos de Referencia Internacionales, Instituto Federal Suizo de Tecnología, Zurich, Suiza; Centro Colaborador de la OMS para Garantía de la Calidad de los Medicamentos Esenciales, Departamento de Ciencias Médicas, Ministerio de Salud Pública, Bangkok, Tailandia.

Profesor I. Addae-Mensah, Departamento de Química, Universidad de Ghana, Legon/Accra, Ghana; Sra. W. Akhurst, Sección de Química Farmacéutica, Dirección de Productos Terapéuticos, Woden, Territorio de la Capital Australiana, Australia; Profesor P. I. Akubue, Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Nsukka, Nigeria; Dr. H.-F. Ali, Ciba-Geigy, División Farmacéutica, Servicios de Garantía de la Calidad, Basilea, Suiza; Dr. S. L. Ali, Laboratorio Central de la Asociación de Farmacéuticos Alemanes, Eschborn, Alemania; Dr. A. B. Ahmad, Ministerio de Salud, División de Farmacia, Kuala Lumpur, Malasia; Dr. P. Becker, Instituto Federal de Medicamentos y Dispositivos Médicos, Berlín, Alemania; Dr. J. V. Bergen, Consejo de Nombres Adoptados de los Estados Unidos, Chicago, IL, EE.UU.; Dr. R. Boudet-Dalbin, Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Biología,

Universidad René Descartes, París, Francia; Sr. D. Brougham, Departamento de Salud, Laboratorio de la Comisión de la Farmacopea Británica, Stanmore, Middlesex, Inglaterra; Sra. J. Busch, Ciba-Geigy, División Farmacéutica, Registro de Medicamentos, Basilea, Suiza; Dr. M. N. Caetano Pisciotano, Servicios Públicos Federales, Universidad de Pernambuco, Recife, Brasil; Dr. G. Carr, Cambridge, Inglaterra; Sr. A. C. Cartwright, Departamento de Salud, Organismo de Control de Medicinas, Londres, Inglaterra; Sr. P. Castle, Consejo de Europa, Comisión de la Farmacopea Europea, Estrasburgo, Francia; Dr. J. S. Davis, Operaciones Farmacopeicas, Administración de Alimentos y Medicamentos, Rockville, MD, EE.UU.; Dr. T. Deeks, Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico, Marion Merrell Dow, Winnersh, Berkshire, Inglaterra; Profesor Nguyen Thanh Do, Facultad de Farmacia, Colegio de Farmacia Ha Noi, Hanoi, Viet Nam; Profesor E. Doelker, Universidad de Ginebra, Ginebra, Suiza; Sra. C. P. Easter, Merck & Co., Servicios de Estabilidad en todo el Mundo, West Point, PA, EE.UU.; Dr. P. Emafo, Lagos, Nigeria; Dr. K. Feiden, Ministerio de Salud, Bonn, Alemania; Dr. R. Freimanis, Consejo de Nombres Adoptados de los Estados Unidos, Chicago, IL, EE.UU.; Dr. H. Fukuda, Sociedad de la Farmacopea Japonesa, Tokio, Japón; Sr. B. M. Graham, Códigos Australianos de PAF, Dirección de Productos Terapéuticos, Chatswood, Territorio de la Capital Australiana, Australia; Dr. W. Grimm, Biberach, Alemania; Profesor A. A. Haggag, Facultad de Farmacia, Universidad de Tanta, Tanta, Egipto; Sr. J. A. Halperin, The United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD, EE.UU.; Dr. H. Hoffmann, Kelkheim en Taunus, Alemania; Sr. K. Inari, División de Narcóticos, Ministerio de Salud y Bienestar Social, Tokio, Japón; Dr. K. Johnson, División de Información Farmacéutica, The United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD, EE.UU.; Dr. K. Kawamura, Industrias Químicas Takeda, División de Producción, Tokio, Japón; Dr. E. Keller, Ciba-Geigy, División Farmacéutica, Servicios de Garantía de la Calidad, Basilea, Suiza; Dr. I. O. Kibwage, Unidad de Análisis e Investigación Farmacéutica, Departamento de Farmacia, Universidad de Nairobi, Nairobi, Kenya; Sr. O. S. Kieviet, Asociación Holandesa de la Industria Farmacéutica Innovadora, Nefarma, Utrecht, Países Bajos; Sr. A. Kilan, Unión Árabe de Fabricantes de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos (AUPAM), Ammán, Jordania; Dr. S. Kliouev, Academia de Educación Médica de Posgrado, Moscú, Federación de Rusia; Dr. C. Koller, Zyma, Nyon, Suiza; Dr. M. Korteweg, Bristol-Myers Squibb International Corporation, Instituto de Investigaciones Farmacéuticas, Observancia de las Reglamentaciones en todo el Mundo, Bruselas, Bélgica; Dr. C. Kumkumian, Evaluación de Medicamentos, Administración de Alimentos y Medicamentos, Rockville, MD, EE.UU.; Sr. M. J. LeBelle, Oficina de Investigaciones Farmacéuticas, Dirección de Medicamentos, División de Protección de la Salud, Ottawa, Ontario, Canadá; Sr. J. Lanet, Oualassur, París, Francia; Dr. K. L. Loening, Topterm, Columbus, OH, EE.UU.; Profesor L. Martinec, Instituto Estatal de Control de Medicamentos, Bratislava, Eslovaquia; Sra. I. Mercier, Comisión Farmacopeica Nacional, Organismo de Medicinas, Saint-Denis, Francia; Sra. J. E. Merritt, Chemical Abstracts Service, Columbus, OH, EE.UU.; Dr. J. Mikeska, Instituto Estatal de Control de Medicamentos, Comisión Farmacopeica, Consejo Científico del Ministerio de Salud Pública, Praga, República Checa; Dr. N. Miyata, División de Química Orgánica, Instituto Nacional de Ciencias de la Salud, Tokio, Japón; Sra. E. M. Cortés Montejano, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, España; Profesor R. C. Moreau, Comisión de la Farmacopea Francesa, París, Francia; Profesor B. Mulumba, Facultad de Farmacia, Universidad de Brazzaville, Brazzaville, Congo; Sra. C. A. Murcott, Ciba-Geigy, División Farmacéutica, Registro de Medicamentos, Basilea, Suiza; Dr. G. S. Murray, Madaus, Colonia, Alemania; Dr. R. A. Nash, Colegio de Farmacia y Profesiones Conexas de la Salud, Universidad St. John's, Jamaica, NY, EE.UU.; Dr. J. D. Nicholson, Laboratorio de Pruebas de Medicamentos, Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Real Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña, Edimburgo, Escocia; Dr. Ng Tju Lik, Departamento de Servicios Científicos, Instituto de Ciencias y Medicina Forenses, Singapur;

Profesor A. A. Olaniyi, Colegio de Medicina, Departamento de Química Farmacéutica, Universidad de Ibadán, Ibadán, Nigeria; Sra. L. S. Oresic, Instituto Nacional de Medicamentos, Zagreb, Croacia; Profesor S. Philiatos, Laboratorio de Farmacognosia, Universidad de Atenas, Atenas, Grecia; Dr. J. Portych, Instituto Estatal de Control de Medicamentos, Praga, República Checa; Dr. M. Rafiee-Tehrani, Colegio de Farmacia, Universidad de Ciencias Médicas, Teherán, República Islámica del Irán; Profesor Z. Reiner, Ministerio de Salud, Zagreb, Croacia; Dr. J.-L. Robért, Laboratorio Nacional de Salud, División de Química Toxicológica y Farmacéutica, Luxemburgo, Luxemburgo; Dr. E. G. Salole, Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Real Colegio, Universidad de Strathclyde, Glasgow, Escocia; Dr. K. Satiadarma, Departamento de Farmacia, Instituto de Tecnología, Bandung, Indonesia; Dr. J. Schill, Apoyo de Reglamentación, División de Gestión y Políticas Farmacéuticas, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza; Sr. R. Schmitt, Consejo Europeo de la Industria Química, Departamento de Grupo de Sector, Bruselas, Bélgica; Dr. J. Sharp, Woodley, Berkshire, Inglaterra; Dr. M. Siewert, Departamento de Control de la Calidad, Hoechst, Frankfurt sobre el Main, Alemania; Dr. S. Singh, Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Universidad de Panjab, Chandigarh, India; Sra. K. Sinivuo, Laboratorio Nacional de Control de Medicamentos, Helsinki, Finlandia; Dr. P. Sornkom, Departamento de Ciencias Médicas, Ministerio de Salud Pública, Bangkok, Tailandia; Dr. K. Thomae, Biberach, Alemania; Profesor M. Traisnel, Facultad de Farmacia, Farmacotecología Industrial, Universidad de Lille, Lille, Francia; Dr. J.-M. Trapsida, Laboratorio de Control, Laboratorio Nacional de Productos Farmacéuticos y Químicos, Niamey, Níger; Dr. R. W. Tribe, Sección de Auditoría de PAF y Otorgamiento de Licencias, División de Observancia, Dirección de Productos Terapéuticos, Woden, Territorio de la Capital Australiana, Australia; Sr. R. B. Trigg, Comisión de la Farmacopea Británica, Londres, Inglaterra; Dr. H. Trogus, Ciba-Geigy, División Farmacéutica, Servicios de Garantía de la Calidad, Basilea, Suiza; Profesor Tu Guoshi, Instituto Nacional de Control de Productos Farmacéuticos y Biológicos, Ministerio de Salud Pública, Beijing, China; Profesor J.-L. Veuthey, Departamento de Farmacia, Química Analítica, Universidad de Ginebra, Ginebra, Suiza; Dr. W. Wieniawski, Comisión de la Farmacopea Polaca, Varsovia, Polonia; Dr. M. Zahn, Knoll, Ludwigshafen, Alemania.

Bibliografía

1. *Uso de medicamentos esenciales. Lista modelo de medicamentos esenciales (octava lista). Sexto informe del Comité de Expertos de la OMS.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1995 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 850).
2. *Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 29º informe.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1984 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 704).
3. *Farmacopea internacional, 3ª ed., vol. 3. Normas de calidad.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1989.
4. *Denominaciones Comunes Internacionales (DCI) para las sustancias farmacéuticas. Lista acumulativa N° 9.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1996.
5. *Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 32º informe.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1992 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 823).
6. *Pruebas básicas para sustancias farmacéuticas.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1986.

7. *Pruebas básicas para formas farmacéuticas*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1992.
8. **Layloff TP**. *Analytical chemical considerations in pharmaceutical regulation*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1994 (documento inédito PHARM/94.273; puede solicitarse a Garantía de la Calidad, División de Gestión y Políticas Farmacéuticas, Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra 27, Suiza).
9. **Flinn PE, Kenyon AS, Layloff TP**. A simplified TLC system for qualitative and semi-quantitative analysis of pharmaceuticals. *Journal of liquid chromatography*, 1992, **15**(10):1639–1653.
10. *Report on the joint WHO/UNICEF study «Quality of selected drugs at the point of use in developing countries» 1993*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1994 (documento inédito WHO/PHARM/94.4588; puede solicitarse a la División de Gestión y Políticas Farmacéuticas, Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra 27, Suiza).
11. *Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 33º informe*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1993 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 834).
12. *Report on the assessment of the use of the WHO Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products Moving in the International Commerce*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1994 (documento inédito WHO/DAP/94.21; puede solicitarse al Programa de Acción sobre Medicamentos Esenciales, Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra 27, Suiza).
13. *The role of the pharmacist in the health care system. Report of a WHO Consultative Group, New Delhi, India, 13–16 December 1988: Report of a WHO meeting, Tokyo, Japan, 31 August–3 September 1993* (documento inédito; puede solicitarse a Apoyo en materia de Reglamentación, División de Gestión y Políticas Farmacéuticas, Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra 27, Suiza).
14. *Good Pharmacy Practice in community and hospital pharmacy settings (GPP)* (documento inédito, 1993; puede solicitarse a la Federación Farmacéutica Internacional (FIP), Alexanderstraat 11, 2514 JL, La Haya, Países Bajos).
15. *FIP guidelines for drug procurement*. La Haya, Federación Farmacéutica Internacional (FIP) (documento inédito; puede solicitarse gratuitamente a la Federación Farmacéutica Internacional (FIP), Alexanderstraat 11, 2514 JL, La Haya, Países Bajos).
16. **Dömer G**, ed. *Management of drug purchasing, storage and distribution: manual for developing countries*, 3ª ed. Aulendorf, Alemania, Editio Cantor Verlag, 1992 (reimpresión de *Drugs made in Germany*, Vol. 35(2/3); puede solicitarse gratuitamente a la Federación Farmacéutica Internacional (FIP), Alexanderstraat 11, 2514 JL, La Haya, Países Bajos, o a la Federación Internacional de la Industria del Medicamento (FIIM) 30 Rue de St-Jean, 1211 Ginebra, Suiza).

Anexo 1

Directrices para la representación gráfica de fórmulas químicas

1. Introducción	18
2. Estructuras acíclicas	21
3. Estructuras cíclicas	23
4. Estructuras iónicas	27
5. Compuestos modificados isotópicamente	30
6. Compuestos de coordinación	31
7. Estereoquímica	33
8. Carbohidratos	39
9. Esteroides	41
10. Terpenoides	43
11. Prostanoides	43
12. Alcaloides	44
13. Antibióticos	45
14. Polipéptidos	47
15. Polímeros	51
Nota de agradecimiento	53
Referencias	53

1. Introducción

- 1.1 Los nombres y las estructuras químicos se deben representar de manera correcta y sin ambigüedad en las farmacopeas y otros compendios similares. Los lectores que quieran conocer los pormenores de las convenciones sobre nomenclatura pueden consultar las recomendaciones de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (1, 2).

1.2 La finalidad de las presentes directrices es ayudar a los científicos a representar correctamente las fórmulas estructurales. Se trata, sin embargo, de meras recomendaciones porque la aplicación estricta de estos principios no siempre es viable. Así pues, las normas deben seguirse muy de cerca siempre que sea posible, pero pueden adaptarse, con ciertas excepciones, cuando sea necesario para obtener fórmulas estructurales representadas con exactitud. Los detalles de las fórmulas, como son la longitud de los enlaces, la posición de los subíndices y exponentes, y la cercanía de la aposición de cada símbolo atómico dependerán del método de representación que se emplee, que puede ser manual o por computadora.

1.3 Siempre que sea posible, las estructuras:

- se trazarán en sentido horizontal y no vertical;
- se dispondrán de modo que puedan leerse de izquierda a derecha; el átomo con el número más alto en una estructura acíclica deberá quedar a la izquierda, y la numeración sistemática irá disminuyendo de izquierda a derecha.

1.4 La numeración de los anillos será compatible con la nomenclatura química establecida. Cuando sea factible, los anillos se numerarán siguiendo la dirección de las manecillas del reloj.

1.5 Las uniones entre átomos o grupos se representan mediante guiones largos. En general, las estructuras se representarán íntegramente, con los anillos completos. No obstante, ciertos grupos muy comunes de átomos se muestran en una forma más condensada, como sigue:

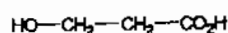
$-\text{CH}_3$ metilo	$-\text{CHO}$ formilo	$-\text{CO}_2\text{H}$ carboxi	$-\text{CO}_2^-$ carboxilato	$-\text{CN}$ ciano
$-\text{NC}$ isociano	$-\text{OH}$ hidroxi	$-\text{OCH}_3$ metoxi	$-\text{SO}_3\text{H}$ sulfo	$-\text{SO}_3^-$ sulfonato
$-\text{NH}_2$ amino	$-\text{NO}_2$ nitro	$-\text{N}_3$ azido		

1.6 Para los grupos de este tipo, a menudo se usan símbolos como $-\text{Me}$, $-\text{Et}$, $-\text{Pr}$, $-\text{Ph}$, etc., como un medio de ahorrar espacio.

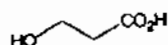
1.7 El grupo voluminoso *tert*-butilo (1,1-dimetiletilo) se suele representar por $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Los grupos hidroximetilo y aminometilo pueden representarse en forma desarrollada o condensada:



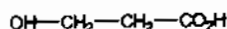
1.8 Un grupo poliatómico se dispondrá de tal manera que el átomo directamente acoplado al resto de la estructura será el que aparezca más cerca del guión de unión:



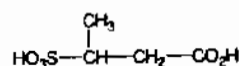
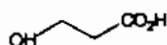
o bien



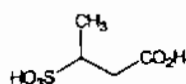
no



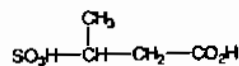
ni



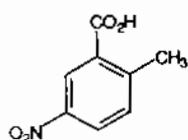
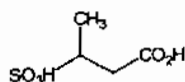
o bien



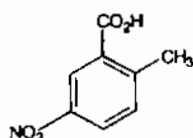
no



ni



no



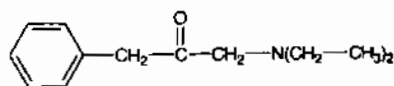
1.9 El grupo carbonilo de las cetonas se representa así:



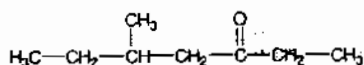
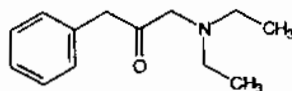
o bien



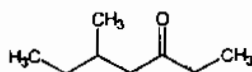
o bien



o bien



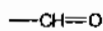
o bien



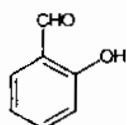
En los aldehídos se presenta en forma condensada y no desarrollada:



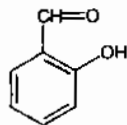
no



o bien



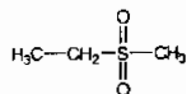
no



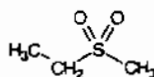
1.10 El grupo sulfonilo se representa así:



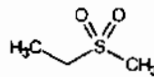
o bien



o bien

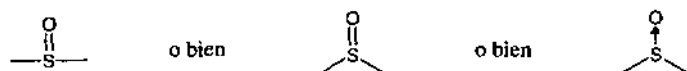


o bien

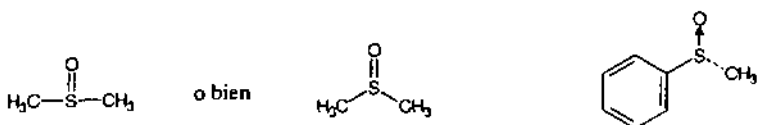


en vez de utilizar la forma condensada $-\text{SO}_2-$

El grupo sulfinilo se representa como:

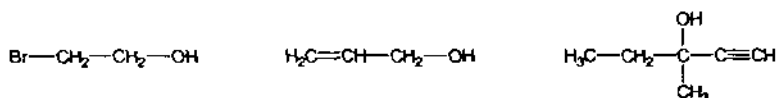


en vez de utilizar la forma condensada $-\text{SO}-$; la última representación es útil como medio de reconocer un compuesto quiral:



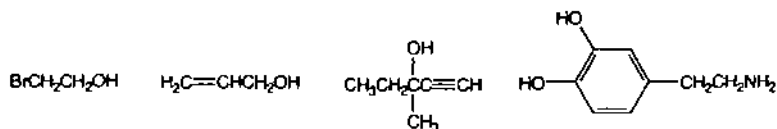
2. Estructuras acíclicas

- 2.1 En las estructuras acíclicas, un enlace sencillo se muestra como un guión largo, a menos que se use una línea discontinua, cuña o línea ondulada para representar la estructura estereoquímica.¹ Un enlace doble carbono-carbono o carbono-heteroátomo se dibuja como un guión largo doble, y un enlace triple se representa por un guión largo triple:



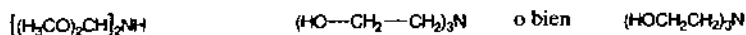
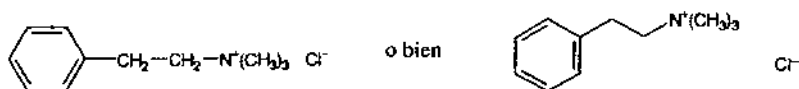
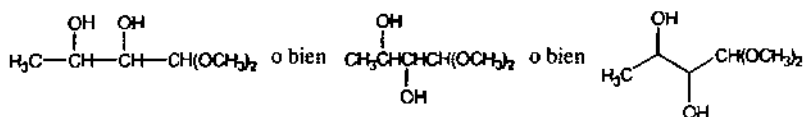
- 2.2 En el dibujo asistido por computadora, en vista de que la inserción de los guiones toma tiempo, no es necesario usar el guión para representar los enlaces sencillos entre los átomos de una cadena alifática. Aun así, en esta forma compacta:

- se usa el guión largo para representar un enlace sencillo entre un sustituyente y una cadena o entre una cadena y un anillo;
- el guión doble y el triple se emplean para representar el enlace doble y el triple, respectivamente;
- los guiones largos, las líneas discontinuas o las cuñas se usan para representar la estructura estereoquímica.¹

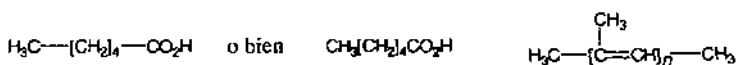


¹ Un enlace que se situaría por debajo del plano del papel se representa mediante una línea discontinua; el que se encontraría por encima de dicho plano, mediante una cuña; y aquél cuya configuración no se conoce, mediante una línea ondulada.

- 2.6 Cuando varios grupos idénticos se ligan al mismo átomo, a menudo se representan entre paréntesis, y un subíndice a la derecha indica su número; en este caso no se utilizan guiones largos para representar el enlace:



- 2.7 En las cadenas acíclicas que contienen un gran número de grupos idénticos, éstos se pueden colocar entre corchetes y su número se indica mediante un subíndice a la derecha:



En general, no se muestran los puntos de enlace entre grupos repetidos adyacentes, pero en algunas situaciones puede ser necesario indicarlos para evitar ambigüedades (véase la sección 15).

- 2.8 En una cadena de polimetileno, cuando un extremo va ligado a un heteroátomo, el grupo metileno ligado a éste puede quedar fuera de los corchetes si hay que representar un grupo contraído como hidroximetilo, aminometilo, etc.:

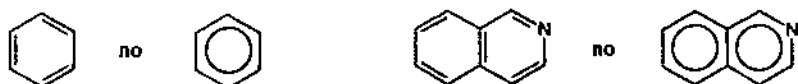


3. Estructuras cíclicas

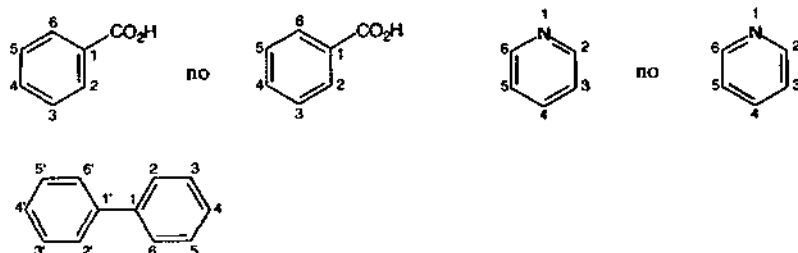
- 3.1 Los anillos se muestran por completo mediante polígonos. Los símbolos de los átomos de carbono que forman el anillo no aparecen sino que quedan representados por los vértices de los polígonos. Los átomos de hidrógeno que van acoplados a ellos tampoco se representan, a menos que sea necesario para mostrar la estructura estereoquímica. Los símbolos de los átomos distintos del carbono se representan con todos los átomos de hidrógeno que van acoplados a ellos, pero sin guiones de unión. De esta manera, los enlaces sencillos, dobles o triples se representan así:



- 3.2 En los sistemas aromáticos no se debe usar un círculo para representar electrones deslocalizados; en vez de ello se utilizan enlaces sencillos y dobles alternados (representación de Kekulé):



En los compuestos aromáticos monocíclicos, los enlaces dobles se deben disponer de tal manera que tengan la numeración más baja posible:



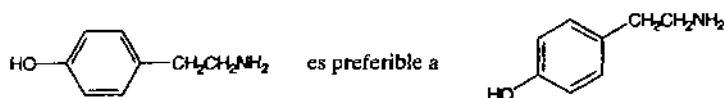
- 3.3 En los sistemas policíclicos fusionados, un enlace doble debe formar el enlace de fusión más cercano al lado derecho:



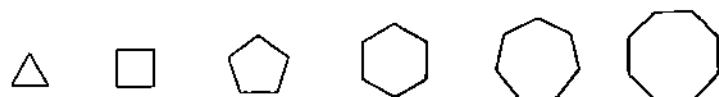
- 3.4 Los anillos de seis miembros se representarán con un vértice en la base, en vez de un enlace horizontal, cuando las cadenas ligadas a ellos se representen en forma de líneas anguladas entre sí (como se prefiere en las cadenas acíclicas; véase la sección 2.3):



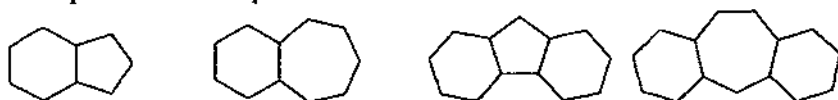
- 3.5 No obstante, la representación del anillo con un enlace horizontal en la base es preferible cuando las cadenas aparecen en forma condensada:



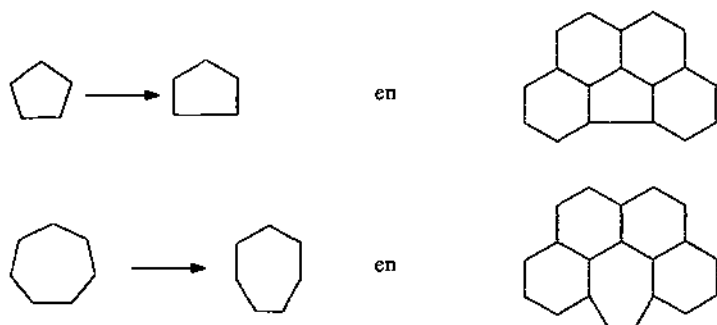
- 3.6 Los anillos se representan como polígonos regulares cuando constan hasta de ocho átomos:



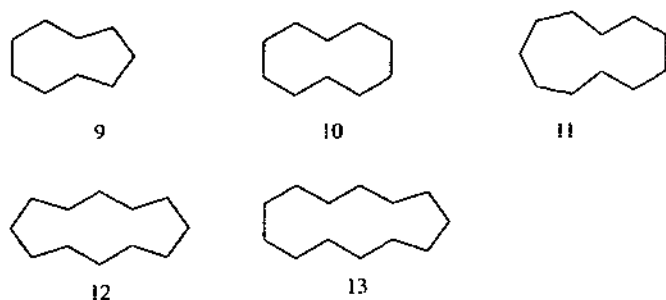
3.7 Siempre que sea posible, se conservará la regularidad de los polígonos al representar compuestos cíclicos fusionados:



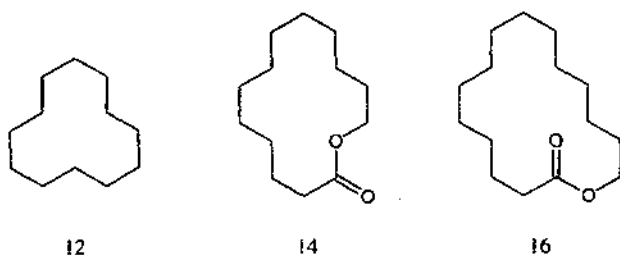
3.8 No obstante, en los sistemas policíclicos fusionados suele ser necesario distorsionar los polígonos a fin de conservar la simetría de la estructura:



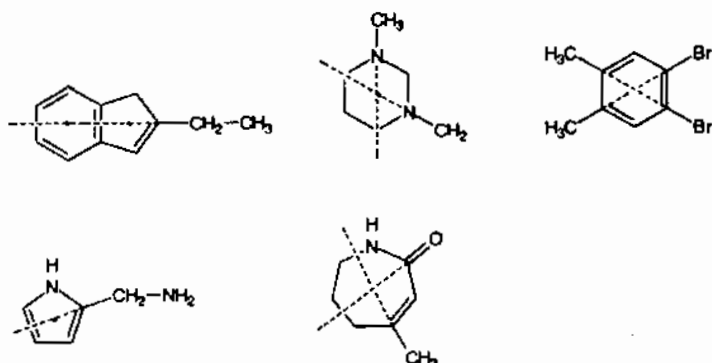
3.9 Los anillos con más de ocho vértices se representan a menudo con ángulos reentrantes. El «Chemical Abstracts Service» (CAS) recomienda dibujarlos como anillos amalgamados con cinco, seis o siete vértices:



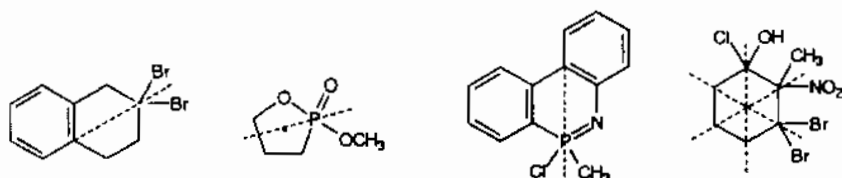
3.10 No se tienen que seguir siempre estas recomendaciones. En particular, la forma de anillos grandes tales como los de los antibióticos macrólidos está determinada a menudo por la presencia de sustituyentes más o menos voluminosos y la necesidad de indicar conformaciones estereoquímicas:



3.11 Cuando un sustituyente se une a un átomo que ocupa una posición en un anillo (carbono o heteroátomo), la dirección que debe seguir el guión que lo une a dicho átomo se puede determinar prolongando la bisectriz del ciclo:

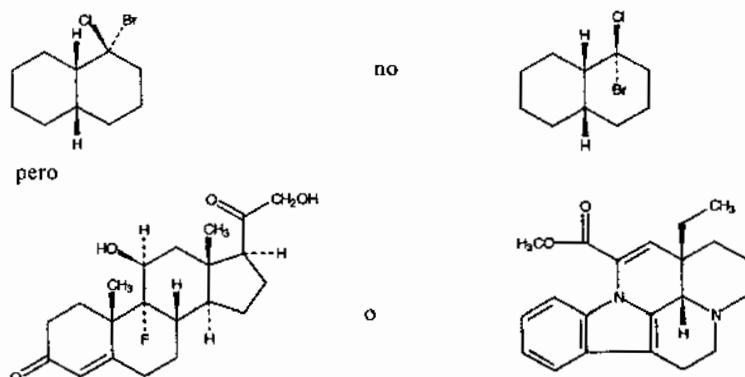


3.12 Cuando dos sustituyentes se unen al mismo átomo del anillo, generalmente deben formar el mismo ángulo con la dirección de la bisectriz, y preferiblemente un ángulo recto con el lado adyacente:

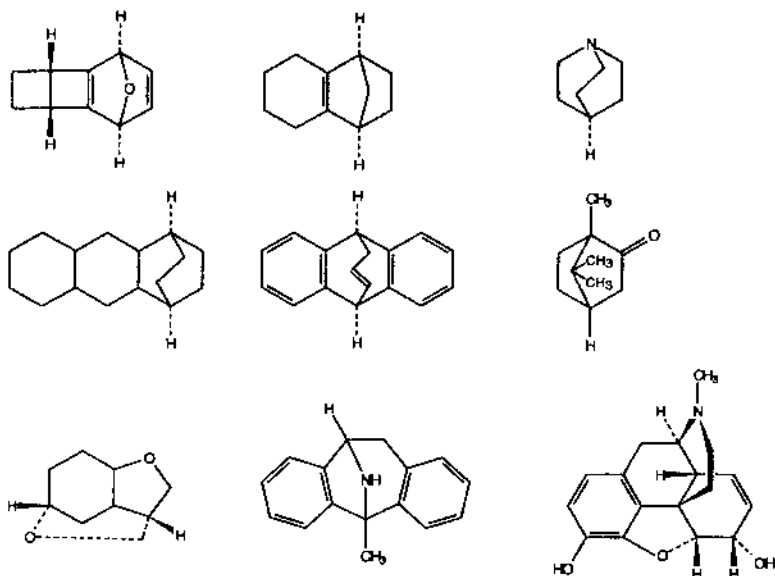


Sin embargo, en la representación gráfica de ciertas estructuras, como los esteroides, pueden tener precedencia otras consideraciones.

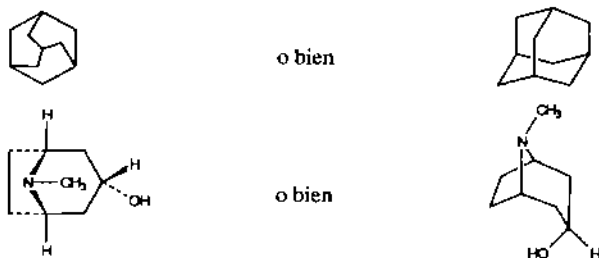
3.13 Los sustituyentes se colocan normalmente fuera de los anillos, excepto en el caso de los esteroides, terpenos y alcaloides (véanse las secciones 9, 10 y 12) y cuando los sustituyentes acoplados a una cabeza de puente sólo pueden dibujarse dentro de los anillos de estructuras policíclicas:



3.14 En las estructuras con puente, un puente que no sea atómico (enlace directo) se representa mediante una línea recta, y el puente atómico mediante líneas que forman ángulos entre sí. No se muestran los símbolos de los átomos de carbono; no obstante, si el puente contiene uno o varios heteroátomos, se muestran los símbolos atómicos de dichos átomos. A fin de impartir cierta perspectiva a la figura o de representar características estereoquímicas, se pueden usar cuñas, líneas más gruesas o líneas discontinuas (véase p. 21):



3.15 En ocasiones es posible recurrir a una representación tridimensional, si se juzga que la representación en un solo plano no es suficientemente clara:



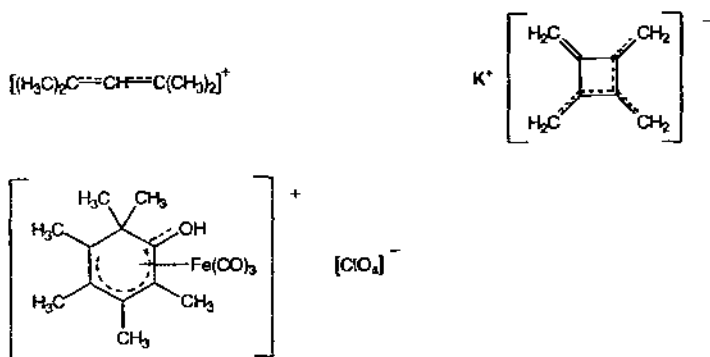
4. Estructuras iónicas

4.1 En general, en las estructuras iónicas la parte catiónica va a la izquierda y la aniónica a la derecha.

- 4.2 Las cargas iónicas no van encerradas en un círculo y se representan como exponentes a la derecha del átomo cargado. Las cargas múltiples se indican escribiendo $n+$ o bien $n-$ y no anotando el símbolo $+$ o $-$ n veces.
- 4.3 Una carga terminal se muestra como un exponente a la derecha del grupo en cuestión, a menos que se invierta el orden de los símbolos atómicos en el grupo, en cuyo caso la carga se representa como un exponente a la izquierda. En una cadena acíclica lateral, si no hay espacio para colocar un exponente a la derecha del átomo en cuestión, la carga puede representarse inmediatamente por encima del átomo. Cuando se trata de un anillo, la carga generalmente se coloca por fuera de éste. Cuando resulta difícil indicar la carga sin que haya ambigüedad, se la puede representar dentro del anillo:



- 4.4 En las estructuras con carga deslocalizada, la estructura se coloca dentro de corchetes, y el signo de la carga aparece por fuera de éstos como un exponente a la derecha:

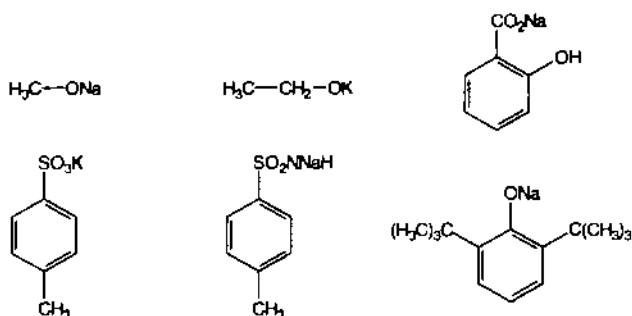


- 4.5 Las sales metálicas de ácidos inorgánicos se representan sin cargas ni enlaces. Si incluyen varios metales, los símbolos correspondientes a éstos se presentan en orden alfabético. En las sales ácidas, el metal precede al hidrógeno. Las moléculas de agua de cristalización o de sustancias de solvatación vienen a continuación de la fórmula de la sal, de la cual se separan con una coma:

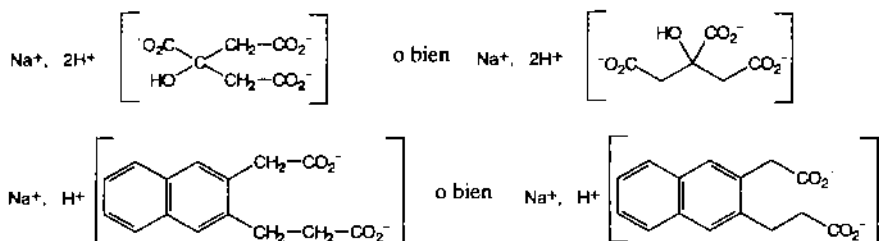


La Unión Internacional de Química Pura y Aplicada recomienda usar puntos centrados a mitad del renglón para los compuestos inorgánicos (2). Sin embargo, varias farmacopeas han venido usando durante mucho tiempo la coma para los compuestos orgánicos e inorgánicos por igual.

- 4.6 En las sales metálicas de ácidos orgánicos y en los compuestos metálicos de alcoholes, fenoles (y sus análogos de sulfuro, selenio y telurio), aminas y amidas el símbolo del metal generalmente sustituye al hidrógeno «ácido», pero no aparecen las cargas ni los enlaces:



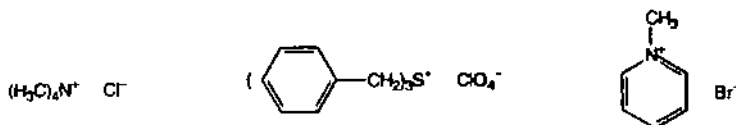
Aun así, se pueden usar formas iónicas cuando las sustancias contengan varios grupos «ácidos» a los cuales no se puedan atribuir fácilmente los diversos cationes:



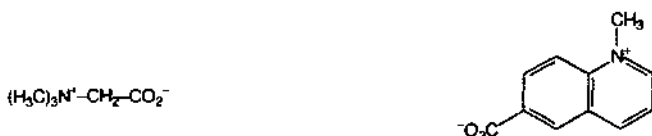
- 4.7 Las sales de amina se representan con la estructura de la amina a la izquierda y, tras una coma, la fórmula del ácido a la derecha:



- 4.8 Las sales de amonio cuaternario y otros compuestos con carga positiva en un heteroátomo (P, As, Sb, O, S, Se, Te) se representan en forma iónica (con cargas + y -), separando los dos iones con un espacio:

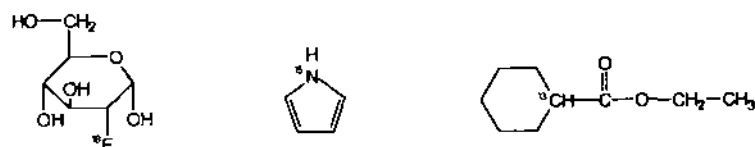
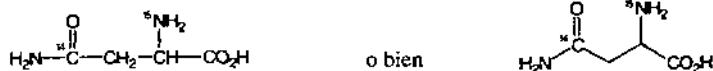
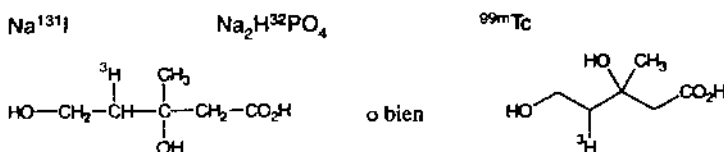


- 4.9 En las sales interiores, las cargas positiva y negativa se muestran y normalmente se colocan en la estructura tal como se recomienda anteriormente:



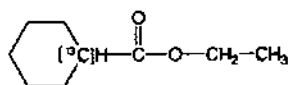
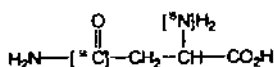
5. Compuestos modificados isotópicamente

- 5.1 En un compuesto modificado isotópicamente, el isótopo utilizado se indica mediante su número de masa anotado como exponente a la izquierda del símbolo del elemento en cuestión. El deuterio y el tritio se representan por ^2H y ^3H , respectivamente. El átomo de carbono en un anillo o en una representación simplificada de cadena angular se designa explícitamente cuando se muestra su número de masa:



- 5.2 Cuando los símbolos atómicos de una fórmula se representan sin corchetes (como en los ejemplos anteriores), se da por sentado que los compuestos tienen sustitución isotópica, es decir, que el átomo en

cuestión ha sido sustituido completamente por el núclido que se muestra. Para indicar la marcación con isótopos (sustitución parcial del átomo por el núclido que se muestra), los símbolos atómicos en las fórmulas deben encerrarse entre corchetes:



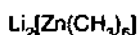
6. Compuestos de coordinación

Estructuras no cíclicas

6.1 De acuerdo con el uso actual (*I*), en una estructura no cíclica el símbolo del átomo central se coloca a la izquierda y va seguido por los ligandos iónicos y luego por los ligandos neutros. Los ligandos poliatómicos van entre paréntesis, y el átomo ligado al átomo central se coloca a la izquierda. Si varios ligandos idénticos se unen al átomo central, su número se indica como subíndice a la derecha. En cada clase de ligandos, los símbolos de los átomos de enlace, y luego los de cualquier otro átomo, se presentan en orden alfabético. La fórmula completa de la entidad de coordinación (grupo neutro o ion complejo) va entre corchetes.

6.2 Normalmente no aparecen las cargas individuales que de ordinario llevan el átomo central y los ligandos; no obstante, se pueden indicar en las fórmulas estructurales cuando es difícil representar todas las uniones de coordinación.

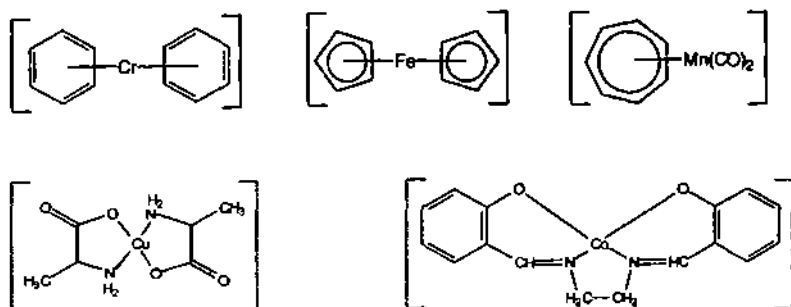
6.3 Si toda la estructura está formada por iones, los iones positivos se colocan a la izquierda y los negativos a la derecha, indicando el número de cada uno mediante un subíndice a la derecha. Dentro de la fórmula de un compuesto de coordinación no debe haber espacios entre las representaciones de las especies iónicas. Si hay que especificar la carga de una entidad de coordinación, ésta se coloca por fuera de los corchetes como un exponente a la derecha:



Estructuras cíclicas

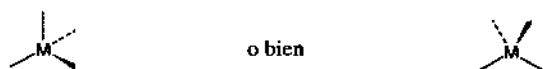
6.4 Los anillos se ciñen a las convenciones que rigen para los compuestos cíclicos. Cuando sea posible, el átomo de metal se colocará en el centro del grupo. Toda entidad de coordinación que contenga uno o varios anillos irá encerrada entre corchetes, aun si la carga es nula.

- 6.5 Las estructuras en forma de «bocadillo» se muestran con los anillos conectados al átomo central por una línea que comienza en el interior del ciclo y atraviesa uno de los lados.
- 6.6 Los anillos de benceno y los sistemas de benceno condensados en los compuestos en forma de «bocadillo» se dibujan con los enlaces sencillos y dobles alternados. En los anillos pentagonales y heptagonales se incluye un círculo interior:

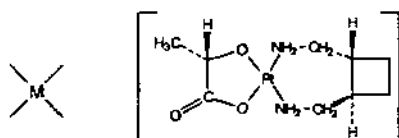


Estereoquímica

- 6.7 Las características estereoquímicas de los complejos mononucleares se expresan mediante descriptores especiales. El primero de éstos es el «indicador de sistema», constituido por la forma abreviada de la geometría del átomo central y el número de coordinación.
- 6.8 *T-4: complejos tetrahédricos.* Se describen mediante el símbolo de quiralidad (*R*) o (*S*), y se representan de la misma forma que los átomos de carbono quirales, es decir, una línea discontinua corresponde a un enlace que se proyecta por detrás del plano del papel y una cuña representa un enlace que se proyecta por encima o por delante de dicho plano:



- 6.9 *SP-4: complejos planos cuadrados.* Las cuatro uniones de coordinación se muestran en el plano del papel:

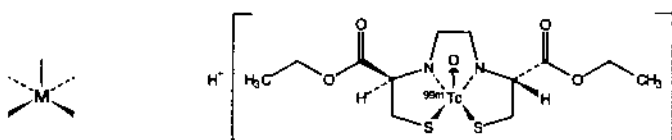


lobaplatino

- 6.10 *TBPY-5: complejos bipiramidales trigonales.* El eje de referencia se representa en el plano del papel; entre los otros tres ligandos, se supone que uno se sitúa en el mismo plano del papel, otro enfrente y otro por detrás de dicho plano:

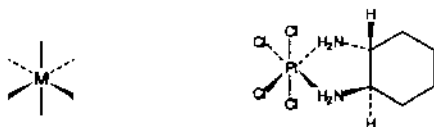


- 6.11 *SPY-5: complejos piramidales cuadrados.* El eje de referencia con su átomo de coordinación único se muestra en el plano del papel y se supone que las cuatro uniones de coordinación se encuentran en un plano perpendicular al eje de referencia, dos al frente y dos detrás del plano del papel:



bicisato de tecnecio (^{99m}Tc)

- 6.12 *OC-6: complejos octaédricos.* Dos uniones de coordinación se representan como el eje en el plano del papel y se supone que cuatro se hallan en un plano perpendicular al eje de referencia, dos al frente y dos por detrás del plano del papel:



ormaplatino

- 6.13 *PBPY-7: complejos bipiramidales pentagonales.* Dos ligandos se representan acoplados a los extremos de un eje en el plano del papel; las otras cinco uniones de coordinación se representan como su proyección sobre el plano perpendicular a este eje:



7. Estereoquímica

- 7.1 Como se mencionó anteriormente, una línea discontinua denota un enlace que se proyecta por detrás del plano del papel, y una cuña sólida, uno que se proyecta enfrente de dicho plano. Una línea de

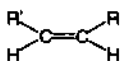
espesor normal denota un enlace situado en el plano del papel. A veces, en lugar de líneas discontinuas se dibujan líneas con rayado o sombreado sencillo. No se recomienda usar una cuña invertida en vez de una línea discontinua para representar un enlace que se proyecta por detrás del plano del papel. En las estructuras complicadas, los guiones pueden alargarse, acortarse o desplazarse si es necesario.

- 7.2 Siempre que haya que mostrar una configuración, el hidrógeno se representará por su símbolo, H.

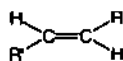
Isomerismo geométrico

- 7.3 En el caso de los compuestos que contienen enlaces dobles se acostumbra representar la fórmula de manera que el plano de referencia del enlace doble sea perpendicular al plano del papel; los enlaces mediante los cuales los átomos se unen directamente a los átomos que tienen enlaces dobles se sitúan en el plano del papel y se dibujan con líneas de espesor normal.

- 7.4 Los dos átomos o grupos de átomos prioritarios de acuerdo con la regla secuencial (por la cual cada uno se acopla a uno de los átomos del enlace doble) se representan en el mismo lado del plano de referencia para el isómero (Z) y en el lado contrario de este plano para el isómero (E):



(Z)

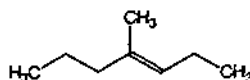


(E)

- 7.5 En las cadenas de carbono simplificadas representadas por líneas que forman ángulos entre sí, el hidrógeno, si lo hay, se puede omitir (véanse las secciones 10 y 11):

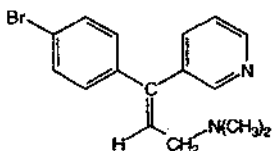


(Z)

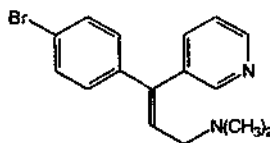


(E)

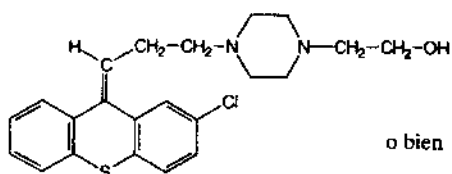
Ejemplos de compuestos (Z):



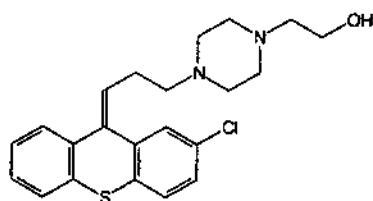
o bien



zimeldina

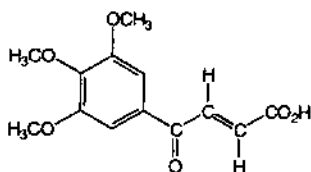


o bien

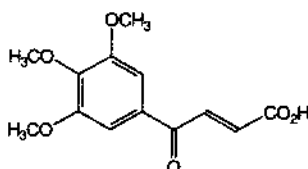


zuclopentixol

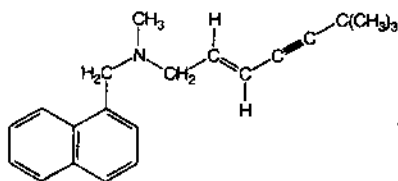
Ejemplos de compuestos (*E*):



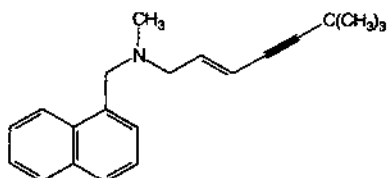
o bien



baxitozina



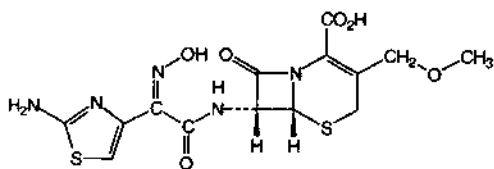
o bien



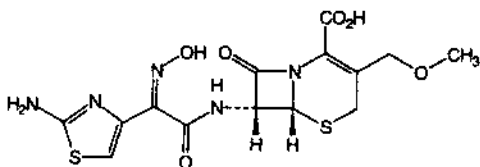
terbinafina

(Adviértase que los dos enlaces acoplados a los carbonos del enlace triple se representan en línea recta.)

