

SEMINARIO SOBRE EL

CONTROL DE DROGAS EN LAS AMERICAS



ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD
Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la
ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

1971

**SEMINARIO SOBRE EL
CONTROL DE DROGAS
EN LAS AMERICAS**

(Maracay, Venezuela, 15-20 de noviembre de 1970)



Publicación Científica No. 225

**ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD
Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la
ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD**

**525 Twenty-Third Street, N.W.
Washington, D. C. 20037, E.U.A.**

1971

SUMARIO

Introducción	v
Discurso del Ministro de Sanidad y Asistencia Social de Venezuela, <i>Dr. J. J. Mayz Lyon</i>	3
Palabras del Jefe de la Oficina de Salud Pública Internacional, Ministerio de Sanidad y Asistencia Social de Venezuela, <i>Dr. Daniel Orellana</i>	6
Discurso del Director de la Oficina Sanitaria Panamericana, <i>Dr. Abraham Horwitz</i>	8

INFORME DEL SEMINARIO

Recomendaciones	13
Reconocimiento	15
Voto de gracias	15
Anexo 1: Requerimientos básicos relativos a la solicitud de registro de un medicamento	16
Anexo 2: Recomendación 5 (Capítulo XIV) del Informe Final de la Reunión Especial de Ministros de Salud de las Américas	17

DOCUMENTOS DE TRABAJO

La situación actual del control de medicamentos en los países de la Región— <i>Morris L. Yakowitz</i>	21
Problemas actuales del control de los medicamentos— <i>Marcelo J. Vernengo</i>	24
Elementos esenciales de un servicio nacional de control de medicamentos— <i>Denys Cook</i>	34
Apoyo de la Organización Panamericana de la Salud al control de medicamentos— <i>Alejandro Sotelo</i>	40
Legislación moderna sobre el control de medicamentos— <i>Robert S. Roe</i> ..	44
Procedimientos de registro sanitario para los productos farmacéuticos a base de nuevas drogas— <i>Siegbert Holz</i>	50
Eficacia e inocuidad: Elementos del registro de medicamentos— <i>H. H. Friebel</i>	57
La fecha de vencimiento de los medicamentos— <i>Alberto Lezerovich</i>	65
Control de productos biológicos— <i>L. Greenberg</i>	72
Normas para la fabricación de medicamentos— <i>Charles M. Mitchell, Jr.</i> ..	77

La inspección de los medicamentos— <i>Joseph J. DiLorenzo</i>	84
Anexo: Normas de orientación sugeridas para la inspección de medicamentos	89
Examen limitado de los problemas de los medicamentos en uso veterinario— <i>Pedro N. Acha y Harold B. Hubbard</i>	96
Aspectos internacionales de la vigilancia farmacológica: Función de la Organización Mundial de la Salud (extracto)— <i>B. W. Royall</i>	105
La Farmacopea Internacional— <i>O. Wallén</i>	110
Anexo: Tabla relativa al empleo de sustancias químicas de referencia de la segunda edición de la Farmacopea Internacional	114
Organización y funcionamiento de un laboratorio de control de drogas— <i>Jerónimo Averza</i>	117
Equipo para ensayos de medicamentos: Encuesta sobre el empleo actual de este equipo— <i>Daniel Banes y George Schwartzman</i>	123
Necesidad de investigación de un laboratorio de análisis de medicamentos— <i>Marcelo J. Vernengo</i>	136
Restricción del despacho de medicamentos a los recetados por el médico— <i>Robert S. Roe</i>	143

APENDICES

1. La situación del control de medicamentos en los países de las Américas	151
2. Modelo de ley nacional de vigilancia de medicamentos	159
3. Participantes	167
4. Mesa Directiva y grupos de trabajo del Seminario	170

Introducción

Gracias a los numerosos adelantos recientes de las ciencias médicas se ha podido disponer de nuevas sustancias químicas sintéticas y principios purificados obtenidos de fuentes naturales mediante procesos tecnológicos modernos. Estos nuevos medicamentos han resultado muy beneficiosos para la humanidad pero al mismo tiempo han creado una serie de complejos problemas.

