

Dr. Marcelo J. Vernengo <sup>2</sup>

*El autor comenta en detalle algunos de los problemas más recientes del control de los medicamentos y señala la tendencia gradual hacia la internacionalización de conceptos y normas. Se hace hincapié en las responsabilidades de las instituciones oficiales de control y de la industria farmacéutica a fin de asegurar la efectividad, seguridad y estabilidad de los productos distribuidos.*

## Consideraciones generales

El incesante impulso de las investigaciones destinadas a la búsqueda de nuevos medicamentos o al perfeccionamiento de los existentes ha producido la aparición de fármacos que se utilizan masivamente en la terapéutica moderna, fenómeno que caracteriza a nuestro siglo. Por tratarse de un problema de enorme trascendencia social, ha preocupado a los organismos de salud públicos, y como consecuencia lógica se ha empezado a organizar en la mayoría de los países una fiscalización sistemática que debe basarse en las nuevas características y propiedades que se asignan al medicamento moderno. Resultado de una producción industrial en serie de características complejas y especiales, el medicamento moderno debe satisfacer nuevos requisitos referentes a su eficacia específica, inocuidad comprobada y calidad farmacéutica.

En el Informe Final de la Reunión Especial de Ministros de Salud (Buenos Aires, Argentina, 14-18 de octubre de 1968),<sup>3</sup> se indicó que: "Para que sea eficaz el control de la calidad de medicamentos, se necesita que cada país tenga una ley moderna de medicamentos, que exista un organismo gu-

bernamental bien coordinado y con inspectores, expertos en análisis y funcionarios administrativos bien adiestrados, además de fondos suficientes para que dicho organismo pueda llevar a cabo actividades de alto nivel en materia de control de medicamentos".

Esta presentación tratará brevemente de algunos problemas técnicos del contralor de la calidad de los medicamentos.

En los últimos años se ha desarrollado en el control de los fármacos una tendencia dirigida a una mayor precisión en las determinaciones que permiten constatar la eficacia del medicamento de acuerdo con el propósito para el cual fue diseñado. El desarrollo de la ciencia que ha dado en denominarse biofarmacia ha producido un debate renovado sobre lo que debe considerarse control de la calidad, por lo que en esta presentación se adoptará el criterio más amplio con respecto a los requisitos que deben cumplir los medicamentos que llegan al mercado.

El medicamento moderno, biológicamente activo y terapéuticamente eficaz, ha incrementado, paradójicamente, los problemas de su uso y por eso el estudio y la evaluación de su eficacia e inocuidad deben realizarse paralelamente. Por esta razón, en la problemática moderna del contralor de calidad deben considerarse, entre otros, los conceptos modernos de potencia y uniformidad de dosis, especificidad y eficacia, inocuidad,

<sup>1</sup> Trabajo presentado en el Seminario sobre el Control de Drogas en las Américas (Maracay, Venezuela, 15-20 de noviembre de 1970), e incluido en la Publicación Científica de la OPS 225, págs. 24-33.

<sup>2</sup> Director, Instituto Nacional de Farmacología y Bromatología, Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup> Documento Oficial de la OPS 89 (1969), 54.

estabilidad, identidad y pureza, etc. Como consecuencia de esto ha aumentado de manera considerable la responsabilidad del productor, quien es responsable ante la ley del cumplimiento de las condiciones de autorización y el registro del medicamento; asimismo han crecido, en grado sumo, las obligaciones de las autoridades de salud y de los organismos encargados de realizar el control oficial de su calidad.

“El medicamento moderno se ha convertido hasta tal punto en un objeto cosmopolita que en la legislación sobre medicamentos queda poco lugar para variantes típicas con tonalidades nacionales” (1). Por lo tanto, en el campo de las nuevas tendencias se percibe un desarrollo progresivo hacia la internacionalización de conceptos y normas, como los que se incluyen en las numerosas recomendaciones e informes técnicos de la Organización Mundial de la Salud. En la actualidad, se puede observar como, una vez que se inician o intensifican las actividades de control, se presentan inevitablemente en todas partes los mismos problemas técnicos de carácter general.