7.6 Las mismas convenciones se aplican a los isómeros de oximas:



o bien

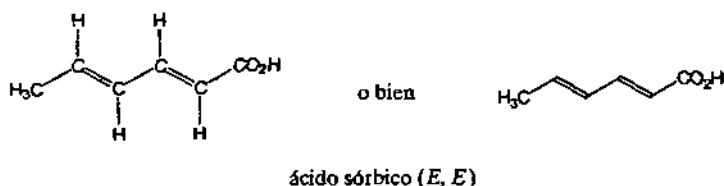


cefdaloxima (*Z*)

7.7 Si no se especifican las características estereoquímicas del enlace doble, puede ser útil una representación lineal:

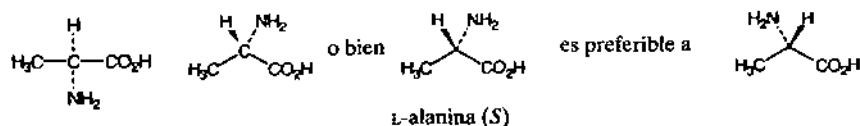
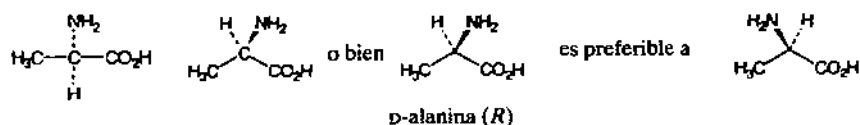


7.8 Las mismas convenciones se aplican a los compuestos con varios enlaces dobles:



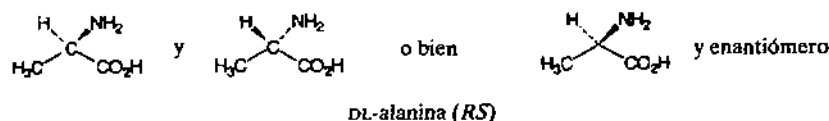
Compuestos con un centro de asimetría

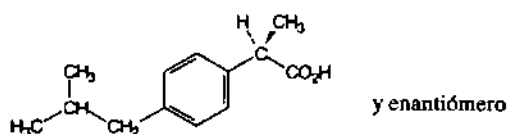
7.9 En los compuestos acíclicos con un centro de asimetría, se pueden aplicar las convenciones generales para representar cada isómero, ya sea como una estructura lineal o con líneas anguladas entre sí (a ser posible, los grupos «condensados» mayores deben situarse a la derecha, por razones de estética).



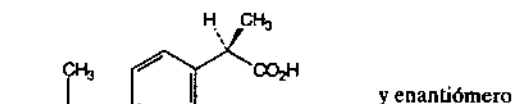
(Por definición, las denominaciones comunes internacionales se aplican a la forma L.)

7.10 Para representar la forma racémica se pueden mostrar ambos isómeros uno al lado del otro o, más sencillamente, se puede mostrar únicamente el isómero (*R*) seguido de la indicación «y enantiómero».



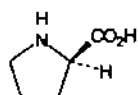


o bien

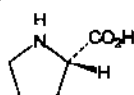


ibuprofeno

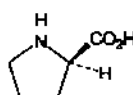
7.11 Se usan representaciones similares para los compuestos cíclicos con un centro de asimetría:



D-prolina (*R*)



L-prolina (*S*)

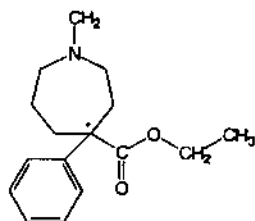


DL-prolina (*RS*)

y enantiómero

(Por definición, las denominaciones comunes internacionales se aplican a la forma L.)

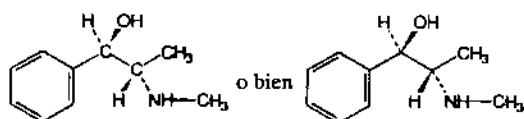
7.12 Si no se conoce o no se especifica la quiralidad del centro, los enlaces que unen átomos o grupos al átomo quiral se muestran como líneas de espesor «normal». Puede ser útil el empleo de una estrella o asterisco para identificar el centro quiral:



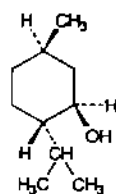
etoheptazina (no especificada)

Compuestos con varios centros quirales

7.13 En los compuestos que contienen varios centros de asimetría, se aplican las mismas convenciones a cada uno de éstos:



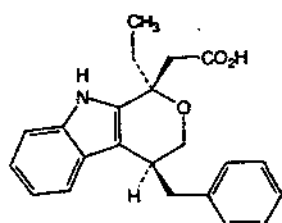
efedrina (*1R,2S*)



levomentol

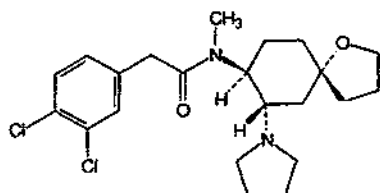
7.14 Los racematos (racfedrina y racementol, respectivamente) se representan por las mismas estructuras seguidas de la indicación «y enantiómero», en vez de presentar los dos isómeros lado a lado.

7.15 Las mismas convenciones rigen para el isomerismo *cis-trans* en relación con un anillo plano (o aproximadamente plano):



y enantiómero

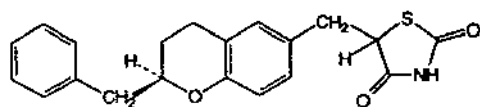
pemedolaco(±)-*cis*



y enantiómero

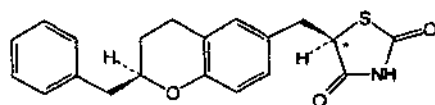
espiradolina (±)-(5*R**, 7*S**, 8*S**)

7.16 Las mezclas de epímeros suelen mostrarse utilizando los guiones largos «normales» en el centro epimérico (véase también la sección 11):



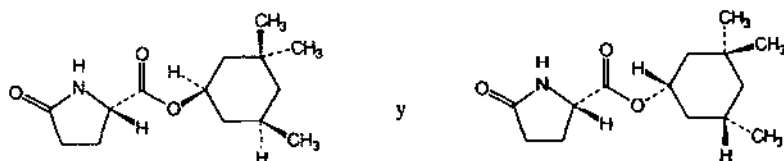
englitazona

Sin embargo, es preferible representar la sustancia mostrando el isómero (*R*) en el centro epimérico, colocando un asterisco cerca de este átomo de C y agregando la indicación «y epímero en C*»:



y epímero en C*

7.17 En casos más complicados, es mejor representar cada componente de la mezcla de manera que se muestren todas las particularidades de la estructura:

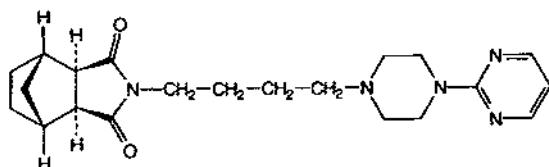


crivastatina: (\pm)-*cis* sólo para el anillo de ciclohexano

Isomerismo de anillos fusionados

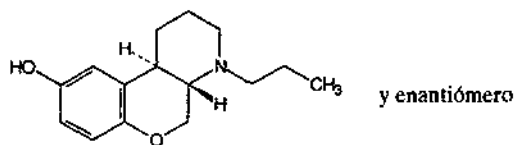
7.18 En los compuestos policíclicos, los átomos o grupos acoplados a cabezas de puente saturadas comunes a dos anillos se representan mediante sus símbolos a fin de indicar las características estereoquímicas resultantes por el modo de fusión de los ciclos.

El isómero *cis* se dibuja con los dos enlaces en forma de cuñas o de líneas discontinuas:



tandospirona

El isómero *trans* se representa con uno de los enlaces como cuña y el otro como línea discontinua:

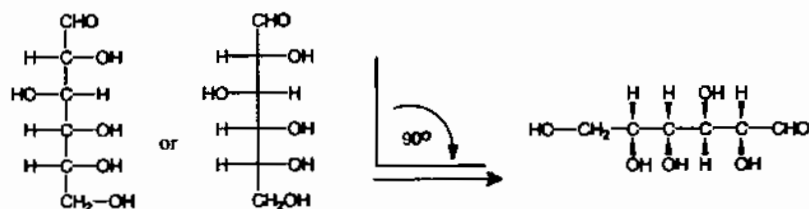


isomolpan

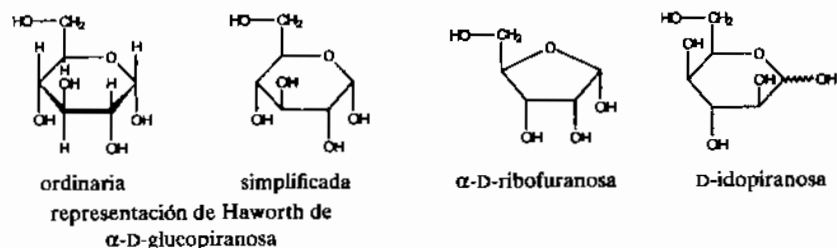
y enantiómero

8. Carbohidratos

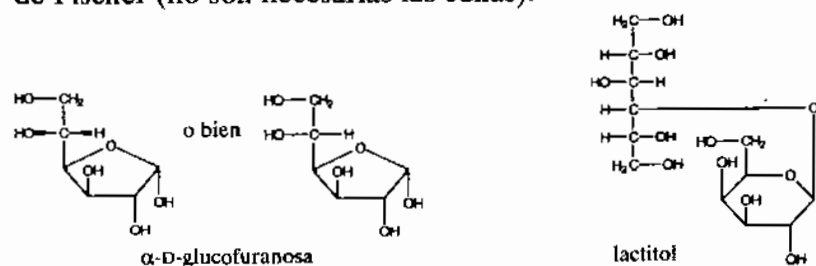
8.1 La proyección de Fischer se usa para representar las formas acíclicas de los monosacáridos: la cadena se presenta verticalmente con el carbono 1 en la parte superior y se supone que los enlaces horizontales desde el carbono 2 hasta el penúltimo átomo de carbono están orientados hacia el observador. Esta representación se puede simplificar omitiendo la letra C en la cadena central. A veces las fórmulas se trazan horizontalmente: en ese caso se hacen rotar 90° en la dirección de las manecillas del reloj, de manera que el carbono 1 quede a la derecha. Como una representación de este tipo ya no es una proyección de Fischer auténtica, los enlaces verticales se deben representar como cuñas para evitar cualquier ambigüedad:



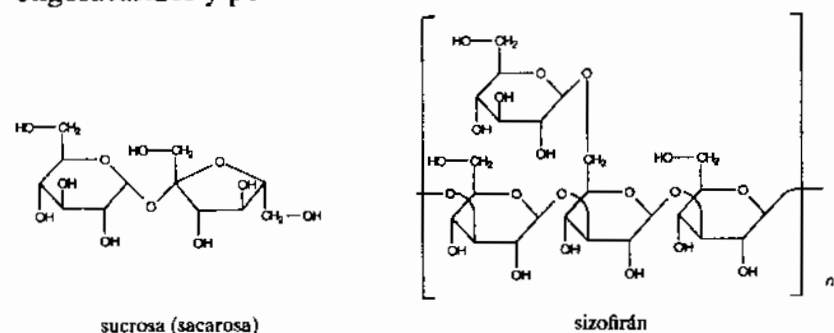
8.2 La representación de Haworth se usa de preferencia para mostrar las formas cíclicas de los monosacáridos, y no las de los anillos «en forma de silla». En un anillo de piranosa, el oxígeno se sitúa en el extremo superior de la derecha; en un anillo de furanosa, el oxígeno se coloca en la parte superior al centro. Si no se especifica la configuración del carbono anomérico, se utiliza una línea ondulada. En la práctica se simplifica la representación convencional de Haworth; el extremo inferior del anillo, que se da por supuesto que es el más cercano al observador, no se engrosa, y no se muestran los átomos de hidrógeno unidos a los átomos de carbono en el anillo:



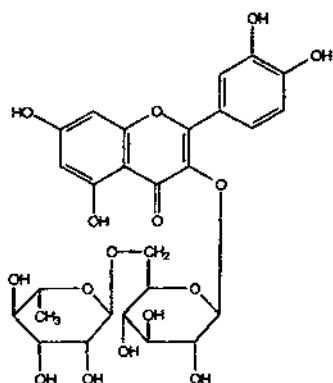
8.3 La parte no cíclica de un sacárido se representa como una proyección de Fischer (no son necesarias las cuñas):



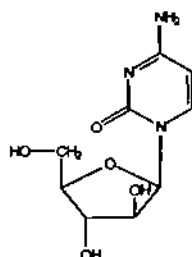
8.4 Las convenciones ordinarias se aplican para representar los oligosacáridos y polisacáridos:



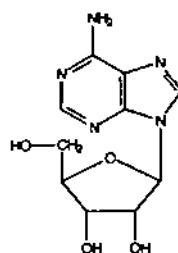
8.5 En las estructuras que sólo son en parte sacáridos, esa parte se representa de acuerdo con las disposiciones normalizadas para los carbohidratos, y el resto de la estructura ciñéndose a las convenciones para los compuestos químicos acíclicos o cíclicos o para los compuestos como los esteroides, polipéptidos, etc.:



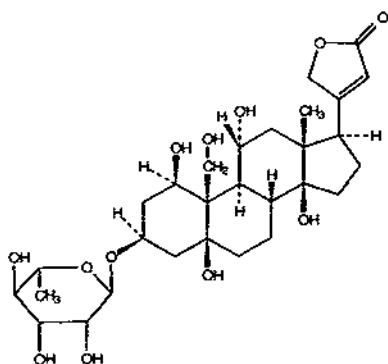
rutósido



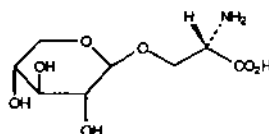
citarabina



adenosina



ouabaína

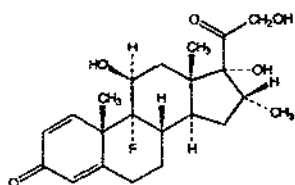


α -xilopiranosil-L-serina

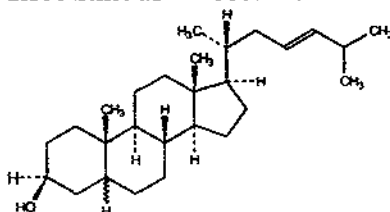
9. Esteroides

- 9.1 Los anillos de un esteroide se representan como una proyección sobre el plano del papel. Normalmente, la proyección debe orientarse de tal manera que la posición 3 se halle en la parte inferior a la izquierda y el anillo pentagonal regular D en la parte superior a la derecha, con la posición 17 en la parte más alta.
- 9.2 Un enlace que se halla por debajo del plano del papel se designa por la letra α y se representa por una línea discontinua; un enlace que se sitúa por encima del plano del papel se denomina β y se representa por una cuña, mientras que un enlace cuya configuración se desconoce se denomina ξ y se denota por una línea ondulada. Se muestran todos los átomos de hidrógeno acoplados a los centros de asimetría.

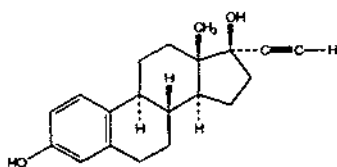
9.3 El eje principal de una cadena lateral en C-17 se representa mejor como si estuviese situado en el plano del papel (líneas de espesor ordinario), representando de manera análoga el enlace entre C-17 y C-20. De ordinario, las cadenas laterales se representan mediante líneas anguladas entre sí, y los grupos terminales se presentan completos, como se muestra a continuación. Las características estereoquímicas debidas a los sustituyentes de la cadena se indican mediante las cuñas y líneas discontinuas de costumbre:



dexametasona

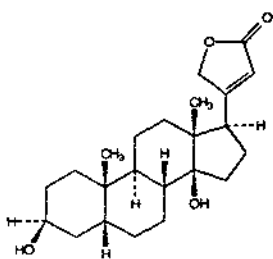


(23E)-5 α -colest-23-en-3 β -ol

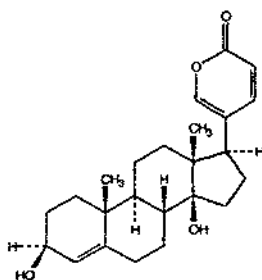


etiniltestradíol

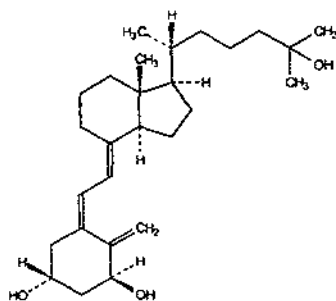
Los cardanolídeos (véase también la sección 8.5), los bufanólidos y los derivados del calciferol se representan como se muestra a continuación:



digitoxigenina



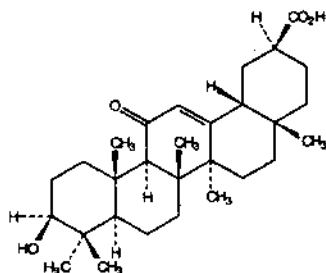
escitarrenina



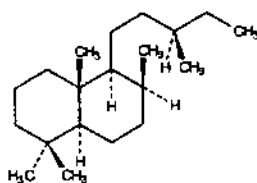
calcitriol

10. Terpenoides

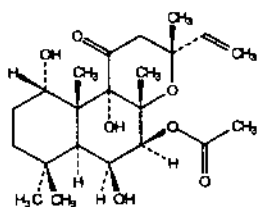
10.1 Los terpenos y compuestos afines se representan de manera parecida a los esteroides, guiándose por las mismas convenciones. Las cadenas largas se representan por líneas que forman ángulos entre sí, y todos los grupos terminales se representan completos:



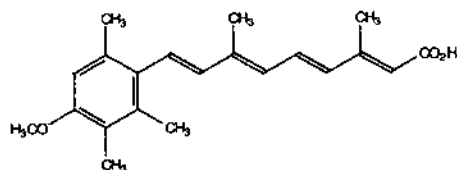
enoxolona



labdano



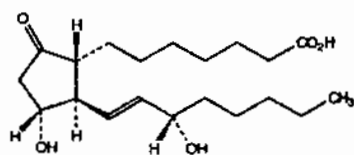
colforsina



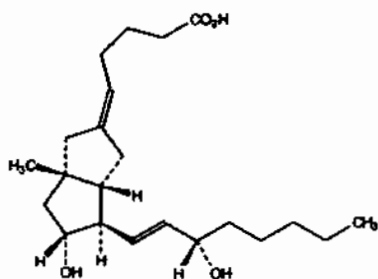
acitretina

11. Prostanoides

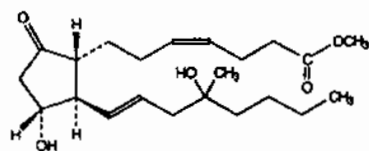
11.1 Las prostaglandinas y sus derivados se representan aplicando las mismas convenciones que rigen para los esteroides y los terpenos. Las cadenas largas se muestran como líneas anguladas entre sí y los grupos terminales se representan en forma completa:



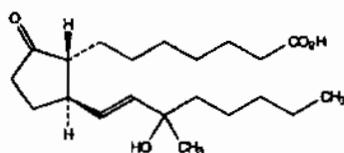
alprostadil



ciprosteno

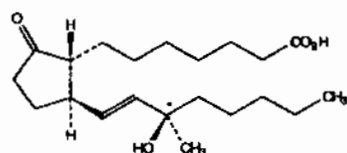


enisprost



doxaprost

Los dos últimos son mezclas de epímeros en la cadena de carbono, que pueden representarse de la manera indicada en la sección 7.16:

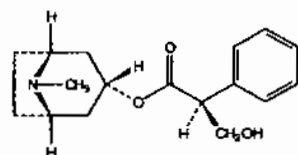


doxaprost

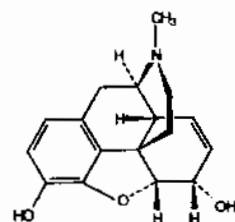
y epímero en C*

12. Alcaloides

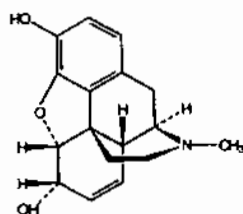
12.1 No hay reglas generales para representar los alcaloides, aunque muchos se representan con un esqueleto convencional preferido que se puede usar para una familia de productos semejantes:



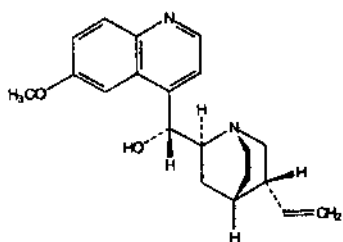
hiosciamina



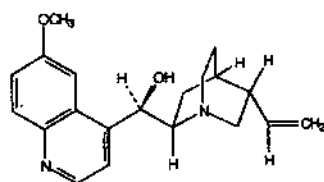
o bien



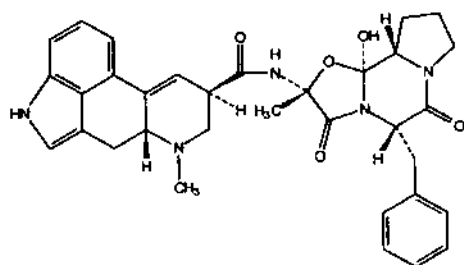
morfina



o bien



quinina

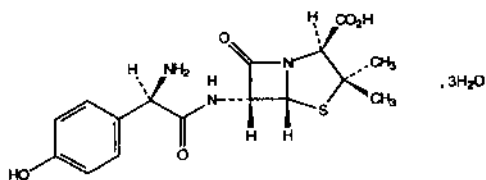


ergotamina

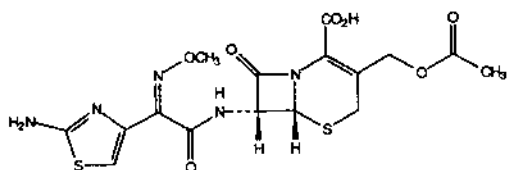
13. Antibióticos

13.1 Algunos antibióticos pueden representarse mediante diagramas convencionales que se pueden usar para una familia de productos semejantes.

13.2 Las β -lactamas (penicilinas y cefalosporinas) se muestran como se indica a continuación:

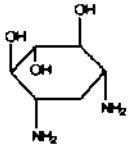


amoxicilina

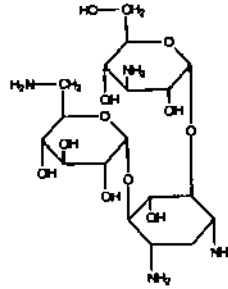


cefotaxima

13.3 Los aminósidos se relacionan con la 2-desoxi-D-estreptamina, de acuerdo con las convenciones aplicadas a los carbohidratos:

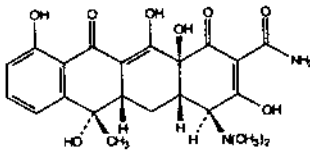


2-desoxi-D-estreptamina

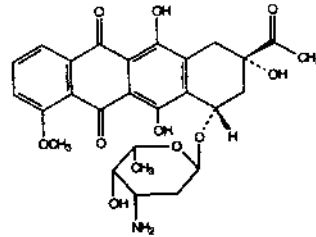


kanamicina

13.4 Las tetraciclinas y rubicinas se representan del siguiente modo:

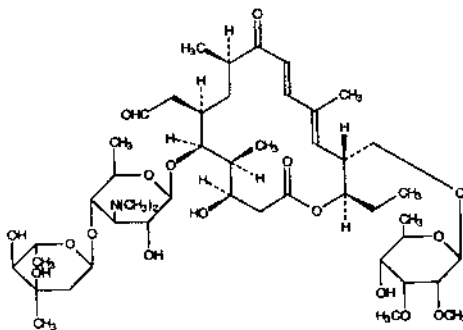


tetraciclina

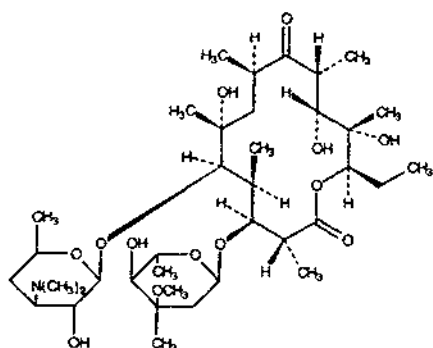


daunorrubicina

13.5 Es variable la representación de los grandes anillos de macrólidos. Por ejemplo:

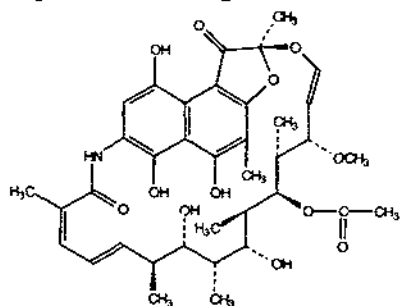


tilosina



eritromicina

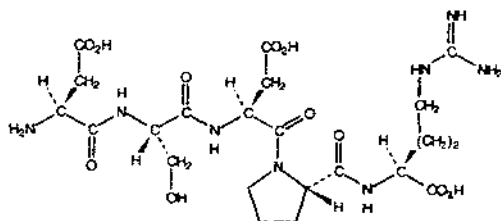
13.6 La representación gráfica de los derivados de la rifamicina se basa en la correspondiente a la estructura de la que proceden, que se representa del siguiente modo:



rifamicina

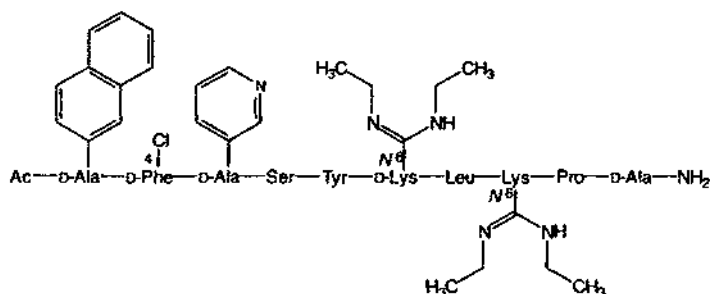
14. Polipéptidos

- 14.1 En los polipéptidos, la secuencia lineal de los residuos de aminoácido se muestra con el residuo aminoterminal a la izquierda y el residuo de carboxiterminal a la derecha (seguido de «-NH₂», si es carboxamida).
- 14.2 Los oligopéptidos producidos por la condensación de menos de cinco aminoácidos aproximadamente, se representan a menudo en forma integral. En vista de que varios polipéptidos de ese tipo se usan como medicamentos, la estructura completa puede ser útil para mostrar cualquier modificación química presente:



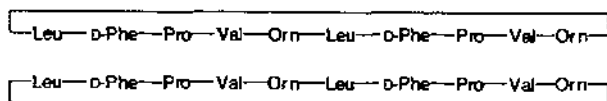
o bien

puede representar en forma completa o mediante su símbolo convencional situado por encima o por debajo del código de tres letras y unido a éste mediante una línea vertical que atraviese la letra central. Si es necesario, se coloca una referencia a un lado de la línea vertical que representa la sustitución en la cadena lateral:

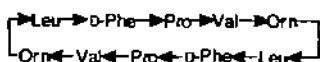


ganirelix

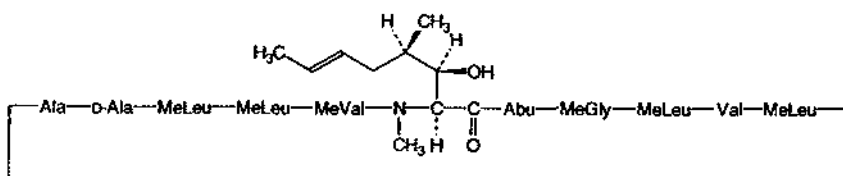
14.6 En los péptidos cíclicos, la fórmula de la secuencia de aminoácidos se representa de la manera acostumbrada pero los residuos en cada extremo de la línea se unen mediante un enlace alargado. Si los residuos se representan en dos líneas, la secuencia se invierte en uno de ellos; por consiguiente, la dirección de CO a NH dentro del enlace peptídico se debe indicar mediante flechas:



o bien

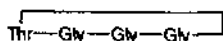


gramicidina S

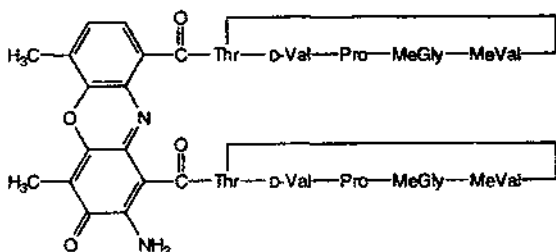


ciclosporina

14.7 Los ésteres cíclicos se representan mediante un enlace alargado que comienza en el extremo carbonilo de la secuencia y termina en el símbolo del hidroxiaminoácido:

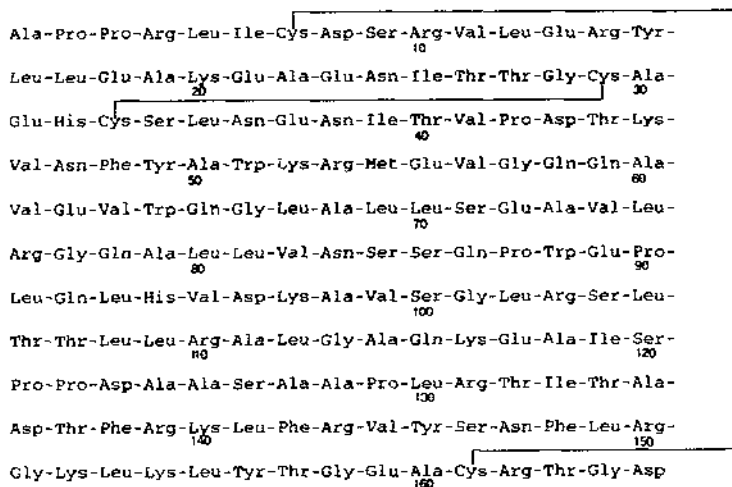


14.8 Si una parte de la molécula no es un polipéptido, dicha parte se puede representar en conformidad con las normas que se aplican a los compuestos acíclicos o cíclicos:

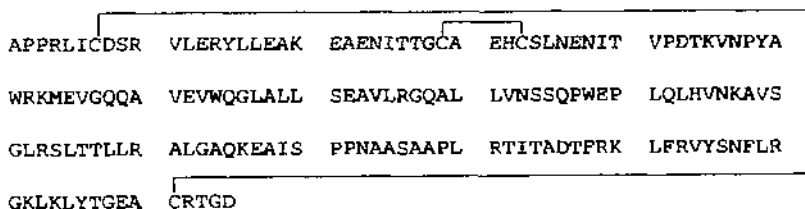


dactinomicina

14.9 Al representar polipéptidos producidos por la condensación de un alto número de aminoácidos, se pueden usar códigos de una letra en vez de códigos de tres letras para ahorrar espacio y facilitar el tratamiento mediante computadora. Los códigos de una letra se disponen en conjuntos de 10 letras separadas por un espacio. Para los fines de la numeración en secuencia, los números de cada aminoácido generalmente se colocan por debajo de los códigos. Se presenta a guisa de ejemplo la secuencia polipeptídica de la epotina alfa:



se abrevia en la siguiente forma:

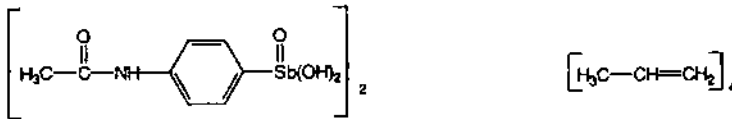


15. Polímeros

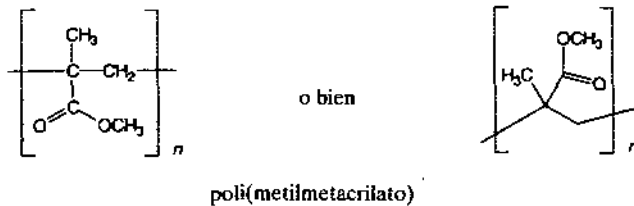
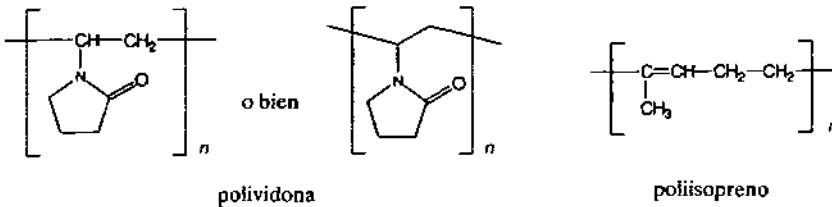
15.1 La representación de los polímeros se basa en el uso de «grupos repetidos», es decir, secuencias de grupos idénticos. Estos grupos se abrevian $[X]_n$ entre corchetes, donde n es el número de veces que aparecen.

15.2 Los grupos repetidos son «monómeros», es decir, fórmulas estructurales «normales», o bien «unidades estructurales repetidas», que son radicales multivalentes relativamente complejos.

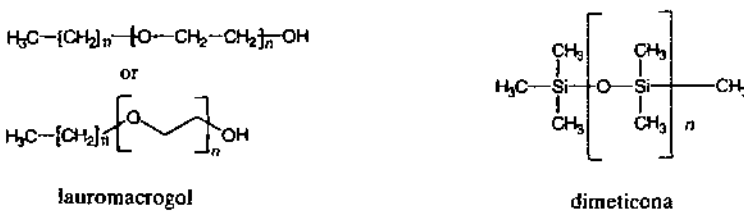
15.3 Las fórmulas normales, esto es, las de los monómeros pertinentes, se usan cuando es difícil especificar cómo están enlazados los monómeros o a fin de mostrar oligómeros sencillos con un máximo de ocho grupos repetidos:



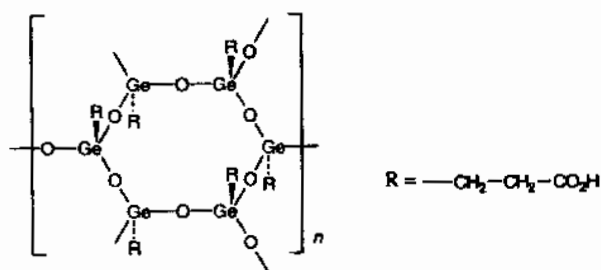
15.4 En general, los polímeros se representan como unidades estructurales repetidas en las que se muestran los enlaces terminales. En los polímeros lineales, dichas unidades son radicales bivalentes:



Esto también es válido para los polímeros cuando se representan los grupos terminales:

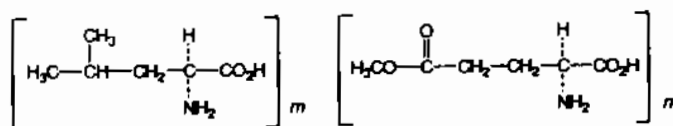


15.5 Los polímeros en red se pueden representar mediante unidades estructurales multivalentes repetidas:

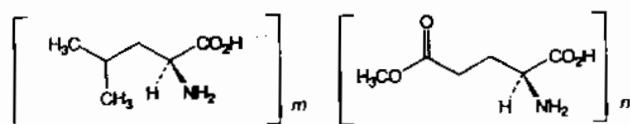


repergermanio

15.6 La representación de los copolímeros depende de los conocimientos relativos al enlace de los monómeros constituyentes. De este modo, se usan fórmulas normales cuando es difícil especificar la manera en que están enlazados los monómeros:



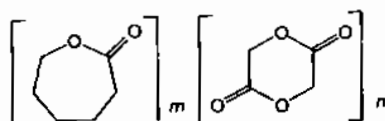
o bien



leuciglúmero

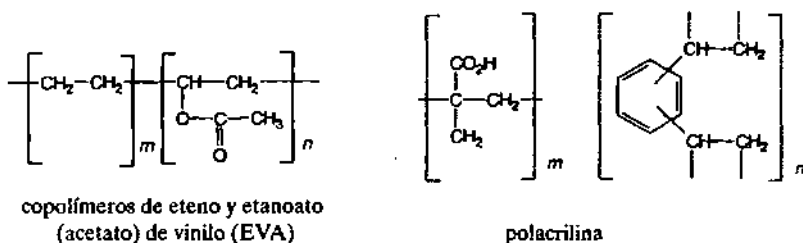


polietadeno

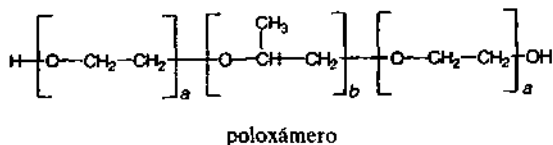


poliglecaprona

Se usan unidades estructurales repetidas cuando están definidos los átomos que intervienen en el enlace. Los enlaces se representan por líneas discontinuas entre los monómeros cuando se conocen sus posiciones, pero aparecen sueltos cuando no se ha determinado con precisión la manera en que están unidos los monómeros:



15.7 Las secuencias de polímeros se representan de manera análoga:



Nota de agradecimiento

Un reconocimiento especial al Profesor R. C. Moreau, ex Presidente, Comisión de la Farmacopea Francesa, París, Francia, quien preparó este anexo, y al Sr. R. B. Trigg, Secretario, Comité de Denominaciones Británicas Aprobadas (BAN), Londres, Inglaterra, por su valiosa contribución y ayuda en la edición del mismo.

Referencias

1. International Union of Pure and Applied Chemistry, Organic Chemistry Division, Commission on the Nomenclature of Organic Chemistry. *Nomenclature of organic chemistry, sections A, B, C, D, E, F, and H*, 4ª ed. Oxford, Pergamon, 1979.
2. Leigh GJ, ed. *Nomenclature of inorganic chemistry: recommendations 1990*. Oxford, Blackwell Scientific, 1990.

Anexo 2

Lista de Sustancias Químicas Internacionales de Referencia disponibles¹

Las Sustancias Químicas Internacionales de Referencia se establecen atendiendo al asesoramiento del Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. Se suministran principalmente para su uso en las 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 propuestas en los proyectos de monografías.

Las instrucciones para su empleo y los datos analíticos que se precisan para las pruebas especificadas en la *Farmacopea internacional* figuran en los certificados que se adjuntan a las sustancias cuando se procede a distribuir las. Se pueden obtener informes analíticos más detallados relativos a las sustancias dirigiéndose al Centro Colaborador de la OMS para Sustancias Químicas de Referencia.

Las Sustancias Químicas Internacionales de Referencia también se pueden utilizar en pruebas y valoraciones no descritas en la *Farmacopea internacional*. Sin embargo, en estos casos la responsabilidad de evaluar la idoneidad de esas sustancias recae en el usuario o en la comisión de la farmacopea u otra autoridad que haya prescrito su uso.

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, otras condiciones distintas de almacenamiento en la etiqueta o en el prospecto adjunto.

La estabilidad de las Sustancias Químicas Internacionales de Referencia mantenidas 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 de los números de control de los lotes en existencia que éste publica en sus informes anuales.

Los pedidos de Sustancias Químicas Internacionales de Referencia deben enviarse a la siguiente dirección:

¹ En su versión actualizada durante la 34ª reunión del Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas, 28 de noviembre al 2 de diciembre de 1994.

WHO Collaborating Centre for Chemical Reference Substances
 Apoteksbolaget AB
 Centrallaboratoriet
 S-105 14 Estocolmo
 Suecia

Télex: 115 53 APOBOL S
 Telefax: 46 8 740 60 40

Las Sustancias Químicas Internacionales de Referencia se suministran sólo en los envases ordinarios que se indican en la lista siguiente:

<i>Sustancias de referencia</i>	<i>Contenido del envase</i>
aceclidina, salicilato de	100 mg
p-acetamidobenzalazina	100 mg
acetazolamida	100 mg
alopurinol	100 mg
2-amino-5-nitrotiazol	25 mg
3-aminopirazol-4-carboxamida, hemisulfato de	100 mg
amitriptilina, clorhidrato de	100 mg
amodiaquina, clorhidrato de	200 mg
ampicilina (anhidra)	200 mg
ampicilina sódica	200 mg
ampicilina, trihidrato de	200 mg
anfotericina B	400 mg
anhidrotetraciclina, clorhidrato de	25 mg
atropina, sulfato de	100 mg
azatioprina	100 mg
bacitracina cinc	200 mg
beclometasona, dipropionato de	200 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
betametasona, valerato de	100 mg
betanidina, sulfato de	100 mg
bupivacaína, clorhidrato de	100 mg
cafeína	100 mg
carbamazepina	100 mg

<i>Sustancias de referencia</i>	<i>Contenido del envase</i>
carbenicilina monosódica	200 mg
cimetidina	100 mg
clomifeno, citrato de	100 mg
clomifeno, citrato de, Z-isómero (<i>véase</i> zuclomifeno)	
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
clortetraciclina, clorhidrato de	200 mg
cloxacilina sódica	200 mg
colecalfiferol (vitamina D ₃)	500 mg
cortisona, acetato de	100 mg
cromoglicato de sodio	100 mg
dapsona	100 mg
desoxicortona, acetato de	100 mg
dexametasona	100 mg
dexametasona, acetato de	100 mg
dexametasona, ácido fosfórico de	100 mg
dexametasona, fosfato sódico 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
N,N'-di-(2,3-xilil)antranilamida	50 mg
dopamina, clorhidrato de	100 mg
emetina, clorhidrato de	100 mg
4-epianhidrotetraciclina, clorhidrato de	25 mg
4-epitetraciclina, clorhidrato de	25 mg
ergocalciferol (vitamina D ₂)	500 mg
ergometrina, maleato hidrogenado de	50 mg
ergotamina, tartrato de	50 mg
eritromicina	250 mg

<i>Sustancias de referencia</i>	<i>Contenido del envase</i>
espectinomina, clorhidrato de	200 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
flucitosina	100 mg
flufenazina, clorhidrato de	100 mg
flufenazina, decanoato diclorhidrato de	100 mg
flufenazina, enantato diclorhidrato de	100 mg
fluorouracilo	100 mg
fólico, ácido	100 mg
3-formilrifamicina	200 mg
framacetina, sulfato de (neomicina B, sulfato de)	200 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-hidrazina-2-metilalanina (3-O-metilcarbidopa)	25 mg
(-)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-metilalanina	25 mg
ibuprofeno	100 mg
imipramina, clorhidrato de	100 mg
indometacina	100 mg
<i>o</i> -iodohipúrico, ácido	100 mg
isoniazida	100 mg
lanatósido C	100 mg
levodopa	100 mg

<i>Sustancias de referencia</i>	<i>Contenido del envase</i>
levotiroxina sódica	100 mg
lidocaína	100 mg
lidocaína, clorhidrato de	100 mg
liotironina sódica	50 mg
mefenámico, ácido	100 mg
metacualona	100 mg
metazida	100 mg
meticilina sódica	200 mg
metildopa	100 mg
metiltestosterona	100 mg
metronidazol	100 mg
naftilina sódica	200 mg
neamina, clorhidrato de (neomicina A, clorhidrato de)	0,5 mg
neostigmina, metilsulfato de	100 mg
nicotinamida	100 mg
nicotínico, ácido	100 mg
niridazol	200 mg
niridazol-cloretilcarboxamida	25 mg
nistatina	200 mg
noretisterona	100 mg
noretisterona, acetato de	100 mg
ouabaína	100 mg
oxacilina sódica	200 mg
oxitetraciclina, clorhidrato de	200 mg
oxitetraciclina, dihidrato de	200 mg
papaverina, clorhidrato de	100 mg
pirantel, embonato de	500 mg
piridostigmina, bromuro de	100 mg
prednisolona	100 mg
prednisolona, acetato de	100 mg
prednisona	100 mg
prednisona, acetato de	100 mg
probenecida	100 mg
procaína, clorhidrato de	100 mg
procarbazina, clorhidrato de	100 mg
progesterona	100 mg
propicilina potásica	200 mg
propiltiouracilo	100 mg

*Sustancias de referencia**Contenido
del envase*

propranolol, clorhidrato de		100 mg
punto de fusión, sustancias de referencia para el		
azobenceno	(69 °C)	4 g
vainillina	(83 °C)	4 g
bencilo	(96 °C)	4 g
acetanilida	(116 °C)	4 g
fenacetina	(136 °C)	4 g
benzanilida	(165 °C)	4 g
sulfanilamida	(166 °C)	4 g
sulfapiridina	(193 °C)	4 g
dicianodiamida	(210 °C)	4 g
sacarina	(229 °C)	4 g
cafeína	(237 °C)	4 g
fenolftaleína	(263 °C)	4 g
reserpina		100 mg
retinol, acetato de (solución)		5 cápsulas ¹
riboflavina		250 mg
rifampicina		200 mg
rifampicina quinona		200 mg
sulfametoxazol		100 mg
sulfametoxipiridazina		100 mg
sulfanilamida		100 mg
sulfasalazina		100 mg
testosterona, propionato de		100 mg
tetraciclina, clorhidrato de		200 mg
tioacetazona		100 mg
4,4'-tiodianilina		50 mg
L-tiroxina sódica, véase levotiroxina sódica		
tolbutamida		100 mg
tolnaftato		100 mg
trimetadiona		200 mg
trimetilguanidina, sulfato de		100 mg
trimetoprima		100 mg
tubocurarina, cloruro de		100 mg

¹ Cada una contiene unos 9 mg en 250 mg de aceite.

Sustancias de referencia

*Contenido
del envase*
9,7 mg/vial

vincristina, sulfato de
vitamina A, acetato de (solución) véase retinol,
acetato de (solución)

warfarina

100 mg

zuclomifeno

50 mg

Anexo 3

Lista de Espectros Infrarrojos Internacionales de Referencia disponibles

Los Espectros Infrarrojos Internacionales de Referencia se han establecido atendiendo a las indicaciones del Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. Se suministran reproducciones en tamaño natural de espectros producidos a partir del material auténtico reconocido con un instrumento adecuado, con objeto de utilizarlos en las pruebas de identificación descritas en las especificaciones para el control de la calidad de los medicamentos publicadas en la *Farmacopea internacional* o propuestas en los proyectos de monografías.

Las instrucciones precisas para la preparación de espectros se dan en las etiquetas de cada espectro de referencia. Todos los Espectros Infrarrojos Internacionales de Referencia se distribuyen junto con un documento en el que se suministran mayores detalles sobre el uso de esos espectros, titulado «Recomendaciones generales para la preparación y el uso de espectros infrarrojos en el análisis farmacéutico» (véase el anexo 4).

Los pedidos de Espectros Infrarrojos Internacionales de Referencia deben enviarse a la siguiente dirección:

WHO Collaborating Centre for Chemical Reference Substances
Apoteksbolaget AB
Centrallaboratoriet
S-105 14 Estocolmo
Suecia

Télex: 115 53 APOBOL S

Telefax: 46 8 740 60 40

Actualmente pueden obtenerse del Centro los siguientes Espectros Infrarrojos Internacionales de Referencia:¹

aceclidina, salicilato de
acetazolamida
alopurinol

¹ Los espectros de varias otras sustancias están aún en proceso de evaluación y no se hallan disponibles para su distribución.

amitriptilina, clorhidrato de
ampicilina, trihidrato de

bencilpenicilina potásica
biperideno
biperideno, clorhidrato de
bupivacaína, clorhidrato de

cafeína (anhidra)
citarabina
clofazimina
clorfenamina, maleato hidrogenado de
cloxacilina sódica
colchicina

dextrometorfano, hidrobromuro de
diazepam
dicolinio, yoduro de
dicumarol
dietilcarbamazina, citrato dihidrogenado de
difenoxilato, clorhidrato de

eritromicina, estearato de
eritromicina, etilsuccinato de
etacrínico, ácido
etionamida
etosuximida

fenobarbital
fenoximetilpenicilina cálcica
fenitoína
furosemida

galamina, trietioduro de
glibenclamida

haloperidol
hidroclorotiazida

ibuprofeno
imipramina, clorhidrato de
indometacina
isoniazida

lidocaína
lidocaína, clorhidrato de
lindano

metronidazol
miconazol, nitrato de

nictosamida
nicotinamida
noscapina

oxamniquina

papaverina, clorhidrato de
pirimetamina
primaquina, fosfato de
propiltiouracilo
protionamida

salbutamol
salbutamol, sulfato de
sulfadimidina
sulfadoxina
sulfametoxazol
sulfametoxipiridazina

tiabendazol
trihexifenidilo, clorhidrato de
trimetoprima

verapamilo, clorhidrato de

Anexo 4

Recomendaciones generales para la preparación y el uso de espectros infrarrojos en el análisis farmacéutico

1. Introducción

En el análisis farmacéutico, la región del espectro electromagnético que se utiliza es la de 4000 a 600cm^{-1} (longitud de onda de $2,5$ a $16,7\mu\text{m}$), es decir, la parte media del infrarrojo. Las mediciones espectrofotométricas en esta región se realizan principalmente para fines de identificación. Con la excepción de los enantiómeros, que en solución tienen espectros idénticos, el espectro infrarrojo de cualquier sustancia es singular. El polimorfismo y otros factores, tales como las variaciones en el tamaño y la orientación de los cristales, el procedimiento de trituración y la posible formación de hidratos pueden, sin embargo, causar variaciones menores — aunque en ocasiones sean considerables — del espectro infrarrojo de una sustancia en estado sólido. En el espectro infrarrojo no suele tener gran influencia la presencia de pequeñas cantidades de impurezas en la sustancia sometida a prueba. Para fines de identificación, el espectro se puede comparar con el de una sustancia de referencia que se prepara al mismo tiempo, o bien con un espectro de referencia.

Los términos *absorbancia*, *transmitancia*, *absortividad* y *espectro de absorción* se definen en la *Farmacopea internacional*, 3ª ed., vol. 1, pp. 36–37, en el capítulo «Espectrofotometría en las zonas visible y ultravioleta».

2. Aparatos

Los espectrómetros ordinarios de infrarrojos dispersan las radiaciones infrarrojas mediante rejillas o prismas. El equipo de laboratorio computadorizado ofrece otra opción consistente en utilizar un interferómetro acoplado a una computadora para la reducción de los datos, mediante una transformación de Fourier del interferograma, para generar un espectro infrarrojo. Estos instrumentos se denominan espectrómetros infrarrojos de transformación de Fourier (EITF). Aparte de pequeñas diferencias en el límite de las frecuencias bajas, todos los tipos mencionados de instrumentos de infrarrojos generan datos comparables y generalmente se pueden intercambiar

para los análisis cualitativos. No obstante, cada instrumento posee características particulares de relación señal/ruido y resolución.

Los espectrofotómetros aptos para las pruebas de identificación deberán operar normalmente en el intervalo de 4000 a 600cm^{-1} ($2,5$ a $16,7\mu\text{m}$) o, en algunos casos, hasta 250cm^{-1} ($40\mu\text{m}$). Si no se usa la técnica de reflectancia total atenuada, el instrumento deberá ir equipado con un accesorio apropiado consistente en un elemento de reflexión sencilla o múltiple. El accesorio y los medios de fijación apropiados deberán permitir alinearlos en el espectrofotómetro para lograr la transmisión máxima.

3. Método de verificación de la escala de frecuencias y la resolución

Se registra el espectro de una película de poliestireno de grosor adecuado, normalmente entre $0,03\text{mm}$ y $0,05\text{mm}$. Esto incluye valores máximos en las siguientes frecuencias, expresadas como números de onda en cm^{-1} : 3027 , 2851 , 2924 , 1944 , 1871 , 1802 , 1601 , 1583 , 1181 , 1154 , 1069 , 1028 , 907 , 699 . Las tolerancias aceptables son de $\pm 8\text{cm}^{-1}$ para el intervalo de 4000 a 2000cm^{-1} y de $\pm 4\text{cm}^{-1}$ para el intervalo de 2000 a 600cm^{-1} .

La diferencia entre la transmitancia porcentual del mínimo de absorción a 2870cm^{-1} y la del máximo de absorción a 2851cm^{-1} deberá ser mayor de 18 , y la diferencia entre la transmitancia porcentual del mínimo de absorción a 1589cm^{-1} y la del máximo de absorción a 1583cm^{-1} deberá ser mayor de 12 .