En las numerosas reuniones de la Asamblea Mundial de la Salud en las que, como es bien sabido, se estudian en escala global las cuestiones de salud más importantes del mundo, se han examinado las dificultades que acompañan a los nuevos medicamentos. El hecho de que en los últimos 10 años la Asamblea haya aprobado por los menos 27 resoluciones sobre los distintos aspectos del control de medicamentos, da una medida de la gravedad de los problemas actuales de dicho control.

Los problemas a que se refieren las resoluciones de la Asamblea Mundial de la Salud pueden resumirse en las siguientes cuestiones:

1. ¿Qué prueba de eficacia e inocuidad debe exigirse al patrocinador de un nuevo medicamento antes de permitir la introducción del producto en el mercado?
2. ¿Cómo puede mantenerse la vigilancia de un nuevo medicamento, una vez introducido en el mercado y empleado en gran escala, a fin de determinar si es realmente eficaz y si causa efectos adversos que no fueron observados o debidamente evaluados cuando se autorizó la venta del producto?
3. ¿Cuáles deben ser las garantías de que cada lote de medicamento introducido en el mercado se ajusta a las normas aplicables de calidad?
4. ¿Qué requisitos deberían exigirse para garantizar que las afirmaciones de la publicidad de un medicamento sean exactas y expresadas con objetividad científica?
5. ¿Qué medidas deberían adoptarse para reducir al mínimo el abuso de drogas que causan dependencia y otros daños sociales cuando se emplean con fines no médicos?

Estos problemas han sido objeto de gran preocupación por parte de los Ministros de Salud de los países de las Américas, como lo refleja el animado debate acerca del tema en la Asamblea Mundial de la Salud y en las reuniones regionales de Ministros de Salud, tales como la Conferencia Sanitaria Panamericana.

Con el fin de obtener asesoramiento técnico sobre la solución de los actuales problemas del control de medicamentos en la Región, la Organización Panamericana de la Salud, en colaboración con el Gobierno de Venezuela, convocó el primer Seminario sobre el Control de Drogas en las Américas, celebrado en Maracay, Venezuela, del 15 al 20 de noviembre de 1970. Asistieron a la reunión

29 altos funcionarios del control de medicamentos, seleccionados por los Ministros de Salud de 24 países.

Después de examinar los documentos pertinentes de la Organización Mundial de la Salud y de la Organización Panamericana de la Salud y de haber escuchado la presentación de los trabajos contenidos en esta publicación, los participantes en el Seminario constituyeron tres grupos de trabajo para el estudio de temas seleccionados y la preparación de recomendaciones al respecto.

A continuación, los participantes se reunieron en sesión plenaria para examinar, modificar y adoptar las recomendaciones emanadas de los grupos de trabajo. Estas recomendaciones figuran en el Informe del Seminario y constituyen el fruto de las deliberaciones de esta importante reunión.

DISCURSOS DE APERTURA

DISCURSO DEL MINISTRO DE SANIDAD Y ASISTENCIA SOCIAL DE VENEZUELA, DR. J. J. MAYZ LYON

Para el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social es motivo de satisfacción y estímulo la realización de este Seminario en nuestro país, patrocinado por la Oficina Sanitaria Panamericana.

Esta reunión viene a ser como la culminación de una idea. En efecto, desde 1946 se ha venido llevando a cabo una labor lenta y persistente de revisión de drogas y productos farmacéuticos, orientada hacia un mejor control de estas sustancias y al mismo tiempo hacia el logro de un mayor perfeccionamiento en todos los aspectos de su elaboración, envasamiento, distribución y venta. En 1946 existía una multitud de medicamentos; algunos de ellos, a pesar de carecer de una verdadera acción terapéutica, gozaban de un gran prestigio popular. Sin embargo, muchos no eran más que resultados de la fantasía de sus fabricantes, y otros se basaban en conceptos antiguos sobre las propiedades de ciertas sustancias que obviamente carecían de efecto.