En la mayoría de los países, para registrar y autorizar un medicamento es necesario que antes sea evaluado apropiadamente. Debe comprobarse y demostrarse su valor y eficacia específica para un propósito determinado, considerado en forma relativa en lo que concierne a sus características tóxicas. Además, el productor debe satisfacer ciertos requisitos en lo que se refiere a la disponibilidad de un establecimiento para fabricar los medicamentos que permita utilizar los procedimientos adecuados de elaboración y control.

Por consiguiente, el organismo de salud debe evaluar la presentación del nuevo medicamento, el cual debe responder al conocimiento de las propiedades físicas y químicas del principio activo y de los demás componentes que integran la formulación. El comportamiento biológico y terapéutico

del preparado farmacéutico está estrechamente vinculado al desarrollo de su formulación que, a su vez, determina los métodos de su control. No puede ignorarse que el diseño de un nuevo medicamento debe realizarse como una tarea en colaboración y científica del más alto nivel. Es preciso que la descripción de las propiedades de los componentes esté al alcance del organismo de control, que asimismo debe conocer el método completo de contralor y valoración propuesto y oportunamente utilizado por el productor a fin de comprobar que se han seguido las especificaciones y patrones declarados.

Los distintos tipos de control que se realizan sobre la materia prima destinada a la producción de medicamentos y sobre el medicamento terminado no permiten que se conozca totalmente su calidad. Muchas veces se ha dicho que esta debe incorporarse como parte del proceso de producción. Por consiguiente, el organismo de control oficial debe realizar inspecciones y visitas técnicas para comprobar si los procedimientos de fabricación se ajustan a las exigencias legales y a normas técnicas apropiadas como, por ejemplo, las recomendadas por la OMS.<sup>4</sup>

#### **Problemas técnicos especiales**

En cuanto al método de valoración del contenido o título de un principio activo, que es susceptible de un control directo o indirecto por parte de la autoridad de salud, en las distintas farmacopeas oficiales se incluyen normas sobre los límites de ese contenido y en ellas se basan las decisiones del organismo de control cada vez que se realiza una comprobación de la calidad de los productos que salen al mercado.

En primer lugar, en la evaluación del método presentado para el registro del medicamento debe tenerse en cuenta que los estudios de eficacia e inocuidad de una pre-

<sup>4</sup> Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. *Ser Inf Técn* 418 (1969).

paración farmacéutica y, por consiguiente, de su utilidad terapéutica, se realizan basándose en el contenido o título del principio activo, y que el médico se funda en esto para su utilización. En consecuencia, la aceptación o no de ciertos límites, o la fijación de normas sobre contenidos mínimos o máximos, debe hacerse no sólo a base de razones de orden analítico o tecnológico, sino teniendo en cuenta la relación que guarda una dosis ineficaz y la que es terapéuticamente útil y de esta con una dosis francamente tóxica. Por esa razón no se puede exigir lo mismo cuando el medicamento es relativamente inocuo como el ácido ascórbico o la aspirina, que si fuera para L-DOPA o el clorhidrato de ketamina, medicamentos de reciente introducción para los cuales los márgenes de seguridad son menores, de modo que su acción terapéutica puede quedar comprometida debido a la aparición de fenómenos adversos y tóxicos e incluso mortales.

En estos casos, las propiedades farmacológicas y toxicológicas de las drogas imponen una precisión en la valoración y en la dosis y, por tanto, en los límites aceptables del principio activo. En numerosas ocasiones se debe alcanzar un compromiso entre las exigencias posológicas y las propias del método de valoración como en el caso de las valoraciones biológicas. Estas consideraciones obligan a la autoridad de control a estudiar una diversidad de problemas que incluyen la revisión de normas incluidas aun en textos de farmacopeas.