4. Entorno

Hay que tomar precauciones para reducir al mínimo la exposición a la humedad atmosférica durante la preparación de la muestra. Es aconsejable guardar las placas de sales de halogenuro, de cloruro de sodio u otras semejantes, y todos los accesorios necesarios dentro de un desecador a temperatura ambiente sobre gel de silicio, y preparar las muestras en una zona de temperatura y humedad reguladas; otra posibilidad es efectuar todas las manipulaciones bajo una lámpara de rayos infrarrojos.

5. Uso de disolventes

El disolvente utilizado en la espectrofotometría de infrarrojos no debe afectar a la cubeta, que generalmente está hecha de una sal de halogenuro como el cloruro sódico o el bromuro potásico. Siempre que sea posible, deberán emplearse disolventes de calidad para espectros.

Ningún disolvente es completamente transparente en la totalidad del espectro infrarrojo. El tetracloruro de carbono R¹ es prácticamente transparente (hasta 1 mm de espesor) en el intervalo de 4000 a 1700 cm⁻¹ (2,5 a 5,9 μm). El diclorometano R y el dibromometano R son disolventes útiles. El disulfuro de carbono IR² (hasta 1 mm de espesor) es apropiado como disolvente hasta 250 cm⁻¹ (40 μm), excepto en las zonas de 2400 a 2000 cm⁻¹ (4,2 a 5 μm) y de 1800 a 1300 cm⁻¹ (5,6 a 7,7 μm), pues en éstas posee absorción intensa. Cabe señalar su absorción débil en la zona de 875 a 845 cm⁻¹ (11,4 a 11,8 μm). Otros disolventes tienen zonas de transparencia relativamente estrechas.

6. Preparación de la sustancia que se va a examinar

Para obtener un espectro de absorción infrarrojo adecuado, hay que seguir las instrucciones que se dan a continuación para preparar la sustancia. Los líquidos se pueden someter a prueba directamente o en una solución adecuada. En cuanto a los sólidos, los métodos de preparación usuales son tres: dispersión de la muestra finamente triturada en aceite mineral, incorporación de la sustancia en una tableta o disco transparente (obtenido mezclándola íntimamente con halogenuro de potasio previamente desecado y comprimiendo la mezcla en un molde) y preparación de una solución en un disolvente adecuado. La preparación de la sustancia para la técnica de reflectancia total atenuada se describe por separado.

6.1 Método 1

Tritúrese la sustancia sólida junto con halogenuro de potasio seco y bien pulverizado (normalmente, bromuro potásico). Cuando se examinan clorhidratos es preciso utilizar cloruro potásico para evitar el riesgo de intercambio de halogenuros.

La relación entre la sustancia y la sal de halogenuro debe ser de aproximadamente 1 a 200-300, por ejemplo, 1,5 mg de la sustancia en 300 mg de la sal de halogenuro en el caso de instrumentos de prisma, o aproximadamente 1,0 mg de la sustancia en 300 mg de la sal de halogenuro para los instrumentos de rejilla o de transformación de Fourier. Muélase cuidadosamente la mezcla durante 1 minuto en un mortero de ágata, usando una mano del mismo material. En casos excepcionales puede usarse un molino de bolas, pero el riesgo de que se produzcan alteraciones polimórficas generalmente anula cualquier

¹ R: de calidad para reactivos.

² IR: de pureza adecuada para usarse en la espectrofotometría en la zona de infrarrojos.

mejora de la resolución que pueda obtenerse. Extiéndase uniformemente la mezcla triturada en un molde adecuado y comprímase en vacío a una presión de alrededor de 800MPa. Como opción, los discos de halogenuro potásico se pueden preparar con ayuda de una pequeña prensa manual. Una vez obtenido el disco de esta manera, colóquese en un soporte adecuado.

Varios factores pueden determinar que los discos no sean satisfactorios, por ejemplo, trituración insuficiente o excesiva, presencia de humedad u otras impurezas en el halogenuro; etc. A menos que su preparación presente dificultades especiales, no debe aceptarse ningún disco en el que se aprecie visualmente falta de uniformidad o si la transmitancia a unos 2000cm^{-1} ($5\mu\text{m}$), en ausencia de una banda de absorción específica, es inferior a 75% sin compensación.

Suele obtenerse un espectro de mejor calidad si en el haz de referencia se coloca un disco blanco del halogenuro potásico correspondiente, cuyo espesor sea semejante al del disco de prueba.

6.2 **Método 2**

Tritúrese una pequeña cantidad de la sustancia con una cantidad mínima de aceite mineral (por ej., Nujol) u otro líquido adecuado hasta obtener una pasta fina y cremosa; en general bastan 10mg de la sustancia problema y una o dos gotas de aceite mineral para obtener una mezcla satisfactoria, que debe ser opaca. Comprímase una porción de la mezcla entre dos placas de cloruro sódico o de otra sal de halogenuro adecuada.

Si el espectro del aceite mineral utilizado interfiere con las zonas de interés, prepárese otra dispersión de la sustancia en otro medio adecuado, como por ejemplo aceite de hidrocarburo fluorado o hexaclorobutadieno R y regístrese el espectro en las zonas en que el aceite mineral muestre absorción intensa.

6.3 **Método 3**

Utilícese una película capilar del líquido sostenida entre dos placas de cloruro sódico o llénese con el líquido una cubeta de espesor adecuado.

6.4 **Método 4**

Prepárese una solución en un disolvente adecuado y elijase una concentración y un espesor de cubeta que den un espectro satisfactorio en un intervalo de longitudes de onda suficientemente amplio. Por lo general se obtienen buenos espectros con concentraciones de 1 a 10% p/v para un espesor de cubeta de 0,1 a 0,5mm. Con el fin de

compensar la absorción del disolvente, colóquese en el haz de referencia una cubeta de longitud de trayectoria equivalente que contenga el disolvente utilizado, o bien obténgase un espectro del disolvente para permitir distinguir la absorción del disolvente y la de la muestra. Como opción, el espectro de absorbancia del disolvente por comparación con el aire se puede restar del espectro de la solución por comparación con el aire, lo cual dará el espectro de absorbancia del soluto. (Cuando se utiliza un instrumento de tipo EITF, el espectro del disolvente registrado en condiciones idénticas se puede obtener por sustracción digital.)

6.5 **Método 5**

Examínense los gases en una cubeta con ventanas que sean transparentes a las radiaciones infrarrojas y que tengan una longitud de trayectoria óptica de aproximadamente 100 mm. Vacíese la cubeta y llénese a la presión deseada mediante una llave de paso o una válvula de aguja utilizando una tubería adecuada para la transferencia del gas entre la cubeta y el recipiente de la sustancia problema. En caso necesario, agréguese un gas que sea transparente a las radiaciones infrarrojas (por ej., nitrógeno R o argón R) para que la presión dentro de la cubeta se iguale con la presión atmosférica. Para evitar posibles interferencias de absorción causadas por el agua, el dióxido de carbono u otros gases atmosféricos, colóquese en el haz de referencia una cubeta idéntica vacía o llena del gas transparente a las radiaciones infrarrojas.

7. **Identificación por la sustancia de referencia**

Prepárense la sustancia problema y la sustancia de referencia por el mismo método y regístrese el espectro de cada una de ellas entre aproximadamente 4000 y 600 cm^{-1} (2,5–16,7 μm). La concentración de la sustancia ha de ser tal que el máximo a ella atribuible alcance una transmitancia del 10% aproximadamente.

En el caso de que las posiciones y las intensidades relativas de la absorbancia máxima en el espectro de la sustancia que se examina no concuerden con las del espectro de la sustancia de referencia cuando los espectros se hayan obtenido siguiendo los métodos 1 ó 2, ello puede deberse a diferencias en las formas cristalinas. Para evitar esas dificultades, se puede aplicar alguno de los métodos que se describen a continuación para analizar tanto la sustancia problema como la sustancia de referencia:

- Prepárense soluciones en concentración adecuada de la sustancia de referencia y de la muestra, según se describe en el método 4.

- Sobre un disco blanco de halogenuro potásico deposítense una pequeña cantidad (2 ó 3 gotas) de una solución concentrada preparada con un disolvente orgánico volátil y evapórese hasta la desecación en un horno a 105°C.
- Mézclense 300mg de halogenuro potásico con una pequeña cantidad (2 ó 3 gotas) de solución concentrada preparada con un disolvente orgánico volátil y déjese evaporar hasta la desecación en un horno a 105°C. La sustancia de referencia y la sustancia problema se tratan de la misma forma y luego se preparan como se describe en el método 1.
- Vuélvanse a cristalizar, a partir de un disolvente adecuado, tanto la sustancia de referencia como la sustancia problema.

8. Identificación por el espectro de referencia

La sustancia problema se prepara siguiendo exactamente el método descrito en la nota relativa a los Espectros Infrarrojos Internacionales de Referencia y se registra el espectro entre 4000 y 600 cm^{-1} (2,5 a 16,7 μm) utilizando al efecto un instrumento que se compruebe a menudo para que cumpla las normas de rendimiento necesarias. Se deben superponer al espectro de la sustancia problema los máximos de absorbancia de referencia de una película de poliestireno en 2851 cm^{-1} (3,5 μm), 1601 cm^{-1} (6,25 μm) y 1028 cm^{-1} (9,73 μm), aproximadamente. Si se produce interferencia con las bandas de la sustancia, se pueden superponer otras bandas adecuadas de poliestireno. Si se tienen en cuenta estos máximos del poliestireno, la identificación se considera positiva si los máximos principales de absorbancia en el espectro de la sustancia problema concuerdan con los máximos correspondientes en el espectro infrarrojo internacional de referencia. Al comparar los dos espectros ha de tenerse en cuenta la posibilidad de que existan diferencias de poder de resolución entre el instrumento por el que se determinó el espectro infrarrojo internacional de referencia y el que se utiliza para examinar la sustancia. Para evaluar estas diferencias debe utilizarse un espectro infrarrojo internacional de referencia del poliestireno registrado en el mismo aparato que se empleó para obtener la serie de espectros de referencia. La mayor variación por diferencias del poder de resolución suele producirse en la zona comprendida entre 4000 y 2000 cm^{-1} (2,5 y 5 μm). No obstante, si las posiciones y las intensidades relativas de la absorbancia máxima en el espectro de la sustancia problema no concuerdan con las del espectro de la sustancia de referencia cuando se siguen los métodos 1 ó 2, ello puede deberse a diferencias en las formas cristalinas. En estos casos, la nota que acompaña al espectro de referencia indicará otro método, como se describe en la sección 7.

9. Técnicas de reflectancia

9.1 *Técnica de reflectancia total atenuada*

La técnica de reflectancia total atenuada es idónea para superficies lisas y flexibles, tales como diversos plásticos, o para líquidos y soluciones fuertemente absorbentes, pero sirve también para determinar los espectros de absorción infrarroja de sustancias sólidas. Suele ser preciso triturar el sólido de que se trate hasta obtener un polvo fino, que a continuación se comprime directamente contra el elemento reflectante del accesorio. Otra posibilidad consiste en utilizar cinta adhesiva para facilitar el contacto: la sustancia pulverizada se extiende sobre la cara adhesiva de la cinta formando una capa casi translúcida y, seguidamente, la cinta se comprime contra el elemento reflectante, por el lado en que se ha aplicado el polvo. Luego se aplica la placa de apoyo o se ejerce una presión moderada durante 1 ó 2 minutos con una pinza apropiada y, por último, se coloca el elemento reflectante en el soporte. Es preferible que la cinta utilizada contenga como adhesivo caucho natural. Ciertos materiales plásticos pueden aplicarse directamente sobre el elemento reflectante.

Los elementos reflectantes suelen estar hechos de selenuro de cinc (índice de refracción = 2,3) o germanio (índice de refracción = 4,0). Debe comprobarse minuciosamente la buena alineación de este accesorio en el aparato.

9.2 *Reflectancia difusa*

En esta técnica, la superficie de una muestra refleja la luz en muchas direcciones. La sustancia sólida se tritura junto con una matriz no absorbente (para este fin es adecuado el bromuro o cloruro potásico) hasta obtener un polvo fino. Esta mezcla se coloca directamente en el portamuestras del instrumento de reflectancia difusa. El espectro de la matriz registrado en condiciones idénticas se debe obtener mediante sustracción digital. Algunos materiales plásticos se pueden colocar directamente en el portamuestras del instrumento de reflectancia difusa.

Anexo 5

Directrices para las pruebas de estabilidad de productos farmacéuticos que contienen sustancias medicamentosas bien establecidas en formas farmacéuticas corrientes

Aspectos generales	71
Definiciones	72
1. Pruebas de estabilidad	74
2. Mercado destinatario	76
3. Planificación de los estudios de estabilidad	78
4. Métodos analíticos	81
5. Informe de estabilidad	82
6. Tiempo de conservación y condiciones de almacenamiento recomendadas	82
Bibliografía	83
Directrices oficiales nacionales e internacionales	84
Apéndice 1	
Encuesta sobre la estabilidad de las preparaciones farmacéuticas incluidas en la Lista modelo de la OMS de medicamentos esenciales: formulario de respuesta	86
Apéndice 2	
Pruebas de estabilidad: formulario recapitulativo	89

Aspectos generales

La estabilidad de los productos farmacéuticos acabados depende por una parte de factores ambientales, tales como la temperatura, la humedad y la luz ambiente, y, por otra parte, de factores relacionados con el producto, por ejemplo, las propiedades químicas y físicas de la sustancia activa y de los excipientes farmacéuticos, la forma farmacéutica y su composición, el proceso de fabricación, la naturaleza del sistema de cierre del envase y las propiedades de los materiales de envase.

En lo que respecta a las sustancias medicamentosas establecidas que se presentan en formas farmacéuticas corrientes, generalmente hay

datos publicados sobre el proceso de descomposición y la degradabilidad de la sustancia activa (1), y también sobre los métodos analíticos adecuados. Por consiguiente, los estudios de estabilidad pueden limitarse a las formas farmacéuticas.

Como la estabilidad real de la forma farmacéutica dependerá en gran medida de la formulación y del sistema de cierre del envase seleccionado por el fabricante, en la etapa de desarrollo tecnológico del producto se debe conceder alta prioridad a los aspectos de la estabilidad, por ejemplo, la selección de los excipientes, la determinación de su nivel y el desarrollo del proceso. También deberá investigarse la posible interacción del producto medicamentoso con el material del envase con el que será distribuido, transportado y almacenado a lo largo del tiempo de conservación.

El tiempo de conservación se establecerá prestando la debida atención a la zona o zonas climáticas (véase la sección 2) en que habrá de comercializarse el producto. El tiempo de conservación de ciertas preparaciones sólo puede garantizarse si se observan instrucciones de almacenamiento específicas.

Las condiciones de almacenamiento recomendadas por los fabricantes sobre la base de los estudios de estabilidad deben garantizar el mantenimiento de la calidad, la inocuidad y la eficacia a lo largo del tiempo de conservación del producto. Es preciso tener muy en cuenta el efecto que pueden ejercer en los productos las condiciones climáticas sumamente adversas que existen en ciertos países a los que pueden ser exportados (véase la sección 6).

Es importante que la fecha de caducidad y, cuando sea necesario, las condiciones de almacenamiento se indiquen en la etiqueta, a fin de velar por la seguridad de los pacientes y por la gestión racional de los suministros de medicamentos.

Definiciones

Las definiciones que se dan a continuación rigen para los términos que se utilizan en estas directrices, aunque pueden tener un significado diferente en otros contextos.

datos en apoyo de la estabilidad

Datos suplementarios, como los datos de estabilidad correspondientes a lotes en pequeña escala, formulaciones afines y productos que se presentan en recipientes distintos de los que se proponen para la comercialización, así como las bases científicas en que se apoyan los procedimientos analíticos, el periodo propuesto para la repetición

de las pruebas o el tiempo de conservación y las condiciones de almacenamiento.

estabilidad

Capacidad de un producto farmacéutico para conservar sus propiedades químicas, físicas, microbiológicas y biofarmacéuticas dentro de límites especificados, a lo largo de su tiempo de conservación.

estudios de estabilidad en tiempo real (a largo plazo)

Experimentos relacionados con las características físicas, químicas, biológicas, biofarmacéuticas y microbiológicas de un medicamento, durante y más allá del tiempo de conservación y el periodo de almacenamiento previstos, y que se hacen en muestras mantenidas en condiciones de almacenamiento semejantes a las que habrá en el mercado al que van destinadas. Los resultados se utilizan para determinar el tiempo de conservación, confirmar el tiempo de conservación previsto y recomendar las condiciones de almacenamiento.

fecha de caducidad

Fecha que se inscribe en el recipiente individual de un producto medicamentoso (generalmente en la etiqueta) y que precisa el momento hasta el que es de esperar que el producto se ajuste a sus especificaciones, siempre y cuando se haya almacenado correctamente. Se establece para cada lote agregando el tiempo de conservación a la fecha de fabricación.

lote

Cantidad definida del producto obtenido en un proceso único o en una serie de procesos y que, por consiguiente, cabe esperar que sea homogéneo. En la fabricación continua, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, caracterizada por la homogeneidad prevista.

periodo de utilización

Tiempo durante el cual puede usarse una preparación reconstituida o la forma farmacéutica acabada que viene en un recipiente abierto de dosis múltiples.

pruebas aceleradas de estabilidad

Estudios ideados para aumentar la tasa de degradación química y de alteración física de un medicamento sometándolo a condiciones de almacenamiento excesivas como parte del programa estructurado de pruebas de estabilidad. Los datos así obtenidos, además de los provenientes de estudios de estabilidad en tiempo real, se pueden usar para evaluar los efectos químicos a largo plazo en condiciones no

aceleradas y para determinar los efectos de las desviaciones a corto plazo de las condiciones de almacenamiento señaladas en la etiqueta, como podría ocurrir por ejemplo durante el transporte. Los resultados de las pruebas aceleradas no siempre permiten predecir alteraciones físicas.

pruebas de estabilidad

Serie de pruebas concebidas para obtener información sobre la estabilidad de un producto farmacéutico, a fin de definir su tiempo de conservación y su periodo de utilización en determinadas condiciones de envase y almacenamiento.

temperatura cinética media

Cifra única de temperatura de prueba para un producto medicamentoso que corresponde a los efectos sobre las características cinéticas de la reacción química de una distribución determinada temperatura-tiempo. Se calcula una temperatura cinética media para cada una de las cuatro zonas climáticas del mundo, aplicando la fórmula elaborada por Haynes (2). Normalmente, tiene un valor más alto que la temperatura aritmética media.

tiempo de conservación

Periodo durante el cual cabe esperar que un producto medicamentoso, si se almacena correctamente, cumpla con la especificación¹ que se determina mediante estudios de estabilidad practicados en varios lotes del producto. El tiempo de conservación sirve para establecer la fecha de caducidad de cada lote.

zonas climáticas

Cuatro zonas en que se divide el mundo sobre la base de las condiciones climáticas que prevalecen en el año (véase la sección 2).

1. Pruebas de estabilidad

En el cuadro 1 se resumen los objetivos y aplicaciones principales de las pruebas de estabilidad.

1.1 En la fase de desarrollo del producto

Las pruebas aceleradas de estabilidad constituyen un medio de comparar diferentes formulaciones, materiales de envase o procesos de fabricación en experimentos de corta duración. Tan pronto como

¹ Por «especificación del tiempo de conservación» se entiende los requisitos que deben cumplirse a lo largo del tiempo de conservación del producto medicamentoso (no debe confundirse con la «especificación de expedición o distribución»).

Cuadro 1

Objetivos principales de las pruebas de estabilidad

Objetivo	Tipo de estudio	Aplicación
Seleccionar formulaciones adecuadas (respecto a la estabilidad) y sistemas de cierre del recipiente adecuados	Acelerado	Desarrollo del producto
Determinar el tiempo de conservación y las condiciones de almacenamiento	Acelerado y en tiempo real	Desarrollo del producto y del expediente de registro
Comprobar el tiempo de conservación declarado	Tiempo real	Expediente de registro
Verificar que no se han producido cambios en la formulación o el proceso de fabricación que puedan perjudicar la estabilidad del producto	Acelerado y en tiempo real	Garantía de la calidad en general, incluido el control de la calidad

se establecen la formulación y el proceso de fabricación definitivos, el fabricante lleva a cabo una serie de pruebas aceleradas de estabilidad que permitirán predecir la estabilidad del producto medicamentoso y determinar su tiempo de conservación y las condiciones de almacenamiento. Al mismo tiempo tendrán que comenzar los estudios en tiempo real para fines de confirmación. Hay que adoptar medidas adecuadas para establecer el periodo de utilización de las preparaciones contenidas en recipientes de dosis múltiples, especialmente las que son para uso tópico.

1.2 *Para el expediente de registro*

El organismo de reglamentación farmacéutica exigirá que el fabricante presente información sobre la estabilidad del producto obtenida mediante pruebas practicadas en la forma farmacéutica definitiva presentada en el recipiente y el envase definitivos. Los datos presentados provienen de estudios acelerados y en tiempo real. También se pueden presentar datos publicados o datos experimentales recientemente obtenidos en apoyo de las pruebas de estabilidad, por ejemplo, con relación a la estabilidad de los principios activos y de formulaciones afines.

Cuando se trate de un producto que debe diluirse o reconstituirse antes de administrarlo al paciente (por ej., un polvo inyectable o un concentrado para suspensión oral), hay que presentar datos de estabilidad en condiciones de uso para respaldar el tiempo y las condiciones de almacenamiento que se recomiendan para esas formas farmacéuticas.

Si el organismo de reglamentación farmacéutica lo aprueba, a menudo se establece un tiempo de conservación provisional (de prueba), pero a condición de que el fabricante se comprometa, mediante una declaración firmada, a continuar y finalizar los estudios requeridos y a presentar los resultados al organismo encargado del registro.

1.3 **En el periodo posterior al registro**

El fabricante está obligado a efectuar estudios de estabilidad continuos y en tiempo real para dar apoyo a la fecha de caducidad y a las condiciones de almacenamiento previstas con anterioridad. Los datos necesarios para confirmar un tiempo de conservación provisional tienen que presentarse al organismo encargado del registro farmacéutico. Otros resultados de los estudios continuos de estabilidad se verifican en el curso de las inspecciones de PAF. Para velar por la calidad y la inocuidad de los productos, con referencia especial a la degradación, las autoridades sanitarias nacionales deberían vigilar la estabilidad y la calidad de las preparaciones presentes en el mercado mediante un programa de seguimiento que comprenda visitas de inspección y pruebas.

Una vez que un producto ha sido registrado, se precisan estudios de estabilidad complementarios siempre que se hacen modificaciones importantes de la formulación, el proceso de fabricación, el envasado o el método de preparación. Los resultados de estos estudios habrán de comunicarse a las autoridades competentes de reglamentación farmacéutica.

2. **Mercado destinatario**

Al organizar el programa de pruebas de estabilidad será preciso tener en cuenta el mercado destinatario y las condiciones climáticas reinantes en la zona en que se usarán los productos medicamentosos.

Para los fines de las pruebas de estabilidad en todo el mundo se distinguen las cuatro zonas climáticas siguientes:

- Zona I: templada.
- Zona II: subtropical, posiblemente con humedad elevada.
- Zona III: cálida/seca.
- Zona IV: cálida /húmeda.

(Véase Schumacher P. Aktuelle Fragen zur Haltbarkeit von Arzneimitteln [Cuestiones actuales sobre la estabilidad de los medicamentos]. *Pharmazeutische Zeitung*, 1974, 119:321-324.)

En los cuadros 2 y 3 se resumen los valores medios de las condiciones climáticas, los datos calculados y las condiciones derivadas de almacenamiento.

Cuadro 2

Condiciones climáticas medias: datos medidos al aire libre y en el local de almacenamiento¹

Zona climática	Datos medidos al aire libre		Datos medidos en el local de almacenamiento	
	°C	HR %	°C	HR %
I	10,9	75	18,7	45
II	17,0	70	21,1	52
III	24,4	39	26,0	54
IV	26,5	77	28,4	70

¹ HR = humedad relativa.

Cuadro 3

Condiciones climáticas medias: datos calculados y condiciones de almacenamiento obtenidas por derivación¹

Zona climática	Datos calculados			Condiciones de almacenamiento por derivación (para estudios en tiempo real)	
	°C ²	°C TCM ³	HR % ⁴	°C	HR %
I	20,0	20,0	42	21	45
II	21,6	22,0	52	25	60
III	26,4	27,9	35	30	35
IV	26,7	27,4	76	30	70

¹ Basado en: Grimm W. Storage conditions for stability testing in the EC, Japan and USA; the most important market for drug products. *Drug development and industrial pharmacy*, 1993, 19:2795-2830.

² Las temperaturas calculadas se deducen de las temperaturas medidas, pero todas las temperaturas medidas que están por debajo de 19°C se consideran iguales a esta cifra.

³ TCM = temperatura cinética media (véase p. 74).

⁴ HR = humedad relativa.

En vista de que son muy pocos los países incluidos en la zona climática I, el fabricante que pretenda comercializar productos en los climas templados haría bien en basar las pruebas de estabilidad en las condiciones que prevalecen en la zona climática II. Cuando el objetivo son países con ciertas regiones situadas en las zonas III o IV, y también cuando se pretende comercializar en todo el mundo, se recomienda que los programas de pruebas de estabilidad se basen en las condiciones correspondientes a la zona climática IV.

En un estudio de estabilidad, se investiga el efecto que las variaciones de temperatura, tiempo, humedad, intensidad de la luz y presión parcial de vapor ejercen sobre el producto. Por lo tanto, la tempe-

ratura efectiva o la temperatura cinética media reflejan la situación real mejor que la media de la temperatura medida directamente; un producto que se conserva durante un mes a 20°C y un mes a 40°C diferirá de otro que se conserva durante dos meses a 30°C. Las condiciones de almacenamiento son a veces de tal índole que la temperatura es más elevada de lo que indicarían los datos meteorológicos medios de un país.

Para el caso de ciertas formas farmacéuticas, especialmente líquidas y semisólidas, el plan del estudio también tendrá que incluir temperaturas inferiores a cero, por ejemplo, de -10 a -20°C (congelador), ciclos de congelación-deshielo o temperaturas en el intervalo de 2 a 8°C (refrigerador). En el caso de ciertas preparaciones, puede ser importante observar los efectos causados por la exposición a la luz.

3. **Planificación de los estudios de estabilidad**

Los estudios de estabilidad de un producto farmacéutico acabado se planificarán tomando en consideración las propiedades y características de estabilidad de la sustancia medicamentosa, así como las condiciones climáticas de la zona donde se ubica el mercado destinatario. Antes de empezar a practicar estudios de estabilidad de formas farmacéuticas, hay que buscar, compilar y analizar información sobre la estabilidad de la sustancia medicamentosa. Existe información publicada sobre la estabilidad de muchas sustancias medicamentosas bien establecidas.

3.1 **Muestras de prueba**

Para los fines del registro farmacéutico de los productos que contienen principios activos más o menos estables se toman muestras de prueba de dos lotes de producción diferentes; por el contrario, si los productos contienen principios activos que se degradan con facilidad o sustancias respecto a las cuales son escasos los datos de estabilidad, se toman muestras de tres lotes. Los lotes de los que se obtienen las muestras tienen que ser representativos del proceso de fabricación, ya se trate de la producción en la planta piloto de la producción a escala completa. Siempre que sea posible, los lotes que se sometan a prueba deberán estar fabricados con lotes diferentes de principios activos.

En los estudios continuos, los lotes de la producción en curso se muestrearán de acuerdo con un calendario fijado con anterioridad. Se sugiere el siguiente calendario de muestreo:

- un lote en años alternos para las formulaciones que se consideren estables; si no son estables, un lote por año;

— un lote cada 3 a 5 años para las formulaciones con un perfil de estabilidad establecido, a menos que se haya hecho un cambio importante, por ejemplo, en la formulación o el método de fabricación.

En los registros de la prueba se incluirá información pormenorizada sobre los lotes, en especial el envase del producto medicamentoso, el número de lote, la fecha de fabricación, el tamaño del lote, etc.

3.2 **Condiciones de prueba**

3.2.1 **Estudios acelerados**

En el cuadro 4 se presenta un ejemplo de las condiciones en que deben efectuarse las pruebas aceleradas de estabilidad de productos que contienen principios activos relativamente estables.

En el caso de los productos que contienen sustancias medicamentosas menos estables, y de aquellos con respecto a los cuales hay datos limitados de estabilidad, se recomienda aumentar a 6 meses la duración de los estudios acelerados para la zona climática II.

Se pueden aplicar otras condiciones de almacenamiento, en especial, almacenamiento durante 6 meses a una temperatura de por lo menos 15°C por encima de la temperatura de almacenamiento real prevista (junto con las condiciones apropiadas de humedad relativa). También puede recomendarse el almacenamiento a temperaturas más altas, por ejemplo, 3 meses a 45–50°C y 75% de humedad relativa (HR) para la zona IV.

Cuando en el curso de los estudios acelerados se producen alteraciones considerables (véase más adelante), se deben efectuar otras pruebas en condiciones intermedias, por ejemplo, $30 \pm 2^\circ\text{C}$ y $60 \pm 5\%$ de HR. En este caso, la solicitud inicial de registro farmacéutico

Tabla 4

Ejemplo de condiciones para las pruebas aceleradas de estabilidad de productos que contienen principios activos relativamente estables

Temperatura de almacenamiento (°C)	Humedad relativa (%)	Duración de los estudios (meses)
<i>Zona IV</i> — Para zonas climáticas cálidas o el mercado mundial:		
40 ± 2	75 ± 5	6
<i>Zona II</i> — Para zonas climáticas templadas y subtropicales:		
40 ± 2	75 ± 5	3

incluirá como mínimo datos de 6 meses provenientes de un estudio de un año.

Se considera que ha ocurrido un cambio significativo:

- si el resultado de la valoración revela una disminución del 5% en comparación con el resultado inicial de la valoración de un lote;
- si cualquier producto de degradación especificado se halla presente en cantidades superiores al límite de la especificación;
- si el pH del producto se halla por fuera de los límites fijados;
- si ya no se cumplen los límites especificados para la disolución de 12 cápsulas o comprimidos;
- si ya no se cumplen las especificaciones en cuanto al aspecto y las propiedades físicas, por ejemplo, color, separación de fases, aglutinación y dureza.

El almacenamiento en condiciones de prueba de elevada humedad relativa resulta especialmente importante para las formas farmacéuticas sólidas contenidas en envases semipermeables. Las condiciones de almacenamiento de elevada humedad relativa no son necesarias para los productos contenidos en un recipiente primario que interpone una barrera al vapor de agua. De ordinario, los estudios acelerados son menos idóneos para las formulaciones semisólidas y heterogéneas, por ejemplo, las emulsiones.

3.2.2 *Estudios en tiempo real*

Las condiciones experimentales de almacenamiento serán tan parecidas a las condiciones reales de almacenamiento previstas en el sistema de distribución como sea factible (véase el cuadro 3). Para los fines del registro farmacéutico, en el momento de éste se debe contar con los resultados de estudios de por lo menos 6 meses de duración. No obstante, debe existir la posibilidad de presentar el expediente de registro antes del final de este periodo de 6 meses. Los estudios de tiempo real tendrán que continuar hasta el final del tiempo de conservación.

3.3 *Frecuencia de las pruebas y evaluación de sus resultados*

En la fase de desarrollo y tratándose de estudios que pretenden respaldar una solicitud de registro, se considera que una frecuencia razonable de prueba de los productos que contienen principios activos relativamente estables es la siguiente:

- para los estudios acelerados: a los 0, 1, 2, 3 y, si corresponde, 6 meses;
- para los estudios en tiempo real: a los 0, 6 y 12 meses, y a partir de entonces una vez al año.

Con respecto a los estudios continuos, se pueden probar muestras a intervalos de 6 meses para confirmar el tiempo de conservación provisional, o cada 12 meses en el caso de productos bien establecidos. Las formulaciones muy estables se pueden someter a prueba al cabo de los primeros 12 meses, y después al finalizar el tiempo de conservación. Los productos que contienen sustancias medicamentosas menos estables y aquellos para los cuales se cuenta con datos de estabilidad se someterán a prueba cada 3 meses en el primer año, cada 6 meses en el segundo año y de ahí en adelante una vez al año.

Se considera que los resultados de la prueba son positivos cuando no se observa degradación ni alteraciones significativas en las propiedades físicas, químicas y, si corresponde, biológicas y microbiológicas del producto, y éste sigue cumpliendo con sus propias especificaciones.

4. **Métodos analíticos**

Se debe adoptar un método sistemático para presentar y evaluar la información sobre estabilidad, la cual incluirá, según sea necesario, las características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas de la prueba.

Deberán determinarse todas las características del producto con probabilidades de resultar afectadas por el almacenamiento, por ejemplo, valor de valoración o actividad, contenido de productos de descomposición, propiedades fisicoquímicas (dureza, desintegración, material en partículas, etc.); habrá que efectuar pruebas de disolución de las formas farmacéuticas orales sólidas o semisólidas.

Deberán utilizarse métodos de prueba para demostrar la eficacia de los aditivos, tales como los agentes antimicrobianos, con miras a determinar si estos compuestos conservan su eficacia y no se modifican durante el tiempo de conservación previsto.

Se validarán o verificarán los métodos analíticos y se registrará tanto la exactitud como la precisión (desviaciones estándar) correspondientes. Se escogerán los métodos de valoración que sean indicativos de la estabilidad. Habrá que validar las pruebas para los compuestos afines o productos de descomposición, a fin de demostrar que son específicas en relación con el producto que se examina y que poseen suficiente sensibilidad.

Para determinar las otras características de estabilidad del producto se puede utilizar una lista de comprobación semejante a la utilizada en la encuesta de la OMS sobre la estabilidad de las preparaciones farmacéuticas incluidas en su Lista modelo de medicamentos esenciales (apéndice 1).

5. Informe de estabilidad

Se debe preparar un informe de estabilidad para uso interno, para fines de registro, etc., en el que se consignent los detalles del plan del estudio, así como los resultados y conclusiones obtenidos.

Los resultados se presentarán en forma de cuadros y de gráficos. Para cada lote se indicarán los resultados de la prueba tanto en el momento de la fabricación como a intervalos diferentes durante el almacenamiento. Se preparará un formulario normalizado en el que puedan resumirse los resultados correspondientes a cada preparación farmacéutica (véase el apéndice 2).

Estos resultados servirán de base para determinar la estabilidad de un producto dado y, por consiguiente, el tiempo de conservación y las condiciones de almacenamiento que se proponen.

6. Tiempo de conservación y condiciones de almacenamiento recomendadas

El tiempo de conservación se determina siempre en relación con las condiciones de almacenamiento. Si los lotes de un producto tienen diferentes características de estabilidad, el tiempo de conservación propuesto deberá basarse en la estabilidad del menos estable, a menos que haya razones de peso para hacerlo de otra manera.

Los resultados de los estudios de estabilidad, incluidas las características físicas, químicas, biológicas, microbiológicas y biofarmacéuticas de la forma farmacéutica, según sea necesario, se evalúan con vistas a establecer un tiempo de conservación preliminar. Estos resultados se interpretan a menudo por métodos estadísticos. Se considera aceptable cierto grado de extrapolación de los datos de tiempo real más allá del intervalo observado, cuando los estudios acelerados apoyan este modo de proceder.

Se puede establecer un tiempo de conservación preliminar de 24 meses, siempre y cuando se cumplan las siguientes condiciones:

- está comprobada la estabilidad del principio activo (no se degrada con facilidad);
- los estudios de estabilidad se efectuaron como se indica en la sección 3.2, y no se observaron alteraciones significativas;
- los datos de apoyo indican que a formulaciones semejantes se les ha asignado un tiempo de conservación de 24 meses o más;
- el fabricante seguirá efectuando estudios de tiempo real hasta que se haya cumplido el tiempo de conservación propuesto, y los resultados obtenidos se someterán a la consideración del organismo encargado del registro farmacéutico.

Los productos que contienen principios activos menos estables y las formulaciones que no se prestan a estudios experimentales en relación con el almacenamiento a temperatura elevada (por ej., supositorios) necesitarán estudios de estabilidad en tiempo real más extensos. El tiempo de conservación propuesto no excederá en más del doble al periodo que abarquen los estudios en tiempo real.

Tras haber evaluado la estabilidad del producto, en la etiqueta se puede inscribir, en forma prominente, una de las siguientes recomendaciones relativas a las condiciones de almacenamiento:

- manténgase en condiciones normales de almacenamiento;¹
- manténgase entre 2 y 8°C (en refrigeración pero sin congelar);
- manténgase por debajo de 8°C (en refrigeración);
- manténgase entre -5 y -20°C (en un congelador);
- manténgase por debajo de -18°C (en un congelador potente).

La OMS ha definido las condiciones normales de almacenamiento (3) del siguiente modo: «normalmente los medicamentos se almacenan en locales secos y bien ventilados a temperaturas de 15 a 25°C o, en determinadas condiciones climáticas, hasta de 30°C. No se pueden aceptar olores extraños ni cualquier otro indicio de contaminación, así como tampoco una luz intensa».

Habida cuenta de la situación real reinante en ciertos países, es posible que no siempre se cumplan estas condiciones. Así pues, las «condiciones normales» tal vez tengan que definirse en el ámbito nacional. Las condiciones de almacenamiento recomendadas habrán de determinarse teniendo en cuenta las condiciones reinantes en el país donde el producto va a usarse.

Se pueden agregar advertencias generales, tales como «protéjase de la luz» o «guárdese en un lugar seco», pero éstas no deben usarse para ocultar problemas de estabilidad.

Si cabe, se harán también recomendaciones respecto del periodo de utilización y las condiciones de almacenamiento después de abrir y diluir o reconstituir una solución, por ejemplo, un antibiótico inyectable suministrado en polvo para reconstituir.

Bibliografía

1. *Accelerated stability studies of widely used pharmaceutical substances under simulated tropical conditions*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1986 (documento inédito WHO/PHARM/86.529; puede solicitarse a la

¹ Esta indicación quizá no sea siempre necesaria para los productos destinados a zonas de clima templado.

División de Gestión y Políticas Farmacéuticas, Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra 27, Suiza).

2. Haynes JD. World wide virtual temperatures for product stability testing. *Journal of pharmaceutical sciences*, 1971, 60:927-929.
3. Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 31º informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1990 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 790).

Directrices oficiales nacionales e internacionales

Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

Guidelines for stability studies for human drugs and biologics. Rockville, MD, Center for Drugs and Biologics, Office of Drug Standards, Food and Drug Administration, 1987.

Expiration dating and stability testing for human drug products. Inspection technical guide. Rockville, MD, Administración de Alimentos y Medicamentos, 1985, N° 41.

Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.

Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V. Richtlinie und Kommentar [Directrices y comentarios]. *Pharmazeutische Industrie*, 1985, 47(6): 627-632.

Comunidad Europea

Stability test on active ingredients and finished products. Note for guidance concerning the application of Part 1, Section F, Annex to Directive 75/318. En: *The rules governing medicinal products in the European Community. Vol. 1, the rules governing medicinal products for human use in the European Community (III/3574/92)*. Bruselas, EEC Office for Official Publications of the European Community, 1991:50.

Conferencia Internacional sobre Armonización

Stability testing of new drug substances and products. *Harmonised tripartite guideline*. 1993 (puede solicitarse a ICH Secretariat, c/o IFPMA, 30 rue de St-Jean, 1211 Ginebra, Suiza).

Convención de la Inspección Farmacéutica

Stability of pharmaceutical products: collected papers given at a seminar, Salzburg, 9-11 June 1976 (puede solicitarse a: Secretariat to the Convention for the Mutual Recognition of Inspections in Respect of the Manufacture of Pharmaceutical Products, c/o EFTA Secretariat, 9-11 rue de Varembe, 1202 Ginebra, Suiza).

European Organization for Quality Control

Cartwright AC. *The design of stability trials (memorandum and conclusions)*. Londres, European Organization for Quality Control, Section for Pharmaceutical and Cosmetic Industries, 1986.

Ex República Democrática Alemana

Testing of medicaments. *International digest of health legislation*, 1987, 38(2):309-316. (La referencia original se encuentra en: First regulations of 1 December 1986 for the implementation of the Medicaments Law. Testing, authorization, and labelling of medicaments intended for use in human medicine. *Gesetzblatt der Deutschen Demokratischen Republik*, Part I, 10 de diciembre de 1986, 37:479-483.)

Pharmacopoeia of the German Democratic Republic, versión en inglés. Berlín, 1988:99 (AB DDR 85).

Japón

Draft policy to deal with stability data required in applying for approval to manufacture (import) drugs and draft guidelines for stability studies. Tokio, Oficina de Asuntos Farmacéuticos, Ministerio de Salud y Asistencia Social, 1990.

Apéndice 1

Encuesta sobre la estabilidad de las preparaciones farmacéuticas incluidas en la Lista modelo de la OMS de medicamentos esenciales: formulario de respuesta

Puede usarse una lista de comprobación análoga a la siguiente para determinar las características de estabilidad de un producto.

Nombre de la persona que informa	Dirección	País
		Zona climática

DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO ESENCIAL:

Descripción del producto

Forma farmacéutica

- | | | |
|--------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| 1. Comprimido | recubierto <input type="checkbox"/> | sin recubrir <input type="checkbox"/> |
| 2. Cápsula | dura <input type="checkbox"/> | blanda <input type="checkbox"/> |
| 3. Inyectable | líquido <input type="checkbox"/> | polvo <input type="checkbox"/> |
| 4. Líquido oral | solución <input type="checkbox"/> | suspensión <input type="checkbox"/> |
| 5. Semisólida tópica | crema <input type="checkbox"/> | ungüento <input type="checkbox"/> |
| 6. Preparación oftálmica | líquida <input type="checkbox"/> | semisólida <input type="checkbox"/> |
| 7. Otra (especifíquese) | | |

Envasado (material y tipo)

- | | | | |
|-------------------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| 1. Vidrio | frasco <input type="checkbox"/> | vial <input type="checkbox"/> | ampolla <input type="checkbox"/> |
| 2. Plástico | frasco <input type="checkbox"/> | vial <input type="checkbox"/> | ampolla <input type="checkbox"/> |
| 3. Papel | caja <input type="checkbox"/> | bolsa <input type="checkbox"/> | |
| 4. Metal | <input type="checkbox"/> | | |
| 5. Blíster | <input type="checkbox"/> | | |
| 6. Otro (especifíquese) | | | |

Estado del envase

intacto deteriorado

Condiciones de almacenamiento

¿De acuerdo con las indicaciones del fabricante? sí no

Tiempo de conservación (si se puede obtener)

Declarado por el fabricante años meses
 Porcentaje transcurrido al efectuar la prueba %

Origen del producto sometido a prueba

- | | |
|--|--------------------------|
| 1. Fabricado en el país en donde se usa | <input type="checkbox"/> |
| 2. Importado de un país vecino (de países vecinos) | <input type="checkbox"/> |
| 3. Importado de un país lejano (de países lejanos) | <input type="checkbox"/> |

Problemas encontrados

Frecuencia

- Muy frecuentes
- Ocasionales, pero importantes
- Raros

No cumple con la farmacopea

- | | | |
|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | 1. Identificación | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | 2. Valoración | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | 3. Pruebas de pureza | <input type="checkbox"/> |
| | 4. Otras pruebas de farmacopea | |

Organolépticos

1. Cambio de color
2. Cambios visibles, por ejemplo, apelmazamiento, grietas, espuma
3. Aspecto no homogéneo
4. Cristalización
5. Partículas, turbiedad, precipitación
6. Sedimentación, aglutinación, aglomeración
7. Olor, por ejemplo, formación de gas
8. Ranciedad
9. Separación de la emulsión en fases
10. Interacción con el material de envasado
11. Otros (especifíquese)

Microbianos

1. Microorganismos visibles
2. Pruebas positivas para bacterias
3. Pruebas positivas para hongos
4. Pruebas positivas para pirógenos
5. Otros (especifíquese)

 Información adicional

.....

Fecha:

Instrucciones

1. La hoja de respuesta debe completarse respecto a los productos medicamentosos mencionados en la siguiente lista de medicamentos esenciales con los que usted haya tenido problemas de estabilidad:

ácido acetilsalicílico	metildopa
aminofilina	
ampicilina	nifedipina
bencilpenicilina	paracetamol
	propranolol
cloranfenicol	
cloroquina	sulfametoxazol + trimetoprima
clorpromazina	suxametonio, bromuro de
epinefrina	tetraciclina
ergometrina	tiamina
espironolactona	
etinilestradiol	warfarina
fenoximetilpenicilina	
glicerilo, trinitrato de	
ibuprofeno	
indometacina	
isosorbida, dinitrato de	

2. Rellene una hoja de respuesta por separado para cada una de las preparaciones mencionadas anteriormente en una forma farmacéutica acabada específica, por

ejemplo, una para la tetraciclina en cápsulas y otra para la tetraciclina en unguento.

Esto también se aplica a otras categorías, como el material de envasado, el origen del producto medicamentoso, etc.

3. Zonas climáticas (Schumacher P. Aktuelle Fragen zur Haltbarkeit von Arzneimitteln. [Cuestiones actuales sobre la estabilidad de los medicamentos.] *Pharmazeutische Zeitung*, 1974, 119:321-324):

zona I: - templada

zona II: - subtropical, posiblemente con humedad elevada

zona III: - cálida y seca

zona IV: - cálida y húmeda.

Apéndice 2

Pruebas de estabilidad: formulario recapitulativo

Se muestra a continuación un ejemplo del formulario en el que pueden presentarse los resultados de las pruebas de estabilidad. Habrá que rellenar un formulario por cada preparación farmacéutica sometida a prueba.

Estudios acelerados o en tiempo real

Nombre del producto medicamentoso

Fabricante

Dirección

Principio activo (DCI)

Forma farmacéutica

Envasado

Número de lote	Fecha de fabricación	Fecha de caducidad
----------------	----------------------	--------------------

1 / .. /19 / .. /19 ..
---------	----------------	----------------

2 / .. /19 / .. /19 ..
---------	----------------	----------------

3 / .. /19 / .. /19 ..
---------	----------------	----------------

Tiempo de conservación	... años	... meses
------------------------	----------	-----------

Tamaño del lote	Tipo de lote (experimental, planta piloto, fabricación)
-----------------	---

1
---------	-------

2
---------	-------

3
---------	-------

Muestras sometidas a prueba (por lote)

Condiciones de almacenamiento/prueba:

Temperatura	... °C	Humedad	... %
-------------	--------	---------	-------

Luz	... cd
-----	--------

Resultados

1. Hallazgos químicos

.....

2. Hallazgos microbiológicos y biológicos

.....

3. Hallazgos físicos

.....

4. Conclusiones

.....

Funcionario responsable Fecha .. / .. /19 ..

Anexo 6

Prácticas adecuadas de fabricación: directrices sobre la validación de los procesos de fabricación

Introducción	90
Glosario	91
Aspectos generales	93
1. Tipos de validación del proceso	94
2. Requisitos previos para la validación del proceso	97
3. Métodos	98
4. Organización	101
5. Alcance de un programa de validación del proceso	101
6. Protocolo e informe de la validación	102
Referencias	103
Bibliografía	103

Introducción

Las presentes directrices no constituyen requisitos adicionales en el sector de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF). La finalidad que se persigue en el presente anexo es explicar y promover el concepto de validación, y ayudar a establecer prioridades y seleccionar métodos cuando se prepara un programa de validación. En vista de que la guía de la OMS sobre las PAF (1) es aplicable fundamentalmente a la fabricación de formas farmacéuticas, este texto también se refiere a la producción de dichas formas acabadas. No obstante, los principios generales de la validación del proceso aquí enunciados se refieren principalmente a la fabricación de principios activos. Si bien se hace hincapié en los procesos de producción, muchas recomendaciones también son valederas para las operaciones de apoyo, tales como la limpieza. No se aborda aquí la validación analítica.¹ Se ofrece

¹ La validación analítica pretende demostrar que los métodos analíticos arrojan resultados que permiten una evaluación objetiva de la calidad del producto farmacéutico, de conformidad con las especificaciones. La persona que tiene a su cargo el laboratorio de control de la calidad debe procurar que los métodos de prueba sean validados. Los dispositivos analíticos usados para estas pruebas deben someterse a la cualificación, y los instrumentos de medición utilizados para la cualificación deberán calibrarse. Es preciso validar cada nuevo procedimiento de prueba.

más orientación sobre este tema en «Validación de los procedimientos analíticos empleados en el examen de los materiales farmacéuticos» (2).

La guía sobre PAF para los productos farmacéuticos (sección 5) (referencia 1, p. 28) requiere la validación de los procesos críticos, así como de los cambios en el proceso de fabricación que puedan influir en la calidad del producto. La experiencia enseña que son pocos los procesos de fabricación carentes de pasos «críticos» que puedan determinar variaciones en la calidad del producto final. Por consiguiente, un fabricante juicioso normalmente validará todos los procesos de producción y las actividades de apoyo, entre ellas las operaciones de limpieza. En este contexto, se entiende por «proceso crítico» un proceso, operación o paso que exige prestar especial atención, por ej., la esterilización, pues el efecto sobre la calidad del producto es crucial. Cabe señalar que ciertas guías de PAF, por ejemplo, la de la Comunidad Europea (3), no distinguen entre los procesos que son críticos y los que no lo son, desde el punto de vista de la validación.

Glosario

Las definiciones que se dan a continuación corresponden a los términos empleados en estas directrices, los cuales pueden tener un significado diferente en otros contextos.

calibración

Realización de pruebas y pruebas repetidas para tener la seguridad de que el equipo de medición (por ej., de temperatura, peso, pH) empleado en un proceso de fabricación o procedimiento analítico (en la producción o el control de la calidad) proporcione mediciones que sean correctas dentro de los límites establecidos.

certificación

Examen final y aprobación formal de una validación o revalidación, seguidos de la aprobación de un proceso de aplicación corriente.

cualificación de las instalaciones

Realización de pruebas para tener la seguridad de que las instalaciones (como maquinaria, instrumentos de medición, servicios generales, zonas de fabricación) utilizadas en un proceso de fabricación se han seleccionado adecuadamente e instalado correctamente, y funcionan en conformidad con las especificaciones establecidas.

cualificación de las operaciones

Verificación documentada de que el sistema o subsistema funciona según lo previsto en todos los intervalos de operación previstos.

cualificación del equipo

Consiste en planificar, efectuar y registrar los resultados de las pruebas con el equipo para demostrar que éste funcionará según se pretende. Los instrumentos y sistemas de medición tendrán que calibrarse.

informe de validación

Documento en que se reúnen los registros, resultados y evaluación de un programa de validación finalizado. Puede también contener propuestas de mejora de los procesos o el equipo.

proceso de fabricación¹

Es la transformación de las materias primas en productos acabados (sustancias medicamentosas o formas farmacéuticas) por intermedio de una operación única o una secuencia de operaciones en que intervienen las instalaciones, el personal, la documentación y el medio ambiente.

protocolo (o plan) de validación

Documento en el que se describen las actividades que se realizarán en una validación, incluidos los criterios de aceptación para la aprobación de un proceso de fabricación — o parte del mismo — de aplicación corriente.

pruebas de situación extrema/el peor de los casos

Condición o conjunto de condiciones que abarcan los límites y circunstancias superiores e inferiores del procesado, dentro de los procedimientos de operación ordinarios, que plantean la máxima posibilidad de que fallen el proceso o el producto, si se comparan con las condiciones ideales.

revalidación

Validación repetida de un proceso aprobado (o una parte del mismo) para comprobar que siga cumpliendo con los requisitos establecidos.

validación

Es el acopio y evaluación de datos, que comienza en la etapa de desarrollo del proceso y continúa a lo largo de la fase de producción, para comprobar que los procesos de fabricación — con inclusión del equipo, edificios, personal y materiales — son capaces de alcanzar los resultados que se pretende, de una manera uniforme y continua. La validación es la presentación de pruebas documentales de que un

¹ Para los fines del presente anexo, «proceso de fabricación» se emplea como sinónimo de «proceso de producción».

sistema cumple lo previsto. También existen otras definiciones, por ejemplo, la que se incluye en las directrices sobre PAF para los productos farmacéuticos (referencia 1, p. 19, «comprobación»).