La Junta Revisora de Especialidades Farmacéuticas, creada en ese entonces, inició, en colaboración con la División de Farmacia del Despacho, una tesonera labor encaminada a suprimir aquellas sustancias y asociaciones de ellas que no estuviesen respaldadas por criterios científicos bien establecidos. Al principio fue una ardua tarea puesto que llevaba implícita una lucha contra diversos intereses creados. No obstante, se mantuvo el firme propósito y al cabo de cierto tiempo se vio el resultado de esta limpieza, digámoslo así, de nuestro arsenal terapéutico. También se empezaron a sentar las normas para regular en la mejor forma posible la elaboración y el registro de los medicamentos nuevos de fabricación nacional.

En aquella época la mayoría de los productos terapéuticos eran importados y fue necesario trabajar incesantemente a fin de obtener la comprensión de las empresas extranjeras sobre los fines que perseguía el Ministerio. A pesar de que no siempre fue tarea fácil, lentamente se logró una actitud de cooperación ante las razones expuestas por el Ministerio en esta importante campaña. Hoy en día la mayoría, por no decir la totalidad, de estos productos se elaboran en el país. Ello constituye una vigorosa industria, que por lo mismo debe mirarse con suma atención y hacérsele objeto de un control idóneo y continuo para que se desarrolle bajo principios sanos que aseguren y garanticen sus verdaderos objetivos científicos y sociales.

El fin fundamental y único de la elaboración de drogas es lograr que cumplan a cabalidad las acciones que el médico espera de ellas; dicho en otra forma, que de hecho tengan las propiedades farmacodinámicas suficientes que se les atribuyen, sin efectos nocivos colaterales, o en todo caso reducidos estos al mínimo, de modo que no interfieran o anulen la actividad terapéutica. Además, su preparación debe efectuarse con arreglo a procedimientos técnicos rigurosos que impidan la adición de sustancias dañinas, lo que constituiría una grave

responsabilidad si surgieran dificultades de identificación y fuese necesario contrarrestar sus peligros con urgencia.

Asimismo, la cantidad de los principios activos debe ser, dentro de los márgenes de variación aceptados, la que señala la etiqueta. De lo contrario el médico no tendría seguridad en cuanto a la dosificación eficiente de la droga; además, de no ser así sería un fraude peligroso para los pacientes que puede comprometer la salud y la vida; significaría un engaño a la profesión médica, y sería la negación absoluta de los nobles propósitos que son base y orientación de la fabricación de fármacos.

También debe concederse especial atención al envasado de modo que se garantice la conservación del producto y se impida su contaminación; asimismo, es fundamental el uso de etiquetas para evitar confusiones que pueden dar origen a graves perjuicios. Todas estas consideraciones adquieren una importancia aún mayor cuando se trata de la preparación de productos inyectables y sobre todo cuando estos son biológicos. Desde la célebre pero ya casi olvidada tragedia de Lübeck, que causó la muerte de numerosos niños porque se confundió una cepa activa con la de BCG, y de otros casos menos espectaculares pero igualmente graves, ocurridos en distintas oportunidades, se ha reconocido la necesidad de que las organizaciones nacionales de salud ejerzan en este campo un estrecho control y vigilancia.

Como quiera que los Ministerios de Salud tienen la suprema responsabilidad por todo lo que ocurra en este ámbito, no hay duda de que les concierne esta importante función, aparte de que la tengan asignada expresamente por alguna disposición legal. En efecto, no tendría sentido el desarrollo de esta industria a menos que responda a fundamentos científicos indispensables para que sus resultados sean los que el médico espera para el cumplimiento de su misión curativa o de prevención de las enfermedades es decir, la confiabilidad absoluta de los productos.

Tengo la certeza de que nuestra experiencia será analizada a conciencia en este Seminario y que, dentro de su modestia, contribuirá al mejor conocimiento de la materia al compararla con la que se haya adquirido y se esté adquiriendo en otros países, siempre con miras a un intercambio de información que sin duda será muy fructífero. Uno de los aspectos de más trascendencia de la reunión es el estudio de las bases de organización para un laboratorio internacional para el control de drogas que ayude y ascensore en este campo a todos los países de la Región.