En segundo término, es necesario conocer el tipo y nivel probable de impurezas resultantes del método de obtención y síntesis de los distintos componentes de la formulación y de las sustancias utilizadas o que puedan formarse durante el proceso de fabricación farmacéutica, con objeto de decidir sobre la validez o utilidad de los métodos de control y valoración, como cuando se presenta cloroacetanilida que es

más tóxica, en formulaciones de fenacetina. Otro ejemplo reciente también ilustra este punto. El inesperado hallazgo de efedrina como adulterante de jarabes de ipecacuana provocó, por una parte, el desarrollo de un nuevo método de análisis de los alcaloides activos y, por otra, permitió plantear la necesidad de revisar los patrones y especificaciones de los compendios poniendo en tela de juicio su validez y especificidad en virtud de que no todos los casos se ajustan a los avances científicos más recientes (2). Sin embargo, es preciso reconocer que no siempre es posible desarrollar con anticipación ensayos de detección de todas las impurezas que pueden incorporarse por accidente o como adulterantes intencionales. No obstante, la información que proporciona el productor sobre las probables impurezas en el momento de solicitar el registro del medicamento puede ser importante para resolver numerosos problemas analíticos. Casos como el mencionado deben estimular en los laboratorios de organismos de control el desarrollo de técnicas y métodos que, teniendo en cuenta la existencia de instrumentos de análisis nuevos de alta precisión técnica, puedan mejorar notablemente los métodos oficiales incorporados a los compendios o los que se utilizan en las tareas diarias de control de la industria y de los laboratorios oficiales.

Mediante un sistema apropiado de financiamiento, el laboratorio de control podrá obtener un equipo eficaz acorde con los antedichos avances en las técnicas del análisis farmacéutico. El perfeccionamiento de los métodos de síntesis de medicamentos y de los de detección y valoración analítica justifican que no se tenga en cuenta el costo de los instrumentos, pero es indudable que deberá desarrollarse, siempre que sea posible, una metodología simple que permita el continuo mejoramiento de las especificaciones, de los criterios de pureza y de los métodos de valoración.

En los últimos años ha surgido un problema en el control de calidad de los medicamentos y es el de la uniformidad en la dosis por unidad farmacéutica. La variabilidad del título adquiere una importancia particular, porque la prescripción del médico se basa en el concepto de que cada unidad farmacéutica (comprimido, cápsula, supositorio o ampolla, etc.) posee una cantidad determinada y fija de principio activo. Debe recordarse que el medicamento moderno es eficaz, a menudo demasiado eficaz, en las dosis que se prescriben con frecuencia.

El estudio de la variabilidad o de la uniformidad de contenido fue realizado hace poco. La mejora creciente y la precisión cada vez mayor de los métodos analíticos modernos, permite, en principio, determinar el contenido en cada una de las unidades del producto farmacéutico. La literatura publicada sobre este asunto se refiere casi con exclusividad a los productos administrados por vía oral en su forma sólida. El problema se encuentra en progreso y fermento. Por tanto, en la actualidad no es posible llegar a conclusiones generales definitivas, y sobre todo considerando que el control de la uniformidad plantea problemas tecnológicos de cierta envergadura. No se refiere de manera exclusiva a la uniformidad del contenido dentro de un lote determinado de fabricación, sino también a la uniformidad del contenido de principio activo para un mismo medicamento en distintos lotes de fabricación. Este es un problema no sólo de orden tecnológico y reglamentario para el organismo de control, sino que además tiene repercusiones de orden terapéutico puesto que introduce una variable más que debe considerarse específicamente en el tratamiento crónico y continuo de algunas enfermedades como la diabetes.

Sin embargo, algunos especialistas en el control de la calidad han considerado que el interés de este tema es puramente especu-

lativo, ya que la variabilidad es mayor en el comportamiento terapéutico de un fármaco para una serie de pacientes determinados, y depende de numerosos factores todavía incontrolables como son los puramente genéticos. He aquí otro aspecto nuevo del control de los medicamentos que obliga a una mayor vinculación entre el técnico del laboratorio de control farmacéutico, el farmacólogo y el investigador clínico.

Uno de los aspectos más importantes y al que debe prestarse atención especial es comprobar que el producto farmacéutico posea y mantenga sus características de calidad farmacéutica, eficacia terapéutica e inocuidad durante un tiempo prudencial determinado o establecido de manera cierta por métodos experimentales.

Una droga tan conocida y estudiada como la aspirina se descompone fácilmente por hidrólisis, planteando serios problemas de formulación. Es frecuente encontrar que se proponen formulaciones que, por las características químicas y físicas de sus componentes, no pueden asegurar su estabilidad en razón de incompatibilidad de orden farmacéutico o químico. Aunque desde hace tiempo se sabe que el ácido ascórbico, la vitamina B<sub>12</sub> y el ión ferroso son mutuamente incompatibles, todavía se pueden encontrar en el mercado medicamentos que poseen esa combinación.