Aspectos generales

La validación es parte integral de la garantía de la calidad, pero el empleo de este término en relación con la fabricación a menudo ocasiona dificultades. Tal como se definió en párrafos anteriores, supone el estudio sistemático de sistemas, instalaciones y procesos con la finalidad de determinar si desempeñan de manera apropiada y uniforme las funciones a las que están destinados, de acuerdo con lo especificado. De este modo, se dice que una operación está validada cuando se ha demostrado que ofrece un alto grado de garantía de que con ella se producirán lotes uniformes que satisfagan las especificaciones del caso y que, por consiguiente, ha sido objeto de aprobación formal.

A diferencia de muchos otros requisitos de las PAF, la validación en sí misma no mejora los procesos. Se limita a confirmar (o no, según el caso) que el proceso se ha desarrollado apropiadamente y está bajo control. En condiciones ideales, toda actividad de desarrollo tecnológico en sus últimas etapas debe finalizar con una fase de validación.¹ Esto incluye, en particular, la fabricación de productos de investigación y la ampliación de los procesos pasando de una planta piloto a una unidad de producción. En este caso, las PAF como prácticas de *fabricación* quizá sólo tengan que ver con la revalidación, por ejemplo, cuando los procesos pasan del desarrollo a la producción, después de introducir modificaciones (en las materias primas, el equipo, etc.) o cuando se practica la revalidación periódica.

Con todo, no se puede dar por sentado que todos los procesos en la industria farmacéutica de todo el mundo se han validado correctamente en la etapa de desarrollo. Por consiguiente, la validación se aborda aquí en un contexto más amplio como una actividad que comienza en la etapa de desarrollo y continúa hasta la etapa de producción a escala completa. En realidad, es durante el desarrollo cuando se identifican procesos, pasos u operaciones unitarias de importancia crucial.

Una práctica adecuada de validación requiere la colaboración estrecha de varios departamentos, como son los que se ocupan del desa-

¹ Cabe señalar que en algunos países los datos sobre la validación del proceso se exigen en la etapa previa al registro (al presentar o solicitar autorizaciones de comercialización).

rollo, la producción, la ingeniería, la garantía de la calidad y el control de la calidad. Esto cobra la mayor importancia cuando los procesos pasan a la producción corriente a escala completa después del desarrollo farmacéutico y las operaciones en una planta piloto. Con miras a facilitar la validación ulterior y su evaluación en el curso de las auditorías de calidad o las inspecciones reglamentarias, se recomienda mantener en un archivo aparte («documento de transferencia de tecnología») toda la documentación que refleje esas transiciones.

La validación adecuada puede ser beneficiosa para el fabricante en muchos aspectos:

- Permite conocer más a fondo los procesos, disminuye los riesgos de que se produzcan problemas en éstos y, por lo tanto, garantiza que el proceso se realice sin contratiempos.
- Disminuye los riesgos de costos por defectos.
- Disminuye los riesgos de falta de cumplimiento de los reglamentos.
- Un proceso cabalmente validado puede requerir menos control durante el proceso y menos pruebas del producto final.

1. Tipos de validación del proceso

En función del momento en que se efectúa en relación con la producción, la validación puede ser prospectiva, coincidente, retrospectiva o repetida (revalidación).

La validación prospectiva se efectúa durante la etapa de desarrollo mediante un análisis de riesgos del proceso de producción, que se descompone en pasos individuales; éstos se evalúan entonces a la luz de la experiencia para determinar si podrían conducir a situaciones críticas. Siempre que es posible se identifican las situaciones críticas, se evalúa el riesgo, se investigan las causas posibles y se determina la probabilidad de que sucedan y su magnitud, se trazan los planes del ensayo y se fijan las prioridades. A continuación se efectúan y se evalúan los ensayos, y se hace una valoración general. Si los resultados son aceptables al final, el proceso es satisfactorio. Los procesos insatisfactorios se tienen que modificar y mejorar hasta que una nueva validación demuestre su carácter satisfactorio. Esta forma de validación es esencial para limitar el riesgo de errores que se producen a escala de producción, por ejemplo, en la preparación de productos inyectables.

La validación coincidente se lleva a cabo durante la producción normal. Este método sólo es eficaz si en la etapa de desarrollo se han entendido apropiadamente los aspectos fundamentales del proceso. Los primeros tres lotes de escala de producción se deben vigilar del

*modo más completo más que sea posible.*¹ La evaluación de los resultados de esa vigilancia determina el carácter y las especificaciones de las pruebas subsiguientes durante el proceso y finales.

Durante un periodo apropiado de la vida del producto se debe efectuar la validación coincidente combinada con un análisis de tendencias que incluya la estabilidad.

La *validación retrospectiva* supone el examen de la experiencia relativa a la producción, partiendo del supuesto de que la composición, los procedimientos y el equipo no han cambiado; a continuación se evalúan esa experiencia y los resultados de las pruebas en el curso del proceso y de control final. Se analizan las dificultades y los fallos de la producción registrados a fin de determinar los límites de los parámetros del proceso. Se puede llevar a cabo un análisis de tendencias para determinar el grado en que los parámetros del proceso se hallan dentro del intervalo admisible.

Evidentemente, la validación retrospectiva no es una medida de garantía de la calidad por sí misma, de manera que nunca debe aplicarse a procesos o productos nuevos. Se puede considerar únicamente en circunstancias especiales, por ejemplo, cuando en una empresa se introducen por vez primera los requisitos de validación. En ese caso, la validación retrospectiva puede ser útil para establecer las prioridades del programa de validación. Si la validación retrospectiva arroja resultados positivos, ello indica que el proceso no necesita atención inmediata y puede validarse de conformidad con el calendario normal. En el caso de los comprimidos que se han preparado en celdas individuales sensibles a la presión, y con equipo cualificado, la validación retrospectiva es la prueba más completa del proceso global de fabricación de esta forma farmacéutica. Por el contrario, no debe aplicarse en la fabricación de productos estériles.

La *revalidación* se necesita para tener la seguridad de que los cambios en el proceso o en el ambiente en que transcurre éste, sean o no intencionales, no perjudican las características del proceso ni la calidad del producto.

La revalidación se puede dividir en dos categorías generales:

- La revalidación después de cualquier cambio que repercuta en la calidad del producto.
- La revalidación periódica que se efectúa a intervalos programados.

¹ En ocasiones se denomina «validación prospectiva» a esta vigilancia cuidadosa de los primeros tres lotes de producción.

Revalidación después de un cambio. La revalidación se debe efectuar al introducir cualquier cambio que influya en un proceso de fabricación o un proceso corriente que repercuta en las características establecidas de rendimiento del producto. Entre esos cambios pueden mencionarse los relativos a materias primas, material de envasado, procesos de fabricación, equipo, controles durante el proceso, áreas de fabricación o sistemas de apoyo (agua, vapor, etc.) Cada cambio de este tipo que se solicite deberá ser examinado por un grupo de validación cualificado, el cual decidirá si el cambio es suficientemente significativo para justificar la revalidación y, de ser así, en qué grado.

La revalidación efectuada después de un cambio puede basarse en el rendimiento de las mismas pruebas y actividades que se examinaron durante la validación original, incluidas las pruebas sobre subprocesos y el equipo utilizado. Entre los cambios característicos que exigen revalidación se hallan los siguientes:

- Cambios en la materia prima. Los cambios en las propiedades físicas, tales como densidad, viscosidad, distribución del tamaño de las partículas, y tipo y modificación de los cristales de los principios activos o los excipientes pueden afectar las propiedades mecánicas del material; como consecuencia, pueden afectar negativamente al proceso o al producto.
- Los cambios en el material de envasado, por ejemplo, sustituir plásticos por vidrio, pueden exigir modificaciones del procedimiento de envasado y, por lo tanto, afectar a la estabilidad del producto.
- Los cambios en el proceso, por ejemplo, en el tiempo de mezclado, la temperatura de secado y el régimen de enfriamiento, pueden afectar a los pasos subsiguientes del proceso y a la calidad del producto.
- Los cambios en el equipo, en especial de los instrumentos de medición, pueden influir tanto en el proceso como en el producto; el proceso se puede ver afectado por los trabajos de reparación y mantenimiento, como la sustitución de componentes importantes del equipo.
- Los cambios en el sector de producción y el sistema de apoyo, por ejemplo, la reconfiguración de los sectores de fabricación o los sistemas de apoyo, pueden ocasionar cambios en el proceso. La reparación y el mantenimiento de los sistemas de apoyo, como el de ventilación, pueden cambiar las condiciones ambientales y, como consecuencia, será necesaria la revalidación/recualificación, principalmente en la fabricación de productos estériles.

- Cambios y desviaciones inesperados que se pueden observar durante la autoinspección o auditoría o durante el análisis continuo de tendencias de los datos del proceso.

Revalidación periódica. Es bien sabido que los procesos pueden experimentar cambios graduales, incluso si operarios experimentados trabajan correctamente aplicando los métodos establecidos. De manera análoga, el desgaste del equipo puede también causar cambios graduales. Por consiguiente, es aconsejable realizar la revalidación a intervalos programados, incluso sin introducir cambios deliberados.

La decisión de implantar la revalidación periódica debe basarse esencialmente en un examen de datos históricos, esto es, datos producidos durante las pruebas del proceso de fabricación y del producto acabado efectuadas después de la validación más reciente, con objeto de verificar si el proceso está bien controlado. Al examinar esos datos históricos se debe evaluar cualquier tendencia observada en los datos compilados.

En ciertos procesos, tales como la esterilización, se requieren pruebas del proceso suplementarias para complementar los datos históricos. La validación original revelará el grado de pruebas que se necesitan.

Además, en el momento de una revalidación programada se deben comprobar los siguientes puntos:

- ¿Se ha producido algún cambio en la fórmula maestra y los métodos, el tamaño del lote, etc.? En caso afirmativo, ¿se han evaluado sus efectos sobre el producto?
- ¿Se han llevado a cabo las calibraciones de acuerdo con el programa y el calendario establecidos?
- ¿Se ha llevado a cabo el mantenimiento preventivo de acuerdo con el programa y el calendario establecidos?
- ¿Se han actualizado debidamente los procedimientos de fabricación corrientes?
- ¿Se han aplicado los procedimientos de fabricación corrientes?
- ¿Se han llevado a cabo los programas de limpieza e higiene?
- ¿Se ha producido algún cambio en los métodos de control analítico?

2. **Requisitos previos para la validación del proceso**

Antes de que se pueda iniciar la validación del proceso se tienen que cualificar el equipo de fabricación y los instrumentos de control, así como la formulación. La formulación de un producto farmacéutico se debe estudiar en detalle y cualificar en la etapa de desarrollo, es decir,

antes de presentar la solicitud de autorización de la comercialización. Esto entraña estudios previos a la formulación, estudios sobre la compatibilidad de los principios activos y excipientes, pruebas del producto medicamentoso acabado y el material de envasado, estudios de estabilidad, etc.

Se tienen que validar también otros aspectos de la fabricación, como son los servicios de importancia crítica (agua, aire, nitrógeno, suministro de corriente eléctrica, etc.) y las operaciones de apoyo, como la limpieza del equipo y la higiene de los locales. La capacitación apropiada y la motivación del personal son requisitos previos para una validación satisfactoria.

3. **Métodos**

Existen dos métodos básicos para la validación del proceso en sí mismo (aparte de la cualificación del equipo usado en la producción, la calibración de los instrumentos de control y de medida, la evaluación de los factores ambientales, etc.), que son el método experimental y el método basado en el análisis de datos históricos.

El método experimental, aplicable en la validación prospectiva y en la coincidente, puede incluir lo siguiente:

- Pruebas amplias del producto.
- Ensayos de simulación del proceso.
- Pruebas de situación extrema/el peor de los casos.
- Controles de los parámetros (principalmente físicos) del proceso.

Una de las formas más prácticas de validación del proceso, principalmente para productos que no son estériles, es la prueba final del producto con mayor amplitud de la que se requiere en el control de la calidad ordinario. Puede exigir un muestreo extenso, muy superior al que se exige en el control de la calidad ordinario y en las pruebas correspondientes a las especificaciones normales del control de la calidad, y a menudo tan sólo con respecto a determinados parámetros. Así, por ejemplo, se pueden pesar varios centenares de comprimidos por lote para determinar la uniformidad de la dosis unitaria. Posteriormente, los resultados se tratan por medios estadísticos para verificar la «normalidad» de la distribución y para determinar la desviación estándar en relación con el peso medio. También se calculan los límites de confianza para cada resultado y en relación con la homogeneidad del lote. Si los límites de confianza se hallan claramente dentro de las especificaciones de la farmacopea, se obtiene una gran seguridad de que las muestras obtenidas al azar cumplirán los requisitos reglamentarios.

De manera análoga, se pueden realizar muestreos y pruebas extensos con respecto a cualquier requisito de calidad. Además, las etapas intermedias se pueden validar de la misma forma, por ejemplo, docenas de muestras se pueden someter a pruebas individuales para validar las etapas de mezclado o granulación en la producción de comprimidos de dosis bajas valiéndose de la prueba de uniformidad de contenido. En ocasiones, los productos (sean intermedios o definitivos) pueden someterse a prueba en relación con características que no son ordinarias. Por ejemplo, la materia en partículas que no es visible a simple vista en preparaciones parenterales se puede determinar mediante dispositivos electrónicos, o los comprimidos/cápsulas pueden someterse a pruebas para determinar el perfil de disolución, si dichas pruebas no se practican en cada lote.

Los ensayos de simulación del proceso se usan principalmente para validar el llenado aséptico de productos parenterales que no pueden esterilizarse en forma terminal. Para ello se llenan ampollas con el medio de cultivo en condiciones normales, lo cual va seguido de la incubación y el control del crecimiento microbiano. Anteriormente, se consideraba aceptable un nivel de contaminación inferior al 0,3%; sin embargo, el nivel actual no debe sobrepasar el 0,1%.

Los experimentos en condiciones extremas se llevan a cabo para determinar la solidez del proceso, es decir, su capacidad de proceder sin contratiempos cuando los parámetros se acercan a los límites aceptables. El uso de intervalos de parámetros para la calidad de las materias primas en lotes experimentales puede servir para calcular el grado en que el proceso seguirá estando en condiciones de dar por resultado un producto final que cumpla las especificaciones.

Los parámetros físicos del proceso se vigilan en lotes de producción normales para obtener información suplementaria sobre el proceso y su fiabilidad. La instalación en un autoclave o esterilizador de calor seco de dispositivos sensibles a la temperatura suplementarios (además de las sondas que se usan habitualmente) permitirá estudiar a fondo la distribución del calor para varias cargas. Se recomienda efectuar mediciones de la penetración del calor para los productos inyectables de mayor viscosidad o cuyo volumen pasa de los 5 ml. Una prensa de comprimidos equipada con celdas sensibles a la presión será útil para reunir datos estadísticos sobre la uniformidad del llenado de la matriz y, por consiguiente, de la uniformidad de la masa.

En el método basado en el análisis de datos históricos, no se realizan experimentos en la validación retrospectiva, sino que todos los datos históricos relativos a varios lotes se combinan y se analizan en forma conjunta. Si la producción se está llevando a cabo sin contratiempos

durante el periodo que precede a la validación, los datos de la inspección durante el proceso y de las pruebas finales del producto se combinan y se elaboran estadísticamente. Los resultados, con inclusión de los resultados de los estudios de capacidad del proceso, el análisis de tendencias, etc., indicarán si el proceso está bajo control o no.

La validación retrospectiva puede hacerse mediante gráficas de control de la calidad. Para este propósito se utilizan en total de 15 a 25 lotes o más, preferentemente procesados durante un periodo que no rebase los 12 meses, y se examinan en conjunto. (En este examen no se incluyen los lotes rechazados durante el control de la calidad ordinario, pues pertenecen a una «población» diferente, pero las investigaciones de los fallos se realizan por separado.) Se elige un parámetro crítico de la calidad del producto final, por ejemplo, el valor de ensayo o actividad, la uniformidad de la dosis unitaria, el tiempo de desintegración o el grado de disolución. Los resultados analíticos de este parámetro correspondientes a los lotes que se examinan se obtienen de la documentación sobre la expedición de lotes anteriores y se combinan, mientras que los resultados de cada lote se tratan como subgrupos. Se calcula el promedio general («promedio del proceso») y los límites de control y con ellos se trazan gráficas, siguiendo las instrucciones que se dan en muchas publicaciones sobre gráficas de control (véase Bibliografía, p. 103).

El examen cuidadoso de las gráficas permitirá estimar la fiabilidad del proceso. Se puede considerar que el proceso es fiable si los datos representados se hallan dentro de los límites de control y la variabilidad de los resultados individuales es estable o tiende a disminuir. De lo contrario, se necesita una investigación y posiblemente introducir mejoras en el proceso.¹

Además, se analiza también la información sobre problemas relacionados con el producto. Si durante un tiempo considerable no se producen rechazos, quejas, devoluciones, reacciones adversas inexplicables, etc., se considera demostrada la fiabilidad del proceso. Es posible certificar que el proceso se validó retrospectivamente si los resultados del análisis estadístico son positivos y se comprueba de modo documental la ausencia de problemas graves. Con todo, cabe

¹ Cabe señalar que las gráficas de control correspondientes a lotes anteriores se convierten en un potente instrumento para la gestión prospectiva de la calidad. Los datos correspondientes a los nuevos lotes se incorporan en las mismas gráficas y, por cada resultado que rebase los límites de control, se busca el motivo — es decir, un nuevo factor que afecta al proceso — y, cuando se localiza, se elimina. La aplicación uniforme de este método durante cierto tiempo permite mejorar considerablemente el proceso.

subrayar que este método no se puede aplicar a la fabricación de productos estériles.

4. Organización

Existen varios métodos para organizar la validación, y uno de ellos es el establecimiento de un grupo de validación. Para tal efecto, la dirección nombra a una persona que se encargue de la validación (funcionario de validación), quien a su vez forma el grupo (equipo, comité). El grupo está encabezado por un jefe y representa a todos los departamentos de importancia, tales como desarrollo, producción, ingeniería, garantía de la calidad y control. Los miembros del grupo se renovarán de vez en cuando para dar oportunidad a que otras personas aporten nuevas ideas y adquieran experiencia. El grupo de validación prepara un programa por el cual determina el campo de acción de su trabajo, sus prioridades, el calendario, los recursos que necesita, etc. El programa se somete a la consideración y aprobación de los departamentos y funciones correspondientes. El examen y la aprobación definitivos competen al funcionario de validación.

5. Alcance de un programa de validación del proceso

En el cuadro 1 se presenta una serie de sugerencias de las prioridades que puede incluir un programa de validación. En el caso de los procesos nuevos, se recomienda que los primeros lotes de producción a escala completa (por ej., tres lotes) no se liberen de la cuarentena

Cuadro 1

Ejemplo de prioridades en un programa de validación del proceso

Tipo de proceso	Requisitos de validación
Nuevo	Cada proceso nuevo se debe validar antes de aprobarlo para la producción ordinaria
Existente: Procesos ideados para esterilizar un producto	Hay que validar todos los procesos que afecten a la esterilidad y el ambiente de fabricación; lo más importante es la etapa de esterilización
Obtención de productos no estériles	Comprimidos y cápsulas de dosis bajas que contengan sustancias muy activas: validación del mezclado y la granulación en relación con la uniformidad del contenido Otros comprimidos y cápsulas: validación de la etapa de formación de los comprimidos y llenado de las cápsulas en relación con la uniformidad de la masa

después de la aprobación por el departamento de control de la calidad hasta que haya finalizado la validación, sus resultados se hayan presentado y examinado y el proceso haya sido aprobado (certificado).

6. Protocolo e informe de la validación

A continuación se sugiere un esquema para el protocolo de validación y el informe correspondiente en relación con un proceso particular:

Parte 1. Finalidad (de la validación) y requisitos previos

Parte 2. Presentación del proceso en su totalidad, incluidos los subprocesos, diagrama de flujo, pasos cruciales/riesgos

Parte 3. Protocolo de validación, aprobación

Parte 4. Cualificación de la instalación, esquemas

Parte 5. Protocolo/informe de cualificación

5.1 Subproceso 1

5.1.1 Finalidad

5.1.2 Métodos/procedimiento, lista de métodos de fabricación, POC y procedimientos por escrito, si corresponde

5.1.3 Procedimiento de muestreos y prueba, criterios de aceptación (descripción detallada de los procedimientos establecidos o referencia a éstos, como se describe en las farmacopeas)

5.1.4 Notificación

5.1.4.1 Calibración del equipo de prueba usado en el proceso de producción

5.1.4.2 Datos de prueba (en bruto)

5.1.4.3 Resultados (resumen)

5.1.5 Aprobación y procedimiento de recualificación

5.2 Subproceso 2 (igual que para el subproceso 1)

5.n Subproceso n

Parte 6. Características del producto y datos de prueba de los lotes de validación

Parte 7. Evaluación, incluida la comparación con los criterios de aceptación y las recomendaciones (en especial, frecuencia de revalidación/recualificación)

Parte 8. Certificación (aprobación)

Parte 9. Si corresponde, preparación de una versión abreviada del informe de validación para uso externo, por ejemplo, por el organismo de reglamentación

El protocolo y el informe de validación pueden incluir además copias del informe de estabilidad del producto o un resumen de éste, documentación de la validación sobre limpieza y métodos analíticos.

Referencias

1. Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos. En: *Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 32º informe*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1992:15-83 (OMS, Serie de Informes Técnicos, Nº 823).
2. Validación de los procedimientos analíticos empleados en el examen de los materiales farmacéuticos. En: *Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 32º informe*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1992:121-125 (OMS, Serie de Informes Técnicos, Nº 823).
3. *Good manufacturing practice for medicinal products in the European Community*. Bruselas, Comisión de las Comunidades Europeas, 1992.

Bibliografía

General

Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

General principles of validation. Rockville, MD, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 1987.

Validation of process and control procedures. Rockville, MD, CDER, 1994.

Guide to inspections of bulk pharmaceutical chemicals. Rockville, MD, CDER, 1994.

Alemania

Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer. [Reglamentación para los fabricantes de productos farmacéuticos.] Bonn, §5 y §6, Ministerio de Salud, 1985, y enmiendas (en alemán).

- Texto básico: 9 de marzo de 1985. *Bundesgesetzblatt*, 1985, I:546.
- Primera enmienda: 25 de marzo de 1988. *Bundesgesetzblatt*, 1988, I:840.
- Tratado de Reunificación: 31 de agosto de 1990. *Bundesgesetzblatt*, 1990, II:885, 1084.
- Segunda enmienda: 13 de julio de 1994. *Bundesgesetzblatt*, 1994, I:1560.
- Ley Farmacéutica Alemana, 5ª enmienda, Art. 4, Nº 1, 9 de agosto de 1994. *Bundesgesetzblatt*, 1994, I:2071.

Antigua URSS

Prácticas adecuadas para la fabricación. Documento normativo. Moscú. Ministerio de la Industria Médica, 1991 (PD 64-125-91, en ruso).

Comisión de las Comunidades Europeas

Committee for Proprietary Medicinal Preparations (CPMP). 4. Analytical validation. Note for guidance. En: *The rules governing medicinal products in the European Community*. Bruselas, CCE (III/844/87-EN, Final, agosto de 1989; Addendum, julio de 1990).

Committee for Proprietary Medicinal Preparations (CPMP). 5. Investigation of bioavailability and bioequivalence. Note for guidance. En: *The rules governing medicinal products in the European Community*. Bruselas, CCE (revised 1991; Volume III, Addendum N° 2, 1992).

Convención sobre la Inspección Farmacéutica

Validation. The collected papers given at a seminar held in Dublin from 14 to 17 June, 1982. Ginebra, PIC.

Federación Internacional Farmacéutica

Diding N et al. Komitee für Laboratorien und Offizielle Medikamentenkontrolldienste und der Sektion der Industrieapotheker der FIP. Guidelines for Good Validation Practice (GVP). En: Feiden K. *Validation, FIP experience and application in the FR Germany. Drugs made in Germany*. 1983, XXVI:80-85.

Feiden K. Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer, Rechtsvorschriften mit speziellen Begründungen, ergänzenden internationalen Richtlinien und einer Einführung. [Reglamentación para los fabricantes de productos farmacéuticos, disposiciones legales con explicaciones especiales y pautas internacionales complementarias e introducción.] En: *PIC-Richtlinien für die gute Validierungspraxis. [Directrices PIC sobre prácticas adecuadas de validación]*, 3ª ed. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1991:109-112 (en alemán).

Richtlinien für die gute Validierungs-Praxis. [Directrices sobre prácticas adecuadas de validación.] *Pharmazeutische Industrie*, 1980, 42(10):982-984 (en alemán).

Nigeria

Good manufacturing practice for Nigerian pharmaceutical manufacturers. Lagos, Manufacturers' Association of Nigeria, 1991.

Organización Mundial de la Salud

Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos. En: *Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 32º informe.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1992:15-83 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 823).

Suecia

Validation and qualification processes. Estocolmo, Association of Swedish Pharmaceutical Industry [Läkemedelindustriföreningen], 1986.

Varios

- Barr DB, Crabbs WC, Cooper C. FDA regulation of bulk pharmaceutical chemical production. *Pharmaceutical technology*, 1993, 17(9):57-70.
- Berry IR, Nash RA, eds. *Pharmaceutical process validation*, 2ª ed. Nueva York, Marcel Dekker, 1993.
- Broker CG. Validation in perspective. *Journal of parenteral science and technology*, 1981, 35(4):167-169.
- Khan MSP. *Assurance of quality pharmaceuticals. Total quality approach*. Chittagong, Bangladesh, Signet Press, 1990.
- Martínez ER. An FDA perspective on bulk pharmaceutical chemical GMPs, control and validation. *Pharmaceutical engineering*, 1994, 14(5/6):8-14.
- Maynard DW. Validation master planning. *Journal of parenteral science and technology*, 1993, 47(2):84-88.
- Sucker H. *Praxis der Validierung. [Práctica de la validación.]* Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1983 (en alemán).

Validación del proceso

Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

Guidelines on general principles of process validation. Rockville, MD, Center for Drug Evaluation and Research, 1987.

Alemania

Arbeitsausschuss Phytopharmaka des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie. *Leitlinien zur Herstellung und Analytik von Phytopharmaka. [Pautas sobre la fabricación y el análisis de los productos fitofarmacéuticos.]* *Pharmazeutische Industrie*, 1989, 51(7):731-734 (en alemán).

Asociación de la Industria del Medicamento, EE.UU.

Concepts for the process validation of bulk pharmaceutical chemicals. Washington, DC, Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 1993 (diciembre):34-40.

Comisión de las Comunidades Europeas

Committee for Proprietary Medicinal Preparations (CPMP). Development pharmaceuticals and process validation. Guidelines on the quality, safety and efficacy of medicinal products for human use. En: *The rules governing medicinal products in the European Community*, Vol. III. Bruselas, CCE, 1989.

Varios

- Akers J, McEntire J, Sofer G. Biotechnology product validation. Part I. Identifying the pitfalls. *Pharmaceutical technology Europe*, 1994, 6(2):32-34.
- Berry I. Validation: practical applications to pharmaceutical products. *Drug development and industrial pharmacy*, 1988, 14(2&3):377-389.
- Bias-Imhoff U, Glanzmann G, Wolwode W. Annual product review. *Pharmazeutische Industrie*, 1992, 54(2):177-182.
- Chapman KG. The PAR approach to process validation. *Pharmaceutical technology*, 1984, 8(12):22-36.

Chiu YH. Validation of the fermentation process for the production of recombinant DNA drugs. *Pharmaceutical technology*, 1988, 12(6):132-138.

Cipriano PA. Process validation begins with initial plant design. *Pharmaceutical engineering*, 1982, 2(3):2.

Loftus BT. Process validation. *Pharmazeutische Industrie*, 1980, 42(11a):1202-1205.

Melliger GW. Process validation — practical experience in industry. *Pharmazeutische Industrie*, 1980, 42(11a):1199-1202.

Morris JM. Development pharmaceuticals and process validation. *Drug development and industrial pharmacy*, 1990, 16(11):1749-1750.

Sharp JR. The problems of process validation. *The pharmaceutical journal*, 1986, 1:43-45.

Validación de procesos no estériles

Feiden K. Validierung als Beitrag zur Arzneimittel-Sicherheit. [La validación como aportación a la inocuidad de los medicamentos.] En: *Qualifizierung und Validierung bei der Herstellung flüssiger und halbfester Arzneiformen.* [Cualificación y validación en la fabricación de formas farmacéuticas líquidas y semilíquidas.] Heidelberg, Concept, 1987 (en alemán).

Simmons PL. Solid process validation. *Pharmaceutical engineering*, 1981, 1(4):38-39, 41.

Thieme H. Implementation of a validation of equipment demonstrated on a Diosna P 600. *Pharmazeutische Industrie*, 1982, 44(9):919-924 (en alemán).

Validación de procesos estériles

Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidelines for submitting documentation for sterilization process validation in application for human and veterinary drug products. *Federal register*, 1993, 58(231, December 3):63996-64002.

FDA-Richtlinie für mittels aseptischer Verfahren hergestellte Arzneimittel. [Directrices de la FDA para los productos medicamentosos estériles producidos por un proceso aseptico.] *Pharmazeutische Industrie*, 1987, 49(12):1237-1246 (en alemán).

Guideline on sterile drug products produced by aseptic processing. Rockville, MD, CDER, 1987.

Sterilization process validation. Recommendations for information to be submitted to human and veterinary drug applications. Rockville, MD, Center for Veterinary Medicine, CDER, 1993.

Federación Farmacéutica Internacional

FIP Committee on Microbial Purity. Validation and environmental monitoring of aseptic processes. *Journal of parenteral science and technology*, 1990, 44(5):272-277; *Pharmazeutische Industrie*, 1990, 52(8):1001-1005 (en alemán); *Pharmaceutica acta helvetica*, 1990, 65(12):327-333 (en francés).

Organización Mundial de la Salud

Productos farmacéuticos estériles [sección 17 de Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos]. En: *Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 32º informe*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1992:61-75 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 823).

Varios

Agalloco JP, Akers J. Current practices in the validation of aseptic processes — 1992. *Journal of parenteral science and technology*, 1993, 47:S1-S21.

Carleton FJ, Agalloco JP. *Validation of aseptic pharmaceutical processes*. Nueva York, Marcel Dekker, 1986.

Carleton FJ et al. *Design concepts for the validation of a water for injection system*. Filadelfia, Parenteral Drug Association, 1983 (Technical Report No. 4).

Gail L, Wallhäusser KH, Klavehn M. Die Validierung von Trockenhitze-Sterilisatoren. [Validación de los esterilizadores con calor seco.] *Pharmazeutische Industrie*, 1982, 44:613-618 (en alemán).

Lingnau J. Standard versus non-standard sterilization processes. *Pharmazeutische Industrie*, 1991, 53(8):771-775.

Seyfarth H. Validation of aseptic filling for sterile drugs. Part 1. Sterile media fill. *Pharmazeutische Industrie*, 1987, 49(11):1176-1183 (en alemán).

Seyfarth H. Validation of aseptic filling for sterile drugs. Part 2. Environmental monitoring. *Pharmazeutische Industrie*, 1988, 50(7):851-863 (en alemán).

Simmons PL. The secret of successful sterilizer validation. *Pharmaceutical engineering*, 1980, 1(1):1.

Tetzlaff RF. Regulatory aspects of aseptic processing. *Pharmaceutical technology*, 1984, 8(11):38-44.

Wallhäusser KH. Validation procedure for control of sterilization by filtration. *Pharmazeutische Industrie*, 1982, 44(4):401-404 (en alemán).

Validación de los procesos de limpieza

Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

Guide to inspections of validation of cleaning processes. Rockville, MD, Division of Field Investigation, 1993.

Suecia

Validation of cleaning methods for process equipment in pharmaceutical manufacturing. Estocolmo, Association of Swedish Pharmaceutical Industry [Läkemedelindustriföreningen], 1991.

Varios

Adner N, Sofer G. Biotechnology product validation. Part 3: chromatography cleaning validation. *Pharmaceutical technology Europe*, 1994, 6(4):22-28.

Baseman HJ. SIP/CIP validation.¹ *Pharmaceutical engineering*, 1992, 12(2):37-46.

Fourman GL, Mullen MV. Determining cleaning validation acceptance limits for pharmaceutical manufacturing operations. *Pharmaceutical technology*, 1993, 17(4):54-60.

LeBlanc DA, Danforth DD, Smith JM. Cleaning technology for pharmaceutical manufacturing. *Pharmaceutical technology*, 1993, 17(7):84-91.

McCormick PY, Cullen LF. Cleaning validation. En: Berry IR, Nash RA, eds. *Pharmaceutical process validation*, 2ª ed. Nueva York, Marcel Dekker, 1993:319-349.

Seiberling DA. Alternatives to conventional process/CIP¹ design — for improved cleanability. *Pharmaceutical engineering*, 1992, 12(2):16-26.

Smith JA. A modified swabbing technique for validation of detergent residues in clean-place systems. *Pharmaceutical technology*, 1992, 16(1):60-66.

Zeller AO. Cleaning validation and residue limits. A contribution to current discussions. *Pharmaceutical technology*, 1993, 17(10):70-78; *Pharmaceutical technology international*, 1993, 17(11):18-21.

Validación de procedimientos analíticos

Organización Mundial de la Salud

Validación de los procedimientos analíticos empleados en el examen de los materiales farmacéuticos. En: *Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 32º informe*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1992:121-125 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 823).

Varios

Grimm W, Schepky G. *Stabilitätsprüfung in der Pharmazie*. [Pruebas de estabilidad en farmacia.] Aulendorf, Alemania, Editio Cantor, 1980:335-348 (en alemán).

Lachman L et al. Quality control charts. En: *The theory and practice of industrial pharmacy*. Filadelfia, Lea & Febiger, 1986:817-824.

Quality control methods. En: *Remington's pharmaceutical science*, 18th ed. Easton, PA, Mack, 1990:128-129.

Seely RJ et al. Validation of chromatography resin useful life. En: *Biotechnology product validation*, part 7. *Pharmaceutical technology Europe*, 1994, 6(11):32-38.

Validación de sistemas computadorizados y procesos asistidos por computadora

Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

A guide to inspection of software development activities (the software lifecycle). Rockville, MD, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 1987.

¹ CIP = *Cleaning in place/position* [Limpieza en el lugar/la posición]

SIP = *Sterilizing/steaming in place/position* [Esterilización/tratamiento con vapor en el lugar/la posición].

CDER. Guide to inspection of computerized systems in drug processing. *Pharmaceutical industry*, 1983, 1:39–68.

Computerized drug processing: source code for process control application programs. Compliance Policy Guide No. 7132a.15. *Federal register* 1987, 52(95):18612.

Guidance manual: CANDA, computer assisted new drug applications. Rockville, MD, CDER, 1992:1–103.

Points to consider: computer assisted submissions for license applications. Rockville, MD, Center for Biologics Evaluation and Research, 1990.

Software development activities, reference materials and training aids for investigators. Rockville, MD, Division of Field Investigations, 1987.

Varios

Christ GA, Unkelbach H-D, Wolf H. Computer-Validierung. [Validación por computadora.] *Pharmazeutische Industrie*, 1993, 55(7):640–644.

Fry EM. FDA regulation of computer systems in drug manufacturing. *Pharmaceutical engineering*, 1988, 8(5):47–50.

Geschwandtner R et al. Validation of computer-assisted production processes in pharmaceutical manufacturing. *Pharmazeutische Industrie*, 1989, 51(8):911–913.

Isaacs A. Validation machinery with electronic control systems. *Manufacturing chemistry*, 1992, 2:19–27.

Kuzel NR. Fundamentals of computer system validation and documentation in the pharmaceutical industry. *Pharmaceutical technology*, 1985, 9(9):60–76.

Motise PJ. What to expect when FDA audits computer-controlled processes. *Pharmaceutical manufacturing*, 1982, 7(7):33–35.

Passing H, Unkelbach H-D. Software-Validierung aus dem Blickwinkel der GLP- bzw. GMP-Richtlinien. [Validación del soporte lógico desde el punto de vista de las PAL y las PAF.] *Pharmazeutische Industrie*, 1987, 49(6):590–595 (en alemán).

Tetzlaff RF. GMP documentation requirements for automated systems. Part I. *Pharmaceutical technology*, 1992, 16(3):112–124.

Tetzlaff RF. GMP documentation requirements for automated systems. Part II. *Pharmaceutical technology*, 1992, 16(4):60–72; *Pharmaceutical technology international*, 1992, 16(9):30–38.

Tetzlaff RF. GMP documentation requirements for automated systems. Inspections of computerized laboratory systems. Part III. *Pharmaceutical technology international*, 1992, 16(10):36–50.

Anexo 7

Prácticas adecuadas de fabricación: directrices suplementarias para la fabricación de productos farmacéuticos de investigación usados en ensayos clínicos en personas

1. Nota introductoria

La situación jurídica de los productos farmacéuticos de investigación para uso en seres humanos varía de un país a otro; en algunos (por ej., Alemania, Estados Unidos y otros), estos productos se fabrican e inspeccionan como productos farmacéuticos autorizados «normales». Empero, en casi todos los demás países no se rigen por disposiciones legales y reglamentarias comprendidas en la inspección de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF) y otras similares.

Sin embargo, la guía de la Comunidad Europea sobre PAF (1) recomienda aplicar los principios de dichas prácticas, según corresponda, a la preparación de esos productos, y la guía de la OMS sobre PAF, según se afirma en la sección de consideraciones generales, es aplicable a «la preparación de materiales para ensayos clínicos» (referencia 2, p. 19).

2. Consideraciones generales

Las presentes directrices vienen a suplementar tanto la guía de la OMS sobre PAF como las directrices para la práctica clínica adecuada (PCA) en relación con los ensayos de productos farmacéuticos (3). La aplicación de los principios de las PAF a la preparación de productos de investigación es necesaria por varias razones, a saber:

- Lograr que haya uniformidad entre lotes y dentro de cada lote del producto de investigación para, de este modo, asegurar la fiabilidad de los ensayos clínicos.
- Lograr la uniformidad entre el producto de investigación y el futuro producto comercial y, por consiguiente, que los resultados del ensayo clínico sean pertinentes en cuanto a la eficacia e inocuidad del producto comercializado.
- Proteger a los sujetos que participan en ensayos clínicos frente a productos de mala calidad que sean el resultado de errores de fabricación (omisión de pasos críticos tales como esterilización,

contaminación y contaminación cruzada, mezclas de productos, etiquetado erróneo, etc.) o de la calidad insuficiente de las materias primas y otros componentes.

- Documentar todos los cambios que se producen en el proceso de fabricación.

En este contexto, es importante la selección de una forma farmacéutica adecuada para los ensayos clínicos. Si bien se acepta que en los primeros ensayos la forma farmacéutica puede ser muy diferente de la preparación definitiva prevista (por ej., una cápsula en vez de un comprimido), en los estudios fundamentales de la fase III debería ser semejante a la presentación comercial que se tiene prevista; de lo contrario, estos ensayos no demostrarán necesariamente que el producto comercializado es a un tiempo eficaz e inocuo.

Si existen diferencias considerables entre la forma farmacéutica usada en los ensayos clínicos y la forma farmacéutica comercial, se deben presentar a los organismos encargados del registro farmacéutico datos en los que se demuestre que la forma farmacéutica definitiva es equivalente, en cuanto a biodisponibilidad y estabilidad, a la empleada en los ensayos clínicos. Los métodos de fabricación definitivos tienen que validarse de nuevo después de los cambios en los procesos, la ampliación a escala, el traslado a otros sitios de fabricación, etc.

En el presente anexo se abordan específicamente las prácticas que pueden ser diferentes para los productos de investigación, que de ordinario no se fabrican siguiendo una serie de pasos establecida y que quizá se caractericen de manera incompleta durante las fases iniciales del desarrollo clínico.

3. **Glosario**

Las definiciones que se presentan a continuación se aplican a los términos usados en estas directrices. Los términos pueden tener significados diferentes en otros contextos.

archivo(s) de especificaciones del producto

Archivo(s) de referencia que reúne toda la información necesaria para preparar las instrucciones pormenorizadas por escrito sobre el procesamiento, envasado, etiquetado, pruebas de control de la calidad, liberación de lotes, condiciones de almacenamiento y envío.

ensayo clínico

Todo estudio sistemático de productos farmacéuticos administrados a seres humanos (ya sean pacientes u otros voluntarios) con el fin de descubrir o verificar los efectos de los productos de investigación o de

identificar cualquier reacción adversa a éstos, o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los productos con el propósito de determinar su eficacia e inocuidad.

En general, los ensayos clínicos se dividen en las fases I a IV. No es posible trazar límites netos entre las fases, y varían las opiniones con respecto a los detalles y la metodología. Sea como fuere, a continuación se describe brevemente cada fase, basándose en su finalidad con relación al desarrollo clínico de los productos farmacéuticos:

Fase I. Abarca los primeros ensayos de un principio activo nuevo o una formulación nueva en seres humanos, y a menudo se practica en voluntarios sanos. Su finalidad es la evaluación preliminar de la inocuidad y el trazado de un perfil inicial de las características farmacocinéticas/farmacodinámicas del principio activo.

Fase II. La finalidad de estos estudios terapéuticos de orientación o pilotos es determinar la actividad y evaluar la inocuidad a corto plazo del principio activo en pacientes que sufren una enfermedad o trastorno para los cuales se destina dicho principio. Estos ensayos incluyen un número limitado de sujetos y a menudo, en una etapa posterior, tienen un diseño comparativo (por ej., incluye testigos que reciben un placebo). Esta fase también pretende determinar la posología y los planes terapéuticos apropiados, y (si es posible) aclarar las relaciones dosis-respuesta con el fin de aportar antecedentes óptimos para el diseño de ensayos terapéuticos extensos.

Fase III. Los ensayos de esta fase incluyen grupos grandes (y posiblemente variados) de pacientes con la finalidad de determinar el equilibrio entre la inocuidad y la eficacia a corto y a largo plazo de la formulación o formulaciones del principio activo, así como evaluar su valor terapéutico global y relativo. Deben investigarse las modalidades y el perfil de toda reacción adversa frecuente, y hay que explorar las características especiales del producto (por ej., las interacciones medicamentosas de importancia clínica, los factores que provocan diferencias en el efecto, tales como la edad, etc.). Estos ensayos deben consistir de preferencia en un plan aleatorizado y de doble ciego, pero también son aceptables otros planes, como los estudios de inocuidad a largo plazo. En general, las condiciones en que se realizan estos ensayos deben parecerse cuanto sea posible a las condiciones normales de empleo.

Fase IV. Los estudios de esta fase se efectúan después de comercializado el producto farmacéutico. Se hacen en función de las características del producto en las que se basó la concesión de la autorización para comercializarlos, y normalmente adoptan la forma de una vigilancia posterior a la comercialización y una evaluación del

valor terapéutico o las estrategias de tratamiento. Si bien los métodos pueden variar, estos estudios han de regirse por las mismas normas científicas y éticas que se aplican en los estudios previos a la comercialización. Una vez que un producto ha salido al mercado, los ensayos clínicos para explorar indicaciones nuevas, métodos de administración nuevos, combinaciones nuevas, etc., normalmente se consideran ensayos de productos farmacéuticos nuevos.

expedición/despacho

Montaje, embalaje y envío de productos medicinales que se han pedido para usarse en ensayos clínicos.

investigador

Persona que tiene a su cargo el ensayo y la protección de los derechos, la salud y el bienestar de los sujetos que participan en el mismo. El investigador tiene que ser una persona debidamente capacitada y legalmente autorizada para practicar la medicina o la odontología.

patrocinador

Individuo, empresa, institución u organización que asume la responsabilidad de iniciar, administrar o financiar un ensayo clínico. Cuando un investigador inicia independientemente un ensayo clínico y asume plena responsabilidad, también le compete la función de patrocinador.

pedido

Instrucción para procesar, envasar o expedir un cierto número de unidades de un producto de investigación.

producto de investigación

Todo producto farmacéutico (sea nuevo o de referencia) o placebo que se somete a prueba o se emplea como referencia en un ensayo clínico.

producto farmacéutico

Para los fines del presente anexo, este término se define del mismo modo que en las pautas de la OMS para la PCA (3), es decir, como toda sustancia o combinación de sustancias que tiene una finalidad terapéutica, profiláctica o de diagnóstico, o que se administra para modificar funciones fisiológicas, y que se presenta en una forma farmacéutica apta para la administración a los seres humanos.

protocolo

Documento que establece los antecedentes, fundamentos y objetivos del ensayo clínico y en que se describe su plan, metodología y

organización, incluidas las consideraciones estadísticas y las condiciones en las que se llevará a cabo y se gestionará. El protocolo debe estar fechado y firmado por el investigador o la institución involucrada y el patrocinador y puede, además, servir como contrato.

supervisor

Persona nombrada por el patrocinador, al cual le rinde cuentas, para vigilar e informar sobre el progreso de los ensayos clínicos y para verificar los datos.

4. **Garantía de la calidad**

La garantía de la calidad de los productos farmacéuticos se definió y analizó con pormenores en la guía sobre PAF (referencia 2, pp. 26 y 27).

La calidad de las formas farmacéuticas utilizadas en los estudios clínicos de la fase III se debe caracterizar y garantizar al mismo nivel que la de los productos fabricados en forma ordinaria. El sistema de garantía de la calidad diseñado, establecido y verificado por el fabricante se describirá por escrito teniendo en cuenta los principios de las PAF en la medida en que sean pertinentes a las operaciones en cuestión. El sistema debe asimismo incluir las relaciones entre el lugar de fabricación y el del ensayo (por ej., envío, almacenamiento, etiquetado adicional ocasional).

5. **Validación¹**

Algunos procesos de fabricación de productos de investigación que no han recibido autorización para la comercialización quizá no puedan validarse en el grado necesario para una producción ordinaria. Las especificaciones del producto y las instrucciones de fabricación pueden variar durante el desarrollo. Esta mayor complejidad de las operaciones de fabricación exige contar con un sistema sumamente eficaz de garantía de la calidad.

Cuando se trata de productos estériles, no debe disminuirse el grado de validación del equipo de esterilización necesario. La validación de procesos asépticos plantea problemas especiales cuando el lote es de tamaño reducido, ya que el número de unidades que se llenan tal vez no sea suficiente para efectuar la validación. El llenado y el cierre, que a menudo se hacen manualmente, pueden poner en peligro la esterilidad. Por consiguiente, se debe prestar mayor atención a la vigilancia del medio ambiente.

¹ En el anexo 6 se abordan otros aspectos de la validación.

6. **Quejas**

Las conclusiones de toda investigación que se efectúe como respuesta a una queja deberán ser examinadas conjuntamente por el fabricante y el patrocinador (cuando son entidades distintas) o por las personas a cargo de la fabricación y los responsables del ensayo clínico en cuestión, a fin de evaluar cualquier posible repercusión sobre el ensayo y el desarrollo del producto, determinar la causa y aplicar las medidas correctivas necesarias.

7. **Retiros**

Los procedimientos para retirar un producto deben ser conocidos por el patrocinador, el investigador y el supervisor además de la persona o personas que tienen a su cargo los retiros, según se describe en la guía sobre PAF (referencia 2, pp. 29 y 30).

8. **Personal**

Aunque es probable que el número de empleados que participen sea reducido, hay que designar por separado a las personas que se van a encargar de la producción y del control de la calidad. Todas las operaciones de producción deberán estar bajo el control de una persona a la que claramente se ha identificado como responsable. Es necesario instruir en los principios de las PAF al personal encargado del desarrollo y que interviene en la producción y el control de la calidad.

9. **Locales y equipo**

Durante la fabricación de los productos de investigación, pueden manipularse diferentes productos al mismo tiempo en los mismos locales, lo cual refuerza la necesidad de suprimir todo riesgo de contaminación, en especial la contaminación cruzada. Se debe prestar particular atención al control de la cadena de fabricación para evitar la mezcla de productos. Los procedimientos de limpieza serán validados para prevenir la contaminación cruzada.

En relación con la fabricación de determinados productos que se mencionan en la sección 11.20 de la guía de PAF (referencia 2, p. 39), el principio de la fabricación «en campaña» (periodo de trabajo sin interrupción) puede ser aceptable si no se dispone de locales autónomos reservados exclusivamente para la fabricación de estos productos. Como es posible que no se conozca cabalmente la toxicidad de estos materiales, la limpieza tiene particular importancia; se debe tener en cuenta la solubilidad del producto y los excipientes en los diversos agentes limpiadores.

10. **Materiales**

Materias primas

La uniformidad de la producción puede estar influida por la calidad de las materias primas. Por consiguiente, las propiedades físicas, químicas y, si corresponde, microbiológicas de las materias primas se deben definir, documentar en función de sus especificaciones y controlar. Cuando las haya, habrá que tener en cuenta las normas de farmacopea. Las especificaciones de los principios activos deben ser tan completas como sea posible, habida cuenta del estado actual de los conocimientos. Se deben reevaluar periódicamente las especificaciones de los principios activos y los excipientes.

Es necesario contar con información detallada sobre la calidad de los principios activos, los excipientes y los materiales de envasado, para poder reconocer y, si es necesario, tener en cuenta toda variación en la producción.

Patrones químicos y biológicos para fines analíticos

Se deben usar patrones de fuentes acreditadas (de la OMS o nacionales), si disponibles; de lo contrario, las sustancias de referencia de los principios activos deberán ser preparadas, sometidas a prueba y distribuidas como materiales de referencia por el fabricante del producto farmacéutico de investigación o por el productor de los principios activos usados en la fabricación de dicho producto.

Principios aplicables a los productos de referencia para ensayos clínicos

En los estudios en los que un producto de investigación se compara con un producto comercializado, se deben tomar medidas para velar por la integridad y la calidad de los productos de referencia (forma farmacéutica definitiva, materiales de envasado, condiciones de almacenamiento, etc.) Si se pretende hacer cambios de consideración en el producto, debe haber datos (por ej., sobre la estabilidad, la disolución comparativa) que demuestren que esos cambios no influyen en las características originales de calidad del producto.

11. **Documentación**

La experiencia que se va adquiriendo en el desarrollo de un producto de investigación puede obligar a cambiar frecuentemente las especificaciones (de las materias primas, los materiales primarios de envasado, los productos intermediarios y a granel, y los productos acabados), las fórmulas maestras y las instrucciones de procesado y envasado. Cada nueva versión tendrá en cuenta los datos más

recientes e incluirá una referencia a la versión precedente, a fin de poder seguir los cambios. El fundamento de los cambios deberá enunciarse y registrarse.

Los registros de procesado y envasado de lotes se conservarán durante al menos dos años después de terminado o interrumpido el ensayo clínico, o después de ser aprobado el producto de investigación.