Especial satisfacción nos da el tener entre nosotros al Dr. Abraham Horwitz, distinguido Director de la Oficina Sanitaria Panamericana, persona de grandes y relevantes méritos y experiencia en el campo de la salud pública internacional. Su presencia servirá para destacar las muy provechosas relaciones, basadas en un diáfano concepto de cooperación, que la organización sanitaria venezolana ha mantenido con la Organización que él guía con tanto acierto y brillo; asimismo desearía expresar los mejores votos porque esta relación tan fructífera continúe y se fortalezca aún más en los años venideros.

En nombre del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, y en el mío propio, quiero agradecer a los funcionarios de la OSP el eficiente trabajo desarrollado en la preparación de este Seminario. A ellos y a los distinguidos representantes de los diversos países, les expreso mi más cordial saludo de bienvenida y los

mejores deseos de que su estancia entre nosotros culmine en provecho en el terreno científico y técnico y en el de relaciones sociales, y les proporcione la oportunidad de conocer y recordar, una vez de vuelta en sus respectivos países, a Venezuela y a su pueblo, dispuesto siempre a contribuir con entusiasmo en todo propósito de bien colectivo. Para todos mis votos por su mayor prosperidad y bienestar.

**PALABRAS DEL JEFE DE LA OFICINA DE SALUD
PUBLICA INTERNACIONAL, MINISTERIO DE
SANIDAD Y ASISTENCIA SOCIAL DE VENEZUELA,
DR. DANIEL ORELLANA**

En nombre del Comité Organizador de esta reunión, deseo darles la más cordial bienvenida y desearles que su estancia entre nosotros sea fuente de satisfacción profesional y de impresiones espirituales agradables.

El Comité ha tratado, con todo empeño, de preparar un ambiente grato y eficaz para estos trabajos. Tanto los funcionarios de la Oficina Sanitaria Panamericana, como los del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social que han tenido a su cargo esta tarea, han estado inspirados en todo momento por el deseo de que los arreglos materiales y las facilidades necesarias cumplieren su cometido.

Se ha dicho, con razón, que el mundo de hoy es el mundo de las comunicaciones. En efecto, nunca tuvo el hombre a su alcance, como ahora, tantas facilidades para encontrarse con sus semejantes en cualquier remota región del globo. Pero al mismo tiempo que estas han crecido, crecen también los compromisos de hacer el mejor uso de ellas dentro de los más nobles propósitos. Consideramos que este tipo de reuniones constituyen el mecanismo mediante el cual esas facilidades se pueden aprovechar al máximo y lograr los fines más útiles.

Sabemos asimismo con qué interés y frecuencia se han desarrollado en los últimos decenios las discusiones internacionales a través de reuniones de esta naturaleza. A veces pensamos que pudiera producirse el fenómeno de que su uso exagerado las hiciese perder méritos y caer en descrédito. Sin embargo, todo depende de la importancia de los asuntos, de los propósitos trazados, de los objetivos perseguidos y de los resultados finalmente logrados.

En todo caso, siempre habrá un resultado intangible, inespecífico, pero no por eso menos importante, y ese resultado es el cultivo de la amistad y del acercamiento entre los hombres de distintos pueblos. Los lazos que aquí se forman entre hombres y naciones serán parte de la savia que ha de nutrir sin cesar el árbol de la solidaridad internacional. Por esto, creemos que a medida que las comunicaciones sigan siendo cada vez más accesibles, el hombre continuará usando estos mecanismos y la humanidad habrá de aprovecharlos siempre en su beneficio.