La estabilidad de un medicamento debe ser tal que en el momento de su distribución y uso, posea todas las características y cualidades establecidas y comprobadas en el momento de su producción y elaboración. Esta estabilidad debe demostrarse en forma experimental, ya sea por métodos acelerados o por experiencias realizadas en condiciones experimentales semejantes a la de comercialización y distribución de los medicamentos. Además, los datos de estabilidad deben referirse a todas las características y especificaciones de calidad del producto. Por ejemplo, un comprimido que dé un

tiempo de desintegración mayor después de transcurridos unos meses no puede considerarse como aceptable aunque su comportamiento sea adecuado en otros ensayos físicos y en las determinaciones del contenido del principio activo. Es también conveniente examinar e investigar los probables productos de degradación, como en el caso de la amitriptilina, un antidepresivo con ciertos efectos laterales, que se descompone por oxidación al aire y produce una cetona que puede interferir en el método analítico (3). En casi todas las valoraciones comunes de nicotinamida el ácido nicotínico se comporta de manera muy semejante a su amida y, en consecuencia, son ineficaces para detectar una probable hidrólisis (4).

Se presentan casos en que son probables dos caminos distintos de descomposición como ocurre en el caso del ácido ascórbico y de algunos corticoesteroides (5). En ciertas condiciones, las soluciones de isoproterenol sufren un proceso degradativo disminuyendo por tanto su eficacia terapéutica (6).

Asimismo, se han atribuido disfunciones renales a los productos de degradación y transformación de la tetraciclina, que se forman especialmente en condiciones de depósito inadecuadas, aunque también se forman bajo ciertas condiciones de formulación (7). Un medicamento tan conocido como el PAS (ácido para-aminosalicílico) produce por descomposición en solución m-aminofenol que es más tóxico (5).

La evaluación de la eficacia terapéutica de una formulación farmacéutica nueva presentada para su estudio y autorización y registro por el organismo de salud competente plantea problemas de difícil solución. Este tema ha sido muy discutido en numerosas reuniones de distinto nivel, en diferentes informes de la OMS, y en conferencias de sociedades internacionales, como la celebrada por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias

Médicas (Ginebra, 1968), donde se planteó la relación de responsabilidades de los investigadores clínicos, de los laboratorios productores y de las autoridades de salud.

Entre otras razones, la escasez de farmacólogos clínicos aconseja que los organismos de control utilicen los servicios de investigadores destacados que no forman parte de su personal técnico, con objeto de obtener asesoramiento en la evaluación de la eficacia e inocuidad de los medicamentos.

Mientras tanto, y quizá debido a las discusiones sobre equivalencia terapéutica de medicamentos análogos o similares, ha surgido la necesidad de establecer criterios experimentales sobre la disponibilidad biológica o fisiológica de un fármaco. Es decir, es preciso determinar analíticamente la cantidad de principio activo libre que se encuentra en circulación y que pueda potencialmente actuar en forma terapéutica. Esta depende de varios factores, como la presencia de ciertos excipientes, el grado de acidez o basicidad de la formulación, el tipo y forma de la granulación, etc., mientras que la eficacia terapéutica depende de otros factores que normalmente producen una gran variabilidad de resultados. Por ejemplo, la velocidad de metabolización de la nortriptilina está determinada genéticamente, habiéndose encontrado diferencias en la velocidad de acetilación de drogas como la isoniacida, la sulfadimidina y la hidralacina (8). Asimismo intervienen factores ambientales que obstaculizan las comparaciones y dificultan las evaluaciones. Está claro que variaciones genéticas de este tipo podrán explicarse por diferencias en el comportamiento de las enzimas metabolizadoras de drogas, pero indudablemente plantean un problema de primer orden en la evaluación de la eficacia terapéutica.