Orden

Por medio de la orden se puede solicitar el procesado, envasado o envío de un cierto número de unidades del producto. La orden sólo puede ser dada por el patrocinador al fabricante de un producto de investigación. Deberá hacerse por escrito (aunque puede transmitirse por medios electrónicos), ser precisa para evitar cualquier ambigüedad, estar formalmente autorizada y hacer referencia al archivo de especificaciones aprobadas del producto (véase más adelante).

Archivo(s) de especificaciones del producto

Un archivo (o archivos) de especificaciones del producto deberá contener la información necesaria para redactar las instrucciones detalladas sobre el procesado, envasado, pruebas de control de la calidad, expedición de lotes, condiciones de almacenamiento o envío. Se indicará quién es la persona autorizada a la que se ha designado o capacitado para responsabilizarse de la expedición de los lotes (véase la referencia 2, p. 21). Deberá actualizarse continuamente y, al mismo tiempo, permitirá localizar las versiones anteriores.

Especificaciones

Al preparar las especificaciones, se debe prestar atención especial a las características que influyen en la eficacia e inocuidad de los productos farmacéuticos, a saber:

- La exactitud de la dosis terapéutica o unitaria: homogeneidad, uniformidad del contenido.
- La liberación de los principios activos por la forma farmacéutica: tiempo de disolución, etc.
- La estabilidad estimada, si es necesario, en condiciones aceleradas, las condiciones preliminares de almacenamiento y el tiempo de conservación del producto.¹

Además, el paquete tendrá un tamaño adecuado para las necesidades del ensayo.

¹ Véase el anexo 5.

A medida que avance el desarrollo del producto puede ser necesario modificar las especificaciones. Los cambios tendrán que hacerse de conformidad con un procedimiento escrito, serán autorizados por una persona responsable y se registrarán claramente. Las especificaciones habrán de basarse en todos los datos científicos disponibles, la tecnología más avanzada y los requisitos de reglamentación y farmacopea.

Fórmulas maestras e instrucciones de procesado

Estos documentos pueden modificarse a la luz de la experiencia, pero se debe tener en cuenta cualquier posible repercusión sobre la estabilidad y, sobre todo, la bioequivalencia entre lotes de productos acabados. Los cambios se harán en conformidad con un procedimiento escrito, serán autorizados por una persona responsable y se registrarán claramente.

En ocasiones tal vez no sea necesario preparar fórmulas maestras e instrucciones de procesado, pero se debe contar con instrucciones escritas y registros documentales de cada operación de fabricación o suministro. Los registros son particularmente importantes para preparar la versión definitiva de los documentos que se usarán en la fabricación ordinaria.

Instrucciones de envasado

El número de unidades que se envasarán debe especificarse antes de comenzar las operaciones de envasado. Se tendrá en cuenta el número de unidades necesarias para efectuar controles de calidad; se conservará como referencia el número de muestras de cada lote usadas en el ensayo clínico para ulteriores comprobaciones y controles. Al final del proceso de envasado y etiquetado se efectuará un recuento de comprobación.

Instrucciones de etiquetado

La información impresa en las etiquetas incluirá los siguientes datos:

- El nombre del patrocinador
- La indicación: «Para uso exclusivo en investigaciones clínicas».
- El número de referencia del ensayo clínico.
- El número de lote.
- El número de identificación del paciente.¹
- Las condiciones de almacenamiento.
- La fecha de caducidad (mes/año) o la fecha en que deberá hacerse una nueva prueba.

¹ No siempre se anota en la fábrica y puede agregarse en una etapa posterior.

Se puede agregar otra información, de acuerdo con la orden (por ej., las instrucciones sobre la posología, el periodo de tratamiento, las advertencias ordinarias). Cuando sea necesario para los fines del método ciego, el número de lote puede proporcionarse por separado (véase también «Operaciones de enmascaramiento» en p. 121). En el registro de envasado del lote se conservará una copia de cada tipo de etiqueta.

Registros de procesado y envasado de lotes

Se llevarán registros del procesado y envasado de lotes con detalles suficientes para poder seguir con exactitud la secuencia de las operaciones. Se incluirá cualquier observación pertinente que aumente los conocimientos con respecto al producto, permita mejorar las operaciones de fabricación y justifique los procedimientos empleados.

Sistemas de codificación (o aleatorización)

Se establecerán los procedimientos necesarios para la generación, distribución, manejo y retención de cualquier código de aleatorización utilizado al envasar productos de investigación.

Se debe introducir un sistema de codificación que permita la identificación adecuada de los productos «enmascarados». El código, junto con la lista de aleatorización, debe permitir la identificación adecuada del producto, incluyendo las referencias necesarias a los códigos y el número de lote del producto antes de la operación de enmascaramiento. El código permitirá determinar sin demora en una situación de urgencia la identidad del producto de tratamiento real recibido por cada sujeto de investigación.

12. Producción

Los productos que se van a usar en ensayos clínicos (estudios de la fase II tardía y la fase III) se fabricarán, siempre que sea posible, en un establecimiento que cuente con licencia, por ejemplo:

- Una fábrica piloto, destinada y usada principalmente para el desarrollo de procesos.
- Un establecimiento a escala reducida (a veces llamado «farmacia»)¹ separada tanto de la fábrica piloto como de la producción ordinaria de la empresa.

¹ Algunos fabricantes usan el término «farmacia» para referirse a otro tipo de locales, por ejemplo, áreas donde se entregan materias primas y se integran los lotes.

- Una línea de producción en gran escala montada para fabricar materiales en lotes más grandes, por ejemplo, para los ensayos de la fase III tardía y los primeros lotes comerciales.
- La línea de producción normal que se usa para lotes comerciales que cuentan con licencia, y a veces para la fabricación de productos farmacéuticos de investigación si el número ordenado, por ejemplo, de ampollas, comprimidos u otras presentaciones, es bastante grande.

La relación entre el tamaño del lote de los productos farmacéuticos de investigación obtenidos en una fábrica piloto o un establecimiento a escala reducida y el de los lotes previstos para la producción normal varía ampliamente. Ello depende del tamaño de los lotes que se piden a la fábrica piloto o «farmacia» y de la capacidad disponible en la producción normal.

Las presentes directrices son aplicables a los establecimientos con licencia del primero y el segundo tipos. En los establecimientos del segundo tipo, es más fácil lograr la observancia de las PAF, ya que los procesos se mantienen constantes en el curso de la producción y normalmente no se modifican para los fines del desarrollo de procesos. Los establecimientos de los demás tipos deberán regirse por todas las normas de las PAF para productos farmacéuticos.

Desde el punto de vista administrativo, el fabricante tiene también la posibilidad de encargar a terceros, mediante contrato, la preparación de productos de investigación. Desde el punto de vista técnico, el establecimiento con licencia será de uno de los tipos mencionados. Por consiguiente, el contrato tendrá que mencionar claramente, entre otras cosas, el uso de los productos farmacéuticos en ensayos clínicos. Resulta esencial la cooperación estrecha entre las partes contratantes.

Operaciones de fabricación

Durante la fase de desarrollo no siempre se cuenta con procedimientos validados, de manera que es difícil saber por adelantado cuáles son los parámetros críticos y los métodos que se utilizarán para controlarlos durante el proceso. En estos casos, los parámetros de producción y los controles durante el proceso provisionales generalmente se deducen de la experiencia que se tiene con productos análogos. El personal idóneo debe considerar cuidadosamente estos aspectos a fin de formular las instrucciones necesarias y adaptarlas continuamente a la experiencia que se vaya obteniendo en la producción.

En el caso de los productos de investigación estériles, la garantía de la esterilidad debe ser igual a la de los productos con licencia. Los

procedimientos de limpieza se validarán debidamente y se concebirán teniendo en cuenta el conocimiento incompleto que se tiene de la toxicidad del producto de investigación. Cuando algunos procesos como el de mezclado no se han validado, pueden ser necesarias pruebas suplementarias de control de la calidad.

Envasado y etiquetado

Es probable que el envasado y etiquetado de los productos de investigación sean más complejos y estén más expuestos a errores (los que además son más difíciles de detectar) cuando se utilizan etiquetas «enmascaradas», por comparación con los productos autorizados. En consecuencia, hay que reforzar los métodos de vigilancia, como la comprobación del número de etiquetas utilizadas, el control de la cadena de envasado y las verificaciones independientes por el servicio de control de la calidad.

El envase debe proteger al producto de investigación para que se conserve en buen estado durante el transporte y almacenamiento en puntos intermedios antes de llegar a su destino final. Toda abertura o tentativa de abertura del envase exterior durante el transporte debe ser fácilmente detectable.

Operaciones de enmascaramiento

Al preparar productos «enmascarados», el control durante el proceso debe incluir una verificación de la semejanza del aspecto y cualesquiera otras características requeridas de los diferentes productos que se van a comparar.

13. Control de la calidad

Como los procesos quizá no estén normalizados o no se hayan validado del todo, las pruebas del producto final son muy importantes a fin de comprobar que cada lote cumple con las especificaciones.

La expedición o distribución de un producto se lleva a cabo a menudo en dos etapas, antes y después del envasado final:¹

1. Valoración del producto a granel: debe abarcar todos los factores pertinentes, como son las condiciones de producción, los resultados de las pruebas durante el proceso, un examen de la documentación de fabricación y la observancia de lo indicado en el archivo de especificaciones del producto y la orden.
2. Valoración del producto acabado: debe abarcar, además de la valoración del producto a granel, todos los factores pertinentes,

¹ Algunas empresas grandes también aplican este método a los productos autorizados.

tales como las condiciones del envasado, los resultados de las pruebas durante el proceso, el examen de la documentación sobre el envasado y la observancia de lo señalado en el archivo de especificaciones del producto y la orden.

En caso necesario, deberá recurrirse al control de la calidad para verificar la semejanza del aspecto y otras características físicas, el olor y el sabor de los productos de investigación «enmascarados».

Se conservarán muestras de cada lote del producto en el recipiente primario usado para el estudio o en un recipiente adecuado para productos a granel durante por lo menos dos años después de que el ensayo clínico correspondiente haya finalizado o se haya interrumpido. Si la muestra no se almacena en el envase usado para el estudio, se deben aportar datos de estabilidad para justificar el periodo de conservación en el envase utilizado.

14. **Envío, devoluciones y destrucción**

El envío, devolución y destrucción de los productos sin usar deberán hacerse en conformidad con los procedimientos descritos en el protocolo. Todos los productos no utilizados que se envíen fuera de la fábrica deben, en la medida de lo posible, devolverse al fabricante o destruirse siguiendo instrucciones claramente definidas.

Envío

Los productos de investigación se deben enviar de acuerdo con las instrucciones dictadas por el patrocinador.

Al efectuar un envío a un investigador hay que seguir el siguiente procedimiento de expedición en dos etapas: *i*) la expedición del producto después del control de la calidad («aprobación técnica»); y *ii*) la autorización para usar el producto, dada por el patrocinador («aprobación reglamentaria»). Ambas autorizaciones deben quedar registradas.

El patrocinador debe procurar que la expedición sea recibida por el destinatario correcto, según consta en el protocolo, con el acuse de recibo correspondiente.

Se llevará un inventario detallado de las expediciones hechas por el fabricante, haciendo mención especial de la identificación del destinatario.

Devoluciones

Los productos de investigación se devolverán de conformidad con las condiciones acordadas definidas por el patrocinador, especificadas

por escrito en los procedimientos y aprobadas por miembros del personal autorizados.

Los productos de investigación devueltos se identificarán claramente y se guardarán en una zona especial. Se deben llevar inventarios de los productos medicinales devueltos. Las responsabilidades del investigador y del patrocinador se describen con mayores detalles en las pautas de la OMS sobre PCA (3).

Destrucción

El patrocinador es responsable de la destrucción de los productos de investigación no usados; por lo tanto, dichos productos no deben ser destruidos por el fabricante si éste no ha obtenido la autorización de aquél. Las operaciones de destrucción se llevarán a cabo respetando las normas de seguridad ambiental.

Las operaciones de destrucción se registrarán en forma completa. Los registros serán mantenidos por el patrocinador. Si se le pide al fabricante que destruya los productos, éste debe entregar al patrocinador un certificado o comprobante de destrucción. Estos documentos deben permitir la identificación clara de los lotes afectados.

Referencias

1. *Good manufacturing practice for medicinal products in the European Community*. Bruselas, Comisión de las Comunidades Europeas, 1992.
2. Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos. En: *Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 32º informe*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1992:15-83 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 823).
3. Pautas para la práctica clínica adecuada (PCA) en ensayos de productos farmacéuticos. En: *Uso de medicamentos esenciales. Lista modelo de medicamentos esenciales (octava lista). Sexto informe del Comité de Expertos de la OMS*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1995:97-137 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 850).

Anexo 8

Prácticas adecuadas de fabricación: directrices suplementarias para la fabricación de productos medicinales herbarios¹

1. Glosario

Las definiciones que se dan a continuación son aplicables a los términos usados en estas directrices. Los términos pueden tener significados diferentes en otros contextos.

constituyentes con actividad terapéutica conocida

Sustancias o grupos de sustancias químicamente definidos que contribuyen de modo probado a la actividad terapéutica de un material o una preparación de origen vegetal.

marcadores

Constituyentes de un material de planta medicinal que están químicamente definidos y son de interés para fines de control. En general, los marcadores se emplean cuando los constituyentes de la actividad terapéutica conocida no se encuentran o son inciertos, y pueden usarse para calcular la cantidad de material o preparación de origen vegetal presente en el producto acabado. Cuando las materias primas se someten a prueba, hay que determinar cuantitativamente los marcadores presentes en el material o la preparación de origen vegetal.

material de planta medicinal (material vegetal crudo, medicamento vegetal)

Plantas medicinales o sus partes que se recolectan con fines medicinales.

planta medicinal

Planta (silvestre o cultivada) que se usa con fines medicinales.

preparaciones vegetales

Material vegetal en fragmentos o pulverizado, extractos, tinturas, aceites grasos o esenciales, resinas, gomas, bálsamos, jugos exprimidos, etc., preparados a partir de material vegetal, y preparaciones en cuya producción interviene un proceso de fraccionamiento,

¹ Las directrices para la evaluación de medicinas herbarias se facilitan en el anexo 11.

purificación o concentración, pero excluyendo los constituyentes aislados químicamente definidos. Una preparación vegetal se puede considerar como el principio activo, tanto si se conocen como si desconocen los constituyentes que ejercen las actividades terapéuticas.

producto medicinal herbario

Producto medicinal que contiene, como principios activos, exclusivamente material o preparaciones vegetales. El término se aplica generalmente a un producto acabado. Si se refiere a un producto sin acabar, debe indicarse así.

2. Aspectos generales

A diferencia de los productos farmacéuticos convencionales, que por lo común se preparan a partir de materiales sintéticos mediante técnicas y procedimientos de fabricación reproducibles, los productos medicinales herbarios se preparan a partir de material de origen vegetal que puede estar sujeto a contaminación y deterioro, y cuya composición y propiedades pueden variar. Además, en la fabricación y el control de la calidad de los productos medicinales herbarios a menudo se usan procedimientos y técnicas que difieren considerablemente de los que se emplean para los productos farmacéuticos convencionales.

El control de las materias primas, el almacenamiento y el procesado asumen especial importancia a causa de la naturaleza a menudo compleja y variable de muchos productos medicinales herbarios y del número y la pequeña cantidad de principios activos definidos presentes en ellos.

3. Locales

Zonas de almacenamiento

Los materiales de plantas medicinales se deben almacenar en zonas separadas. La zona de almacenamiento deberá estar bien ventilada y equipada para protegerla de la entrada de insectos u otros animales, especialmente roedores. Se tomarán medidas eficaces para limitar la propagación de animales y microorganismos introducidos con el material vegetal y para prevenir la contaminación cruzada. Los recipientes se colocarán de manera tal que el aire circule libremente entre ellos.

Se prestará especial atención a la limpieza y el mantenimiento adecuado de las zonas de almacenamiento, particularmente cuando se genere polvo.

El almacenamiento de plantas, extractos, tinturas y otras preparaciones puede exigir condiciones especiales de humedad y temperatura o protección de la luz; se adoptarán medidas para implantar y vigilar estas condiciones.

Zona de producción

A fin de facilitar la limpieza y evitar la contaminación cruzada siempre que se genera polvo, se adoptarán precauciones especiales durante el muestreo, pesado, mezclado y procesado de plantas medicinales, por ejemplo, mediante el uso de equipo de extracción de polvo o de locales exclusivos.

4. Documentación

Especificaciones de las materias primas

Además de los datos mencionados en las secciones 14 y 18 de «Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos» (1), en la medida de lo posible las especificaciones de los materiales de plantas medicinales incluirán los siguientes datos:

- El nombre botánico, con referencia a los autores.
- Detalles de la procedencia de la planta (país o región de origen y, si corresponde, método de cultivo, época de la cosecha, procedimientos de recolección, posibles plaguicidas utilizados, etc.).
- Indicación del uso de la planta entera o de sólo una parte.
- Cuando se compran plantas secas, indicación del sistema de desecación utilizado.
- Descripción del material vegetal basada en la inspección visual o microscópica.
- Pruebas de identificación adecuadas, en especial, si corresponde, pruebas de identificación de principios activos o marcadores conocidos.
- Valoración, si corresponde, de los constituyentes de actividad terapéutica o marcadores conocidos.
- Métodos adecuados para la determinación de una posible contaminación con plaguicidas y los límites aceptables de dicha contaminación.
- Resultados de las pruebas para metales tóxicos y para probables contaminantes, sustancias extrañas y adulterantes.
- Resultados de las pruebas de contaminación microbiana y aflatoxinas.

Se documentará todo tratamiento aplicado para disminuir la contaminación por hongos/microbios u otra infestación. Se incluirán las

instrucciones sobre la realización de esos procedimientos, incluyendo detalles del proceso, las pruebas y los límites de los residuos.

Requisitos cualitativos y cuantitativos

Estos se expresarán de las siguientes formas:

1. Material de planta medicinal:

- a) hay que declarar la cantidad de material vegetal; o bien
- b) la cantidad de material vegetal puede indicarse como un intervalo de valores, que corresponda a una cantidad definida de constituyentes de actividad terapéutica conocida.

Ejemplo:

<i>Nombre del principio activo</i>	<i>Cantidad</i>
Sennae folium	a) 900 mg o b) 830–1000 mg, que corresponden a 25 mg de glucósidos de hidroxiantraceno, calculados como senósido B

2. Preparación vegetal:

- a) hay que declarar la cantidad equivalente o la razón entre el material vegetal y la preparación vegetal (esto no se aplica a los aceites grasos o esenciales); o bien
- b) la cantidad de la preparación vegetal se puede indicar como un intervalo de valores, que corresponda a una cantidad definida de constituyentes con actividad terapéutica conocida (véase el ejemplo).

Es preciso indicar la composición de cualquier disolvente o mezcla de disolventes usados y el estado físico del extracto.

Si durante la fabricación de la preparación vegetal se agrega cualquier otra sustancia para ajustar el nivel de los constituyentes de actividad terapéutica conocida, o con cualquiera otra finalidad, la sustancia o sustancias agregadas se describirán como «otros ingredientes» y el extracto genuino como el «principio activo».

Ejemplo:

<i>Principio activo</i>	<i>Cantidad</i>
Sennae folium	a) 125 mg de extracto etanólico (8:1) o 125 mg de extracto etanólico, equivalentes a 1000 mg de Sennae folium, o bien b) 100–130 mg de extracto etanólico (8:1), que

corresponden a 25 mg de glucósidos de hidroxiantraceno, calculados como senósido B

Otro ingrediente

Dextrina 20–50 mg

Especificaciones para el producto acabado

Las pruebas de control del producto acabado deben permitir la determinación cualitativa y cuantitativa de los principios activos. Si se conoce la actividad terapéutica de los constituyentes, se especificará y determinará cuantitativamente. Cuando esto no es factible, las especificaciones se basarán en la determinación de marcadores.

Si el producto acabado o la preparación contiene varios materiales vegetales y no es factible la determinación cuantitativa de cada principio activo, se puede determinar el contenido combinado de varios principios activos. Hay que justificar la necesidad de este tipo de procedimiento.

Instrucciones de procesado

En las instrucciones de procesado se deben enumerar las diferentes operaciones que se efectuarán con el material vegetal, tales como desecación, trituración y tamizado, e incluir asimismo las temperaturas requeridas en el proceso de desecación, y los métodos que se usarán para regular el tamaño de los fragmentos o partículas. Se darán asimismo instrucciones sobre el tamizado u otros métodos para retirar materiales extraños. Se incluirán los detalles de cualquier proceso, como la fumigación, usado para disminuir la contaminación microbiana, junto con los métodos para determinar el grado de tal contaminación.

Para la producción de preparaciones vegetales, las instrucciones especificarán todo vehículo o disolvente que pueda utilizarse, los tiempos y las temperaturas que habrá que observar durante la extracción, y cualesquiera métodos de concentración que sean necesarios.

5. Control de la calidad

El personal de los servicios de control de la calidad deberá tener conocimientos técnicos especiales en el área de productos medicinales herbarios para que pueda llevar a cabo las pruebas de identificación y comprobar una posible adulteración, la presencia de hongos o infestaciones, la falta de uniformidad en una expedición de materiales de plantas medicinales, etc.

Se debe disponer de muestras de referencia de los materiales vegetales para usarlas en pruebas comparativas, por ejemplo, el examen visual y microscópico y la cromatografía.

Muestreo

El muestreo ha de hacerse con especial cuidado y estará a cargo de personal que tenga los conocimientos técnicos necesarios, pues los materiales de plantas medicinales están compuestos de plantas individuales o partes de las plantas y, por consiguiente, son heterogéneos hasta cierto punto.

En el documento *Quality control methods for medicinal plant materials* [Métodos de control de la calidad para materiales de plantas medicinales] (2) se ofrece mayor orientación sobre muestreo, inspección visual, métodos analíticos, etc.

6. Pruebas de estabilidad

No bastará con determinar la estabilidad únicamente de los constituyentes con actividad terapéutica conocida, puesto que los materiales vegetales o las preparaciones vegetales en su totalidad se consideran como el principio activo. Hay que demostrar igualmente, hasta donde sea posible, por ejemplo, mediante la comparación de los cromatogramas, que las otras sustancias presentes son estables y que su contenido, como proporción del total, permanece constante.

Si un producto medicinal herbario contiene varios materiales vegetales o preparaciones de varios materiales vegetales, y no es factible determinar la estabilidad de cada principio activo, la estabilidad del producto se determinará mediante métodos como la cromatografía, métodos de valoración de uso general, y pruebas de sus propiedades físicas y organolépticas u otras pruebas adecuadas.

Referencias

1. *Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 32º informe*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1992:46-54; 78-80 (OMS, Serie de Informes Técnicos, Nº 823).
2. *Quality control methods for medicinal plant materials*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1992 (documento inédito WHO/PHARM/92.559/rev. 1; se puede obtener solicitándolo a la División de Gestión y Políticas Farmacéuticas, Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra 27, Suiza).

Anexo 9

Productos farmacéuticos de fuentes múltiples (genéricos): directrices sobre los requisitos de registro para establecer el carácter intercambiable

Introducción	131
Glosario	133
Primera parte. Evaluación reglamentaria de los productos farmacéuticos de fuentes múltiples que son intercambiables	135
1. Consideraciones generales	135
2. Productos de fuentes múltiples y carácter intercambiable	136
3. Datos técnicos para la evaluación con fines reglamentarios	137
4. Información sobre el producto y promoción	138
5. Colaboración entre los organismos de reglamentación farmacéutica	138
6. Intercambio de informes de evaluación	139
Segunda parte. Estudios de equivalencia necesarios para la autorización de la comercialización	139
7. Documentación sobre la equivalencia para la autorización de la comercialización	139
8. Casos en que los estudios de equivalencia no son necesarios	140
9. Casos en que los estudios de equivalencia son necesarios y tipos de estudios requeridos	141
Estudios <i>in vivo</i>	141
Estudios <i>in vitro</i>	142
Tercera parte. Pruebas de equivalencia	143
10. Estudios de bioequivalencia en seres humanos	145
Sujetos	146
Plan del estudio	147
Estudios de metabolitos	149
Medición de diferentes isómeros de sustancias medicamentosas quirales	150
Validación de los procedimientos analíticos	150
Muestras de reserva	151
Análisis estadísticos y criterios de aceptación	151
Notificación de los resultados	152
11. Estudios farmacodinámicos	153
12. Ensayos clínicos	154
13. Disolución <i>in vitro</i>	156
Cuarta parte. Pruebas de disolución <i>in vitro</i> en el desarrollo de los productos y el control de la calidad	156
Quinta parte. Variaciones de la biodisponibilidad de importancia clínica que determinan que el producto no sea aprobado	158

Sexta parte. Estudios necesarios en caso de modificación de las condiciones de fabricación después de la comercialización	159
Séptima parte. Elección del producto de referencia	159
Autores	160
Bibliografía	161
Apéndice 1	
Ejemplos de requisitos nacionales para los estudios de equivalencia <i>in vivo</i> de fármacos incluidos en la Lista modelo de la OMS de medicamentos esenciales (Canadá, Alemania y EE.UU., diciembre de 1994)	163
Apéndice 2	
Explicación de los símbolos que se usan en el plan de los estudios de bioequivalencia en seres humanos, y abreviaturas farmacocinéticas comunes	175
Apéndice 3	
Aspectos técnicos de las estadísticas de bioequivalencia	177

Introducción

Los productos medicamentosos de fuentes múltiples (genéricos) deben satisfacer las mismas normas de calidad, eficacia e inocuidad que el producto de origen. Además, se debe proporcionar una garantía razonable de que, según está previsto, son clínicamente intercambiables con productos existentes en el mercado que son nominalmente equivalentes.

En algunas clases de productos, incluidas evidentemente las formulaciones parenterales de compuestos muy hidrosolubles, el carácter intercambiable se garantiza suficientemente aplicando las prácticas adecuadas de fabricación (PAF) y comprobando la observancia de las especificaciones pertinentes de la farmacopea. Para otras clases de productos, entre ellos muchos productos biológicos como vacunas, sueros animales, productos derivados de la sangre y el plasma humanos, y productos fabricados mediante biotecnología, el concepto de intercambiabilidad plantea consideraciones complejas que no se examinan en el presente informe, y por lo tanto dichos productos no serán considerados. Sin embargo, en relación con la mayoría de los productos farmacéuticos nominalmente equivalentes (en especial casi todas las formas farmacéuticas orales sólidas), se debe demostrar la equivalencia terapéutica y los datos correspondientes se incluirán en la documentación presentada junto con la solicitud de autorización de comercialización.

Durante la Conferencia Internacional de Organismos de Reglamentación Farmacéutica (CIORF), celebrada en Ottawa (Canadá) en 1991, y de nuevo en La Haya (Países Bajos) en 1994, funcionarios de reglamentación apoyaron la propuesta de que la OMS debería formular normas y requisitos mundiales para la evaluación reglamentaria, la autorización de la comercialización y el control de la calidad de productos farmacéuticos de fuentes múltiples (genéricos) intercambiables. Sobre la base de esas sugerencias, la OMS convocó tres reuniones consultivas en 1993 y 1994 en Ginebra, las cuales dieron por resultado la formulación de las presentes directrices. Entre los participantes en las reuniones consultivas figuraron representantes de los organismos de reglamentación farmacéutica, las universidades y la industria farmacéutica, en especial fabricantes de productos genéricos.

El objetivo de las presentes directrices no es sólo facilitar orientación técnica a los organismos nacionales de reglamentación farmacéutica y a los fabricantes de medicamentos sobre el modo de proporcionar dicha garantía, sino también contribuir a percibir que, en algunos casos, no garantizar el carácter intercambiable puede perjudicar la salud y la seguridad de los pacientes. En fecha reciente, este peligro fue puesto de manifiesto en una declaración conjunta del Programa de Tuberculosis de la OMS y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias. En ella se indica, entre otras cosas, que «estudios de combinaciones de dosis fijas que contienen rifampicina han revelado que en algunas de las preparaciones la rifampicina se absorbía muy mal o no se absorbía en absoluto». Por consiguiente, las combinaciones de rifampicina en dosis fijas deben ser «demostrar la biodisponibilidad».

Los servicios nacionales de reglamentación farmacéutica que están muy desarrollados exigen ahora sistemáticamente que se presenten pruebas de la biodisponibilidad de la gran mayoría de las formas farmacéuticas sólidas de administración oral, incluidas las que forman parte de la Lista modelo de la OMS de medicamentos esenciales. La OMS ayudará a los pequeños servicios de reglamentación farmacéutica, a quienes van dirigidas principalmente las presentes directrices, a determinar las políticas y prioridades pertinentes — en relación con los productos de fabricación nacional e importados — mediante la recopilación y el mantenimiento de una lista de preparaciones que hayan dado origen de modo probado a incidentes que indiquen falta de equivalencia clínica. También tratará de promover que se sienten las bases técnicas para asegurar el carácter intercambiable de los productos de fuentes múltiples en el contexto nacional e internacional, para lo cual propondrá el establecimiento de

materiales de referencia internacionales como comparadores para las pruebas de bioequivalencia.

Las presentes directrices se aplican a la comercialización de los productos farmacéuticos que se anuncian como terapéuticamente equivalentes y, por consiguiente, intercambiables (genéricos) pero que son producidos por diferentes fabricantes. Dichas directrices deben interpretarse y aplicarse sin perjuicio de las obligaciones contraídas por medio de acuerdos internacionales vigentes sobre los aspectos de los derechos de propiedad intelectual relacionados con el comercio (1).

Glosario

Las definiciones que se dan a continuación se aplican específicamente a los términos usados en la presente guía. Los términos pueden tener significados diferentes en otros contextos.

biodisponibilidad

Tasa y grado de disponibilidad de un principio medicamentoso activo procedente de una forma farmacéutica, determinados mediante su curva de concentración-tiempo en la circulación general o por su excreción en la orina.

bioequivalencia

Dos productos farmacéuticos son bioequivalentes si son equivalentes desde el punto de vista farmacéutico y su biodisponibilidad (tasa y grado de disponibilidad), después de su administración en la misma dosis molar, es semejante a tal punto que cabe prever que sus efectos serán esencialmente los mismos.

equivalencia farmacéutica

Los productos son equivalentes farmacéuticos si contienen la misma cantidad de la misma sustancia o sustancias activas en la misma forma farmacéutica; si cumplen las mismas normas o normas equivalentes; y si está previsto que se administren por la misma vía. Sin embargo, la equivalencia farmacéutica no implica necesariamente equivalencia terapéutica, ya que las diferencias en los excipientes o el proceso de fabricación pueden dar por resultado diferencias en el modo de actuar del producto.

equivalencia terapéutica

Dos productos farmacéuticos son terapéuticamente equivalentes si son equivalentes desde el punto de vista farmacéutico y, después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos, con respecto a la eficacia y la inocuidad, serán esencialmente los mismos, según se

determina por estudios adecuados (de bioequivalencia, farmacodinámicos, clínicos o *in vitro*).

forma farmacéutica

Forma de un producto farmacéutico acabado, por ejemplo, comprimido, cápsula, elixir, inyección, supositorio.

producto de referencia

Producto de referencia es un producto farmacéutico en relación con el cual el nuevo producto pretende ser intercambiable en la práctica clínica. Normalmente, el producto de referencia será el producto innovador con respecto al cual se ha establecido la eficacia, inocuidad y calidad. Cuando no se cuenta con un producto innovador, se puede usar como producto de referencia el producto que sea líder del mercado, siempre y cuando haya recibido autorización para comercializarse y se hayan documentado su eficacia, inocuidad y calidad.

producto farmacéutico innovador

En general, el producto farmacéutico innovador es aquel que recibe primero la autorización para la comercialización (de ordinario como un fármaco patentado) sobre la base de la documentación relativa a la eficacia, inocuidad y calidad (de conformidad con los requisitos contemporáneos). Cuando los medicamentos han estado en el mercado durante muchos años, tal vez no sea posible identificar un producto farmacéutico innovador.

producto farmacéutico intercambiable

Producto farmacéutico intercambiable es aquel que se considera terapéuticamente equivalente al producto de referencia.

producto genérico

El término «producto genérico» tiene significados un tanto diferentes en distintas jurisdicciones. Por consiguiente, en el presente documento se evita en lo posible su empleo, y en su lugar se utiliza el término «producto farmacéutico de fuentes múltiples» (véase la definición más adelante). Los productos genéricos se pueden comercializar ya sea bajo el nombre común aprobado o bajo un nuevo nombre comercial (de patente). En ocasiones se comercializan bajo formas farmacéuticas o concentraciones distintas a las de los productos innovadores. Sin embargo, cuando el término «producto genérico» ha tenido que usarse en el presente documento, significa un producto farmacéutico, generalmente intercambiable con el producto innovador, que por lo común se fabrica sin licencia de la empresa innovadora y se comercializa tras haber vencido la patente u otros derechos de exclusividad.

productos farmacéuticos de fuentes múltiples

Productos farmacéuticos de fuentes múltiples son productos farmacéuticamente equivalentes que pueden ser o no equivalentes desde el punto de vista terapéutico. Los productos farmacéuticos de fuentes múltiples que son terapéuticamente equivalentes se consideran intercambiables.

Primera parte. Evaluación reglamentaria de los productos farmacéuticos de fuentes múltiples que son intercambiables

1. Consideraciones generales

Las autoridades sanitarias nacionales (autoridades nacionales de reglamentación farmacéutica) deben velar por que todos los productos farmacéuticos sometidos a su control cumplan con las normas aceptables de calidad, inocuidad y eficacia, y que todos los locales y prácticas utilizados en la fabricación, almacenamiento y distribución de estos productos cumplan con las normas de PAF, a fin de garantizar que dichos productos satisfacen constantemente estos requisitos hasta el momento en que llegan al usuario final.

Estos objetivos sólo pueden lograrse eficazmente si existe un sistema obligatorio de autorización para la comercialización de los productos farmacéuticos y la expedición de licencias a los fabricantes, agentes importadores y distribuidores de dichos productos, y si se cuenta con recursos suficientes para que se cumplan las normas. Las autoridades sanitarias de los países con recursos limitados tienen menor capacidad de llevar a cabo estas tareas. En consecuencia, para garantizar la calidad de los productos farmacéuticos y las sustancias medicamentosas importados, dependen de la información autorizada, fidedigna e independiente del organismo de reglamentación farmacéutica del país exportador. La forma más eficaz de obtener esta información, incluidos los datos sobre la situación reglamentaria de un producto farmacéutico, y la observancia por el fabricante de las PAF (2) en el país exportador, es por conducto del Sistema OMS de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional (véase el anexo 10), que proporciona un canal de comunicación entre los organismos de reglamentación de los países importadores y exportadores (véanse las resoluciones WHA41.18 y WHA45.29 de la Asamblea Mundial de la Salud).

Las funciones y responsabilidades primordiales de un servicio de reglamentación farmacéutica han sido enunciadas más ampliamente

por la OMS en los principios orientadores para los pequeños servicios nacionales de reglamentación farmacéutica (3, 4).

2. Productos de fuentes múltiples y carácter intercambiable

Las presiones económicas suelen favorecer el uso de productos genéricos, lo que en ocasiones da por resultado la adquisición por contrata de dichos productos por organismos compradores que no tienen previamente licencia del organismo de reglamentación farmacéutica competente. Sin embargo, todos los productos farmacéuticos, incluidos los productos genéricos, no deberían usarse en un país si no han recibido previamente la autorización de dicho organismo. De manera análoga, los productos farmacéuticos destinados exclusivamente a la exportación deberían ser sometidos por el organismo de reglamentación del país exportador a los mismos controles y requisitos de autorización para la comercialización con respecto a la calidad, inocuidad y eficacia, que se imponen a los productos destinados al mercado nacional de ese país.

Los productos farmacéuticos intercambiables (genéricos) nominalmente equivalentes deben contener la misma cantidad de los mismos principios terapéuticamente activos en la misma forma farmacéutica y deben cumplir las normas de la farmacopea correspondientes. Sin embargo, generalmente no son idénticos y en algunos casos su intercambiabilidad clínica puede estar en duda. Aunque las diferencias de color, forma y sabor son evidentes y a veces desconciertan a los pacientes, a menudo carecen de efecto en la eficacia del producto farmacéutico. Sin embargo, las diferencias en el potencial de sensibilización debidas al empleo de distintos excipientes, y las diferencias de estabilidad y biodisponibilidad, podrían tener evidentes repercusiones clínicas. En consecuencia, los organismos de reglamentación necesitan considerar no sólo la calidad, eficacia e inocuidad de dichos productos farmacéuticos, sino también su carácter intercambiable. Este concepto de intercambiabilidad se aplica no sólo a la forma farmacéutica sino también a las instrucciones de empleo e incluso a las especificaciones de envasado, cuando éstas son cruciales con relación a la estabilidad y el tiempo de conservación.

Por consiguiente, los organismos de reglamentación deben exigir la documentación que acredite que un producto farmacéutico genérico satisface los siguientes tres conjuntos de criterios:

- fabricación (PAF) y control de la calidad;
- características y etiquetado del producto, y
- equivalencia terapéutica (véase la segunda parte).

La evaluación de la equivalencia normalmente exigirá un estudio *in vivo*, o una justificación de que dicho estudio no se requiere en un caso particular. Entre los tipos de estudios *in vivo* pueden mencionarse los estudios de bioequivalencia, los estudios farmacodinámicos y los ensayos clínicos comparativos (véanse las secciones 10 a 12). En ciertos casos, los estudios de disolución *in vitro* pueden bastar para aportar ciertos indicios de equivalencia (véase la sección 13). El organismo de reglamentación debería estar en condiciones de ayudar a los fabricantes locales informándoles de los fármacos que planteen posibles problemas de biodisponibilidad, de manera que es preciso hacer estudios *in vivo*.

En el apéndice 1 se dan ejemplos de los requisitos nacionales para estudios *in vivo* de los medicamentos incluidos en la Lista modelo de la OMS de medicamentos esenciales.

3. Datos técnicos para la evaluación con fines reglamentarios

En relación con los productos farmacéuticos que están indicados para usos ordinarios y bien establecidos y que contienen ingredientes establecidos, se debe proporcionar la siguiente información, entre otros datos, con la documentación que se presenta junto a la solicitud de autorización de comercialización y para su inclusión en un sistema computadorizado de recuperación de datos:

- el nombre del producto;
- los principios activos (designados por la denominación común internacional), su origen y una descripción de los métodos de fabricación y de los controles aplicados durante el proceso;
- el tipo de forma farmacéutica;
- la vía de administración;
- la principal categoría terapéutica;
- una fórmula cuantitativa completa y la justificación y el método de fabricación de la forma farmacéutica en conformidad con las PAF de la OMS (2);
- especificaciones de control de la calidad de las materias primas, los productos intermedios y la forma farmacéutica definitiva, junto con un método analítico validado;
- los resultados de las pruebas de lotes junto con el número de lote y la fecha de fabricación, con inclusión, si corresponde, de los lotes usados en los estudios de bioequivalencia;
- las indicaciones, posología y método de uso;
- las contraindicaciones, advertencias, precauciones e interacciones medicamentosas;
- el uso durante el embarazo y en otros grupos especiales de pacientes;

- los efectos adversos;
- los efectos de la sobredosificación y su tratamiento;
- datos de equivalencia (biodisponibilidad comparativa, estudios farmacodinámicos o clínicos y pruebas comparativas de disolución *in vitro*);
- datos de estabilidad, tiempo de conservación propuesto y condiciones de almacenamiento recomendadas;
- el recipiente, envasado y etiquetado, incluida la información sobre el producto que se propone;
- el método propuesto de distribución, por ejemplo, medicamento controlado o artículo de prescripción, y destino del producto: venta exclusiva en farmacias o venta general;
- situación reglamentaria y en cuanto a licencia del fabricante (fecha de la inspección más reciente, fecha de la licencia y nombre de la autoridad que la expidió);
- nombre del importador/distribuidor;
- situación reglamentaria en el país exportador y, cuando se pueda obtener, resumen de los documentos de la evaluación con fines reglamentarios efectuada en el país exportador, así como situación reglamentaria en otros países.

Si se trata de una forma farmacéutica novedosa que pretende modificar la captación del medicamento por el organismo, por ejemplo, un comprimido de liberación prolongada, o si se propone una vía de administración diferente, normalmente se exigirán datos de apoyo, incluidos estudios clínicos.

4. Información sobre el producto y promoción

Se preparará información sobre el producto destinada a los prescriptores y los usuarios de todos los productos genéricos autorizados para su comercialización, y el contenido de esta información deberá ser aprobado como parte de la autorización de comercialización. Esa información se actualizará a la luz de los conocimientos actuales. La redacción y las ilustraciones usadas en la promoción ulterior del producto deberán ser totalmente compatibles con esta información sobre el producto aprobada. Todas las actividades de promoción deberán satisfacer los criterios éticos de la OMS para la promoción de medicamentos (véase la resolución WHA41.17 de la Asamblea Mundial de la Salud, 1988).

5. Colaboración entre los organismos de reglamentación farmacéutica

La colaboración bilateral o multilateral entre organismos de reglamentación farmacéutica ayuda a los países con recursos limitados.

Compartir responsabilidades en la evaluación y aumentar la cooperación mutua aportan una gama más amplia de conocimientos técnicos para la evaluación. La armonización de los requisitos de registro de los productos genéricos por diversos organismos de reglamentación farmacéutica puede acelerar el proceso de aprobación. Además, es primordial ponerse de acuerdo con respecto a un mecanismo de garantía de la calidad en relación con el trabajo de evaluación de los organismos que colaboran.

6. Intercambio de informes de evaluación

Cuando una empresa solicita la autorización de comercialización en varios países, el intercambio de informes de evaluación entre los organismos de reglamentación farmacéutica acerca del mismo producto del mismo fabricante puede acelerar la adopción de decisiones acertadas en el ámbito nacional. Dicho intercambio sólo deberá efectuarse con la anuencia de la empresa en cuestión. Habrá que adoptar las medidas apropiadas para salvaguardar el carácter confidencial de los datos.

Segunda parte. Estudios de equivalencia necesarios para la autorización de la comercialización

7. Documentación sobre la equivalencia para la autorización de la comercialización

Para que los productos farmacéuticos de fuentes múltiples que sean farmacéuticamente equivalentes se consideren intercambiables, es preciso demostrar que son equivalentes desde el punto de vista terapéutico. Se cuenta con varios métodos de prueba para evaluar la equivalencia, entre ellos los siguientes:

- Estudios de biodisponibilidad (bioequivalencia) comparativa en seres humanos, en los cuales se mide la sustancia medicamentosa activa o uno o varios de sus metabolitos en un humor orgánico accesible como el plasma, la sangre o la orina.
- Estudios farmacodinámicos comparativos en seres humanos.
- Ensayos clínicos comparativos.
- Pruebas de disolución *in vitro*.

Más adelante, en varias secciones de las presentes directrices, se examina la aplicabilidad de cada uno de estos cuatro métodos y se facilita orientación especial sobre el modo de evaluar los estudios de bioequivalencia. Se han usado también otros métodos para evaluar la bioequivalencia, por ejemplo, estudios de bioequivalencia en

animales, pero no se examinan aquí porque no son unánimemente aceptados.

La aceptación de cualquier procedimiento de prueba en la documentación sobre la equivalencia de dos productos farmacéuticos por un organismo de reglamentación farmacéutica depende de muchos factores, entre ellos las características de la sustancia medicamentosa activa y el producto farmacéutico, y la disponibilidad de los recursos necesarios para llevar a cabo un tipo de estudio específico. Cuando un fármaco produce concentraciones significativas en un humor orgánico accesible, como el plasma, se prefieren los estudios de bioequivalencia. Cuando un medicamento no produce concentraciones mensurables en dicho humor, para documentar la equivalencia pueden ser necesarios ensayos clínicos comparativos o estudios farmacodinámicos. Las pruebas *in vitro*, de preferencia basadas en una correlación documentada *in vitro/in vivo*, en ocasiones pueden aportar ciertos indicios de equivalencia entre dos productos farmacéuticos (véase la sección 3).

Más adelante, en las secciones 8 y 9 se examinan otros criterios que indican cuándo son o no necesarios los estudios de equivalencia.

8. Casos en que los estudios de equivalencia no son necesarios

Se considera que los siguientes tipos de productos farmacéuticos de fuentes múltiples son equivalentes, sin necesidad de mayor documentación:

- a) productos que se administran por vía parenteral (por ej., por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o intratecal) como soluciones acuosas que contienen las mismas sustancias activas en las mismas concentraciones y los mismos excipientes en concentraciones equivalentes;
- b) soluciones para uso oral que contienen la sustancia activa en la misma concentración y no contienen un excipiente que, de manera comprobada o presunta, afecte al tránsito o la absorción de la sustancia activa por el tubo digestivo;
- c) gases;
- d) polvos para la reconstitución como solución, cuando la solución satisface el anterior criterio a) o b);
- e) productos óticos u oftálmicos preparados como soluciones acuosas que contienen las mismas sustancias activas en las mismas concentraciones y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones equivalentes;
- f) productos tópicos preparados como soluciones acuosas que contienen las mismas sustancias activas en las mismas concen-

traciones y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones equivalentes;

- g) productos inhalables o aerosoles nasales que se administran esencialmente con el mismo dispositivo o sin él, que se preparan como soluciones acuosas y que contienen las mismas sustancias activas en las mismas concentraciones y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones equivalentes. Se deben exigir pruebas especiales *in vitro* para comprobar el funcionamiento equivalente del dispositivo con el que se administra un producto de fuentes múltiples para inhalación.

Con respecto a los requisitos e), f) y g), compite al solicitante demostrar que los excipientes del producto de fuentes múltiples son esencialmente los mismos y están presentes en concentraciones equivalentes a las del producto de referencia. Si el solicitante no puede aportar esta información con respecto al producto de referencia y el organismo de reglamentación farmacéutica no tiene acceso a estos datos, deberán practicarse estudios *in vivo*.

9. **Casos en que los estudios de equivalencia son necesarios y tipos de estudios requeridos**

Con excepción de las situaciones enumeradas en la sección 8, en las presentes directrices se recomienda que los organismos de reglamentación soliciten documentación sobre la equivalencia de los productos farmacéuticos de fuentes múltiples. En esa documentación, el producto deberá compararse con el producto farmacéutico de referencia. Los estudios tendrán que efectuarse usando la formulación que se pretende introducir en el mercado (véase también la séptima parte).

Estudios *in vivo*

En relación con ciertos fármacos y formas farmacéuticas, la documentación sobre la equivalencia *in vivo*, ya sea mediante un estudio de bioequivalencia, un estudio farmacodinámico clínico comparativo o un ensayo clínico comparativo, se considera especialmente importante. He aquí algunos ejemplos:

- a) productos farmacéuticos orales de liberación inmediata con acción sistémica, cuando se cumplen uno o varios de los siguientes criterios:
- i) el producto está indicado para trastornos graves que requieren una respuesta terapéutica garantizada;
 - ii) margen terapéutico/margen de seguridad estrecho; fuerte pendiente de la curva de dosis-respuesta;
 - iii) comportamiento farmacocinético complicado por una absorción o un intervalo de absorción variable o incompleto,

- comportamiento farmacocinético no lineal, eliminación presistémica/metabolismo elevado de primer paso > 70%;
- iv) propiedades fisicoquímicas desfavorables, por ejemplo, escasa solubilidad, inestabilidad, modificaciones metaestables, escasa permeabilidad;
 - v) pruebas documentales de problemas de biodisponibilidad relacionados con el medicamento mismo o con fármacos de estructura química o formulación semejante;
 - vi) razón elevada de los excipientes respecto a los principios activos;
- b) productos farmacéuticos que no son orales ni parenterales y se han concebido para actuar mediante absorción sistémica (por ej., parches transdérmicos, supositorios);
 - c) productos farmacéuticos de liberación sostenida y otros tipos de liberación modificada concebidos para actuar mediante absorción sistémica;
 - d) productos de combinación fija (4) con acción sistémica;
 - e) productos farmacéuticos que no son soluciones ni sirven para uso sistémico (orales, nasales, oculares, dérmicos, rectales, vaginales, etc.) y están concebidos para actuar sin absorción sistémica. En este caso no es aplicable el concepto de bioequivalencia, y se necesitan estudios clínicos o farmacodinámicos comparativos para demostrar la equivalencia. Sin embargo, esto no excluye la posible necesidad de efectuar mediciones de la concentración del fármaco a fin de evaluar la absorción parcial no deseada.

Las mediciones de la concentración plasmática con el paso del tiempo (bioequivalencia) normalmente son pruebas suficiente de la eficacia y la inocuidad de los cuatro primeros tipos de productos farmacéuticos. Como ya se señaló, el concepto de bioequivalencia no es aplicable al último tipo, y por eso se necesitan estudios clínicos o farmacodinámicos comparativos para demostrar la equivalencia.

Estudios in vitro

Para ciertos medicamentos y formas farmacéuticas (véase también la sección 13), la equivalencia puede evaluarse mediante pruebas de disolución *in vitro*. Esto puede considerarse aceptable por ejemplo para los siguientes:

- a) fármacos para los cuales no se requieren estudios *in vivo* (véase anteriormente);
- b) concentraciones diferentes de una formulación de un producto de fuentes múltiples, cuando los productos farmacéuticos son fabricados por el mismo fabricante en la misma fábrica, y:

- la composición cualitativa de las diferentes concentraciones es esencialmente la misma;
- la razón entre los principios activos y los excipientes para las diferentes concentraciones es esencialmente la misma o, en el caso de las concentraciones bajas, la razón entre los excipientes es la misma;
- se ha practicado un estudio de equivalencia adecuado en al menos una de las concentraciones de la formulación (por lo general la concentración más alta a menos que, por razones de seguridad, se elija una concentración más baja); y
- en el caso de la disponibilidad sistémica, el comportamiento farmacocinético ha resultado lineal a lo largo del intervalo de dosis terapéuticas.

Aunque estas directrices se refieren principalmente a los requisitos de registro de productos farmacéuticos de fuentes múltiples, cabe señalar que las pruebas de disolución *in vitro* pueden también ser adecuadas para confirmar que las características de calidad y rendimiento del producto no han variado tras haber introducido cambios menores en la formulación o la fabricación después de la aprobación (véase la sexta parte).

Tercera parte. Pruebas de equivalencia

Los estudios de bioequivalencia, los estudios farmacodinámicos y los ensayos clínicos se llevarán a cabo de conformidad con las disposiciones y requisitos previos para un ensayo clínico descritos en las directrices para la práctica clínica adecuada en ensayos con productos farmacéuticos (5) (véase el recuadro), con las PAF (2) y con las prácticas adecuadas de laboratorio (PAL) (6).

1. Disposiciones y requisitos para un ensayo clínico

1.1 Justificación del ensayo

Es importante que quienquiera que prepare el ensayo de un producto medicinal en seres humanos considere minuciosamente los objetivos, problemas y riesgos o beneficios de un determinado ensayo clínico y que las opciones escogidas sean científicamente sólidas y estén justificadas desde el punto de vista ético.