Seguramente que muchos de vosotros habréis asistido antes, en otras partes, a reuniones como esta. No quiero que hagáis ahora comparaciones. Cada evento es distinto el uno del otro, y lo que importa no es el atuendo material que los rodea, sino el espíritu con que cada uno de nosotros se integra en ellos. El Comité está seguro de que ese espíritu vibra en estos momentos en esta sala, y que representa el componente más importante de la reunión. Hacemos, pues, un llamado a olvidar los detalles del arreglo material y a poner, en cambio, aquel sentimiento al servicio de la tarea común que ahora estamos iniciando.

El Comité agradece a las instituciones y personas que le han prestado ayuda, su generosidad y ánimo de colaboración. Todas ellas, ya de la Oficina Sanitaria Panamericana, del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social en su sede central y en sus servicios regionales del Estado Aragua, o ya de la esfera privada, estuvieron prestos a compartir con el Comité sus responsabilidades. Sea este el momento de hacer un justo reconocimiento a su interés y disposición de servicio.

Mañana empezará el trabajo de este Seminario. Todos estamos conscientes de la importancia de los temas que se discutirán. Muchos países esperarán sus recomendaciones para el desarrollo de servicios en este campo que en tan alta medida afecta a la salud humana y a la eficacia del cuidado médico. Deseo, pues, que en estos días de trabajo, no nos guíe otro sentimiento que el logro cabal de esa esperanza.

DISCURSO DEL DIRECTOR DE LA OFICINA SANITARIA PANAMERICANA, DR. ABRAHAM HORWITZ

Este Seminario no pudo haber tenido lugar hace 20 años, no porque los valores que lo inspiran no hayan existido, sino porque las circunstancias no permitían que estos prevalecieran sobre los intereses para empezar a crear conciencia pública al respecto. Hoy toda empresa se analiza tanto por su contribución al desarrollo y a la economía como por sus efectos deletéreos para los seres humanos y el ambiente que los rodea. Como ha ocurrido con todos los movimientos guiados por el bien común, en las primeras etapas hay exageración, exceso de cautela, medidas precipitadas y un predominio de la emotividad sobre la racionalidad. Si bien el péndulo se va al otro extremo, no por ello lo que lo impulsa deja de tener fundamento. Y lo que lo impulsa es una convergencia de diversas corrientes de opinión que, de manera en apariencia espontánea, han vuelto a proclamar los derechos inalienables de los hombres en las sociedades que constituyen. Estos no deben ser víctimas de la tecnología sino sus beneficiarios; no deben ser esclavos de las máquinas sino sus amos; no deben estar a merced de las cosas sino orientarlas para el bienestar. Y el lucro no puede hacerse a costa de la salud de los demás.

La imagen del consumidor que reclama conocer lo que adquiere, participar en la programación del desarrollo, contribuir a este eterno proceso educativo que es el progreso, empieza a configurarse. Hay ya ejemplos que la sustentan. No se acepta que la industria subestime la seguridad de los obreros y contribuya a la contaminación del aire, del agua y del suelo. Tampoco que se usen aditivos en los alimentos para hacerlos más atractivos o agradables pero cuyos efectos sobre la salud son desconocidos. Ni que se roeñen al azar las plantaciones con insecticidas sin considerar las consecuencias que puedan tener a largo plazo. Ni que en la construcción del automóvil y en los medios de transporte colectivo haya defectos que puedan eventualmente producir accidentes. La sociedad espera que se preparen medicamentos que correspondan a la fórmula y den lugar a la actividad terapéutica que se anuncia.

En síntesis, lo que se gesta es la humanización del desarrollo o, en la poética expresión de Fromm, "La revolución de la esperanza". Lo que llama la atención es que haya quienes se sorprendan y aun reaccionen con violencia ante estas demandas de los consumidores que no quieren seguir pasivos cuando se atenta a su derecho natural. Son signos de un intento de crear sociedades más sanas y justas, en las que predominen los valores que debieron siempre guiar a nuestra generación, cualquiera la magnitud y la calidad del progreso.

Lo que se nos pide a todos es que practiquemos lo que predicamos, que actuemos como decimos que somos, que hagamos prevalecer nuestros sentimientos sobre nuestros intereses y el bien común sobre el exceso de posesiones.