Para la disponibilidad biológica es más probable encontrar criterios experimentales aunque no existe necesariamente una co-

rrelación directa entre los valores que se pueden obtener como por ejemplo, de la concentración en el plasma y su actividad biológica. Sin embargo, su evaluación se complica por cuanto la mayoría de los medicamentos tienen acciones múltiples. Obviamente son necesarios métodos objetivos a fin de medir los efectos de los medicamentos porque además las respuestas placebo en el hombre dificultan aún más las evaluaciones.

Con toda probabilidad, factores de orden físico determinan las distintas propiedades de preparaciones de fenilbutazona y los distintos niveles sanguíneos de oxitetraciclina y de tolbutamida (9). Con el tiempo, en estos y otros casos deberán encontrarse procedimientos fisicoquímicos de laboratorio que permitan detectar las formas más inactivas y, por consiguiente, encontrar métodos de control que tengan en cuenta los problemas de equivalencia terapéutica de preparaciones que cumplen los requisitos farmacéuticos aceptados hoy e incluidos en farmacopeas.

En efecto, se puede determinar por espectroscopía infrarroja la proporción en medicamentos, de las dos formas polimorfas en que pueden prepararse los ésteres del cloranfenicol, que dan distintos niveles sanguíneos en ratas y hombres (10). Con el mismo objeto se ha utilizado últimamente el análisis diferencial térmico (11). El estado cristalino parece actuar en este caso como en el de la griseofulvina, prednisona, novobiocina y otras drogas; a pesar de ser una función importante los compendios oficiales todavía no han suministrado patrones y especificaciones (12). De manera análoga, existen diversos métodos para la determinación de los productos biológicamente inactivos que se forman por degradación de la tetraciclina, en los que ocurren diferencias estereoquímicas (7).

Existen, sin embargo, muchas reservas acerca de la utilidad de los actuales ensayos *in vitro*, tales como el de desintegración, que

de paso conviene indicar fue introducido hace unos 20 años en las farmacopeas, para predecir resultados *in vivo*. Estos ensayos son indicadores útiles para uso exclusivo en el control de calidad. En los últimos años se han dedicado grandes esfuerzos al desarrollo de ensayos de disolución *in vitro* como método para predecir la velocidad de absorción en el hombre, considerando que el proceso de disolución parece ser una de las más importantes etapas que limitan la disponibilidad del principio activo.

Pero acaso ¿no debemos poner en tela de juicio la capacidad de los estudios en animales para predecir los resultados en el hombre o incluso el de sujetos voluntarios para determinar el comportamiento de una droga en pacientes? Indudablemente estamos en una etapa de creciente desarrollo y progreso.

La actividad farmacológica de una sustancia está condicionada por el procedimiento mediante el cual se le da forma farmacéutica. La presentación de un principio activo en forma de medicamento facilita su administración pero al mismo tiempo puede interferir en la actividad del mismo. Por ejemplo, el difosfato cálcico que se utiliza como excipiente en preparados farmacéuticos disminuye la absorción de tetraciclina, mientras que en el ácido cítrico y la glucosamina la aumentan.

De la misma manera tiene importancia respecto del comportamiento terapéutico la forma química con que se presenta una droga activa puesto que puede modificar de manera apreciable su solubilidad, absorción, eficacia o toxicidad. Son muchos los casos en que las formulaciones y hasta los datos de las investigaciones se refieren a una droga como base o como ácido cuando en realidad se utiliza una sal o un éster.

Por esta razón, aun cuando se está en la fase de la investigación clínica de un producto farmacéutico, no se debe prescindir del conocimiento del procedimiento utilizado

para presentar al principio activo como medicamento, confiriéndole una actividad satisfactoria y constante y seguridad en su empleo.

Por eso la determinación de la disponibilidad fisiológica debe encararse como un problema que ha de resolverse en forma conjunta por la industria y los organismos oficiales de control. Este es un factor importante que debe determinarse en el control integral de la calidad. Hace poco la Administración de Alimentos y Drogas (EUA) dio a conocer algunas pautas básicas que debe seguir su personal en relación con este asunto (13).