1.2 Principios éticos

Toda investigación que incluya a seres humanos debe ser efectuada conforme a los principios éticos contenidos en la versión actual de la Declaración de Helsinki. Es preciso observar tres principios éticos básicos, a saber, la justicia, el respeto por las personas y el carácter benéfico (que consiste en aumentar al máximo los beneficios y minimizar los daños y

perjuicios) o no maléfico (no causante de daños), como se define en la revisión actual de las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos¹ o en las leyes y reglamentos del país donde se realiza la investigación, escogiendo las que representen la mayor protección para los sujetos. Todos los individuos involucrados en la realización de un ensayo clínico deben tener conocimiento cabal de estos principios y acatarlos.

1.3 Datos de apoyo para el producto investigado

Un requisito previo a la realización de un ensayo clínico es que existan estudios preclínicos que proporcionen pruebas suficientes de la posible inocuidad del producto farmacéutico en el uso previsto que se investiga. La información acerca de los procedimientos de fabricación y los datos obtenidos en pruebas efectuadas con el producto real deben establecer que tiene la calidad adecuada para el uso previsto. Los datos farmacéuticos, preclínicos y clínicos serán apropiados para la fase del ensayo y la cantidad de datos de apoyo debe ser adecuada para el tamaño y la duración del ensayo propuesto. Además, es preciso realizar una recopilación de la información sobre la inocuidad y la eficacia del producto investigado obtenida en los ensayos clínicos previos y en los que están en marcha, con el fin de planificar y efectuar ensayos posteriores.

1.4 El investigador y el sitio (o los sitios) de la investigación

Cada investigador debe tener los conocimientos, la idoneidad y la competencia apropiados para realizar el estudio propuesto. Antes del ensayo clínico, el investigador y el patrocinador establecerán un acuerdo sobre el protocolo, los procedimientos uniformes de operación (PUO), la vigilancia y la auditoría del ensayo, y la asignación de las responsabilidades vinculadas con él. El sitio del ensayo debe ser adecuado para que se realice sin riesgos y con eficiencia.

1.5 Requisitos reglamentarios

Los países donde se efectúan ensayos clínicos deben tener reglamentos que rijan la forma en que se pueden efectuar esos estudios. El acuerdo previo al ensayo entre el patrocinador y el investigador o los investigadores designará las partes responsables de satisfacer cada requisito reglamentario aplicable (por ejemplo, la solicitud de autorización o la notificación del ensayo al organismo pertinente, las enmiendas al protocolo del ensayo, la comunicación de los incidentes y reacciones adversas y las notificaciones al comité de ética). Todas las partes involucradas en un ensayo clínico deben observar estrictamente los reglamentos o disposiciones nacionales existentes. En los países donde no existen reglamentos o éstos requieren ser complementados, los funcionarios pertinentes pueden establecer estas Pautas, en todo o en parte, como una base sobre la cual se efectuarán los ensayos clínicos. El empleo de estas Pautas no debe impedir su posible adaptación en los reglamentos o leyes nacionales. Tampoco deben ser

¹ Estas pautas son actualizadas periódicamente por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).

usadas para sustituir un requisito nacional existente en los países donde el requisito nacional sea más riguroso.

2. El protocolo

El ensayo clínico se realizará conforme a un protocolo escrito acordado y firmado por el investigador y el patrocinador. Todo cambio que posteriormente se requiera debe ser igualmente acordado y firmado por el investigador y el patrocinador y anexado al protocolo como enmienda.

Los protocolos, apéndices y toda otra documentación pertinente deben establecer el propósito del ensayo y los procedimientos que se usarán; las razones para proponer que el ensayo se realice en seres humanos; la naturaleza y el grado de todo riesgo conocido; los grupos en donde se propone seleccionar a los sujetos del ensayo; y los medios para asegurar a esos sujetos que están adecuadamente informados antes de otorgar su consentimiento.

El protocolo, los apéndices y otra documentación pertinentes deben ser revisados desde el punto de vista científico y ético por uno o más (cuando lo requieran las leyes y disposiciones locales) organismos de revisión (por ejemplo, un consejo de revisión institucional, un comité de revisión integrado por colegas, un comité de ética o el organismo de reglamentación farmacéutica), constituidos apropiadamente para este propósito e independientes de los investigadores y patrocinadores.

Para obtener información adicional, véanse las directrices para la práctica clínica adecuada en ensayos con productos farmacéuticos (5), de donde se ha tomado el texto precedente.

10. Estudios de bioequivalencia en seres humanos

Los estudios de bioequivalencia sirven para comparar el rendimiento *in vivo* de un producto farmacéutico de fuentes múltiples de prueba con el de un producto farmacéutico de referencia. Un plan corriente de un estudio de bioequivalencia consiste en administrar los productos de prueba y de referencia en dos ocasiones a voluntarios, de tal manera que la segunda administración esté separada de la primera por un periodo de duración suficiente para lograr que el medicamento administrado la primera vez se elimine totalmente antes de administrar el segundo medicamento. Inmediatamente antes de la administración y durante un periodo adecuado después de ésta, se recogen muestras de sangre u orina que se analizan para determinar la concentración de la sustancia medicamentosa o de uno o varios metabolitos. El aumento y disminución de estas concentraciones a lo largo del tiempo en cada sujeto del estudio ofrece un indicio de la liberación de la sustancia medicamentosa a partir de los productos de

prueba y de referencia y de su absorción en el organismo. Para permitir las comparaciones entre los dos productos, estas curvas de concentración-tiempo en la sangre (incluido el plasma o suero) u orina se usan para calcular ciertos parámetros de bioequivalencia de interés. Son parámetros de uso común el área bajo la curva (AUC) de concentración-tiempo en la sangre (plasma o suero) y la concentración máxima. Éstos se calculan para cada sujeto del estudio y los valores resultantes se comparan estadísticamente. A continuación se explican los detalles del método general.

Sujetos

Selección de los sujetos

La población de sujetos que participan en estudios de bioequivalencia debe ser tan homogénea como sea posible; por consiguiente, los estudios deberán efectuarse en general con voluntarios sanos para disminuir la variabilidad de otros factores que no sean los productos farmacéuticos. Se deben establecer criterios claros de inclusión y exclusión. A ser posible, los sujetos deberán ser de uno y otro sexo; no obstante, los riesgos para las mujeres se considerarán en cada caso y, si resulta necesario, se les advertirá de cualquier posible peligro para el feto si quedaran embarazadas. Los sujetos deben normalmente tener entre 18 y 55 años de edad y un peso dentro de los límites normales, según las tablas aceptadas. De preferencia, los sujetos no deben ser fumadores ni deben tener antecedentes de abuso del alcohol o drogas. Si se incluyen fumadores, deben identificarse como tales. Se debe seleccionar a los voluntarios idóneos valiéndose de pruebas de laboratorio ordinarias, así como de un interrogatorio clínico y una exploración física. De ser necesario, antes y durante los estudios se pueden efectuar exámenes médicos especiales, en función de las características farmacológicas del medicamento que se investiga.

Si el estudio de bioequivalencia tiene por finalidad responder preguntas concretas (por ej., la bioequivalencia en una población especial), los criterios de selección se adaptarán en consecuencia.

Genotipo y fenotipo

Por razones de seguridad, se puede considerar la conveniencia de determinar el fenotipo o el genotipo de los sujetos.

Enfermos o voluntarios sanos

Si la sustancia activa produce efectos adversos conocidos y los efectos farmacológicos o los riesgos se consideran inaceptables para voluntarios sanos, puede ser necesario recurrir en su lugar a pacientes bajo tratamiento. El patrocinador deberá explicar esta opción.

Vigilancia de la salud de los sujetos durante el estudio

Durante el estudio habrá que vigilar la salud de los voluntarios a fin de que los efectos secundarios, la toxicidad o cualquier enfermedad intercurrente puedan ser registrados y sea posible tomar las medidas pertinentes. La vigilancia de la salud de los sujetos, antes, en el curso y después del estudio, deberá efectuarse bajo la supervisión de un médico cualificado cuya licencia sea válida en la jurisdicción donde se lleva a cabo el estudio.

Plan del estudio

Plan general

Se elegirá un plan que permita que las condiciones de prueba sean de tal naturaleza que se reduzca la variabilidad en cada sujeto y entre sujetos y se eviten los resultados sesgados. La normalización de las condiciones (ejercicio, régimen alimentario, ingestión de líquidos y postura, así como la restricción de la ingestión de bebidas alcohólicas, cafeína, ciertos zumos de frutas y medicamentos distintos de los que se están estudiando), tanto antes como durante el estudio, es importante para reducir al mínimo la variabilidad de todos los factores involucrados, con excepción de los relativos a los productos farmacéuticos que se están sometiendo a prueba.

Un plan cruzado con asignación aleatoria de los voluntarios a cada grupo equivalente del estudio es la primera opción para los estudios de bioequivalencia. No obstante, el plan del estudio dependerá del tipo de medicamento, y en ciertos casos pueden resultar más adecuados otros planes, por ejemplo, cuando se estudian fármacos muy variables o los que tienen una semivida prolongada. En los estudios cruzados es habitual que transcurra un periodo de eliminación entre la administración del producto de prueba y la del producto de referencia de más de cinco veces la semivida del fármaco dominante, pero habrá que considerar especialmente la necesidad de ampliar este periodo si se producen metabolitos activos con semivida más prolongada y también en otras circunstancias.

El producto de prueba se debe administrar en condiciones uniformes, es decir, es preciso especificar la hora del día de su ingestión y el volumen de líquido para acompañarlo (lo habitual son 150 ml). Los productos de prueba se suelen administrar en ayunas.

Parámetros que se valoran

En los estudios de biodisponibilidad, la forma de la curva de concentración plasmática y el área situada por debajo de dicha curva o el perfil de la excreción renal acumulativa y la tasa de excreción se usan comúnmente para evaluar la magnitud y la tasa de la absorción. Se deben elegir puntos o periodos de muestreo que permitan definir

adecuadamente el perfil de tiempo-concentración, a fin de poder calcular los parámetros pertinentes. Los resultados primarios sirven para calcular los parámetros de biodisponibilidad deseados, por ejemplo, AUC_{∞} , AUC_t , $C_{m\acute{a}x}$, $t_{m\acute{a}x}$, Ae_{∞} , Ae_t , dAe/dt , o cualquier otro parámetro que sea necesario (véase el apéndice 2). Se deben especificar los métodos para calcular los valores del área bajo la curva (AUC). Se considera que AUC_{∞} y $C_{m\acute{a}x}$ son los parámetros más útiles para evaluar la bioequivalencia. En el caso de los datos de excreción urinaria, los parámetros correspondientes son Ae_{∞} y $dAe/dt_{m\acute{a}x}$. Para obtener información suplementaria se pueden calcular $t_{1/2}$ y MRT, y para los estudios de equilibrio dinámico, AUC_t y el porcentaje de fluctuación entre la concentración máxima y la mínima. No se recomienda el uso exclusivo de parámetros obtenidos de un modelo a menos que el modelo farmacocinético se haya validado para la sustancia activa y sus productos.

Otras consideraciones para los medicamentos que plantean complicaciones

En el caso de los fármacos que causarían efectos farmacológicos inaceptables (por ej., efectos secundarios graves) en voluntarios o cuando el medicamento es tóxico o particularmente activo o debe ser administrado en dosis elevadas, puede ser necesario efectuar estudios cruzados o en grupos paralelos con pacientes.

Para los medicamentos con semivida prolongada puede necesitarse un plan paralelo o el uso de datos del área truncada bajo la curva (AUC_t) o un estudio de dosis múltiples. El área truncada debe abarcar la fase de absorción.

En caso de que sea importante la rapidez con que el fármaco pasa a la circulación general, habrá que recoger más muestras alrededor del tiempo $t_{m\acute{a}x}$.

Los estudios de dosis múltiples pueden resultar útiles para evaluar la bioequivalencia en los casos siguientes:

- fármacos con cinética no lineal (especialmente en caso de saturación del enlace con las proteínas plasmáticas);
- cuando la sensibilidad de la prueba para determinar el medicamento es demasiado baja para abarcar una porción suficientemente grande de la AUC_{∞} ;
- combinaciones de sustancias medicamentosas, si las concentraciones plasmáticas de cada una son muy diferentes;
- formas farmacéuticas de liberación controlada;
- medicamentos de características muy variables.

Número de sujetos

El número de sujetos que se necesitan para un estudio de bioequivalencia satisfactorio depende de la varianza del error asociada con los parámetros primarios que se van a estudiar (calculada a partir de un experimento piloto u obtenida de estudios anteriores o de datos publicados), por el nivel de significación deseado y por la desviación en relación con el producto de referencia que sea compatible con la bioequivalencia, la inocuidad y la eficacia. Debe calcularse mediante métodos adecuados (véase p. 152) y normalmente no debe ser menor de 12. En casi todos los estudios, habrá que reunir entre 18 y 24 sujetos (7-9). Siempre deberá justificarse el número de sujetos estudiados.

Productos de investigación

Los productos (muestras) usados en los estudios de bioequivalencia para fines de registro deberán ser idénticos al producto farmacéutico que se tiene previsto comercializar. Por este motivo, no sólo las características de composición y calidad (en especial la estabilidad) sino también los métodos de fabricación deberán ser los mismos que se utilizarán en la futura producción ordinaria.

En condiciones ideales, las muestras habrán de tomarse de lotes a escala industrial. Cuando esto no sea factible, se utilizarán lotes de producción piloto o de escala reducida, a condición de que su tamaño no sea inferior a una décima parte (10%) del tamaño de los lotes de producción a escala completa.

Se recomienda determinar las características de actividad y disolución *in vitro* de los productos farmacéuticos de prueba y de referencia antes de efectuar un estudio de equivalencia. El contenido de sustancias medicamentosas activas en los dos productos no debe diferir en más de $\pm 5\%$. Si la actividad del material de referencia se aparta más del 5% de la correspondiente al contenido declarado (100%), esta diferencia podrá usarse posteriormente para normalizar los resultados de ciertos parámetros de biodisponibilidad en función de la dosis, a fin de facilitar las comparaciones entre el producto de prueba y el de referencia.

Estudios de metabolitos

La utilización de datos relativos a los metabolitos en los estudios de bioequivalencia exige tomar precauciones. Generalmente, la evaluación de la bioequivalencia se basará en las concentraciones medidas de la sustancia medicamentosa farmacológicamente activa y sus metabolitos activos, si los hay. Si resulta imposible medir la concentración de la sustancia medicamentosa activa, en su lugar se puede medir la de un producto importante de biotransformación; la medi-

ción de la concentración de dicho producto es esencial si la sustancia estudiada es un profármaco. Si se mide la excreción urinaria (tasa), el producto determinado debe representar una fracción importante de la dosis. Si bien suele ser aceptable la cuantificación de un metabolito activo importante, rara vez se justifica actuar del mismo modo con un metabolito inactivo.

Medición de diferentes isómeros de sustancias medicamentosas quirales

Actualmente se considera que las mediciones no selectivas desde el punto de vista de la estereoquímica son aceptables para los estudios de bioequivalencia. En ciertas circunstancias, sin embargo, puede ser conveniente utilizar un método que distinga los enantiómeros de una sustancia medicamentosa quiral.

Validación de los procedimientos analíticos

Todos los procedimientos analíticos tendrán que estar bien caracterizados, validarse y documentarse plenamente, y satisfacer los requisitos pertinentes en cuanto a especificidad, exactitud, sensibilidad y precisión. Un requisito esencial para obtener resultados fiables es conocer la estabilidad de la sustancia activa o del producto de biotransformación en el material de muestra (10). Cabe señalar que:

- la validación comprende las fases anteriores al estudio y en el curso del mismo;
- la validación debe abarcar el uso previsto de la prueba;
- el intervalo de calibración debe ser adecuado para las muestras en estudio;
- si una prueba o valoración va a usarse en sitios diferentes, tendrá que validarse en cada uno de ellos y será preciso establecer la equivalencia entre los sitios;
- un método que no se usa regularmente exige una revalidación en grado suficiente para demostrar que se ejecuta de conformidad con los procedimientos originalmente validados; el estudio de revalidación generalmente se agrega como apéndice al informe del estudio;
- se desaconseja enérgicamente el uso en un estudio determinado de dos o más métodos para analizar muestras en la misma matriz con relación a un intervalo de calibración semejante;
- si se van a comparar diferentes estudios, las muestras de éstos se han analizado por métodos diferentes y los métodos abarcan un intervalo de concentración semejante y la misma matriz, los métodos deben ser objeto de validación cruzada.

Deberán notificarse los resultados de la validación.

Muestras de reserva

Deberán guardarse muestras suficientes de cada lote de los productos farmacéuticos usados en los estudios, junto con un registro de sus análisis y características, para fines de referencia en condiciones adecuadas de almacenamiento, según lo especificado por los reglamentos nacionales. Si las autoridades competentes lo solicitan expresamente, estas muestras de reserva se les pueden entregar para que verifiquen de nuevo los productos.

Análisis estadísticos y criterios de aceptación

Consideraciones generales

En la evaluación de la bioequivalencia, la preocupación principal debe consistir en limitar a un valor que las autoridades de reglamentación consideren aceptable el riesgo (α) de concluir erróneamente que dos medicamentos son equivalentes.

Actualmente, los métodos estadísticos que se prefieren son el procedimiento de dos pruebas unilaterales (11) y la derivación de un intervalo de confianza $100(1-2\alpha)\%$ paramétrico o no paramétrico para el cociente μ_T/μ_R de los productos farmacéuticos de prueba y de referencia. El valor de α se fija en el 5%, lo que da por resultado, en el caso de la prueba paramétrica, el intervalo de confianza del 90% más estrecho (convencional) basado en un análisis de la varianza, o bien, en el caso de la prueba no paramétrica, el intervalo de confianza del 90% (12, 13).

Los métodos estadísticos deben especificarse antes de comenzar la recopilación de los datos (véase el apéndice 3), y deberán dar por resultado un esquema de decisiones que sea simétrico con respecto a las dos formulaciones; es decir, debe conducir a la misma decisión ya sea que la nueva formulación se compare con el producto de referencia o a la inversa.

La concentración y las cantidades relacionadas con la concentración, por ejemplo, AUC y $C_{m\acute{a}x}$, deben analizarse después de la transformación logarítmica, pero $t_{m\acute{a}x}$ generalmente se analizará sin efectuar dicha transformación.

Para $t_{m\acute{a}x}$ se darán normalmente estadísticas descriptivas. Si $t_{m\acute{a}x}$ se va a someter a un análisis estadístico, éste debe basarse en métodos no paramétricos. Otros parámetros también se pueden evaluar mediante métodos no paramétricos, cuando se deben dar estadísticas descriptivas que no requieren supuestos específicos con respecto a la distribución, por ejemplo, medianas en vez de medias.

Se deben abordar los supuestos en que se basa el plan del estudio o el análisis, y es preciso investigar la posibilidad de variaciones diferentes

en las formulaciones. Esto abarca la investigación de los efectos periódicos, los efectos secuenciales o remanentes y la homogeneidad de la varianza.

Se debe examinar el efecto de las observaciones extremas sobre las conclusiones. Hay que buscar explicaciones médicas o farmacocinéticas de dichas observaciones.

Intervalos de aceptación

En el caso de la AUC, el intervalo de confianza del 90% debe estar generalmente dentro del intervalo de aceptación del 80% al 125%. En el caso de fármacos con un intervalo terapéutico particularmente estrecho, quizá sea necesario un intervalo de aceptación de AUC más pequeño; esto deberá justificarse desde el punto de vista clínico.

El valor de $C_{máx}$ no caracteriza particularmente bien la tasa de absorción en muchos casos, pero no hay consenso con respecto a ningún otro parámetro basado en la concentración que pudiera ser más adecuado. El intervalo de aceptación para $C_{máx}$ puede ser más amplio que para AUC (véase el apéndice 3).

Notificación de los resultados

El informe de un estudio de bioequivalencia debe comprender documentación completa sobre el protocolo, la realización y la evaluación del estudio, en conformidad con las directrices sobre práctica clínica adecuada (PCA) en los ensayos de productos farmacéuticos (5). Los investigadores responsables deben firmar las secciones correspondientes del informe. Se deben mencionar los nombres y afiliaciones de los investigadores, el sitio del estudio y el periodo de su ejecución. También se proporcionarán los nombres y números de lote de los productos farmacéuticos usados en el estudio, así como la composición de los productos de prueba. Se adjuntará el informe de validación analítica. Se facilitarán los resultados de las pruebas de disolución *in vitro*. Además, el solicitante del registro presentará una declaración firmada confirmando que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico cuyo registro se solicita.

Todos los resultados se presentarán claramente. Se explicará el procedimiento para calcular los parámetros usados (por ej., AUC) a partir de los datos brutos. Se debe justificar la supresión de datos. Si los resultados se calculan con ayuda de modelos farmacocinéticos, hay que justificar el modelo y el procedimiento informático empleado. Cada curva de concentración plasmática-tiempo se dibujará en una escala lineal/lineal, también puede presentarse en una escala lineal/logarítmica. Se proporcionarán todos los datos y resultados

individuales, incluidos los de cualquier sujeto que haya abandonado el ensayo. Hay que notificar y explicar todos los abandonos y retiros. Se incluirán los resultados de las pruebas en muestras representativas.

El informe estadístico habrá de ser lo bastante detallado para que puedan repetirse los análisis estadísticos, si es necesario. Si los métodos estadísticos aplicados se apartan de los que se especifican en el protocolo del ensayo, habrá que enunciar los motivos de las desviaciones.

11. Estudios farmacodinámicos

Las mediciones farmacodinámicas en voluntarios sanos o en pacientes pueden usarse para establecer la equivalencia entre dos productos farmacéuticos. Esto puede ser necesario si el medicamento o sus metabolitos en el plasma o la orina no se pueden determinar cuantitativamente con exactitud y sensibilidad suficientes. Además, se requieren estudios farmacodinámicos en seres humanos si las mediciones de las concentraciones del medicamento no pueden usarse como puntos finales sustitutivos para demostrar la eficacia e inocuidad del producto farmacéutico en cuestión; esto es valedero, por ejemplo, para los productos tópicos que no deben pasar por absorción a la circulación general.

Si se usan estudios farmacodinámicos, sus condiciones de ejecución tendrán que controlarse tan rigurosamente como las de los estudios de bioequivalencia, y habrán de satisfacerse los requisitos de las normas de práctica clínica adecuada (PCA) en los ensayos de productos farmacéuticos (5).

Hay que tener en cuenta los siguientes requisitos al planificar, realizar y evaluar los resultados de un estudio que pretenda demostrar la equivalencia mediante mediciones de las respuestas farmacodinámicas del medicamento:

- la respuesta medida deberá ser un efecto farmacológico o terapéutico pertinente en relación con la eficacia o la inocuidad que se atribuyen al producto;
- habrá que validar la metodología con respecto a la precisión, exactitud, carácter reproducible y especificidad;
- ni el producto de prueba ni el de referencia deben producir una respuesta máxima en el curso del estudio, ya que puede resultar imposible distinguir las diferencias entre formulaciones que se administran en dosis que producen efectos máximos o casi máximos; la investigación de las relaciones dosis-respuesta puede ser parte necesaria del plan del estudio;

- la respuesta deberá medirse cuantitativamente por el método doble ciego y ser susceptible de registrarse mediante un instrumento adecuado en forma repetitiva, a fin de facilitar un registro de los fenómenos farmacodinámicos que vienen a sustituir a las concentraciones plasmáticas; cuando no es posible efectuar tales mediciones, se pueden usar registros en escalas analógicas visuales, y cuando los datos se limitan a mediciones cualitativas (por categorías), se requerirán análisis estadísticos especiales adecuados;
- los individuos que no responden se excluirán del estudio mediante la selección previa, y se enunciarán en el protocolo los criterios por los cuales se determinará a quiénes se considera que responden y a quiénes no;
- cuando pueda producirse un efecto placebo importante, el plan del estudio debe tener en cuenta este efecto incluyendo el tratamiento con placebo como una tercera fase;
- las alteraciones anatomopatológicas subyacentes y la historia natural de la enfermedad deberán considerarse en el plan del estudio, y se contará con información sobre el carácter reproducible de las condiciones en el punto de partida;
- cuando no sea adecuado un plan cruzado, se optará por un plan de estudio con grupos paralelos.

En los estudios en que puedan registrarse variables continuas, el curso temporal de la intensidad de la acción medicamentosa se puede describir de la misma manera que en un estudio en el que se miden las concentraciones plasmáticas, y se pueden derivar parámetros que describan el área incluida debajo de la curva efecto-tiempo, la respuesta máxima y el momento en que ésta se produce.

En principio, los métodos estadísticos para evaluar el resultado del estudio son los mismos que los descritos para los estudios de bioequivalencia. No obstante, se deben hacer las correcciones necesarias para compensar la posible falta de linealidad de la relación entre la dosis y la superficie situada debajo la curva efecto-tiempo, basándose en el resultado de un estudio de dosis-respuesta. Cabe señalar que el intervalo de aceptación convencional que se aplica para la evaluación de la bioequivalencia generalmente es demasiado grande y, por lo tanto, no resulta adecuado; por ese motivo, debe definirse en cada caso y describirse en el protocolo.

12. Ensayos clínicos

En el caso de ciertos fármacos y formas farmacéuticas (véase el ejemplo (e), p. 142), los datos del perfil temporal de las concentraciones plasmáticas no son adecuados para evaluar la

equivalencia entre dos formulaciones. Aunque los estudios farmacodinámicos pueden a veces ser un instrumento apropiado para establecer la equivalencia (véase la sección 11), en otros casos este tipo de estudio no puede llevarse a cabo por falta de parámetros farmacodinámicos útiles y mensurables; en estas circunstancias, se debe llevar a cabo un ensayo clínico comparativo para demostrar la equivalencia entre dos formulaciones. En estos ensayos rigen los mismos principios estadísticos que se aplican en los estudios de bioequivalencia. El número de pacientes que habrán de incluirse en el estudio dependerá de la variabilidad de los parámetros de interés y el intervalo de aceptación, que generalmente es mucho mayor que el requerido en los estudios de bioequivalencia.

Los métodos usados para establecer la equivalencia entre productos farmacéuticos mediante un ensayo clínico en pacientes en los que hay un punto terminal terapéutico no se han examinado tan ampliamente como los usados en los ensayos de bioequivalencia. No obstante, los métodos siguientes son importantes y tienen que definirse en el protocolo:

- a) Los parámetros de interés; generalmente son puntos terminales clínicos pertinentes a partir de los cuales puede deducirse la intensidad y el inicio de la respuesta, si ello es aplicable y pertinente.
- b) El tamaño del intervalo de aceptación; éste debe definirse en cada caso, tomando en consideración las condiciones clínicas específicas, por ejemplo, la evolución natural de la enfermedad, la eficacia de los tratamientos disponibles y el parámetro de interés elegido. Por contraposición con los estudios de bioequivalencia (en los que se emplea un intervalo de aceptación convencional), el tamaño del intervalo de aceptación en los ensayos clínicos no se puede basar en el consenso con respecto a todas las clases terapéuticas e indicaciones.
- c) El método estadístico usado; en la actualidad es el método del intervalo de confianza, en el cual el interés principal estriba en descartar la posibilidad de que el producto de prueba sea inferior al producto farmacéutico de referencia por un valor superior al especificado. En consecuencia, puede ser adecuado un intervalo de confianza unilateral (para la eficacia o la inocuidad). Los intervalos de confianza se pueden calcular mediante métodos paramétricos o no paramétricos.

Cuando se considere apropiado, debe incluirse un sector de placebo en el plan del estudio, y a veces conviene incluir puntos terminales de inocuidad en las evaluaciones comparativas finales.

13. **Disolución *in vitro***

Los estudios comparativos de disolución *in vitro* pueden ser útiles para documentar la equivalencia entre dos productos farmacéuticos de fuentes múltiples. Sin embargo, a causa de las muchas limitaciones de que se acompaña el uso de la disolución *in vitro* para documentar la equivalencia, en las presentes directrices se recomienda limitar al mínimo su aplicación para este fin. En consecuencia, las pruebas de disolución *in vitro* como única documentación de la equivalencia no son valederas para los medicamentos y formas farmacéuticas mencionados en los ejemplos (a)-(e) en las páginas 141 y 142, sino que deben reservarse para los productos farmacéuticos que se disuelven rápidamente.¹ Cuando los productos de fuentes múltiples de prueba y de referencia se disuelven con suficiente rapidez (por ej., > 80% en 15 minutos), se puede suponer su equivalencia *in vivo*. La aprobación de formulaciones de fuentes múltiples mediante el empleo de estudios de disolución comparativa *in vitro* debe basarse en el trazado de perfiles de disolución comparativa y no en pruebas de disolución en un solo punto, como se describe en diversas farmacopeas y otras publicaciones. Se recomienda efectuar las pruebas en condiciones diferentes y en medios de disolución pertinentes desde el punto de vista fisiológico.

Cuarta parte. Pruebas de disolución *in vitro* en el desarrollo de los productos y el control de la calidad

Las pruebas de disolución *in vitro* son útiles en el desarrollo de productos y en la vigilancia de la uniformidad de un lote a otro durante el proceso de fabricación con posterioridad a la aprobación de la comercialización. También se usan para comprobar la uniformidad de las características de liberación de una forma farmacéutica durante el almacenamiento. Asimismo, dichas pruebas pueden constituir una comprobación útil de varias características de la forma farmacéutica, entre ellas:

¹ Cuando una sustancia medicamentosa y un producto farmacéutico no se disuelven con suficiente rapidez, como se señaló anteriormente, los métodos de disolución *in vitro* pueden usarse de todas maneras para documentar la equivalencia si se emplean técnicas de disolución debidamente validadas, incluida una correlación *in vitro/in vivo*. Dicha metodología deberá derivarse del desarrollo y la aplicación de especificaciones y métodos estadísticos para definir la ausencia de equivalencia. Esto puede exigir el uso de formulaciones con diferentes características de rendimiento *in vivo*. Con dichas formulaciones, se pueden elaborar pruebas discriminatorias de disolución *in vitro* para su uso en estudios de equivalencia. Sin embargo, considerando estos requisitos adicionales, puede ser preferible un estudio ordinario de bioequivalencia *in vivo* como se describe en la sección 7.

- la distribución del tamaño de las partículas, el estado de hidratación, la forma cristalina y otras propiedades del estado sólido de los principios activos;
- las propiedades mecánicas de la propia forma farmacéutica (contenido de agua, resistencia al aplastamiento de los comprimidos, integridad de la cubierta en el caso de las cápsulas y los comprimidos recubiertos, etc.).

Cuando estas pruebas se usan en el control de la calidad del producto, la información sobre la disolución *in vitro* se debe adjuntar a la documentación que se adjunta a la solicitud de autorización de la comercialización. Las pruebas de disolución *in vitro* y las especificaciones del control de la calidad deberán basarse en las especificaciones de farmacopea adecuadas o en el comportamiento *in vitro* de los lotes de prueba usados para producir material destinado al estudio de equivalencia. Cuando en el periodo inmediatamente posterior a la aprobación no se preparan suficientes lotes para el proceso de validación a escala completa, en el periodo anterior a la aprobación se deberán fabricar varios lotes (se recomiendan dos o tres) del producto de prueba, de acuerdo con procedimientos normalizados, uniformes y bien documentados. Dos de estos lotes deberán contener por lo menos 100 000 unidades o el 10% del lote de producción previsto, eligiendo la mayor de estas dos cantidades. El tercer lote, si se prepara, puede ser más pequeño (por ej., 25 000 unidades). Habrá que justificar el empleo de lotes más pequeños. El material de estos lotes de prueba se usa para los estudios de disolución y para las pruebas de equivalencia. En las pruebas de disolución practicadas con estos lotes se utilizarán medios de disolución y condiciones de prueba que sean pertinentes desde el punto de vista fisiológico. Cuando se seleccionen los métodos de prueba que se van a usar, se recomienda aplicar inicialmente los métodos de farmacopea de uso general (aparato de pala y cestillo) y, si éstos no resultan tener suficiente poder de discriminación, recurrir a otros métodos (aparato de flujo continuo, etc.). Se recomienda trazar perfiles de disolución, aun cuando exista una prueba de disolución de un solo punto prescrita por la farmacopea. En el caso de los productos farmacéuticos de liberación inmediata, para los fines del control de la calidad se puede usar una prueba de disolución en un solo punto. Las especificaciones para el comportamiento de disolución de los lotes fabricados con posterioridad se basarán en los resultados de las pruebas de disolución efectuadas en los lotes de prueba. Si bien es indiscutible que el valor de las pruebas de disolución aumentará si se puede demostrar *in vivo* que los resultados de las mismas reflejan cambios importantes en la formulación o en el proceso de fabricación, los problemas prácticos

inherentes aún siguen en discusión. No se recomienda que las especificaciones de disolución se hagan menos estrictas sobre la base del comportamiento de los lotes de prueba más allá de un punto en que no pueda darse por sentada la equivalencia entre el material de prueba usado en el estudio de equivalencia y los lotes de producción ulteriores.

Los siguientes datos deberán registrarse e incluirse en la documentación que se presenta junto con la solicitud de autorización de comercialización:

- a) los resultados de la disolución comparativa de los productos farmacéuticos de prueba y de referencia después de intervalos adecuados para los productos y las condiciones que se investigan (es normal un mínimo de tres tiempos de muestreo);
- b) para cada tiempo de muestreo, los datos observados, los valores individuales, el intervalo y el coeficiente de variación (desviación estándar relativa).

Quinta parte. Variaciones de la biodisponibilidad de importancia clínica que determinan que el producto no sea aprobado

Por definición, una nueva formulación cuya biodisponibilidad está fuera del intervalo de aceptación cuando se compara con un producto farmacéutico existente no es intercambiable. Las preocupaciones relativas a la eficacia pueden determinar que no se apruebe la autorización de comercialización de una formulación de menor biodisponibilidad. Por el contrario, una formulación de biodisponibilidad más alta («suprabiodisponibilidad») puede no ser aprobada por preocupaciones referentes a la inocuidad. Caben entonces estas dos opciones:

1. Si la forma farmacéutica suprabiodisponible se reformula para que sea bioequivalente al producto farmacéutico existente, podría considerarse como intercambiable con éste. Empero, quizá esto no sea lo ideal, pues las formas farmacéuticas de menor biodisponibilidad tienden a tener un rendimiento variable.
2. Una forma farmacéutica de biodisponibilidad elevada cuyo contenido de sustancia activa se ha disminuido adecuadamente podría ser aceptada como una forma farmacéutica nueva (mejorada), pero para tomar esta decisión normalmente habría que contar con el apoyo de datos de ensayos clínicos. Un producto farmacéutico de este tipo no debe aceptarse como intercambiable

con el producto farmacéutico existente, y normalmente se convertirá en el producto de referencia para futuros productos farmacéuticos intercambiables. Se dará al nuevo producto farmacéutico un nombre que impida confundirlo con el producto o productos farmacéuticos más antiguos aprobados.

Sexta parte. Estudios necesarios en caso de modificación de las condiciones de fabricación después de la comercialización

Cuando se hacen cambios posteriores a la comercialización, pueden requerirse extensas pruebas *in vitro* o *in vivo* para todos los productos farmacéuticos. Esos cambios pueden afectar a: *i*) la formulación; *ii*) el sitio de fabricación; *iii*) el proceso de fabricación; y *iv*) el equipo de fabricación. La magnitud de los cambios introducidos regirá los tipos y la amplitud de las pruebas adicionales. Si se hacen cambios de importancia, el producto podría convertirse en un nuevo producto farmacéutico, si así lo deciden los servicios nacionales de reglamentación.

Séptima parte. Elección del producto de referencia

Normalmente, el medicamento de referencia más lógico para los medicamentos genéricos afines será el producto farmacéutico innovador porque, en general, su calidad se habrá evaluado y su eficacia e inocuidad se habrán determinado con certeza en ensayos clínicos y seguimientos con posterioridad a la comercialización. A pesar de ello, no existe actualmente un acuerdo mundial sobre la selección de productos de referencia, que en el ámbito nacional son escogidos por el organismo de reglamentación farmacéutica. Normalmente se escoge el producto farmacéutico más utilizado y que ocupa una posición dominante en el mercado o el producto que se aprobó primero. En consecuencia, es posible que existan diferencias considerables entre los productos de referencia adoptados en diferentes países.

Frente a esta situación, es necesario considerar si es viable elaborar productos de referencia sobre una base mundial. Los organismos representativos de la industria farmacéutica y otras partes interesadas deberían ser invitados a colaborar en la preparación, el mantenimiento y la aceptación internacional de un sistema de patrones internacionales de referencia para los medicamentos que presenten características definidas de calidad y biodisponibilidad.

Autores

Las directrices se elaboraron durante tres reuniones convocadas por la División de Gestión y Políticas Farmacéuticas, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza, el 18 y 19 de febrero de 1993, del 23 al 27 de agosto de 1993, y del 23 al 26 de agosto de 1994, a las que asistieron las siguientes personas:

- Profesor J.-M. Aiache, Universidad de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, Francia
- Dr. Andayaningsih, Ministro de Salud, Yakarta, Indonesia
- Dr. N. Aoyagi, Instituto Nacional de Ciencias de la Salud, Tokio, Japón
- Dr. E. Beyssac, Universidad de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, Francia
- Profesor D. Birkett, Centro Médico Flinders, Bedford Park, Australia
- Dr. D. Blois, Federación Internacional de la Industria del Medicamento (FIIM), Ginebra, Suiza
- Profesor H. Blume, Federación Internacional Farmacéutica (FIP), Eschborn, Alemania
- Profesor A. Bondani, Dirección General de Control de Insumos para la Salud, México, D.F., México
- Srta. M. Cone, Federación Internacional de la Industria del Medicamento (FIIM), Ginebra, Suiza
- Sr. M. N. Dauramanzi, Consejo para el Control de Medicamentos, Harare, Zimbabwe
- Sr. T. Fushimi, Ministerio de Salud y Bienestar Social, Tokio, Japón
- Profesor U. Gundert-Remy (*Presidente*), Departamento de Farmacología Clínica, Universidad de Gotinga, Gotinga, Alemania
- Dr. C. G. Guyer, Administración de Alimentos y Medicamentos, Rockville, MD, EE.UU.
- Profesor F. D. Juma, Universidad de Nairobi, Nairobi, Kenya
- Profesor G. Kreutz, Instituto Federal de Medicamentos y Dispositivos Médicos, Berlín, Alemania
- Dr. L. Lacy, Federación Internacional de la Industria del Medicamento (FIIM), Ginebra, Suiza
- Dr. I. J. McGilveray, Dirección de Medicamentos, Ottawa, Canadá
- Dr. O. Morin, Federación Internacional de la Industria del Medicamento (FIIM), Ginebra, Suiza
- Dr. R. Nedich, Asociación de la Industria de Medicamentos Genéricos, Washington, DC, EE.UU.
- Dr. A. Nijkerk, Asociación Europea de Medicamentos Genéricos, Bruselas, Bélgica
- Dr. H. P. Osterwald, Asociación Europea de Medicamentos Genéricos, Bruselas, Bélgica
- Profesor T. L. Paál, Instituto Nacional de Farmacia, Budapest, Hungría
- Dr. R. N. Patnaik, Administración de Alimentos y Medicamentos, Rockville, MD, EE.UU.
- Dr. J. M. Peón, Dirección General de Control de Insumos para la Salud, México, D.F., México
- Srta. M.-C. Pickaert, Federación Internacional de la Industria del Medicamento (FIIM), Ginebra, Suiza
- Profesor L. Rõgo, Organismo Estatal de Medicamentos, Tartu, Estonia
- Dr. B. Rosenkranz, Federación Internacional de la Industria del Medicamento (FIIM), Ginebra, Suiza

Dr. H. Scheinin, Hospital Central de la Universidad Turku, Turku, Finlandia
Sr. N. Uemura, Ministro de Salud, Tokio, Japón
Profesor B. Vrhovac, Hospital Universitario de la Escuela de Medicina, Zagreb,
Croacia
Dr. R. L. Williams, Administración de Alimentos y Medicamentos, Rockville, MD,
EE.UU.

Secretaría (OMS, Ginebra, Suiza)

Dr. J. F. Dunne, Director, División de Gestión y Políticas Farmacéuticas

Dr. J. Idänpään-Heikkilä, Director Adjunto, División de Gestión y Políticas
Farmacéuticas

Bibliografía

1. Anexo 1C, Artículo 39. En: *Acuerdo de Marrakech por el que se establece la Organización Mundial del Comercio*. Marrakech, GATT, 1994.
2. Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos. En: *Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 32º informe*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1992:15-83 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 823).
3. *Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 31º informe*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1990:64-80 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 790).
4. *Uso de medicamentos esenciales. Lista modelo de medicamentos esenciales (séptima lista). Quinto informe del Comité de Expertos de la OMS*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1992:62-74 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 825).
5. Directrices para la práctica clínica adecuada (PCA) en ensayos de productos farmacéuticos. En: *Uso de medicamentos esenciales. Sexto informe del Comité de Expertos de la OMS*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1995:97-137 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 850).
6. Prácticas adecuadas de laboratorio en los laboratorios oficiales de control de la calidad de los medicamentos. En: *Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 30º informe*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1987:21-38 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 748).
7. Diletti E, Hauschke D, Steinijans VW. Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence intervals. *International journal of clinical pharmacology, therapy and toxicology*, 1991, 29:1-8.
8. Hauschke D et al. Sample size determination for bioequivalence assessment using a multiplicative model. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, 1992, 20:559-563.
9. Phillips KE. Power of two one-sided tests procedure in bioequivalence. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, 1990, 18:137-144.
10. Conference report on analytical methods validation: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies. *Journal of pharmaceutical sciences*, 1992, 81:309-312.

11. **Schuirmann DJ.** A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, 1987, 15:657–680.
12. **Hauschke D et al.** A distribution-free procedure for the statistical analysis of bioequivalence studies. *International journal of clinical pharmacology, therapy and toxicology*, 1990, 28:72–78.
13. **Hollander M, Wolfe DA.** *Nonparametric statistical methods*. Nueva York, John Wiley, 1973:35–38.

Apéndice 1

Ejemplos de requisitos nacionales para los estudios de equivalencia *in vivo* de fármacos incluidos en la Lista modelo de la OMS de medicamentos esenciales (Canadá, Alemania y EE.UU., diciembre de 1994)

Aspectos generales

Los requisitos nacionales para los estudios de equivalencia de determinados productos medicamentosos difieren de un país a otro. Los requisitos nacionales para los estudios de equivalencia de un medicamento determinado pueden basarse en cualquiera de las siguientes opciones:

- estudio de cada caso;
- criterios establecidos por un comité asesor nacional, o bien
- aplicación de las directrices nacionales de reglamentación.

En el cuadro 1 se presenta una lista de ejemplos. Se proporciona únicamente a título de ejemplo, en conformidad con las directrices, y no representa una recomendación oficial.

La lista está basada en las sustancias y productos incluidos en la Lista modelo de la OMS de medicamentos esenciales (1), pero incluye únicamente medicamentos esenciales para los cuales se requieren estudios *in vivo* debido a la naturaleza de la forma farmacéutica. Por ello, ciertas formas farmacéuticas, por ejemplo, soluciones e inyecciones, se han omitido de la lista pues en ninguno de los países considerados se ha determinado que requieran estudios.

Ejemplos de decisiones sobre los criterios adoptadas por las autoridades nacionales

Canadá

Actualmente, la bioequivalencia de un medicamento debe demostrarse cuando se estima que éste no se ha comercializado en el Canadá por tiempo suficiente y en cantidades suficientes para establecer su inocuidad y eficacia (medicamentos nuevos). La bioequivalencia se puede demostrar mediante estudios de bioequivalencia comparativos o estudios clínicos que incluyan, si corresponde, modelos de sustitución aceptables. Se están preparando criterios científicos, semejantes a los de la Comunidad Europea y Australia, para decidir en qué situaciones se requiere demostrar la bioequivalencia *in vivo* de fármacos que no son nuevos.

Alemania

Durante los últimos años, el Comité Asesor Nacional ha adoptado las decisiones relativas a la necesidad de un estudio comparativo de biodisponibilidad/bioequivalencia como requisito para la autorización de la comercialización. Estas decisiones se han basado en datos publicados con relación al medicamento y su forma farmacéutica, y en el empleo de un algoritmo. Los detalles del algoritmo, los criterios y las decisiones resultantes se han publicado en el diario oficial del Gobierno alemán. En ciertas circunstancias, el organismo de reglamentación toma las decisiones estudiando cada caso.

Estados Unidos

Los medicamentos introducidos antes de 1938 en este país no requieren aprobación para su comercialización y, por consiguiente, no es necesario el estudio de equivalencia *in vivo*. Con excepción de las formas farmacéuticas que son soluciones, la mayoría de los medicamentos aprobados entre 1938 y 1962 y que se sabe que plantean posibles problemas de biodisponibilidad requieren estudios de equivalencia *in vivo*. Generalmente, los medicamentos aprobados después de 1962, con la excepción de las formas farmacéuticas que son soluciones, también requieren estudios de equivalencia *in vivo*.

Cuadro 1

Ejemplos de estudios de equivalencia exigidos en algunos países¹

Medicamento	Forma farmacéutica	Canadá	Alemania	EE.UU.
acetazolamida	comprimidos, 250mg	+b	+b	+b
acetilsalicílico, ácido	supositorios, 50-150mg	?	+b	-
	comprimidos, 100-500mg	-	+b	-
albendazol	comprimidos, 200mg	o	+b	o
alopurinol	comprimidos, 100mg	+b	+b	+b
aluminio, hidróxido de	suspensión oral, 320mg/5ml	-	+f	-
	comprimidos, 500mg	-	+f	-
amilorida, clorhidrato de	comprimidos, 5mg	+b	-	+b
aminobenzoico, ácido	crema	?	+f+c	-
	gel	?	+f+c	-
	loción	?	+f+c	-
aminofilina	comprimidos, 100mg, 200mg	?	o	+b
amitriptilina, clorhidrato de	comprimidos, 25mg	?	+b	+b

¹ +: se requieren estudios *in vivo*; +b: estudios de bioequivalencia; +f: estudios farmacodinámicos; +c: ensayos clínicos; -: no se requieren estudios *in vivo*; ?: la decisión sobre el tipo de estudios *in vivo* está pendiente; o: no hay información disponible, no se ha tomado una decisión definitiva o no está en el mercado nacional. Véanse también las páginas 143 a 156.

Cuadro 1 (continuación)

Ejemplos de estudios de equivalencia exigidos en algunos países¹

Medicamento	Forma farmacéutica	Canadá	Alemania	EE.UU.
amoxicilina	cápsulas, 250 mg, 500 mg	+b	+b	+b
	polvo para suspensión oral, 125 mg/5 ml	+b	+b	+b
	comprimidos, 250 mg, 500 mg	+b	+b	+b
ascórbico, ácido	comprimidos, 50 mg	-	?	-
atenolol	comprimidos, 50 mg, 100 mg	+b	-	+b
atropina, sulfato de	solución (colirio), 0,1%, 0,5%, 1%	o	+c	-
	comprimidos, 1 mg	o	?	o
azatioprina	comprimidos, 50 mg	+b	+b	+b
bacitracina cinc	pomada, 500 UI + sulfato de neomicina, 5 mg/g	o	+c	-
beclometasona, dipropionato de	inhalable, 50 µg/dosis	?	+f+c	+f
benzatina bencilpenicilina	polvo para inyección, 1,44 g de bencilpenicilina (=2,4 millones UI) en viales de 5 ml	o	-	+b
benznidazol	comprimidos, 100 mg	o	+b	o
benzoato de bencilo	loción, 25%	-	+f+c	o
benzoico, ácido	crema, 6% + ácido salicílico, 3%	-	+f+c	o
	pomada, 6% + ácido salicílico, 3%	-	+f+c	-
benzoilo, peróxido de	crema, 5%	-	+f+c	-
	loción, 5%	-	+f+c	-
betametasona, valerato de	crema, 0,1% de betametasona	+f	+f+c	+f
	pomada, 0,1% de betametasona	+f	+f+c	+f
biperideno, clorhidrato de	comprimidos, 2 mg	+b	+b	+b
calamina	loción	-	+f+c	-
captopril	comprimidos, 25 mg	+b	-	+b
carbamazepina	comprimidos, 100 mg, 200 mg	+b	+b	+b
carbidopa	comprimidos, 10 mg + levodopa, 100 mg	+b	+b	+b
	25 mg + levodopa, 250 mg	+b	+b	+b
ciclofosfamida	comprimidos, 25 mg	+b	+b	+b
ciclosporina	cápsulas, 25 mg	+b	+b	+b
cimetidina	comprimidos, 200 mg	+b	-	+b
cinc, óxido de	crema	-	+f+c	-
	pomada	-	+f+c	-

¹ +: se requieren estudios *in vivo*; +b: estudios de bioequivalencia; +f: estudios farmacodinámicos; +c: ensayos clínicos; -: no se requieren estudios *in vivo*; ?: la decisión sobre el tipo de estudios *in vivo* está pendiente; o: no hay información disponible, no se ha tomado una decisión definitiva o no está en el mercado nacional. Véanse también las páginas 143 a 156.

Cuadro 1 (continuación)

Ejemplos de estudios de equivalencia exigidos en algunos países¹

Medicamento	Forma farmacéutica	Canadá	Alemania	EE.UU.
ciprofloxacino, clorhidrato de	comprimidos, 250mg de ciprofloxacino	+b	+b	+b
clofazimina	cápsulas, 50mg, 100mg	o	+b	+b
clomifeno, citrato de	comprimidos, 50mg	+b	+b	+b
clomipramina, clorhidrato de	cápsulas, 10mg, 25mg	+b	o	+b
cloranfenicol	cápsulas, 250mg	?	+b	+b
cloranfenicol, palmitato de	suspensión oral, 150mg de cloranfenicol/5ml	?	+b	+b
cloranfenicol, succinato sódico de	suspensión oleosa, inyección, 0,5g de cloranfenicol/ml en ampollas de 2ml	o	+b	o
clorfenamina, maleato hidrogenado de	comprimidos, 4mg	-	?	-
cloroquina, clorhidrato de	inyección, 40mg de cloroquina/ml en ampollas de 5ml	o	-	-
cloroquina, fosfato de	comprimidos, 150mg de cloroquina	o	+b	-
cloroquina, sulfato de	comprimidos, 150mg de cloroquina	o	+b	o
clorpromazina, clorhidrato de	comprimidos, 100mg	?	+b	+b
cloxacilina sódica	cápsulas, 500mg de cloxacilina	?	+b	+b
codeína, fosfato de	comprimidos, 10mg, 30mg	o	-	-
colchicina	comprimidos, 500µg	?	+b	-
cromoglicato sódico	inhalador, 20mg/dosis	? o bien +c	+f+c	+f+c
dapsona	comprimidos, 50mg, 100mg	?	+b	+b
desmopresina, acetato de	pulverización nasal, 10µg/dosis medida	+b+f	+f+c	?
dexametasona	comprimidos, 500µg, 4mg	?	?	+b
diazepam	comprimidos ranurados, 2mg, 5mg	+b	-	+b
dietilcarbamazina, citrato deshidrogenado de	comprimidos, 50mg	o	+b	+b
digitoxina	comprimidos, 50µg, 100µg	?	+b	-
digoxina	comprimidos, 62,5µg, 250µg	?	+b	-
ditoxanida, furoato de	comprimidos, 500mg	o	+b	o

¹ +: se requieren estudios *in vivo*; +b: estudios de bioequivalencia; +f: estudios farmacodinámicos; +c: ensayos clínicos; -: no se requieren estudios *in vivo*; ?: la decisión sobre el tipo de estudios *in vivo* está pendiente; o: no hay información disponible, no se ha tomado una decisión definitiva o no está en el mercado nacional. Véanse también las páginas 143 a 156.