Dentro de este marco conceptual, los propósitos de vuestro Seminario adquieren un nuevo relieve, porque tienen que ver con una de las áreas más sensi-

bles del medio social y uno de los mecanismos más esenciales para prevenir y curar enfermedades, prolongar la vida y hacer posible la felicidad. Si además de este hecho primordial agregamos que la industria latinoamericana produce anualmente a precio de manufactura más de 1,200 millones de dólares, comprenderemos mejor aún el significado ético, biológico y ecológico de vuestro cometido.

De las encuestas realizadas por nuestra Organización se desprende que, en general, los sistemas para determinar la calidad de medicamentos no tienen, en la mayoría de los países, el grado de desarrollo tecnológico que requiere la producción nacional y la de importación. Hay escasez de recursos humanos—los que deben estar en continua renovación por lo intenso de la investigación que promueve la misma industria—de equipos, materiales y elementos y aun de facilidades físicas. La legislación no siempre está al día ni contiene las normas de educación que hacen al consumidor tan responsable como activo. Tengamos presente que una alta proporción de los accidentes de los niños se debe a la ingestión excesiva de medicamentos o de productos tóxicos de uso doméstico que los padres dejan a su alcance.

Cabe agregar que el control es terminal, es decir, cuando el preparado o bien está en el comercio o por enviarse al mismo. En otras palabras, sólo por excepción se analizan las fases intermediarias para garantizar el resultado final. Más aún, no siempre cuenta la industria con los laboratorios de examen ni los servicios estatales hacen fe de los protocolos.

El financiamiento es tan deficitario como esencial. Cabe destacar la iniciativa del Gobierno de la Argentina de destinar el 0.75% de la venta de todas las especialidades farmacéuticas al Departamento de Control de Calidad. Los Cuerpos Directivos de nuestra Organización han recomendado que un mecanismo similar se adapte a las circunstancias de cada país.

En la búsqueda de un medicamento hay una serie de etapas cuyo simple enunciado revela el complejo del proceso de producción. Se inicia con la investigación química, cuyo objeto es extraer sustancias de la naturaleza, analizarlas y, si procede, sintetizarlas. A ella le sigue la de carácter biológico que comprende ensayos—sea en el laboratorio o en animales de experimentación—sobre la actividad, vale decir, la farmacología, los efectos nocivos—lo que equivale a la toxicología—y las consecuencias en la descendencia, es decir estudios genéticos. Si no se comprueban acciones deletéreas, hay que darle al preparado el mejor vehículo para transformarlo en un medicamento eficaz, estable y bien tolerado, lo que en conjunto constituye la investigación galénica. Se llega a la fase final que es la clínica, cuyo propósito es probar la actividad terapéutica en los enfermos que lo aceptan. Por último, cabe mencionar la fabricación industrial o, como bien se ha dicho, “el salto del miligramo a la tonelada”. Por sobre todo queremos destacar, una vez más, la acción preventiva o curativa que prolonga la vida y fomenta el bienestar y la felicidad. Sea que la elaboración de sustancias medicamentosas corresponda al Gobierno o a la industria, el control con miras a garantizar que son seguras, puras y eficaces, tiene que cumplirse en todo su rigor científico, técnico y moral.

El enorme progreso de los últimos 30 años en la identificación y en la preparación de fármacos y drogas se debe, en gran medida, a la industria. Mientras las universidades de los países tecnológicamente avanzados, así como el Gobierno,

se han concentrado en el conocimiento de las funciones básicas, en estado normal y patológico—y el ejemplo más conspicuo es la biología molecular—la empresa y el sector privado han dedicado su esfuerzo mayor a la terapéutica y a la producción. Estamos convencidos de que la industria sana, la que está genuinamente interesada en el bienestar social como preludeo y consecuencia última del desarrollo, prefiere que los Gobiernos cuenten con instituciones eficientes y bien dotadas para controlar la calidad de los medicamentos, tanto en lo que se refiere a su composición como a sus efectos farmacológicos. Al disponer de sus propios laboratorios, coopera en la aplicación de las leyes vigentes.