En esta comunicación la Oficina de Drogas de la mencionada Administración reconoce que en este momento no es posible "determinar la disponibilidad biológica de todo el arsenal terapéutico", debido a la complejidad del problema. La demostración de la disponibilidad biológica se ha convertido desde hace unos tres o cuatro años en un elemento esencial en la autorización y registro oficial de un medicamento. Es un elemento más en el control de los fármacos, que no estaba incluido entre los conceptos tradicionales del control de calidad y que se orientaba primordialmente a determinar las condiciones de fabricación, la detección de defectos de producción y el análisis y dosis de las materias primas y productos terminados.

Las pautas de la Oficina de Drogas establecen una línea que delimita con claridad los datos experimentales de disponibilidad biológica y los resultados producidos en ensayos clínicos controlados. En los primeros se trata de obtener niveles sanguíneos o urinarios u otros indicadores fisiológicos que ofrezcan una guía sobre la disponibilidad del principio activo para utilizarse terapéuticamente. Sin embargo, después se indica que en caso de no existir una metodología adecuada para determinar indicadores fisiológicos apropiados, la autoridad

de control aceptará los mejores datos que puedan producirse en experimentos *in vitro*, es decir, ensayos de disolución o en menor grado de desintegración. Es evidente que esto plantea un problema de primer orden para el control oficial de los medicamentos bajo todas las formas farmacéuticas, sobre todo cuando se trata de hacer comparaciones no sólo de preparaciones similares o idénticas, sino de nuevas formulaciones de principios activos ya conocidos o de nuevas formas farmacéuticas de estos.

En el Instituto se ha adoptado una posición similar a la indicada por estas pautas en relación con las preparaciones basadas en microgránulos de acción prolongada, las que han aumentado últimamente y para las que existe una cierta cantidad de literatura con distintas opiniones en cuanto a sus efectos terapéuticos. La formulación de un medicamento de acción prolongada es de especial importancia porque al administrarse puede liberar una cantidad menor que la necesaria terapéuticamente o una cantidad mayor, máxime si el principio activo es de metabolismo lento y se acumula para llegar a un nivel sanguíneo inaceptable desde el punto de vista toxicológico. Juntamente con la industria farmacéutica se está comparando el comportamiento con otras preparaciones farmacéuticas que tienen los mismos principios activos. Así también se deberá investigar la relación con los ensayos físicos y químicos. Es evidente que sería de gran utilidad, por su mayor sencillez, encontrar ensayos *in vitro* que demuestren la disponibilidad fisiológica de una preparación farmacéutica. Hace poco se propuso un ensayo de desintegración modificado que tiende a demostrar la capacidad de los comprimidos y las cápsulas a disgregarse y desintegrarse de tal manera que se formen las partículas originales de la droga (14). El mismo, si bien no puede considerarse que sustituya a métodos más ajustados como el de disolución, puede servir como guía en el desa-

rollo de formulaciones o aun ser utilizado como método farmacopeico. Por supuesto, no es necesario demostrar la disponibilidad fisiológica de ciertas formas farmacéuticas como las soluciones utilizadas en preparaciones intravenosas, las tópicas y, en general, los medicamentos de acción local por la propia naturaleza del medicamento y su objetivo de acción.

Ya que se ha hecho referencia a indicadores biológicos de medicamentos, conviene mencionar otro que reviste especial importancia desde el punto de vista de la higiene de la producción y de la calidad farmacéutica. Este es el establecimiento de patrones adecuados con objeto de establecer la utilidad de un proceso de esterilización y del número de microorganismos para determinar la aceptabilidad de productos no estériles, especialmente en el caso de utilizarse excipientes como el almidón o el talco.

Estos temas se han incorporado hace poco a los capítulos generales de las ediciones de 1970 de los dos compendios americanos, la Farmacopea de los Estados Unidos de América (XVIII) y el Formulario Nacional (XIII). El estado en que se encuentra en la actualidad el desarrollo de la terapéutica justifica que se estudien en profundidad, a fin de considerer desde el punto de vista oficial, si conviene establecerlos como requisitos legales.

Respecto a los datos de toxicidad experimental, se debe evitar llegar al extremo de aprobar normas exageradas o innecesarias. Sin embargo, la autoridad de control se enfrenta con el problema de evaluar datos de toxicidad de una variedad de productos cuyas formulaciones representan modificaciones en el contenido, las dosis o en la forma farmacéutica de medicamentos antes aprobados. Estas modificaciones pueden alterar de manera considerable las condiciones de inocuidad del medicamento.