Cuadro 1 (continuación)

Ejemplos de estudios de equivalencia exigidos en algunos países¹

Medicamento	Forma farmacéutica	Canadá	Alemania	EE.UU.
dimercaprol	inyección oleosa, 50mg/ml en ampollas de 2ml	+b+c	+b ²	-
dioxibenzona	crema	?	+f+c	o
	loción	?	+f+c	o
	gel	?	+f+c	o
ditranol	pomada, 0,1-2%	-	+f+c	-
doxiciclina, hclato de	cápsulas, 100mg de doxiciclina	+b	+b	+b
	comprimidos, 100mg de doxiciclina	+b	+b	+b
ergocalciferol	cápsulas, 1,25mg (50 000 UI)	o	+b	-
	comprimidos, 1,25mg (50 000 UI)	o	+b	-
ergometrina, maleato hidrogenado de	comprimidos, 200µg	?	+b	-
ergotamina, tartrato de	comprimidos, 2mg	o	+b	-
eritromicina, estearato de	cápsulas, 250mg de eritromicina	?	+b	+b
	polvo para suspensión oral, 125mg de eritromicina	?	+b	+b
	comprimidos, 250mg de eritromicina	?	+b	+b
eritromicina, etilsuccinato de	cápsulas, 250mg de eritromicina	?	+b	+b
	polvo para suspensión oral, 125mg de eritromicina	?	+b	+b
	comprimidos, 250mg de eritromicina	?	+b	+b
espironolactona	comprimidos, 25 mg	+b	+b	+b
etambutol, clorhidrato de	comprimidos, 100-400mg	+b	+b	+b
etinilestradiol	comprimidos, 50µg	+b	+b	+b
	comprimidos, 30µg + levonorgestrel, 150µg	+b	+b	+b
	50µg + levonorgestrel, 250µg	+b	+b	+b
	comprimidos, 35µg + noretisterona, 1,0mg	+b	+b	+b
etopósido	cápsulas, 100mg	+b	+b	+b
etosuximida	cápsulas, 250mg	?	+b	+b
fenitoína sódica	cápsulas, 25mg, 100mg	+b	+b	+b
	comprimidos, 25mg, 100mg	+b	+b	o
fenobarbital	comprimidos, 15-100mg	-	o	-

¹ +: se requieren estudios *in vivo*; +b: estudios de bioequivalencia; +f: estudios farmacodinámicos; +c: ensayos clínicos; -: no se requieren estudios *in vivo*; ?: la decisión sobre el tipo de estudios *in vivo* está pendiente; o: no hay información disponible, no se ha tomado una decisión definitiva o no está en el mercado nacional. Véanse también las páginas 143 a 156.

² Preparación inyectable de depósito.

Cuadro 1 (continuación)

Ejemplos de estudios de equivalencia exigidos en algunos países¹

Medicamento	Forma farmacéutica	Canadá	Alemania	EE.UU.
fenoximetilpenicilina potásica	polvo para suspensión oral, 250 mg de fenoximetil penicilina/5 ml	o	+b	+b
	comprimidos, 250 mg de fenoximetilpenicilina	?	+b	+b
ferroso, sulfato	comprimidos, 60 mg de Fe	-	o	-
	comprimidos, 60 mg de Fe + ácido fólico, 250 µg	-	o	-
fitomenadiona	comprimidos, 10 mg	+b	o	+b
flucitosina	cápsulas, 250 mg	+b	+b	+b
fludrocortisona, acetato de	comprimidos, 100 µg	+b	+b	+b
flufenazina, decanoato de	inyección, 25 mg en ampollas de 1 ml	?	+b ²	-
flufenazina, enantato de	inyección, 25 mg en ampollas de 1 ml	?	+b ²	-
fluorouracilo	pomade, 5%	+c	+f+c	?
fluoruro sódico	comprimidos, 500 µg	-	-	-
fólico, ácido	comprimidos, 5 mg, 1 mg	+b	+b	-
	comprimidos, 250 µg + sulfato ferroso, 60 mg de Fe	-	+b	-
folinato cálcico	comprimidos, 15 mg	+b	o	+b
furosemida	comprimidos, 40 mg	+b	+b	+b
gentamicina, sulfato de	solución (gotas oftálmicas), 0,3%	+c	+f+c	-
glicerilo, trinitrato de	comprimidos (sublinguales), 500 µg	?	+b	-
griseofulvina	cápsulas, 125 mg, 250 mg	?	+b	+b
	comprimidos, 125 mg, 250 mg	?	+b	+b
haloperidol	comprimidos, 2 mg, 5 mg	+b	-	+b
hidralazina, clorhidrato de	comprimidos, 25 mg, 50 mg	o	+b	-
hidroclorotiazida	comprimidos, 25 mg, 50 mg	?	-	+b
hidrocortisona, acetato de	crema, 1%	o	+f+c	-
	pomada, 1%	o	+f+c	-
	supositorios, 25 mg	o	+f+c	?
hierro dextrano	inyección, 50 mg de Fe/ml en ampolla de 2 ml	+c	-	+b+f

¹ +: se requieren estudios *in vivo*; +b: estudios de bioequivalencia; +f: estudios farmacodinámicos; +c: ensayos clínicos; -: no se requieren estudios *in vivo*; ?: la decisión sobre el tipo de estudios *in vivo* está pendiente; o: no hay información disponible, no se ha tomado una decisión definitiva o no está en el mercado nacional. Véanse también las páginas 143 a 156.

² Preparación inyectable de depósito.

Cuadro 1 (continuación)

Ejemplos de estudios de equivalencia exigidos en algunos países¹

Medicamento	Forma farmacéutica	Canadá	Alemania	EE.UU.
ibuprofeno	comprimidos, 200 mg	+b	-	+b
idoxuridina	pomada oftálmica, 0,2%	o	+f+c	+c
	solución (colirio) 0,1%	o	-	-
indometacina	cápsulas, 25 mg	+b	-	+b
	comprimidos, 25 mg	+b	-	o
insulina: insulina (soluble)	inyección, 40 UI/ml en vial de 10 ml	+b	-	+b+f
	80 UI/ml en vial de 10 ml	+b	-	+b+f
	100 UI/ml en vial de 10 ml	+b	-	+b+f
insulina cinc suspensión	inyección, 40 UI de insulina/ml en vial de 10 ml	+b	o	+b+f
	80 UI de insulina/ml en vial de 10 ml	+b	o	+b+f
insulina (acción intermedia)	100 UI de insulina/ml en vial de 10 ml	+b	-	+b+f
insulina isófana	inyección, 40 UI de insulina/ml en vial de 10 ml	+b	+b	+b+f
	80 UI de insulina/ml en vial de 10 ml	+b	+b	+b+f
	100 UI de insulina/ml en vial de 10 ml	+b	+b	+b+f
iopanoico, ácido	comprimidos, 500 mg	o	o	-
isoniazida	comprimidos, 100-300 mg	+b	+b	-
	comprimidos, 100 mg + rifampicina, 150 mg	o	+b	+b
	150 mg + rifampicina, 300 mg	o	+b	+b
	comprimidos, 100 mg + tiacetazona, 50 mg	o	+b	o
	300 mg + tiacetazona, 150 mg	o	+b	o
isosorbida, dinitrato de	comprimidos (sublinguales), 5 mg	+b	+b	+b
ivermectina	comprimidos ranurados, 6 mg	o	+b	o
ketoconazol	suspensión oral, 100 mg/5 ml	+b	+b	+b
	comprimidos, 200 mg	+b	+b	+b
levamisol, clorhidrato de	comprimidos, 50 mg, 150 mg	+b	+b	+b
levodopa	comprimidos, 100 mg + carbidopa, 10 mg	+b	+b	+b
	250 mg + carbidopa, 25 mg	+b	+b	+b
levonorgestrel	comprimidos, 150 µg + etinilestradiol, 30 µg	+b	+b	+b
	250 µg + etinilestradiol, 50 µg	+b	+b	+b

¹ +: se requieren estudios *in vivo*; +b: estudios de bioequivalencia; +f: estudios farmacodinámicos; +c: ensayos clínicos; -: no se requieren estudios *in vivo*; ?: la decisión sobre el tipo de estudios *in vivo* está pendiente; o: no hay información disponible, no se ha tomado una decisión definitiva o no está en el mercado nacional. Véanse también las páginas 143 a 156.

Cuadro 1 (continuación)

Ejemplos de estudios de equivalencia exigidos en algunos países¹

Medicamento	Forma farmacéutica	Canadá	Alemania	EE.UU.
levotiroxina sódica	comprimidos, 50 µg, 100 µg	?	+b	-
litio, carbonato de	cápsulas, 300mg comprimidos, 300mg	+b +b	+b +b	+b +b
mebendazol	comprimidos masticables, 100mg	+b	+b	+b+c
medroxiprogesterona, acetato de (depot)	inyección, 150mg/ml en vial de 1ml 50mg/ml en vial de 3ml	? ?	+*b +*b	+b +b
mefloquina, clorhidrato de	comprimidos, 250mg	+b	+b	+b
mercaptopurina	comprimidos, 50mg	+c+b	+b	+b
metionina (DL-)	comprimidos, 250mg	?	?	-
metildopa	comprimidos, 250mg	?	+b	+b
metoclopramida, clorhidrato de	comprimidos, 10mg de metoclopramida	+b	-	+b
metotrexato sódico	comprimidos, 2,5mg de metotrexato	+b+c	+b	+b
metrifonato	comprimidos, 100mg	o	+b	o
metronidazol	supositorios, 500mg, 1g comprimidos, 200-500mg	o +b	+b +b	o +b
metronidazol, benzoato de	suspensión oral, 200mg de metronidazol/5ml	o	+b	o
mexenona	crema loción gel	o o o	+f+c +f+c +f+c	o o o
miconazol, nitrato de	crema, 2% pomada, 2%	+c +c	+f+c +f+c	+c +c
morfina, sulfato de	comprimidos, 10mg	o	+b	-
nalidixico, ácido	comprimidos, 500mg	+b	+b	+b
neomicina, sulfato de	pomada, 5mg + bacitracina cinc, 500 UI/g	o	+f+c	-
neostigmina, bromuro de	comprimidos, 15mg	?	?	-
niclosamida	comprimidos masticables, 500mg	o	+b	+b
nicotinamida	comprimidos, 50mg	-	?	-
nifedipina	cápsulas, 10mg comprimidos, 10mg	+b +b	+b +b	+b o
nifurtimox	comprimidos, 30mg, 120mg, 250mg	o	+b	o

¹ +: se requieren estudios *in vivo*; +b: estudios de bioequivalencia; +f: estudios farmacodinámicos; +c: ensayos clínicos; -: no se requieren estudios *in vivo*; ?: la decisión sobre el tipo de estudios *in vivo* está pendiente; o: no hay información disponible, no se ha tomado una decisión definitiva o no está en el mercado nacional. Véanse también las páginas 143 a 156.

Cuadro 1 (continuación)

Ejemplos de estudios de equivalencia exigidos en algunos países¹

Medicamento	Forma farmacéutica	Canadá	Alemania	EE.UU.
nistatina	pastillas, 100 000 UI	+	?	+b
	comprimidos, 100 000 UI, 500 000 UI	o	-	-
nitrofurantoína	comprimidos, 100 mg	?	+b	+b
noretisterona	comprimidos, 350 µg, 5 mg	+b	+b	o
	comprimidos, 1,0 mg + etinilestradiol, 35 µg	+b	+b	o
noretisterona, enantato de	solución oleosa, 200 mg/ml en ampollas de 1 ml	?	+b	o
oxamniquina	cápsulas, 250 mg	o	+b	+b
oxibenzona	crema	-	+f+c	+c
	gel	-	+f+c	+c
	loción	-	+f+c	+c
paracetamol	supositorios, 100 mg	+b	-	o
	comprimidos, 100-500 mg	-	-	o
penicilamina	cápsulas, 250 mg	+b	-	+b
	comprimidos, 250 mg	+b	-	+b
permetrina	loción, 1%	-	+f+c	+c
petidina, clorhidrato de	comprimidos, 50 mg, 100 mg	o	+b	-
pilocarpina, clorhidrato de	solución (colirio), 2%, 4%	o	+f+c	-
pilocarpina, nitrato de	solución (colirio), 2%, 4%	o	+f+c	o
piperazina, adipato de	comprimidos, 500 mg de hidrato de piperazina	-	o	o
piperazina, citrato de	comprimidos, 500 mg de hidrato de piperazina	-	o	+b
pirantel, embonato de	suspensión oral, 50 mg de pirantel/ml	o	+b	+b
	comprimidos masticables, 250 mg de pirantel	o	+b	o
pirazinamida	comprimidos, 500 mg	+b	+b	+b
piridostigmina, bromuro de	comprimidos, 60 mg	+b	?	+b
piridoxina, clorhidrato de	comprimidos, 25 mg	-	?	-
pirimetamina	comprimidos, 25 mg + sulfadoxina, 500 mg	+b	+b	+b
plata, nitrato de	solución (colirio), 1%	o	+f+c	-

¹ +: se requieren estudios *in vivo*; +b: estudios de bioequivalencia; +f: estudios farmacodinámicos; +c: ensayos clínicos; -: no se requieren estudios *in vivo*; ?: la decisión sobre el tipo de estudios *in vivo* está pendiente; o: no hay información disponible, no se ha tomado una decisión definitiva o no está en el mercado nacional. Véanse también las páginas 143 a 156.

Cuadro 1 (continuación)

Ejemplos de estudios de equivalencia exigidos en algunos países¹

Medicamento	Forma farmacéutica	Canadá	Alemania	EE.UU.
podófila, resina	solución tópica, 10–25%	o	+f+c	–
potásico, yoduro	comprimidos, 60 mg	–	–	–
praziquantel	comprimidos, 150 mg, 600 mg	o	+b	+b
prednisolona	solución (colirio), 0,5% comprimidos, 1 mg, 5 mg	o ?	+f+c +b	o +b
primaquina, difosfato de	comprimidos, 7,5 mg de primaquina, 15 mg de primaquina	?	+b	–
procaína bencilpenicilina	polvo para inyección, 1 g (= 1 millón de UI), 3 g (= 3 millones de UI)	? o	–	+b +b
procainamida, clorhidrato de	comprimidos, 250 mg, 500 mg	+b	+b	+b
procarbazina, clorhidrato de	cápsulas, 50 mg	+c+b	+b	+b
proguanil, clorhidrato de	comprimidos, 100 mg	o	+b	o
prometazina, clorhidrato de	comprimidos, 10 mg, 25 mg	?	+b	+b
propiliodona	suspensión oleosa, 500–600 mg/ml en ampollas de 20 ml	o	o	–
propiltiouracilo	comprimidos, 50 mg	?	–	+b
propranolol, clorhidrato de	comprimidos, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg	+b	+b	+b
quinidina, sulfato de	comprimidos, 200 mg	?	+b	+b
quinina, bisulfato de	comprimidos, 300 mg de quinina	+b	+b	–
quinina, sulfato de	comprimidos, 300 mg de quinina	?	+b	–
reserpina	comprimidos, 100 µg, 250 µg	?	+b	+b
retinol, palmitato de	cápsulas, 200 000 UI (110 mg) de retinol comprimidos recubiertos de azúcar, 10 000 UI de retinol	– –	? ?	o o
riboflavina	comprimidos, 5 mg	–	?	–
rifampicina	cápsulas, 150 mg, 300 mg comprimidos, 150 mg, 300 mg comprimidos, 150 mg + isoniazida, 100 mg 300 mg + isoniazida, 150 mg	+b +b o o	+b +b +b +b	+b +b +b +b

¹ +: se requieren estudios *in vivo*; +b: estudios de bioequivalencia; +f: estudios farmacodinámicos; +c: ensayos clínicos; –: no se requieren estudios *in vivo*; ?: la decisión sobre el tipo de estudios *in vivo* está pendiente; o: no hay información disponible, no se ha tomado una decisión definitiva o no está en el mercado nacional. Véanse también las páginas 143 a 156.

Cuadro 1 (continuación)

Ejemplos de estudios de equivalencia exigidos en algunos países¹

Medicamento	Forma farmacéutica	Canadá	Alemania	EE.UU.
salbutamol, sulfato de	inhalador (aerosol), 100 µg de salbutamol por dosis	?,+f	+f+c	+f
	solución para respirador y nebulizador, 5 mg/ml	?,+f	+f+c	-
	comprimidos, 2 mg, 4 mg de salbutamol	+b	+b	+b
salicílico, ácido	crema, 3% + ácido benzoico, 6%	-	+f+c	o
	pomada, 3% + ácido benzoico, 6%	-	+f+c	-
	solución tópica, 5%	-	+f+c	o
sulfadiazina plata	crema, 1% en envase de 500 g	+c	+f+c	+c
sulfadimidina	comprimidos, 500 mg	o	+b	o
sulfadoxina	comprimidos, 500 mg + pirimetamina, 25 mg	+b	+b	+b
sulfametoxazol	suspensión oral, 200 mg + trimetoprima, 40 mg/5 ml	+b	+b	+b
	comprimidos, 100 mg + trimetoprima, 20 mg	+b	+b	+b
	400 mg + trimetoprima, 80 mg	+b	+b	+b
sulfasalazina	comprimidos, 500 mg	+b	+b	+b
tamoxifeno, citrato de	comprimidos, 10 mg de tamoxifeno 20 mg de tamoxifeno	+b	+b	+b
testosterona, enantato de	inyección, 200 mg en ampollas de 1 ml	?	+b	-
tetracaína, clorhidrato de	solución (colirio), 0,5%	o	+f+c	-
tetraciclina, clorhidrato de	cápsulas, 250 mg	?	+b	+b
	comprimidos, 250 mg	?	+b	+b
	pomada oftálmica, 1%	?	+f+c	-
tiamina, clorhidrato de	comprimidos, 50 mg	-	?	-
tioacetazona	comprimidos, 50 mg + isoniazida, 100 mg	o	+b	o
	150 mg + isoniazida, 300 mg	o	+b	o
tolbutamida	comprimidos, 500 mg	+b	+b	+b
trimetoprima	suspensión oral, 40 mg + sulfametoxazol, 200 mg/5 ml	+b	+b	+b
	comprimidos, 100 mg, 200 mg	+b	+b	+b
	comprimidos, 20 mg + sulfametoxazol, 100 mg	+b	+b	+b
	80 mg + sulfametoxazol, 400 mg	+b	+b	+b

¹ +: se requieren estudios *in vivo*; +b: estudios de bioequivalencia; +f: estudios farmacodinámicos; +c: ensayos clínicos; -: no se requieren estudios *in vivo*; ?: la decisión sobre el tipo de estudios *in vivo* está pendiente; o: no hay información disponible, no se ha tomado una decisión definitiva o no está en el mercado nacional. Véanse también las páginas 143 a 156.

Cuadro 1 (continuación)

Ejemplos de estudios de equivalencia exigidos en algunos países¹

Medicamento	Forma farmacéutica	Canadá	Alemania	EE.UU.
tropicamida	solución (colirio), 0,5%	o	+f+c	-
valproato sódico	comprimidos con revestimiento entérico, 200mg, 500mg	+b	+b	+b
verapamilo, clorhidrato de	comprimidos, 40mg, 80mg	+b	+b	+b
warfarina sódica	comprimidos, 1mg, 2mg, 5mg	?	+b	+b
yodado, aceite	cápsulas, 200mg	?	o	o

¹ +: se requieren estudios *in vivo*; +b: estudios de bioequivalencia; +f: estudios farmacodinámicos; +c: ensayos clínicos; -: no se requieren estudios *in vivo*; ?: la decisión sobre el tipo de estudios *in vivo* está pendiente; o: no hay información disponible, no se ha tomado una decisión definitiva o no está en el mercado nacional. Véanse también las páginas 143 a 156.

Referencia

1. *Uso de medicamentos esenciales: Sexto informe del Comité de Expertos de la OMS*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1995 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 850).

Apéndice 2

Explicación de los símbolos que se usan en el plan de los estudios de bioequivalencia en seres humanos, y abreviaturas farmacocinéticas comunes

$C_{m\acute{a}x}$	Concentración máxima observada del medicamento (o el metabolito) en el plasma, suero o sangre entera.
$C_{m\acute{i}n}$	Concentración plasmática mínima.
$C_{m\acute{a}x}$ relativa	Razón entre las medias geométricas de los valores $C_{m\acute{a}x}$ del producto de prueba y el de referencia.
C_{av}	Concentración plasmática promedio.
AUC	Superficie situada debajo de la curva de la concentración del medicamento (o el metabolito) en el plasma (o suero o sangre entera) en relación con el tiempo. El valor de la AUC puede corresponder a un periodo determinado, por ejemplo, la AUC de 0 a 12 horas se representa por AUC_{12} .
AUC_t	AUC desde cero hasta la última concentración cuantificable.
AUC_{∞}	AUC desde cero hasta infinito, obtenida por extrapolación.
AUC_{τ}	AUC durante un intervalo (τ) de dosificación en condiciones de equilibrio dinámico.
AUC relativa	Razón entre las medias geométricas de los valores de la AUC de los productos de prueba y de referencia.
Ae	Recuperación urinaria acumulativa del medicamento inicial (o metabolito). El valor de Ae puede corresponder a un periodo determinado, por ejemplo, el Ae de 0 a 12 horas se representa por Ae_{12} .
Ae_t	Ae desde cero hasta la última concentración cuantificable.
Ae_{∞}	Ae desde cero hasta un tiempo infinito, obtenida por extrapolación.
Ae_{τ}	Ae a lo largo de un intervalo de dosificación en condiciones de equilibrio dinámico.
dAe/dt	Tasa de excreción urinaria del medicamento inicial (o metabolito).

$t_{m\acute{a}x}$	Tiempo transcurrido después de la administración del fármaco en el que se observa la $C_{m\acute{a}x}$.
$t_{m\acute{a}x}\text{-dif}$	Diferencia entre las medias aritméticas de los valores de $t_{m\acute{a}x}$ para los productos de prueba y de referencia.
$t_{1/2}$	Semivida del fármaco en el plasma (o suero o sangre entera).
MRT	Duración media de la residencia.
μ_T	Biodisponibilidad media del producto de prueba.
μ_R	Biodisponibilidad media del producto de referencia.

Apéndice 3

Aspectos técnicos de las estadísticas de bioequivalencia

Las características farmacocinéticas que habrán de estudiarse, el procedimiento de prueba que se usará y las normas que regirán estarán especificados de antemano en el protocolo. Un cambio ulterior en los métodos especificados para la evaluación estadística sólo será aceptable si ceñirse al protocolo impide hacer una evaluación que tenga sentido y si dicho cambio de procedimiento se justifica plenamente.

Los datos que dependen de la concentración, tales como la AUC y la $C_{m\acute{a}x}$, deberán someterse a transformación logarítmica antes del análisis estadístico a fin de satisfacer el supuesto fundamental en que se apoya el análisis de la varianza, es decir, que los efectos del modelo se comportan en forma aditiva y no multiplicativa.

Intervalos de aceptación para las características principales

AUC relativa

El intervalo de confianza del 90% para esta medida de la biodisponibilidad relativa deberá encontrarse dentro de un intervalo de bioequivalencia del 80% al 125% (véase p. 152). Si el intervalo terapéutico es particularmente estrecho, quizá haya que disminuir el intervalo de aceptación. Puede aceptarse un intervalo de aceptación más amplio si conviene desde el punto de vista clínico.

$C_{m\acute{a}x}$ relativa

Esta medida de la biodisponibilidad relativa es intrínsecamente más variable que, por ejemplo, la AUC relativa, y puede ser apropiado un intervalo de aceptación más amplio. El intervalo utilizado deberá justificarse, teniendo en cuenta consideraciones de inocuidad y eficacia.

$t_{m\acute{a}x}$ -dif

La evaluación estadística de $t_{m\acute{a}x}$ sólo tiene sentido si la liberación o la acción rápida tienen interés clínico o si hay signos de una relación con los efectos adversos. El intervalo de confianza del 90% no paramétrico para esta medida de la biodisponibilidad relativa debe encontrarse dentro de un intervalo clínicamente importante.

Anexo 10

Directrices para la aplicación del Sistema OMS de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional

1. Disposiciones y objetivos	178
2. Participación de los Estados Miembros	179
3. Solicitud de certificado	181
4. Emisión del certificado	184
5. Notificación e investigación de defectos de la calidad	185
Referencias	186
Apéndice 1 Modelo de certificado de producto farmacéutico	187
Apéndice 2 Modelo de declaración sobre el estado de la licencia de productos farmacéuticos	192
Apéndice 3 Modelo de certificado de lote de un producto farmacéutico	194
Apéndice 4 Glosario e índice [<i>no forman parte oficial del Sistema</i>]	197

1. Disposiciones y objetivos

1.1 Un sistema completo de garantía de la calidad debe basarse en un sistema fiable de concesión de licencias¹ y en el análisis independiente del producto acabado, así como en la garantía obtenida mediante la inspección independiente de que todas las operaciones de fabricación se llevan a cabo de conformidad con las normas aceptadas, tituladas «prácticas adecuadas de fabricación» (PAF).

1.2 En 1969, la 22ª Asamblea Mundial de la Salud ratificó en su resolución WHA22.50 los requisitos de las «Prácticas adecuadas para la fabricación y la inspección de la calidad de los medicamentos» (1) (a las que en lo sucesivo llamaremos «PAF recomendadas por la

¹ En el presente documento, «concesión de licencias» se refiere a cualquier sistema reglamentario de aprobación requerido en el plano nacional como condición previa para introducir un producto farmacéutico en el mercado.

OMS»). Éstas comprenden normas internacionalmente reconocidas y respetadas, que se insta a todos los Estados Miembros que adopten y apliquen. Desde entonces se han sometido a dos revisiones. La primera fue aprobada en 1975 por la Asamblea de la Salud mediante la resolución WHA28.65 (2), y la segunda revisión de los requisitos se incluyó en el 32º informe del Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas (3).

1.3 Estas normas se hallan plenamente de acuerdo con las vigentes en los países participantes en la Convención sobre el reconocimiento mutuo de la inspección con respecto a la fabricación de productos farmacéuticos y con las adoptadas por otros de los principales países industrializados. También forman la base del Sistema OMS de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional (que de aquí en adelante se denominará «el Sistema»), recomendado inicialmente en la resolución WHA22.50 (1). El Sistema es un instrumento administrativo que requiere que todo Estado Miembro participante que reciba una solicitud de una parte comercialmente interesada certifique a la autoridad competente de otro Estado Miembro participante:

- que se ha autorizado la introducción en el mercado de un producto determinado dentro de su jurisdicción o, en caso contrario, que indique las razones por las cuales no se ha concedido la autorización;
- que la fábrica en que se produce está sometida a inspecciones a intervalos adecuados para establecer que el fabricante se atiene a las PAF recomendadas por la OMS; y
- que toda la información presentada sobre el producto, incluido el etiquetado, está actualmente autorizada en el país que extiende el certificado.

1.4 El Sistema, modificado en 1975 (2) y 1988 (4) por las resoluciones WHA28.65 y WHA41.18, es aplicable a las formas farmacéuticas acabadas de productos farmacéuticos destinados al uso humano o administrados a animales de los que se obtienen alimentos.

1.5 Las disposiciones para la certificación de principios activos también están comprendidas dentro del campo de aplicación del Sistema. Esto será tema de directrices y certificados por separado.

2. Participación de los Estados Miembros

2.1 Todo Estado Miembro que resuelva participar en el Sistema podrá hacerlo notificando por escrito al Director General de la OMS:

- su disposición a participar en el Sistema;
- cualquier reserva importante que trate de aplicar en relación con su participación; y
- el nombre y dirección del servicio nacional de reglamentación u otra autoridad competente.

2.2 Estas notificaciones se anuncian luego en el boletín mensual *WHO pharmaceuticals newsletter*. En éste se publicará anualmente una lista recapitulativa actualizada, que los gobiernos pueden obtener en cualquier momento solicitándola a la División de Gestión y Políticas Farmacéuticas de la OMS, 1211 Ginebra 27, Suiza. (Véase también la sección 3.3.)

2.3 Un Estado Miembro puede optar por participar sólo para controlar la *importación* de productos farmacéuticos y sustancias activas. En ese caso, hará explícita su intención al efectuar su notificación a la OMS.

2.4 Un Estado Miembro que pretenda utilizar el Sistema para prestar apoyo a la *exportación* de productos farmacéuticos deberá primero tener la certeza de que posee:

- Un sistema nacional de autorización, no sólo de productos farmacéuticos, sino también de fabricantes y distribuidores responsables.
- Normas de PAF consonantes con las recomendadas por la OMS, que deben acatar todos los fabricantes de productos farmacéuticos acabados.
- Controles eficaces para vigilar la calidad de los productos farmacéuticos registrados o fabricados dentro del país, incluido el acceso a un laboratorio independiente de control de la calidad.
- Una inspección nacional de productos farmacéuticos que funcione como una rama del organismo nacional de reglamentación farmacéutica, y que tenga idoneidad, experiencia y recursos para valorar si las PAF y otros controles se están aplicando debidamente, así como la facultad jurídica de realizar las investigaciones que correspondan para cerciorarse de que los fabricantes cumplan estos requisitos, como por ejemplo, examinar locales y registros y tomar muestras.
- La capacidad administrativa de emitir los certificados requeridos, iniciar indagaciones en caso de quejas y notificar prontamente a la OMS y a la autoridad competente de cualquier Estado Miembro que haya importado un determinado producto relacionado anteriormente con un defecto de la calidad u otro peligro potencialmente grave.

2.5 Cada Estado Miembro asume la responsabilidad de determinar, por autoevaluación, si satisface o no estos requisitos previos. El

Sistema no contiene disposiciones relativas a la inspección o evaluación externa en ninguna circunstancia, sea de una autoridad nacional competente o de una fábrica. No obstante, si un Estado Miembro así lo desea, de vez en cuando puede recurrir a la OMS o a un organismo acreditado de reglamentación farmacéutica para que asigne consultores que actúen como asesores en las inspecciones nacionales y en la capacitación de los inspectores.

3. Solicitud de certificado

3.1 Pueden solicitarse tres documentos dentro del campo de aplicación del Sistema:

- un certificado de producto farmacéutico;
- una declaración sobre el estado de la licencia del producto o productos farmacéuticos, y
- un certificado de lote de un producto farmacéutico.

3.2 Los formatos propuestos para estos documentos se hallan en los apéndices 1, 2 y 3 de las presentes directrices. Para facilitar su uso, se presentan en un formato que es idóneo para la producción por computadora. Se insta a todos los países participantes a que adopten estos formatos para facilitar la interpretación de la información certificada. Se desaconseja solicitar certificados que ofrezcan comprobaciones más limitadas, como por ejemplo, que el fabricante cumple con las PAF o que se autoriza la «venta libre» del producto dentro del país de exportación. De manera análoga, no se solicitará la certificación de información que rebase el alcance del Sistema. Cuando la fabricación tiene lugar en un país distinto del que expide el certificado del producto, se puede incluir la confirmación de que dicha fabricación cumple con las PAF, basándose en las inspecciones realizadas para los fines del registro farmacéutico. Las notas explicativas que acompañan a los tres documentos mencionados anteriormente son muy importantes. Aunque no forman parte de los documentos, siempre deberán unirse a éstos como anexos.

3.3 Como se indica en la sección 2.2, puede obtenerse de la OMS una lista de direcciones de los servicios nacionales de reglamentación competentes que participan en el Sistema a los que compete el registro de productos farmacéuticos y veterinarios, junto con detalles de cualquier reserva que hayan declarado respecto de su participación en el Sistema.

3.4 La autoridad competente de cada país participante en el Sistema deberá formular directrices para todos los agentes importadores de productos farmacéuticos destinados a uso humano o veterinario que operan bajo su jurisdicción, incluidos los encargados de las compras

del sector público, a fin de explicar la aportación a la certificación del proceso de reglamentación farmacéutica y las circunstancias en que se requerirá cada uno de los tres tipos de documentos.

Certificado de producto farmacéutico

3.5 El certificado de producto farmacéutico (apéndice 1), emitido por el país exportador, se destina al uso de la autoridad competente del país importador en dos situaciones, a saber:

- cuando el producto en cuestión está sujeto a examen para la concesión de una licencia que autorice su importación y venta;
- cuando se requiere una medida administrativa para renovar, prorrogar, modificar o examinar esa licencia.

3.6 Todos los pedidos de certificado deberán canalizarse por conducto del agente del país importador (véase la sección 3.4) y del titular de la licencia del producto u otra parte comercialmente interesada del país exportador («el solicitante»). El solicitante presentará la siguiente información por cada producto a la autoridad que expide el certificado:

- nombre y forma farmacéutica del producto;
- nombre y cantidad de principios activos por dosis unitaria (se usarán las denominaciones comunes internacionales cuando existan);
- nombre y dirección del titular de la licencia del producto o de la fábrica;
- la fórmula (composición cualitativa completa, incluidos todos los excipientes); esto es particularmente importante cuando no existe licencia del producto o cuando la formulación difiere de la del producto que tiene licencia;
- información sobre el producto para los profesionales de la salud y para el público en general (prospectos de información para los pacientes) tal como se aprobaron en el país exportador.

En la sección 4.7 se indica la información sobre el producto que deberá unirse en anexo al certificado.

3.7 El certificado es un documento confidencial. Como tal, puede ser extendido por la autoridad competente del país exportador («la autoridad certificadora») sólo con permiso del solicitante y, si no son la misma persona, del titular de la licencia del producto.

3.8 El certificado está destinado a incorporarse a la solicitud de autorización del producto en el país importador. Una vez preparado, se transmite a la autoridad que lo ha pedido por conducto del solicitante y, cuando corresponda, del agente del país importador.

3.9 Si surge alguna duda acerca de la situación o validez del certificado, la autoridad competente del país importador deberá pedir una copia directamente a la autoridad certificadora, como se prevé en la sección 4.9 de las presentes directrices.

3.10 Si no existe un acuerdo específico, cada certificado se preparará exclusivamente en el idioma o idiomas de trabajo de la autoridad que extiende el certificado. El solicitante se encargará de proporcionar la traducción legalizada que pueda requerir la autoridad solicitante.

3.11 Puesto que la preparación de certificados impone una considerable carga administrativa a las autoridades certificadoras, tal vez sea necesario que el servicio se financie con las tarifas impuestas a los solicitantes.

3.12 Las certificaciones suplementarias se obtendrán sólo a discreción de la autoridad certificadora y con permiso del solicitante. La autoridad certificadora no tiene ninguna obligación de suministrar información adicional. Los pedidos de información suplementaria deberán, por lo tanto, remitirse al solicitante y sólo en circunstancias excepcionales, a la autoridad certificadora.

Declaración sobre el estado de la licencia

3.13 La declaración sobre el estado de la licencia de productos farmacéuticos (apéndice 2) atestigua sólo que se ha expedido licencia para que un producto o productos determinados sean usados en el país exportador. Está destinada a los agentes de importación que examinan ofertas presentadas en respuesta a una licitación internacional, en cuyo caso la deberá solicitar el agente como condición de la licitación. Tiene como único objeto facilitar la selección y preparación de información. La importación de cualquier producto elegido provisionalmente por medio de este procedimiento se determinará sobre la base de un certificado de producto farmacéutico.

Certificado de lote

3.14 El certificado de lote de un producto farmacéutico (apéndice 3) para un lote individual es un instrumento primordial en la compra de medicamentos. Suele ser un requisito obligatorio en los documentos de licitación y de compra.

3.15 El certificado de lote es emitido normalmente por el fabricante y sólo *excepcionalmente*, como en el caso de vacunas, sueros y otros productos biológicos, por la autoridad competente del país exportador. El certificado de lote está destinado a acompañar y proporcionar una certificación referente a la calidad y la fecha de caducidad de un lote o envío determinado de un producto que ya

cuenta con licencia en el país importador. El certificado de lote deberá contener las especificaciones del producto definitivo en el momento de ser liberado el lote y los resultados de un análisis completo del lote en cuestión. En la mayoría de los casos, el fabricante emite estos certificados para el agente importador (o sea, el titular de la licencia del producto en el país importador), pero deben otorgarse a petición de la autoridad nacional competente o en el curso de una inspección efectuada en el nombre de ésta.

4. Emisión del certificado

4.1 La autoridad certificadora se responsabiliza de garantizar la autenticidad de los datos certificados. En los certificados no debe aparecer el emblema de la OMS, pero siempre figurará en ellos una declaración que confirme si el documento se ha emitido o no en el formato recomendado por la OMS.

4.2 Si el solicitante es el fabricante de la forma farmacéutica acabada, antes de atestiguar que se han aplicado las PAF, la autoridad certificadora deberá cerciorarse de que el solicitante:

- a) aplica normas de PAF idénticas en la producción de *todos* los lotes de los productos farmacéuticos fabricados dentro del establecimiento, *incluidos todos los destinados exclusivamente a la exportación*;
- b) consiente, si llega a identificarse un defecto de la calidad consonante con los criterios establecidos en la sección 5.1, en dar a conocer, en forma confidencial, los informes sobre la inspección a la autoridad competente del país importador, si ésta así lo requiere.

4.3 Si el solicitante no es el fabricante de la forma farmacéutica acabada, la autoridad certificadora deberá igualmente cerciorarse — dado que tiene autoridad para inspeccionar los registros y actividades conexas del solicitante — de que tiene el consentimiento del solicitante para dar a conocer los informes pertinentes según las condiciones descritas en el inciso b) de la sección 4.2 precedente.

4.4 En las PAF recomendadas por la OMS se asigna al fabricante de la forma farmacéutica acabada la responsabilidad de garantizar la calidad de los principios activos. Los reglamentos nacionales quizá requieran que en la licencia del producto se identifique a los proveedores de los principios activos, pero la autoridad competente quizá no esté facultada para inspeccionarlos.

4.5 No obstante esta situación, la autoridad certificadora quizá decida, de manera discrecional y voluntaria, y a solicitud del fabricante, llevar a cabo una inspección del fabricante de los principios activos para satisfacer ciertos requisitos de una autoridad solicitante.

O bien, hasta que se formulen directrices específicas para principios farmacéuticos activos, la autoridad certificadora puede atestiguar que el fabricante vende desde hace tiempo la sustancia en cuestión a los fabricantes de las formas farmacéuticas acabadas que tienen autorización para comercializarlas dentro de su jurisdicción.

4.6 Siempre que un producto se compre por conducto de un agente u otro intermediario, o cuando en la fabricación y envasado de un producto intervengan varios conjuntos de instalaciones, la autoridad certificadora deberá considerar si ha recibido o no información suficiente para cerciorarse de que los aspectos de la fabricación del producto que no están bajo la responsabilidad directa del solicitante se han abordado aplicando las PAF recomendadas por la OMS.

4.7 La autoridad certificadora deberá sellar y fechar oficialmente todos los ejemplares de la información sobre el producto que se le han hecho llegar en apoyo de la solicitud de certificado y destinadas a adjuntarse a éste. Se hará todo lo posible para lograr que los certificados y toda la documentación anexa concuerden con la versión de la licencia del producto vigente en la fecha de emisión. La autoridad certificadora agregará, si está disponible, el resumen de las razones en las que se basó la aprobación o cualquier otro material que estime pertinente. La traducción por el solicitante de estos materiales a un idioma de uso generalizado, de preferencia el inglés, se considerará acorde con lo dispuesto en la sección 3.10.

4.8 Se identificará claramente todo anexo adicional al certificado presentado por el solicitante, como son las listas de precios de productos para los que se presentan ofertas, que no formarán parte del testimonio presentado por la autoridad certificadora.

4.9 A fin de prevenir posibles abusos del Sistema, frustrar cualquier tentativa de falsificación, hacer innecesaria la legalización sistemática de certificados por una autoridad independiente y permitir que la autoridad certificadora mantenga registros completos de los países a los que se han exportado determinados productos, cada certificado deberá nombrar al país importador y llevar en cada página el sello oficial de la autoridad certificadora. Ésta enviará, directamente a la autoridad del país importador, y previa petición de la misma, una copia idéntica en la que se indique claramente que se trata de un duplicado.

5. Notificación e investigación de defectos de la calidad

5.1 Cada autoridad certificadora se compromete a iniciar indagaciones sobre cualquier defecto notificado de la calidad de un producto exportado de acuerdo con las disposiciones del Sistema, siempre que:

- la queja se transmita, junto con los datos pertinentes, por conducto de la autoridad competente del país importador;
- esta última autoridad considere que la queja es de carácter grave; y
- el defecto, si se descubre después de la entrega del producto en el país importador, no sea atribuible a condiciones locales.

5.2 En caso de dudas manifiestas, la autoridad nacional participante puede pedir a la OMS que asista en la búsqueda de un laboratorio independiente de control de la calidad para llevar a cabo pruebas con este fin.

5.3 Cada autoridad certificadora se compromete a informar a la OMS y, en lo posible, a todas las autoridades nacionales competentes, respecto a cualquier peligro grave que aparezca relacionado con un producto exportado en virtud de las disposiciones del Sistema o de cualquier abuso delictivo de éste dirigido, en particular, a la exportación de productos farmacéuticos con etiquetas falsas, espurios, adulterados, falsificados o de calidad deficiente. Al recibo de esta notificación, la OMS transmitirá inmediatamente el mensaje a la autoridad nacional competente de cada Estado Miembro.

5.4 La OMS está dispuesta a proporcionar asesoramiento si surgen dificultades en la ejecución de cualquier aspecto del Sistema o en la resolución de una queja, pero no puede ser parte en ningún litigio ni arbitraje resultante.

Referencias

1. Control de la calidad de los medicamentos. En: *22ª Asamblea Mundial de la Salud, Boston, Massachusetts, 8-25 de julio de 1969. Parte I: Resoluciones y decisiones, anexos*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1969:99-105 (Actas Oficiales de la Asamblea Mundial de la Salud, N° 176).
2. Sistema de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional. En: *28ª Asamblea Mundial de la Salud, Ginebra, 13-30 de mayo de 1975. Parte I: Resoluciones y decisiones, anexos*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1975:94-95 (Actas Oficiales de la Organización Mundial de la Salud, N° 226).
3. Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos objeto de comercio internacional. En: *Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. 32º informe*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1992:15-83 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 823).
4. Sistema OMS de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional. En: *41ª Asamblea Mundial de la Salud, Ginebra, 2-13 de mayo de 1988. Resoluciones y decisiones, anexos*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1988:53-55 (documento WHA41/1988/REC/1).

Apéndice 1

Modelo de certificado de producto farmacéutico

Certificado de producto farmacéutico¹

El presente certificado se ajusta al formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud (*se adjuntan las instrucciones generales y las notas explicativas*).

Nº de certificado: _____

País exportador (certificador): _____

País importador (solicitante): _____

1. Nombre y forma farmacéutica del producto:

1.1 Ingredientes activos² y cantidades por dosis unitaria:³

Para conocer la composición cualitativa completa, con inclusión de los excipientes, véase la información adjunta.⁴

1.2 ¿Cuenta este producto con licencia para la comercialización en el país exportador?⁵ Sí/No (*Marque la respuesta apropiada*)

1.3 ¿Se comercializa actualmente este producto en el país exportador? Sí/No/No se sabe (*Marque la respuesta apropiada*)

Si la respuesta a la pregunta 1.2 es «Sí», pasar a la sección 2A y omitir la sección 2B.

Si la respuesta a la pregunta 1.2 es «No», omitir la sección 2A y continuar con la sección 2B.⁶

2A.1 Nº de licencia del producto⁷ y fecha de emisión:

2A.2 Titular de la licencia del producto (nombre y dirección):

2A.3 Situación del titular de la licencia del producto:⁸ a/b/c (*Marque la categoría apropiada, según las definiciones de la nota 8*)

2A.3.1 Para las categorías b y c, el nombre y la dirección del fabricante que elabora la forma farmacéutica son los siguientes:⁹

2A.4 ¿Se adjunta el resumen técnico de la aprobación?¹⁰ Sí/No (*Marque la respuesta apropiada*)

2A.5 La información del producto oficialmente aprobada que se adjunta, ¿es completa y está en conformidad con la licencia?¹¹ Sí/No/No se proporciona (*Marque la respuesta apropiada*)

2A.6 Solicitante del certificado, si es una persona distinta del titular de la licencia (nombre y dirección):¹²

2B.1 Solicitante del certificado (nombre y dirección):

2B.2 Categoría del solicitante: a/b/c (*Marque la categoría apropiada, según las definiciones de la nota 8*)

2B.2.1 Para las categorías b y c, el nombre y la dirección del fabricante que elabora la forma farmacéutica son los siguientes:⁹

2B.3 ¿Por qué falta la autorización para la comercialización?
No se requiere/No se solicitó/Se está examinando/Fue rechazada (*Marque la respuesta apropiada*)

2B.4 Observaciones:¹³ _____

3. ¿Ha dispuesto la autoridad certificadora la inspección periódica de la fábrica donde se produce la forma farmacéutica?

Sí/No/No corresponde¹⁴ (*Marque la respuesta apropiada*)

Si la respuesta es «No» o «No corresponde», pasar a la pregunta 4.

- 3.1 Periodicidad de las inspecciones regulares (años): _____
- 3.2 ¿Se ha inspeccionado la fabricación de este tipo de forma farmacéutica? Sí/No (*Marque la respuesta apropiada*)
- 3.3 ¿Cumplen los establecimientos y las operaciones las PAF recomendadas por la Organización Mundial de la Salud?¹⁵
Sí/No/No corresponde¹⁴ (*Marque la respuesta apropiada*)
4. ¿Satisface a la autoridad certificadora la información presentada por el solicitante en todos los aspectos de la fabricación del producto?¹⁶
Sí/No (*Marque la respuesta apropiada*)

Si la respuesta es «No», explique: _____

Dirección de la autoridad certificadora:

Número de teléfono: _____ Número de fax: _____

Nombre de la persona autorizada:

Firma:

Sello y fecha:

Instrucciones generales

Consúltense las directrices para conocer las instrucciones completas sobre cómo rellenar este formulario y la información sobre la aplicación del Sistema.

Los formularios se pueden preparar con una computadora, pero deberán presentarse siempre como impresos; las respuestas tendrán que ser mecanografiadas y no manuscritas.

Agréguense las hojas que sean necesarias para anotar observaciones y explicaciones.

Notas explicativas

- ¹ El presente certificado, que tiene el formato recomendado por la OMS, establece la situación del producto farmacéutico y del solicitante del certificado en el país exportador. El certificado se aplica a un solo producto, pues pueden variar las modalidades de fabricación y la información aprobada para distintas formas farmacéuticas y diferentes concentraciones.
- ² Siempre que sea posible, utilizar las denominaciones comunes internacionales (DCI) o las denominaciones comunes nacionales.
- ³ En el certificado mismo o como apéndice se incluirá la fórmula (composición completa) de la forma farmacéutica.
- ⁴ Se prefieren los detalles de la composición cuantitativa, a reserva de que lo autorice el titular de la licencia del producto.
- ⁵ Cuando corresponda, adjúntense los detalles de cualquier restricción impuesta a la venta, distribución o administración del producto que se especifiquen en la licencia de éste.
- ⁶ Las secciones 2A y 2B se excluyen mutuamente.
- ⁷ Cuando corresponda, indíquese si la licencia es provisional o si el producto aún no ha sido aprobado.
- ⁸ Especifíquese si la persona encargada de colocar el producto en el mercado:
 - a) fabrica la forma farmacéutica;
 - b) envasa o etiqueta una forma farmacéutica fabricada por una empresa independiente; o
 - c) no interviene en ninguna de las etapas mencionadas.
- ⁹ Esta información sólo puede facilitarse con el consentimiento del titular de la licencia del producto o, en el caso de productos que no están registrados, del solicitante. Si esta sección no se rellena, querrá decir que la parte interesada no accedió a que se incluyera esta información.

Cabe señalar que la información relativa al sitio de producción es parte de la licencia del producto. Si se cambia el sitio de producción, la licencia tendrá que ser actualizada o dejará de ser válida.
- ¹⁰ Esto se refiere al documento, preparado por algunos organismos de reglamentación farmacéutica nacional, en el que se resumen las bases técnicas de la concesión de la licencia al producto.
- ¹¹ Esto se refiere a la información sobre el producto aprobada por el organismo de reglamentación farmacéutica nacional competente, por ejemplo, un resumen de las características del producto (RCP).
- ¹² En este caso, el titular de la licencia del producto debe dar su permiso para emitir el certificado. El solicitante proporcionará este permiso al organismo de reglamentación.
- ¹³ Sírvase indicar el motivo que el solicitante aduce para no solicitar el registro:
 - a) el producto se ha desarrollado para el tratamiento de enfermedades — particularmente enfermedades tropicales — que no son endémicas en el país exportador;

- b) el producto se ha reformulado con miras a mejorar su estabilidad en condiciones tropicales;
- c) el producto se ha reformulado para excluir excipientes cuyo uso no está aprobado en los productos farmacéuticos en el país importador;
- d) el producto se ha reformulado para satisfacer un límite diferente de dosificación máxima en relación con un principio activo;
- e) otra razón (precisarla).

¹⁴ Por «No corresponde» se entiende que el producto se fabrica en un país distinto del que expide el certificado y que la inspección corre por cuenta del país de fabricación.

¹⁵ Los requisitos de las prácticas adecuadas para la fabricación y el control de la calidad de los medicamentos a los que se hace mención en el certificado son los que figuran en el 32º informe del Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 823, 1992, anexo 1). Las recomendaciones que se refieren concretamente a los productos biológicos han sido formuladas por el Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 822, 1992, anexo 1).

¹⁶ Esta sección deberá rellenarse cuando el titular de la licencia del producto o el solicitante se encuentre en la situación b) o c), como se describe en la nota 8 anterior. Resulta de particular importancia cuando en la fabricación del producto intervienen contratistas extranjeros. En estas circunstancias, el solicitante deberá facilitar al organismo que expide el certificado información para identificar a las partes contratantes que se encargan de cada etapa de fabricación de la forma farmacéutica acabada, y la índole y magnitud de todo control ejercido sobre cada una de estas partes.

Este modelo de certificado se puede obtener en disquete (WordPerfect) solicitándolo de la División de Gestión y Políticas Farmacéuticas, Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra 27, Suiza.

Apéndice 2

Modelo de declaración sobre el estado de la licencia de productos farmacéuticos

N° de la declaración _____

País exportador (certificador):

País importador (solicitante):

Declaración sobre el estado de la licencia de productos farmacéuticos¹

La presente declaración indica **únicamente** si los siguientes productos cuentan con licencia para la comercialización en el país exportador.

Solicitante (nombre y dirección):

Nombre del producto	Forma farmacéutica	Principios activos ² y cantidad por dosis unitaria	N° de la licencia y fecha de

La autoridad certificadora se compromete a suministrar, a petición del solicitante (o, si no es la misma persona, del titular del producto) un certificado completo por separado del producto farmacéutico en el formato recomendado por la OMS, para los productos enumerados más arriba.

Dirección de la autoridad certificadora:

Nombre de la persona autorizada:

Números de teléfono y de fax:

Firma:

Sello y fecha:

Esta declaración se presenta en el formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud (véanse a continuación las instrucciones generales y las notas explicativas).

Instrucciones generales

Consúltense en las directrices las instrucciones completas sobre cómo rellenar este formulario y la información sobre el Sistema.