Es de prever que, en vista de los recientes avances metodológicos en la utilización de

drogas marcadas en microscopia electrónica, la identificación de metabolitos por medios químicos, y las determinaciones bioquímicas de gran sensibilidad, las organizaciones estatales de control de medicamentos consideren, en un futuro no lejano, estos estudios como fundamentales en la evaluación toxicológica. Sin lugar a duda, estamos en los umbrales de la toxicología molecular. Los estudios con el animal intacto se complementarán con estudios histoquímicos, histoinmunológicos, de microscopia electrónica y cultivo de tejidos, inducción y activación enzimática y en última instancia del mecanismo de interacción de un fármaco con la biosíntesis proteica.

A menudo, en la evaluación de estos datos es necesario examinar solicitudes que se refieren a formulaciones en las que hay posibles incompatibilidades terapéuticas, como resultado de interacciones entre principios activos o con medicamentos utilizados para un mismo tratamiento. En vista del aumento del arsenal terapéutico y de la automedicación, se reconoce que cada día es más probable que el propio paciente origine interacciones peligrosas y hasta mortales. Por lo tanto, en la evaluación de nuevos medicamentos este problema debe considerarse con especial precaución.

También es preciso considerar como un problema del control de los medicamentos la recopilación de datos sobre los efectos adversos de los mismos, una vez que se encuentren en el mercado y su evaluación, para decidir las medidas sanitarias que correspondan.

Es necesario establecer o perfeccionar los sistemas nacionales e internacionales para coleccionar y suministrar datos sobre la eficacia y toxicidad de los medicamentos. En todos los campos científicos se debe contar con buena información y documentación pero es mucho más importante disponer de ella en los estudios sobre

medicamentos a fin de evitar demoras en la introducción de fármacos provechosos o para facilitar el retiro de los peligrados.

La Organización Mundial de la Salud se ha ocupado de este problema y en este Seminario se informará sobre estas actividades.

### Resumen y conclusiones

Sin pretender detallar todos los problemas que se presentan en estos momentos en el control de los medicamentos, en el trabajo se comentan sólo algunos de los más recientes y que se han comenzado a estudiar. Aceptando la noción más amplia de calidad integral de un medicamento, corresponde a los organismos oficiales de control considerar y evaluar todos los aspectos de las preparaciones farmacéuticas destinadas al

uso en medicina humana, a fin de que sean eficaces, inocuas y de calidad.

“El futuro del control de los medicamentos parece destinado a proveer una de los campos más interesantes para estudiar la repercusión del conocimiento tecnológico sobre el conjunto del cuadro social de la atención médica”.

Es evidente que, en los últimos años, se ha añadido una nueva dimensión al complejo problema del diseño, producción y control de los medicamentos. Es responsabilidad de todos los que estén involucrados en el control oficial de estos, incrementar sus esfuerzos para que los productos farmacéuticos sean eficaces, inocuos y estables. Se espera que esos esfuerzos puedan realizarse con la colaboración y cooperación permanente de una industria farmacéutica próspera e interesada en el bienestar de la humanidad. □

### REFERENCIAS

- (1) Cerletti, A. *Pharm Inform* (Basilea), 1969.
- (2) Quality control reports. *The Gold Sheet*, Vol. 4, Nos. 4 y 5, 1970.
- (3) Henwood, C. R. *Nature* 216:1039, Londres, 1967.
- (4) Sbarbati Nudelman, N. y Nudelman, O. Comunicaciones de las XIII Sesiones Químicas Argentinas, 1970.
- (5) Sbarbati Nudelman, N. *Farmaco (Prat)*: 25, Pavia, 1970. (En prensa).
- (6) Edwards, Ch. C. *Pharmacy Times* 36(6):46, 1970.
- (7) Walton, V. C., Howlett, M. R. y Selzer, G. B. *J Pharm Sci* 59:1160, Washington, 1970.
- (8) *Lancet* 20:1334, Londres, 1970.
- (9) Searl, R. O. y Pernarowski, M. *Canad Med Ass J* 96:1513-20, Toronto, 1967; Brice, G. W. y Hammer, H. F. *JAMA* 208: 1189-90, 1969; Varley, A. B. *JAMA* 206: 1745-8, Chicago, 1968.
- (10) Maruyama, M., Hayashi, N. y Kishi, M. *Takamine Kenk Wempo* 13:176, 1961; Agniar, A. J. y Zelmer, J. E. *J Pharm Sci* 58:983, Washington, 1969.
- (11) Borka, L. *Acta Pharm Suec* 7:1, Estocolmo, 1970.
- (12) Lasagna, L. *Science* 166:1227, Washington, 1969.
- (13) Quality control reports. *The Gold Sheet*, Vol. 4, No. 8, 1970.
- (14) Sandell, E. *Acta Pharm Suec* 7:55, Estocolmo, 1970.

### Present problems in the control of drugs (Summary)

Without presuming to detail all the problems that exist at present in the control of drugs, the work comments only some of the most recent ones which have begun to be studied. Accepting the broader notion of the integral quality of a drug, official control agencies must consider and evaluate all aspects of pharmaceutical preparations aimed at use in

human medicine, in order that they be effective, innocuous and of quality.

“The future of the control of drugs seems destined to provide one of the most interesting fields for studying the impact of technical knowledge on the whole of the social framework of medical attention”.

It is evident that, in recent years, a new dimension has been added to the complex problem of design, production and control of drugs. It is the responsibility of all those involved in the official control of drugs to increment their efforts so that pharmaceu-

tical products are effective, innocuous and stable. It is expected that these efforts can be carried out with the permanent collaboration and cooperation of a prosperous pharmaceutical industry interested in the well-being of humanity.

### Problemas atuais do controle de medicamentos (Resumo)

Sem pretender detalhar todos os problemas que se apresentam atualmente para a controle dos medicamentos, no trabalho comenta-se apenas alguns dos mais recentes e que estão sendo começados a estudar. Aceitando-se a noção mais ampla de qualidade integral de um medicamento, corresponde aos órgãos oficiais de controle considerar e avaliar todos os aspectos das preparações farmacêuticas destinadas ao uso em medicina humana, a fim de que sejam eficazes, inócuas e de qualidade.

“O futuro do controle dos medicamentos parece destinado a ser um dos setores mais interessantes para estudar o impacto do conhe-

cimento tecnológico sobre o conjunto do quadro social da atenção médica”.

É evidente que, nos últimos anos, foi dada uma nova dimensão ao complexo problema do desenho, produção e controle dos medicamentos. É responsabilidade de todos que estejam envolvidos no seu controle oficial, aumentar seus esforços para que os produtos farmacêuticos sejam eficazes, inócuos e estáveis.

Espera-se que esses esforços possam ser recompensados com a colaboração e cooperação permanente de uma indústria farmacêutica próspera e interessada no bem-estar da humanidade.

### Problèmes actuels que pose le contrôle des médicaments (Résumé)

Sans prétendre entrer dans tous les détails des problèmes qui se posent actuellement en ce qui concerne le contrôle des médicaments, cette étude ne traite que de certains problèmes les plus récents que l'on a commencé à examiner de façon plus approfondie. En acceptant la notion plus large de la qualité intégrale d'un médicament, il appartient aux organismes officiels d'étudier et d'évaluer tous les aspects des préparations pharmaceutiques destinées à l'usage en médecine humaine afin qu'elles soient efficaces, inoffensives et de bonne qualité.

“L'avenir du contrôle des médicaments semble vouloir offrir un des domaines les plus intéressants pour étudier l'influence exercée

par les connaissances techniques sur l'ensemble du cadre social des soins médicaux”.

Il est évident qu'une nouvelle dimension a été ajoutée au cours les dernières années au problème complexe de la mise au point, de la production et du contrôle des médicaments. Il incombe à tous ceux qui s'occupent du contrôle officiel de ces derniers d'intensifier leurs efforts afin de veiller à ce que les produits pharmaceutiques soient efficaces, inoffensifs et stables. Il est à espérer que ces efforts pourront être réalisés avec la collaboration et coopération permanentes d'une industrie pharmaceutique prospère et préoccupée du bien-être de l'humanité.