Los formularios se pueden preparar con una computadora, pero deberán presentarse siempre como impresos; las respuestas deben ser mecanografiadas y no manuscritas.

Agréguense las hojas que sean necesarias para anotar observaciones y explicaciones.

Notas explicativas

¹ Esta declaración se halla destinada a los agentes importadores que deben examinar las ofertas presentadas en respuesta a una licitación internacional y deberá ser solicitada por el agente como condición de la licitación. La declaración indica que los productos cuentan con autorización para comercializarse en el mercado del país exportador. A petición del solicitante y, si se trata de un producto diferente, del titular de la licencia del producto, se proporcionará para cada uno de los productos enumerados un certificado de licencia farmacéutico en el formato recomendado por la OMS.

² Empléense en lo posible las denominaciones comunes internacionales (DCI) o las denominaciones comunes nacionales.

³ Si no se ha otorgado ninguna licencia del producto, anótese «No se requiere», «No se solicitó», «Está en examen» o cualquier otra información según corresponda.

Este modelo de certificado se puede obtener en disquete (WordPerfect) solicitándolo de la División de Gestión y Política de la Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra 27, Suiza.

Apéndice 3

Modelo de certificado de lote de un producto farmacéutico

Certificado de lote del fabricante/oficial¹ de un producto farmacéutico

El presente certificado tiene el formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud (*véanse las instrucciones generales y las notas explicativas al final del apéndice*).

1. N° de certificado: _____
2. Autoridad importadora (solicitante): _____
3. Nombre del producto: _____
- 3.1 Forma farmacéutica: _____
- 3.2 Principios activos² y cantidades por dosis unitaria: _____

- 3.2.1 La composición del producto ¿es idéntica a la registrada en el país exportador? Sí/No/No corresponde³ (*Marque la respuesta apropiada*)

Si la respuesta es no, adjunte la fórmula (incluidos los excipientes) de los dos productos.
4. Titular de la licencia del producto⁴ (nombre y dirección):

- 4.1 Número de licencia del producto:⁴ _____
- 4.2 Fecha de emisión:⁴ _____
- 4.3 Licencia del producto emitida por:⁴ _____
- 4.4 Número de certificado del producto:^{4,5} _____
- 5.1 Número de lote: _____
- 5.2 Fecha de fabricación: _____
- 5.3 Tiempo de conservación (en años): _____
- 5.4 Contenido del envase: _____

5.5 Naturaleza del envase primario: _____

5.6 Naturaleza del envase secundario/envoltura: _____

5.7 Condiciones de almacenamiento específicas: _____

5.8 Intervalo de temperatura: _____

6. Observaciones:⁶

7. Análisis de la calidad

7.1 ¿Qué especificaciones se aplican en esta forma farmacéutica?
Indique la farmacopea o adjunte las especificaciones.⁷

7.1.1 En el caso de un producto registrado en el país exportador,
las especificaciones de la empresa⁷ ¿han sido autorizadas por
las autoridades competentes? Sí/No (*Marque la respuesta
apropiada*)

7.2 El lote ¿cumple todas las especificaciones mencionadas
anteriormente? Sí/No (*Marque la respuesta apropiada*)

7.3 Adjunte el certificado del análisis.⁸

Por la presente se certifica que las declaraciones anteriores son
correctas y que los resultados de los análisis y valoraciones en los
que se basan se suministrarán a pedido de las autoridades
competentes del país importador y del país exportador.

Nombre y dirección de la persona autorizada:

Número de teléfono: _____ Número de fax: _____

Firma de la persona autorizada: _____

Sello y fecha: _____

Instrucciones generales

Consúltense las directrices para conocer las instrucciones completas sobre
cómo rellenar este formulario y la información sobre la aplicación del Sistema.

Los formularios se pueden preparar con una computadora, pero deberán presentarse siempre como impresos; las respuestas tendrán que ser mecanografiadas y no manuscritas.

Agréguense las hojas que sean necesarias para anotar observaciones y explicaciones.

Notas explicativas

La certificación de los lotes individuales de un producto farmacéutico sólo excepcionalmente está a cargo de la autoridad competente del país exportador. Aun así, raramente se aplica fuere de las vacunas y los productos biológicos. Para otros productos, la responsabilidad de aportar los certificados de lote recae en el titular de la licencia del producto en el país exportador. La responsabilidad de entregar los certificados a la autoridad competente del país importador se asigna por lo común al agente de importación.

Cualquier indagación o queja referente a un certificado de lote deberá dirigirse siempre a la autoridad competente del país exportador. Se enviará una copia al titular de la licencia del producto.

¹ Táchese todo lo que no corresponda.

² Empléense en lo posible las denominaciones comunes internacionales (DCI) o las denominaciones comunes nacionales.

³ «No corresponde» significa que el producto no está registrado en el país exportador.

⁴ Todos los rubros de la sección 4 se refieren a la licencia del producto o el certificado de un producto farmacéutico emitido en el país exportador.

⁵ Esto se refiere al certificado de producto farmacéutico recomendado por la Organización Mundial de la Salud.

⁶ Indíquese cualquier condición especial de almacenamiento recomendada para el producto tal como se suministra.

⁷ Por cada uno de los parámetros a medir, las especificaciones dan los valores que han sido aceptados para la expedición del lote en el momento del registro del producto.

⁸ Identifique y explique cualquier discrepancia con las especificaciones. Los certificados de expedición de un lote emitido por ciertos servicios gubernamentales para determinados productos biológicos confirman que se ha expedido un determinado lote, pero no indican necesariamente los resultados de las pruebas. Estos últimos se incluyen en el certificado del análisis por el fabricante.

Este modelo de certificado se puede obtener en disquete (WordPerfect) solicitándolo de la División de Gestión y Políticas Farmacéuticas, Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra 27, Suiza.

Apéndice 4

Glosario e índice

Con el fin de facilitar la comprensión de las directrices, los términos utilizados en ellas se explican aquí o se remite al lector a las secciones pertinentes. El presente apéndice ofrece información suplementaria y no es parte oficial del Sistema.

Para mayor claridad, todas las definiciones procedentes del glosario de «Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos» (1) van precedidas de un asterisco.

abuso del Sistema

Véanse las secciones 4.9 y 5.2 de las directrices.

agentes e intermediarios

Véase la sección 4.6 de las directrices.

agentes importadores, directrices para los

Véase la sección 3.4 de las directrices.

autoridad certificadora

Autoridad competente que expide los certificados de productos. Debe comprobarse que posee las capacidades que se describen en la sección 2.4 de las directrices.

autoridad competente

Autoridad nacional determinada en la carta oficial de aceptación por la cual cada Estado Miembro informa a la OMS de su intención de participar en el Sistema. El grado de su participación deberá indicarse en la carta de aceptación (véase la sección 2.1 de las directrices). La autoridad competente puede expedir o recibir certificados.

La OMS facilita a quien lo solicite una lista constantemente actualizada de direcciones de autoridades competentes y, cuando corresponde, las condiciones específicas de la participación.

autorización de comercialización

Véase *licencia del producto*

certificado de lote

Documento que contiene la información mencionada en el apéndice 3 de las directrices, y que normalmente será expedido para cada lote por el fabricante. Además, en situaciones excepcionales, un certificado de lote puede ser validado o expedido por la autoridad

competente del país exportador, especialmente en el caso de vacunas, sueros y otros productos biológicos. El certificado de lote deberá acompañar a toda remesa importante (véase también la sección 3.14 de las directrices).

certificado del producto

Documento que contiene la información prescrita en el apéndice 1 de las directrices, validado y expedido para un producto determinado por la autoridad competente del país exportador y destinado al uso de la autoridad competente en el país importador o — a falta de una autoridad semejante — por el organismo comprador del medicamento (véase también la sección 3.5 de las directrices).

Transmisión del certificado del producto: véanse las secciones 3.8 y 4.9 de las directrices.

Validez del certificado del producto: véase la sección 3.9 de las directrices.

Cuándo solicitar un certificado del producto: véase la sección 3.5 de las directrices.

certificado de PAF

Véase la sección 3.2 de las directrices.

certificado de registro

Véase *licencia del producto*

certificado de venta libre

Véase la sección 3.2 de las directrices.

competencia y evaluación de la autoridad nacional

Véanse las secciones 2.4, 2.5 y 4.2 de las directrices.

declaración sobre la situación de la licencia

Véanse la sección 3.13 de las directrices y el apéndice 2.

direcciones de autoridades competentes

Véanse las secciones 2.2 y 3.3 de las directrices.

especificaciones

Véase el apéndice 3, nota explicativa 7.

**fabricación*

Todas las operaciones que incluyan la adquisición de materiales y productos, la producción, el control de la calidad, la expedición, el almacenamiento, el envío de productos acabados y los controles relacionados con estas operaciones.

*** fabricante**

Empresa que lleva a cabo al menos una de las etapas de fabricación. (Para las diferentes categorías de fabricantes, véase el apéndice 1, nota explicativa 8.)

forma farmacéutica

Forma de la preparación farmacéutica acabada, por ejemplo, comprimido, cápsula, elixir, supositorio.

idioma del certificado del producto

Véase la sección 3.10 de las directrices.

información sobre el producto

Información aprobada sobre el producto que se menciona en la sección 4.7 de las directrices y en el punto 2A.5 del certificado del producto. Normalmente consiste en información para los profesionales de la salud y el público (folletos de información para el paciente), tal como ha sido aprobada en el país exportador y, cuando se cuenta con ella, una hoja de datos o un resumen de las características del producto (RCP) aprobado por el organismo de reglamentación.

legalización de certificados

Véase la sección 4.9 de las directrices.

licencia del producto

Documento oficial emitido por el organismo competente de reglamentación farmacéutica para los fines de la comercialización o la distribución libre de un producto. Entre otras cosas debe enunciar el nombre del producto, la forma farmacéutica, la fórmula cuantitativa (incluidos los excipientes) por dosis unitaria (usando las denominaciones comunes internacionales o las denominaciones genéricas nacionales, cuando existan), el tiempo de conservación y las condiciones de almacenamiento, y las características del envasado. También contiene toda la información aprobada para los profesionales de la salud y el público en general (excepto la información de carácter promocional), la categoría comercial, el nombre y dirección del titular de la licencia, y el periodo de validez de la licencia.

licenciario

Persona o empresa que se encarga de la información y publicidad de un producto farmacéutico, así como de la farmacovigilancia y la vigilancia de los lotes, y, si corresponde, de su retiro, con independencia de que esa persona o empresa sea titular de la autorización para comercialización.

límites de certificado por la autoridad competente
Véanse las secciones 3.12 y 4.8 de las directrices.

**lote*

Cantidad definida de materia prima, material de envasado o producto elaborado en un solo proceso o en una serie de procesos, de tal manera que cabe esperar que sea homogénea. En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, que se caracterice por la homogeneidad pretendida. A veces es preciso dividir un lote en una serie de sublotes, que más tarde se juntan de nuevo para formar un lote final homogéneo.

**número de lote*

Combinación distintiva de números o letras que identifica específicamente a un lote en las etiquetas, los registros de lotes, los certificados de análisis, etc.

organismo de reglamentación farmacéutica

Organismo designado por el gobierno de un Estado Miembro para administrar la concesión de autorizaciones de comercialización de productos farmacéuticos en ese país.

principios activos

Véanse las secciones 1.5, 4.4 y 4.5 de las directrices.

**producción*

Todas las operaciones que integran la preparación de un producto farmacéutico, desde la recepción de los materiales, pasando por el procesado y el envasado, hasta llegar al producto acabado.

producto

Véase *producto farmacéutico*.

**producto acabado*

Producto que ha pasado por todas las etapas de producción, incluidos el envasado en su recipiente definitivo y la rotulación.

**producto a granel*

Producto que ha pasado por todas las etapas del procesado hasta el envasado final, pero sin incluir este último.

producto farmacéutico

Todo medicamento destinado al uso en seres humanos o a la administración a animales productores de alimentos, que se presenta en su

forma farmacéutica acabada o como un principio activo para usarse en dicha forma farmacéutica, que está sometido al control de la legislación farmacéutica tanto en el Estado exportador como en el Estado importador.

registro

Todo sistema estatutario de aprobación requerido en el ámbito nacional como condición previa para introducir un producto farmacéutico en el mercado.

responsabilidad de la OMS

Véase la sección 5.4 de las directrices.

resumen de las bases de la aprobación

Documento preparado por algunos organismos nacionales de reglamentación farmacéutica en el que se resumen las bases técnicas de la concesión de la licencia al producto (véanse la sección 4.7 de las directrices y la nota explicativa 9 del certificado del producto que figura en el apéndice 1).

resumen de las características del producto (RCP)

Información del producto aprobada por el organismo de reglamentación. El RCP sirve como base para preparar la información destinada al personal sanitario, y también la información para los consumidores que figura en las etiquetas y los prospectos de los productos medicinales, así como para el control de la publicidad (véase también *información sobre el producto*).

solicitante

Parte que solicita un certificado de producto. Normalmente es el titular de la licencia del producto. Como ciertos datos son confidenciales por razones comerciales, la autoridad competente del país exportador deberá siempre obtener el permiso para dar a conocer estos datos del titular de la licencia del producto o, si no hay una licencia del producto, del fabricante.

tasas por los certificados de producto

Véase la sección 3.11 de las directrices.

titular de la licencia

Persona o empresa que posee una autorización de comercialización para un producto farmacéutico.

titular de la licencia del producto

Véase *titular de la licencia*.

Referencia

1. *Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 32º informe*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1992:19-23 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 823).

Anexo 11

Pautas para la evaluación de medicamentos herbarios^{1,2}

Introducción

Para los fines de las presentes pautas, los medicamentos herbarios se definen del siguiente modo:

Productos medicinales acabados y etiquetados cuyos ingredientes activos están formados por partes aéreas o subterráneas de plantas u otros materiales vegetales o combinaciones de los mismos, en estado bruto o en forma de preparaciones vegetales. Por materiales vegetales se entienden jugos, resinas, aceites grasos, aceites esenciales y cualesquiera otras sustancias de esta naturaleza. Los medicamentos herbarios pueden contener excipientes además de los principios activos. No se consideran medicamentos herbarios los que contienen material vegetal combinado con sustancias activas químicamente definidas, incluidos constituyentes de plantas aislados y químicamente definidos.

Excepcionalmente, en algunos países los medicamentos herbarios pueden también contener, por tradición, ingredientes activos naturales orgánicos o inorgánicos que no son de origen vegetal.

En el último decenio se ha observado un aumento notable en el uso de medicamentos herbarios. De resultas de la promoción que la OMS ha hecho de la medicina tradicional, los países han venido solicitando la ayuda de la Organización para identificar medicamentos herbarios inocuos y eficaces que puedan usarse en los sistemas nacionales de asistencia sanitaria.

En 1991, el Director General de la OMS, en un informe que presentó a la 44ª Asamblea Mundial de la Salud, subrayó la gran importancia de las plantas medicinales para la salud de los individuos y las comunidades. Con anterioridad, en 1978, la 31ª Asamblea Mundial de la Salud había aprobado una resolución (WHA31.33) por la cual solicitaba al Director General que compilara y actualizara periódicamente una clasificación terapéutica de plantas medicinales, relacio-

¹ Adaptadas del documento de la OMS con signatura WHO/TRM/91.4. Estas pautas se concluyeron en una reunión de consulta de la OMS celebrada en Munich (Alemania) del 19 al 21 de junio de 1991. La solicitud de que la OMS preparase las pautas emanó de la quinta Conferencia Internacional de Organismos de Reglamentación Farmacéutica (CIORF), celebrada en París en 1989. Las pautas definitivas fueron presentadas ante la sexta CIORF, que tuvo lugar en Ottawa en 1991.

² Las pautas para la *fabricación* de medicamentos herbarios se proporcionan en el anexo 8.

nada con la clasificación terapéutica de todos los medicamentos; tiempo después, la Asamblea de la Salud, por medio de la resolución WHA40.33, aprobada en 1987, instó a los Estados Miembros a velar por el control de la calidad de los fármacos derivados de remedios vegetales tradicionales utilizando técnicas modernas y aplicando normas adecuadas y prácticas adecuadas de fabricación; y por último, mediante la resolución WHA42.43, de 1989, exhortó a los Estados Miembros a implantar medidas para la reglamentación y el control de los productos medicinales vegetales y para el establecimiento y el mantenimiento de normas adecuadas. Además, la Conferencia Internacional de Atención Primaria de Salud, celebrada en Alma-Ata (URSS), en 1978, recomendó entre otras cosas que en las políticas y las medidas de reglamentación farmacéutica nacionales se diera cabida a los remedios tradicionales de utilidad demostrada.

En los países desarrollados, el resurgimiento del interés por los medicamentos herbarios ha sido el resultado de la preferencia de muchos consumidores por productos de origen natural. Además, a menudo los medicamentos herbarios de fabricación aparecen al poco tiempo de la llegada de inmigrantes provenientes de países donde las medicinas tradicionales desempeñan una función importante.

En países desarrollados y en desarrollo, los consumidores y los proveedores de asistencia sanitaria necesitan recibir información actualizada y autorizada sobre las propiedades beneficiosas y los posibles efectos nocivos de todos los medicamentos herbarios.

En ocasión de la cuarta Conferencia Internacional de Organismos de Reglamentación Farmacéutica, celebrada en Tokio en 1986, se organizó un taller sobre la reglamentación de medicamentos herbarios objeto de comercio internacional. Otro taller sobre el mismo tema se llevó a cabo como parte de la quinta Conferencia Internacional de Organismos de Reglamentación Farmacéutica, celebrada en París en 1989. Ambos talleres concentraron su atención en la explotación comercial de medicamentos tradicionales en forma de productos etiquetados de venta libre. En la reunión de París se llegó a la conclusión de que la Organización Mundial de la Salud debería considerar la conveniencia de preparar pautas modelo que incluyeran elementos básicos de legislación para ayudar a los países que desearan implantar sistemas apropiados de legislación y registro de estos productos.

El objetivo de las presentes pautas es definir criterios básicos para la evaluación de la calidad, la inocuidad y la eficacia de los medicamentos herbarios y, en consecuencia, ayudar a los organismos nacionales de reglamentación farmacéutica, las organizaciones científicas y

los fabricantes a evaluar la documentación y los expedientes que se les presentan con respecto a dichos productos. De ordinario, en esta evaluación importa tener en cuenta la experiencia tradicional, es decir, el uso prolongado así como los antecedentes médicos, históricos y etnológicos de dichos productos. La definición del uso prolongado puede variar según el país, pero debe ser como mínimo de varios decenios. Por consiguiente, la evaluación deberá tener en cuenta la descripción en la bibliografía médica o farmacéutica o en fuentes análogas, o los conocimientos documentados acerca de la aplicación de un medicamento herbario sin una limitación claramente definida de tiempo. Se deberán tener en cuenta las autorizaciones de comercialización otorgadas a productos semejantes.

El empleo prolongado y al parecer sin contratiempos de una sustancia generalmente constituye un testimonio de su inocuidad. Con todo, en algunos casos la investigación de la toxicidad potencial de sustancias naturales usadas ampliamente como ingredientes de estas preparaciones ha revelado un potencial insospechado de toxicidad, carcinogenicidad y teratogenicidad sistemáticas. Estos hallazgos deben comunicarse de modo rápido y fiable a los servicios de reglamentación. Éstos deben además tener la autoridad necesaria para responder prontamente a esos avisos, ya sea retirando los productos que contienen las sustancias sospechosas o modificando la licencia correspondiente, o bien cambiando la clasificación de las sustancias para limitar su uso a la prescripción médica.

Evaluación de la calidad

Evaluación farmacéutica

Debe abarcar todos los aspectos importantes de la evaluación de la calidad de los medicamentos herbarios. Debería bastar con hacer referencia a una monografía de la farmacopea, en caso de que exista. De no ser así, deberá establecerse una monografía aplicando los criterios fijados por la farmacopea oficial.

Todos los procedimientos deberán ser acordes con las prácticas adecuadas de fabricación.

Material vegetal bruto

Para identificar correctamente la planta, se proporcionará la definición botánica completa, con inclusión del género, la especie y el nombre del autor que la ha descrito. Se definirá y describirá la parte de la planta a partir de la cual se prepara el medicamento (por ej., hoja, flor, raíz), junto con la indicación de si se usa material fresco, desecado o elaborado en forma tradicional. Se especificarán los cons-

tituyentes activos y característicos y, si es posible, se definirán los límites de contenido. Habrá que definir o limitar el contenido de sustancias extrañas, impurezas y microbios. Las muestras representativas de cada lote de material vegetal tratado serán autenticadas por un botánico cualificado y se guardarán durante al menos 10 años. Se asignará un número de lote que deberá figurar en la etiqueta del producto.

Preparaciones vegetales

Las preparaciones vegetales incluyen materiales vegetales triturados o pulverizados, extractos, tinturas, aceites grasos o esenciales, jugos obtenidos por expresión y preparaciones en cuya producción intervienen el fraccionamiento, la purificación o la concentración. Se describirá con detalle el proceso de fabricación. Si durante la fabricación se agregan otras sustancias para ajustar la preparación vegetal a un cierto grado de constituyentes activos o característicos o con cualquier otro propósito, las sustancias agregadas se mencionarán en la descripción del procedimiento. Se deberá agregar el método de identificación y, si es posible, de análisis de la preparación vegetal. Si no es posible identificar un principio activo, bastará con identificar una sustancia o mezcla de sustancias características (por ej., «mediante un perfil cromatográfico») para velar por la uniformidad de la calidad de la preparación.

Producto acabado

Se describirán en detalle el procedimiento de fabricación y la fórmula, incluida la cantidad de excipientes. Se definirán las especificaciones del producto acabado. Se definirá un método de identificación y, a ser posible, de cuantificación del material vegetal en el producto acabado. Si no se puede identificar un principio activo, bastará con identificar una sustancia o una mezcla de sustancias características (por ej., «mediante un perfil cromatográfico») para velar por la calidad uniforme del producto. El producto acabado deberá satisfacer los requisitos generales para las formas farmacéuticas correspondientes.

En el caso de los productos acabados de importación, se pedirá la confirmación del estado reglamentario en el país de origen. Deberá aplicarse el Sistema OMS de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional.

Estabilidad

La estabilidad física y química del producto en el envase en el que se va a comercializar deberá someterse a prueba en condi-

ciones de almacenamiento definidas, y se establecerá el periodo de conservación.

Evaluación de la inocuidad

Deberá abarcar todos los aspectos pertinentes de la evaluación de la inocuidad de un producto medicinal. Se aplicará el principio orientativo siguiente: si el producto se ha venido usando tradicionalmente sin que se haya demostrado ningún perjuicio, no se adoptarán medidas de reglamentación restrictivas concretas a menos que surjan nuevas pruebas que exijan revisar la evaluación de los riesgos frente a los beneficios.

Deberá proporcionarse una revisión de la bibliografía pertinente, con los artículos originales o las referencias correspondientes. Si se cuenta con los resultados de la monografía o examen oficiales, deben mencionarse. Con todo, aunque el uso prolongado de riesgo puede indicar que un medicamento es inocuo, no siempre resulta claro en qué grado se puede confiar exclusivamente en el uso prolongado como garantía de inocuidad, habida cuenta de la inquietud manifestada en años recientes con relación a los peligros a largo plazo de ciertos medicamentos herbarios.

Los efectos colaterales notificados habrán de documentarse siguiendo las prácticas normales de la farmacovigilancia.

Estudios toxicológicos

Los estudios toxicológicos, si los hay, deberán formar parte de la evaluación. Se aportarán referencias bibliográficas como se señaló anteriormente.

Documentación de la inocuidad basada en la experiencia

Como regla básica, cuando se evalúa la inocuidad hay que tener en cuenta la documentación de un largo periodo de uso. Esto significa que, cuando no se cuenta con estudios toxicológicos detallados, la evaluación del riesgo habrá de basarse en la experiencia documentada de uso prolongado sin indicios de problemas de inocuidad. No obstante, incluso en el caso de medicamentos que se han usado por un periodo prolongado, quizá se hayan producido riesgos toxicológicos crónicos que han pasado inadvertidos. Habrá que especificar el periodo de uso, los trastornos tratados, el número de usuarios y los países que tienen experiencia sobre el producto. Si se conoce un riesgo toxicológico, habrá que presentar los datos de toxicidad. Se documentará la evaluación del riesgo, ya sea éste independiente de la dosis o esté relacionado con ella. En este último caso, la especificación de la posología será parte importante de la evaluación del riesgo.

De ser posible, se explicarán los riesgos. Se documentarán las posibilidades de uso incorrecto, abuso o dependencia. Si no se puede documentar el uso tradicional prolongado o si hay dudas sobre la inocuidad del producto, se presentarán datos de toxicidad.

Evaluación de la eficacia

Deberá abarcar todos los aspectos importantes que corresponda. Se llevará a cabo una revisión de la bibliografía pertinente y se proporcionarán copias de los artículos originales o las referencias adecuadas a los mismos. Si hay estudios de investigación, se tendrán en cuenta.

Actividad

Se especificarán o describirán los efectos farmacológicos y clínicos de los principios activos y, si se conocen, los de sus constituyentes con actividad terapéutica.

Pruebas exigidas para respaldar las indicaciones

Deberán especificarse las indicaciones del medicamento. En el caso de los medicamentos tradicionales, los requisitos en cuanto a pruebas de la eficacia dependerán del tipo de indicación. En el caso del tratamiento de trastornos leves o con indicaciones no específicas, se puede justificar cierta relajación de los requisitos en cuanto a pruebas de la eficacia, teniendo en cuenta la magnitud del uso tradicional. Esas mismas consideraciones pueden aplicarse al uso profiláctico. Se tomarán en consideración las experiencias sobre casos individuales registradas en los informes de médicos, prácticos de medicina tradicional o pacientes tratados.

Cuando no se haya establecido el uso tradicional, se requerirán pruebas clínicas adecuadas.

Productos combinados

Puesto que muchos remedios herbarios consisten en una combinación de varios principios activos, y como la experiencia en el uso de remedios tradicionales a menudo se basa en asociaciones medicamentosas, la evaluación debe distinguir entre asociaciones medicamentosas antiguas y nuevas. La aplicación de los mismos requisitos para la evaluación de asociaciones antiguas y nuevas dará por resultado una evaluación inadecuada de ciertos medicamentos tradicionales.

En el caso de asociaciones usadas tradicionalmente, la documentación del uso tradicional (como los textos clásicos del Ayurveda, la medicina china tradicional, Unani, Siddha) y la experiencia pueden servir para comprobar la eficacia.

En el caso de una nueva asociación de sustancias ya conocidas, se exigirá una explicación detallada, que haga hincapié en los intervalos de dosis eficaces y la compatibilidad de los ingredientes, además de documentar el conocimiento tradicional de cada ingrediente por separado. Cada principio activo debe contribuir a la eficacia del medicamento.

Puede ser necesario efectuar estudios clínicos para justificar la eficacia de un nuevo ingrediente y su efecto positivo sobre la asociación en conjunto.

Uso previsto

Información sobre el producto para el consumidor

Las etiquetas y los prospectos del producto deberán ser comprensibles para el consumidor o paciente. El prospecto incluirá todos los datos necesarios sobre el uso adecuado del producto.

Generalmente bastará con los siguientes datos:

- nombre del producto
- lista cuantitativa de los ingredientes activos
- forma farmacéutica
- indicaciones
 - posología (en caso necesario, especificar la posología para niños y ancianos)
 - modo de administración
 - duración del tratamiento
 - efectos adversos principales, si los hay
 - información acerca de la sobredosificación
 - contraindicaciones, advertencias, precauciones y principales interacciones medicamentosas
 - uso durante el embarazo y la lactación
- fecha de caducidad
- número de lote
- titular de la autorización de comercialización.

Se recomienda identificar los principios activos por el nombre botánico en latín, además del nombre común en el idioma que prefiera el organismo nacional de reglamentación.

En ocasiones no se contará con toda la información que se requiere en condiciones ideales, de manera que los organismos de reglamentación farmacéutica habrán de determinar sus requisitos mínimos.

Promoción

Los anuncios publicitarios y otro material de promoción dirigido al personal de salud y al público en general deberán ser totalmente

compatibles con la información que se ha aprobado para el envase.

Utilización de las pautas

La finalidad de estas pautas para la evaluación de medicamentos herbarios es facilitar la labor de los organismos de reglamentación, las entidades científicas y la industria en cuanto al desarrollo, la evaluación y el registro de tales productos. La evaluación reflejará los conocimientos científicos que se han recopilado en ese campo. Dicha evaluación podría ser la base para la futura clasificación de los medicamentos herbarios en diferentes partes del mundo. Además de los productos de origen vegetal, podrían evaluarse de manera semejante otros tipos de medicamentos tradicionales.

Para reglamentar y fiscalizar con eficacia los medicamentos herbarios objeto de comercio internacional debe existir asimismo una estrecha vinculación entre las instituciones nacionales que son capaces de someter a examen regular todos los aspectos de su producción y uso, así como de llevar a cabo o patrocinar estudios para evaluar la eficacia, toxicidad, inocuidad, aceptabilidad, costo y valor relativo de estos productos por comparación con otros fármacos utilizados en la medicina moderna.

Anexo 12

Directrices sobre los procedimientos de importación de productos farmacéuticos

1. Notas de introducción

1.1 Por razones de salud pública, es imperativo que los productos farmacéuticos no sean tratados de la misma manera que las mercancías ordinarias. Su fabricación y posterior manipulación dentro de la cadena de distribución, tanto en el ámbito nacional como en el internacional, deben ajustarse a las normas prescritas y ser objeto de rigurosa fiscalización. Mediante estas precauciones se pretende velar por la calidad de los productos auténticos e impedir la infiltración de productos ilícitos en el sistema de abastecimiento.

1.2 Dentro del marco de su estrategia revisada en materia de medicamentos, aprobada en 1986 por la 39ª Asamblea Mundial de la Salud mediante la resolución WHA39.27, la OMS elaboró los «Principios orientadores para los pequeños servicios nacionales de reglamentación farmacéutica» (1, 2), los cuales establecían un criterio de reglamentación acorde con los recursos disponibles en un pequeño servicio nacional de reglamentación, que estaban destinados a velar no sólo por la calidad, sino también por la inocuidad y la eficacia de los productos farmacéuticos distribuidos bajo su égida.

1.3 En los principios mencionados se subraya la necesidad de usar eficazmente el Sistema OMS de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional. Éste constituye un acuerdo oficial entre los Estados Miembros participantes, los cuales se comprometen a facilitar información sobre cualquier producto que vaya a exportarse, especialmente su situación con respecto al registro en el país de origen y el cumplimiento o no por el fabricante de las prácticas adecuadas para la fabricación (PAF) de productos farmacéuticos emitidas por la OMS (3).

1.4 Para que el Sistema sea plenamente eficaz, tiene que complementarse con salvaguardias administrativas y de otro tipo enderezadas a lograr que las remesas de productos importados satisfagan todos los requisitos de la licencia de importación correspondiente y que sigan estando protegidos a lo largo de la cadena de distribución. Las instalaciones de almacenamiento y tránsito deberán estar protegidas

de intrusiones y de las condiciones climáticas adversas, y en cada etapa del transporte se efectuarán los controles pertinentes.

1.5 Los productos farmacéuticos que contienen sustancias controladas de conformidad con convenios internacionales están sometidos desde hace mucho tiempo a rigurosas fiscalizaciones en las fronteras. Algunas de estas fiscalizaciones, en particular las que tienen la finalidad de evitar la desviación y el intercambio ilícito de productos durante el tránsito, son pertinentes a todos los productos farmacéuticos y, en consecuencia, forman parte de las presentes directrices. En el apéndice se dan detalles completos sobre las fiscalizaciones de importación especiales exigidas para los estupefacientes y las sustancias psicotrópicas.

2. Objetivos y campo de aplicación

2.1 Las siguientes directrices, derivadas de las consideraciones recién expuestas, se han preparado en consulta con organismos nacionales de reglamentación farmacéutica, la industria farmacéutica, la Organización Mundial de Aduanas y el Programa de las Naciones Unidas para la Fiscalización Internacional de Drogas.

2.2 Las directrices van dirigidas a todas las partes que intervienen en la importación de productos farmacéuticos, como son los servicios nacionales de reglamentación farmacéutica, los ministerios de comercio competentes, las autoridades aduaneras, las autoridades portuarias y los agentes importadores.

2.3 Las directrices tienen como finalidad promover la eficiencia en la aplicación de los reglamentos pertinentes, simplificar la verificación y la manipulación de las remesas de productos farmacéuticos en tránsito internacional y, entre otras cosas, constituir la base para la colaboración entre las diversas partes interesadas.

2.4 Las directrices son aplicables a todo producto farmacéutico destinado al uso dentro del país importador, y pueden ser adaptadas a las condiciones y los requisitos legales que prevalezcan en éste.

3. Responsabilidades legales

3.1 La importación de productos farmacéuticos se efectuará en conformidad con los reglamentos promulgados en el marco de la legislación nacional sobre medicamentos u otras leyes pertinentes aplicadas por el organismo nacional de reglamentación farmacéutica. Las directrices nacionales que contienen recomendaciones para la aplicación de estos reglamentos deberán ser elaboradas por el organismo nacional de reglamentación farmacéutica en colaboración

con las autoridades aduaneras y otros servicios y organizaciones interesados.

3.2 Todas las transacciones relacionadas con la importación de remesas de productos farmacéuticos se llevarán a cabo por conducto del servicio gubernamental encargado de la adquisición de medicamentos o por agentes mayoristas independientes designados y autorizados específicamente para ese propósito por el organismo nacional de reglamentación farmacéutica.

3.3 La importación de todas las remesas de productos farmacéuticos se hará exclusivamente a través de las aduanas designadas específicamente para este propósito.

3.4 Todas las formalidades necesarias para la importación deberán ser coordinadas por el servicio de aduanas, que tendrá autoridad para solicitar los servicios de un inspector farmacéutico oficial siempre que sea necesario. Cuando el volumen de trabajo lo justifique, un inspector farmacéutico podrá ser asignado a tiempo completo a uno o varios de los puntos de entrada designados.

3.5 Las autoridades aduaneras deberán tener poderes discrecionales para solicitar el asesoramiento técnico y las opiniones de otras personas debidamente calificadas, si las circunstancias particulares así lo exigen.

4. Bases legales de la fiscalización

4.1 Teniendo en cuenta las exenciones previstas más adelante en el párrafo 4.4, sólo podrán ser autorizados por las aduanas los productos farmacéuticos acompañados de la documentación adecuada que indique que están debidamente autorizados para la comercialización dentro del país importador.

4.2 El organismo nacional de reglamentación farmacéutica deberá compilar listas completas y frecuentemente actualizadas de productos con licencia y agentes importadores autorizados, y expedir notificaciones de cualquier licencia de producto retirada por motivos de seguridad; estas últimas se comunicarán rápidamente y se presentarán de manera que atraigan la atención. Todas las listas y notificaciones de retiro de una licencia de producto deberán estar al alcance, de preferencia por medio de una base de datos informatizada, de los puestos aduaneros designados, los agentes importadores autorizados y todos los mayoristas farmacéuticos.

4.3 Deberán establecerse canales de comunicación eficientes y confidenciales para que todas las entidades oficiales interesadas intercambien información sobre productos falsificados y otras actividades ilícitas.

4.4 En los países donde no se haya establecido un sistema oficial de concesión de licencias a los productos farmacéuticos, la forma más eficaz de fiscalizar su importación consiste en que el organismo nacional de reglamentación farmacéutica expida permisos para que lo representen la entidad o los agentes importadores autorizados. En estas condiciones, se pueden tomar otras medidas, tales como:

- la provisión por el organismo nacional de reglamentación farmacéutica a las autoridades aduaneras, y a las entidades o agentes importadores, de listas oficiales de productos farmacéuticos cuya importación está permitida o prohibida;
- la provisión por el agente importador de información certificada para establecer que el producto está autorizado mediante licencia para su venta en el país exportador.

4.5 El organismo nacional de reglamentación farmacéutica se reservará el derecho de renunciar a los poderes discrecionales de comprobación de la licencia de un producto cuando se trate de remesas de productos farmacéuticos importados en respuesta a situaciones de emergencia y, excepcionalmente, en respuesta a las solicitudes de los clínicos para obtener la importación de cantidades limitadas de un producto sin licencia que se necesita para el tratamiento de determinados pacientes que se identifican por su nombre.

5. Documentación requerida

5.1 Como requisito para obtener la autorización aduanera, la entidad o el agente importador tendrá que proporcionar a las autoridades aduaneras la siguiente documentación con respecto a cada remesa:

- copias certificadas de los documentos expedidos por el organismo nacional de reglamentación farmacéutica del país importador, en los que se compruebe:
 - a) que el importador ha sido debidamente autorizado mediante licencia a tomar a su cargo la transacción; y
 - b) que el producto ha sido debidamente autorizado mediante licencia para ser comercializado en el país importador;
- un certificado de lote expedido por el fabricante, acorde con los requisitos del Sistema OMS de certificación, en el que se consignen los resultados de la verificación analítica final del lote o los lotes que constituyen la remesa;
- la factura respectiva y, si corresponde, la autorización para la liberación de divisas otorgada por la autoridad nacional competente en el país importador;

— cualquier otra documentación que la legislación nacional exija para obtener la autorización de la aduana.

6. Ejecución de la fiscalización

6.1 Las autoridades aduaneras deberán efectuar de manera sistemática la inspección visual y el examen físico de las remesas, a ser posible con la colaboración de un inspector del organismo nacional de reglamentación farmacéutica. El tamaño de la remesa deberá cotejarse con las facturas, y se prestará especial atención a la naturaleza y el estado en que se encuentren los envases y las etiquetas.

6.2 De acuerdo con el inspector del organismo nacional de reglamentación farmacéutica se adoptarán disposiciones para efectuar el muestreo sistemático y el análisis subsiguiente de remesas excepcionalmente grandes o valiosas o de cualquier otra remesa que al parecer se haya deteriorado, esté dañada o cuya autenticidad sea dudosa.

6.3 Cuando se tomen muestras para análisis en un laboratorio gubernamental de control de la calidad de los medicamentos o en otro laboratorio acreditado, la remesa se someterá a cuarentena. Durante este procedimiento, y mientras la remesa esté retenida en la aduana, se tendrá especial cuidado en asegurarse de que los envases no entren en contacto con posibles contaminantes.

6.4 Las remesas de productos presuntamente falsificados se someterán a cuarentena mientras se efectúa el análisis de las muestras y la investigación judicial. A menudo se ahorra tiempo si en el punto de entrada se dispone de los materiales y reactivos necesarios para efectuar pruebas analíticas sencillas.

6.5 Cuando se tome la medida mencionada en el párrafo precedente, se avisará de inmediato a los representantes del fabricante del producto auténtico, al propietario de la marca registrada y al consignatario.

6.6 Los reglamentos nacionales deberán definir las responsabilidades de las partes interesadas y los procedimientos precisos que habrán de seguirse. En particular, las disposiciones determinarán el servicio que se encargará de coordinar la investigación y de entablar las demandas judiciales del caso.

6.7 Los productos falsificados u otros que se hayan importado contraviniendo la ley serán confiscados y destruidos, o tratados de acuerdo con las disposiciones legales en vigor.

6.8 Las autoridades competentes deberán beneficiarse de una inmunidad que las proteja de toda acción legal o demanda ulterior.

6.9 Se insta a los organismos nacionales de reglamentación farmacéutica a que notifiquen a otras autoridades nacionales los casos confirmados de productos farmacéuticos falsificados importados, por conducto de la División de Gestión y Políticas Farmacéuticas de la OMS.

7. Procedimientos aplicables a las materias primas farmacéuticas

7.1 De acuerdo con las prácticas adecuadas de fabricación, la responsabilidad del control analítico de las materias primas compete oficialmente al fabricante del producto farmacéutico acabado. En consecuencia, pocos países han introducido requisitos formales para la concesión de licencias a las sustancias farmacéuticas activas.

7.2 Excepcionalmente, sin embargo, algunas autoridades nacionales actualmente ejercen la fiscalización documental y, en algunos casos el control analítico de las materias primas como requisito previo para autorizar el paso por la aduana.

7.3 Cada remesa de una materia prima farmacéutica importada deberá acompañarse de una garantía (o certificado de lote) preparada por el fabricante siguiendo las recomendaciones del Sistema OMS de certificación.

8. Instalaciones de almacenamiento

8.1 Muchos productos farmacéuticos tienden a degradarse durante el almacenamiento y algunos necesitan almacenarse refrigerados. Todos los puestos aduaneros habilitados para recibir remesas de productos farmacéuticos deben por lo tanto contar con instalaciones de almacenamiento seguras, especialmente compartimentos refrigerados. Si en dicho lugar no está empleado un inspector farmacéutico, las instalaciones deberán ser inspeccionadas periódicamente por el organismo nacional de reglamentación farmacéutica para velar por el mantenimiento de todo el equipo en buen estado de funcionamiento.

8.2 La entidad o el agente importador deben poder advertir por anticipado a las autoridades aduaneras de la llegada de remesas, a fin de que éstas puedan transferirse del transportista internacional a la instalación de almacenamiento designada con el mínimo de retraso y, si corresponde, sin interrumpir la cadena de frío.

8.3 Se debe conceder una elevada prioridad al paso por las aduanas de las remesas de productos farmacéuticos y materias primas farmacéuticas.

8.4 Cuando distintas remesas de productos farmacéuticos esperan la salida de la aduana, el inspector farmacéutico deberá indicar a las autoridades aduaneras el orden de prioridad que corresponda.

9. Requisitos de capacitación

9.1 El rendimiento en la aplicación de las directrices deberá examinarse de modo continuado y, si es necesario, se mejorará teniendo en cuenta los resultados de la vigilancia y la evaluación sobre el terreno. El organismo nacional de reglamentación farmacéutica deberá organizar en colaboración con las autoridades aduaneras, a medida que lo exijan las circunstancias, talleres destinados a facilitar la aplicación eficiente de las directrices y a fortalecer la colaboración entre las diversas partes responsables.

Referencias

1. *Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 31º informe*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1990:64-80. (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 790).
2. *Uso de medicamentos esenciales. Lista modelo de medicamentos esenciales (séptima lista). Quinto informe del Comité de Expertos de la OMS*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1992:62-74 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 825).
3. *Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos*. En: *Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 32º informe*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1992:15-83 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 823).

Glosario

Las definiciones aquí dadas se aplican a los términos usados en las presentes directrices. Éstos pueden tener significados distintos en otros contextos.

autorización

Véase la nota al final del glosario.

importación

Acto de traer o hacer que se traigan cualesquiera mercancías a un territorio aduanero (territorio nacional, excluida cualquier zona franca).

importador

Persona, empresa o entidad jurídica semejante que importa o hace importar un producto farmacéutico. Un importador «con licencia» o «registrado» cuenta con una licencia o categoría oficial para tal propósito. Además de una licencia general o permiso de importador, algunos países exigen otra licencia expedida por el organismo nacional de reglamentación farmacéutica cuando se trata de la importación de productos farmacéuticos.

licencia

Véase la nota al final del glosario.

materia prima

Toda sustancia de calidad definida que se usa en la fabricación de un producto farmacéutico, sin contar los materiales de envasado.

organismo importador

Organismo nacional encargado de autorizar las importaciones (por ej., el ministerio o el departamento de comercio o de importación y exportación).

organismo de reglamentación farmacéutica

Organismo nacional que tiene a su cargo el registro y otras actividades de reglamentación relativas a los productos farmacéuticos.

producto falsificado

Producto farmacéutico que de manera deliberada y fraudulenta se etiqueta indebidamente con respecto a la identidad o la procedencia. Tanto los productos de marca registrada como los genéricos pueden ser falsificados, y los productos falsificados pueden incluir productos con los ingredientes correctos, con los ingredientes erróneos, sin principios activos, con una cantidad insuficiente de productos activos o con un envase falsificado.

producto farmacéutico

Todo medicamento destinado a uso humano o veterinario, presentado en su forma farmacéutica acabada, que está sujeto a fiscalización de acuerdo con la legislación farmacéutica tanto en el Estado exportador como en el Estado importador.

registro

Véase la nota al final del glosario.

Nota

Debido a la falta de uniformidad de los requisitos legales y las prácticas administrativas en los distintos países, en las presentes directrices los términos «registrado», «con licencia» y «autorizado» se han utilizado como si fuesen sinónimos. Cuando estas directrices se utilicen como base para elaborar las directrices nacionales, debería usarse una terminología más precisa aplicable al país en cuestión. En algunos países, por ejemplo, la expresión «certificado de registro farmacéutico» ha sido sustituido por términos tales como «autorización para la comercialización».

Apéndice

Fiscalización especial de la importación de estupefacientes y sustancias psicotrópicas¹

De conformidad con los requisitos de los tratados sobre fiscalización internacional de drogas (es decir, la Convención Única sobre Estupefacientes, 1961, y esa misma Convención modificada por el Protocolo de 1972, y la Convención sobre Sustancias Sicotrópicas, 1971, a las que nos referiremos en adelante como la Convención de 1961 y la Convención de 1971), cada Estado debe adoptar leyes y reglamentos administrativos nacionales, y establecer estructuras administrativas para velar por la plena aplicación de las disposiciones de estos tratados en su territorio y la cooperación con otros estados.

La mayor parte de los requisitos que se especifican en las presentes directrices sobre procedimientos de importación de productos farmacéuticos se aplican también a la fiscalización fronteriza de estupefacientes y sustancias psicotrópicas. Además, se puede encontrar información detallada sobre la fiscalización del comercio internacional de estupefacientes en el artículo 31 de la Convención de 1961 y sobre sustancias psicotrópicas en el artículo 12 de la Convención de 1971. Las pautas que se dan en el presente apéndice tienen por finalidad facilitar la fiscalización en los puntos de entrada, y pueden ampliarse teniendo en cuenta las leyes y los reglamentos administrativos vigentes en cada país.

Las autoridades aduaneras y, si corresponde, cualquier otro organismo encargado de hacer cumplir las leyes al que se le haya asignado el control de las fronteras deberán cooperar estrechamente con las autoridades competentes para la fiscalización de los estupefacientes y las sustancias psicotrópicas designadas por el gobierno (que en lo sucesivo llamaremos autoridades competentes). Cabe señalar que en algunos países las autoridades competentes son distintas del organismo nacional de reglamentación farmacéutica, pero que en otros pueden constituir la misma entidad.

Las autoridades aduaneras, o cualquier otra autoridad competente encargada de aplicar la ley, deberán estar bien capacitados y dotados de equipo (por ej., estuches para la identificación de drogas), de manera que puedan diferenciar las remesas de estupefacientes y sus-

¹ Por «estupefaciente» se entiende cualquiera de las sustancias incluidas en las listas I y II de la Convención Única sobre Estupefacientes, 1961, modificada por el Protocolo de 1972, sean naturales o sintéticas; «sustancia sicotrópica o psicotrópica» significa cualquier sustancia, natural o sintética, incluida en la lista I, II, III o IV de la Convención sobre Sustancias Sicotrópicas, 1971.

tancias psicotrópicas de otros productos farmacéuticos. Se les deben proporcionar listas de estupefacientes y sustancias psicotrópicas sometidos a la fiscalización internacional, por ejemplo, la «Lista amarilla» y la «Lista verde» publicadas por la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes, que incluyen, entre otras cosas, los nombres comerciales de productos farmacéuticos que contienen estupefacientes y sustancias psicotrópicas. También pueden consultar el *Multilingual dictionary of narcotic drugs and psychotropic substances under international control* (ST/NAR/1/REV.1), publicado por las Naciones Unidas (número de venta E/F/S.93.XI.2). Además, se les deben facilitar listas de estupefacientes y sustancias psicotrópicas de importación prohibida en el país.

En las verificaciones efectuadas durante la inspección en las fronteras de estupefacientes y sustancias psicotrópicas incluidas en las listas I y II de la Convención de 1971 se debe procurar que cada remesa haya sido debidamente autorizada por las autoridades competentes del país importador. Las autoridades competentes expresan su anuencia a cada importación expidiendo un certificado de importación (para los estupefacientes) o una autorización de importación (para las sustancias psicotrópicas). Al presentar el original de este documento a las autoridades competentes del país exportador, éstas pueden expedir una autorización de exportación que permita que la remesa de estupefacientes o sustancias psicotrópicas salga del país exportador. En los puertos libres y las zonas francas los gobiernos deben ejercer la misma supervisión y fiscalización que en otras partes de su territorio, teniendo presente que en estos casos a veces puede ser necesario aplicar medidas más drásticas.

Las autoridades competentes del país importador tal vez quieran avisar con anticipación a las aduanas, o a cualquier otra autoridad competente encargada de aplicar la ley, de la próxima llegada de remesas autorizadas de estupefacientes y sustancias psicotrópicas.

Además de los documentos mencionados en la sección 5 de las directrices, las autoridades aduaneras deben exigir que el importador o su agente les presente una copia de la correspondiente autorización (certificado) de importación expedida por las autoridades competentes del país importador. Este documento se comparará con la autorización de exportación emitida por las autoridades competentes del país exportador, de la que obligatoriamente debe acompañar una copia a cada remesa. Es preciso comprobar cuidadosamente la autenticidad de estos documentos. En caso de duda, se deberá consultar inmediatamente con las autoridades competentes.

Las autorizaciones (certificados) de importación y exportación deberán contener la siguiente información:

- el nombre del estupefaciente o sustancia psicotrópica (si existen, las denominaciones comunes internacionales);
- la cantidad que se va a importar o exportar, expresada como contenido de base anhidra;
- la forma farmacéutica y el nombre de la preparación, si viene en esta forma;
- el nombre y la dirección del importador y el exportador;
- el periodo de validez de la autorización.

Además, la autorización de exportación deberá contener el número y la fecha de la autorización/certificado correspondiente de importación y el nombre de la autoridad competente del país importador que la expidió.

Las autoridades competentes del país importador tal vez prefieran especificar en la autorización/certificado de importación el punto de entrada por el que deberá hacerse la importación.

Durante la inspección visual y el examen físico de la remesa importada, se comprobará cuidadosamente la cantidad de estupefacientes o sustancias psicotrópicas que contenga. Si la cantidad sobrepasa la cifra autorizada, la aduana detendrá la remesa y el asunto se pondrá en conocimiento de las autoridades competentes para la fiscalización de estupefacientes y sustancias psicotrópicas en el país importador. Si la cantidad importada es igual o inferior a la cifra autorizada, la cantidad se anotará en la copia de la autorización de exportación que acompaña a la remesa y se comunicará a las autoridades competentes del país importador.

Todas las remesas que contengan sustancias psicotrópicas incluidas en la lista III de la Convención de 1971 tendrán que acompañarse de una declaración de exportación por separado. En este documento deberán indicarse el nombre y la dirección del exportador y del importador, el nombre de la sustancia, la cantidad y la forma farmacéutica en la cual se exporta, incluido, si corresponde, el nombre de la preparación y la fecha de despacho.

De conformidad con las recomendaciones contenidas en resoluciones del Consejo Económico y Social de las Naciones Unidas, actualmente muchos gobiernos exigen autorizaciones de importación no sólo para las sustancias psicotrópicas de las listas I y II, sino también para las incluidas en las listas III y IV de la Convención de 1971. Este refuerzo de los requisitos de fiscalización ha resultado muy útil para evitar los intentos de desviar hacia el tráfico ilícito sustancias psicotrópicas, tales como estimulantes, sedantes-hipnóticos y tranquilizantes.



WHO LIBRARY



00063090