Este es el espíritu que ha inspirado a la Asamblea Mundial de la Salud y a los Cuerpos Directivos de la Organización Panamericana de la Salud, al incorporar a su política la asesoría a los Gobiernos en este delicado campo que influye en gran parte de sus actividades. Las normas recomendadas para la fabricación y la inspección de la calidad de los medicamentos,¹ el sistema propuesto para la certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional,² el estímulo para la organización de laboratorios de control de calidad que sirvan a uno o más países, y el centro de vigilancia internacional de las reacciones adversas a los medicamentos, son expresiones del interés de los Gobiernos del mundo entero por este problema. Son todas ellas, en mi sentir, el reflejo de este movimiento que se está gestando para motivar al consumidor a salir de su pasividad y reclamar el derecho que le asiste de adquirir lo que se le asegura se le vende.

Vuestro Seminario es una etapa inicial de un largo camino. Durante su transcurso seréis víctimas de incomprensión, de malas interpretaciones, de sentimientos inconfesos, de presiones de todo orden. Que os inspire constantemente la imagen de esa sociedad a la que aspiramos y el sentimiento reconfortante de los niños que habréis contribuido a salvar y de los adultos cuya felicidad habréis estimulado.

¹ Resolución WHA22.50. *Act. of Org. mund Salud* 176 (1969), 24-25.

² *Ibid.*, págs. 104-105.

INFORME DEL SEMINARIO

INFORME DEL SEMINARIO

Con el patrocinio de la Organización Panamericana de la Salud y la colaboración del Gobierno de la República de Venezuela, se celebró en Maracay, Venezuela, del 15 al 20 de noviembre de 1970, el primer Seminario sobre el Control de Drogas. Asistieron 29 funcionarios de control de medicamentos de 24 países de la Región.

Después de considerar los documentos pertinentes de la Organización Mundial de la Salud y de la Organización Panamericana de la Salud, incluso un informe sobre la situación actual del control de drogas en los países del Continente, y habiendo obtenido asesoramiento y recibido sugerencias del grupo de consultores presentes, los participantes en el Seminario formularon las siguientes recomendaciones para mejorar los servicios de control de medicamentos en los distintos países:

RECOMENDACIONES

1. Que los Gobiernos de la Región concedan la mayor prioridad, dentro de la planificación de los servicios de salud pública, a la solución del problema del control de la calidad de drogas y productos farmacéuticos, incluyendo el financiamiento adecuado para obtener los recursos físicos y la contratación de personal técnico idóneo.

Que el financiamiento sea resuelto por cada Gobierno de acuerdo con el sistema que considere conveniente.

2. Que las autoridades de salud de cada País Miembro formulen un programa juicioso para el control de la calidad de los medicamentos. Este programa incluirá los índices de evaluación pertinentes, con el objeto de disponer periódicamente de información suficiente que permita estimar la eficacia de dicho control.

3. Que cada País Miembro debe poseer su propio organismo de control de medicamentos estructurado en un cuerpo único y bajo una sola dirección en el Ministerio de Salud o participar en un sistema regional de control. El organismo nacional de control de medicamentos tendrá las siguientes funciones:

- a) Evaluar y registrar los medicamentos sin demoras innecesarias, y controlar el material de rotulación y promoción.
- b) Recolectar muestras de medicamentos en todas las etapas de la producción y la distribución, y realizar su análisis.
- c) Inspeccionar la producción y distribución de medicamentos.
- d) Aplicar y hacer cumplir las disposiciones legales del control de medicamentos.
- e) Promover trabajos de investigación relacionados con sus funciones y publicación de los resultados.

4. Que el organismo nacional de control debe contar con expertos especializados en las ciencias de la salud, procedimientos de fabricación de drogas y control de la calidad farmacéutica, tales como médicos, farmacólogos, farmacéuticos, químicos y microbiólogos.

Que el personal científico y el administrativo de alto nivel debe poseer una óptima educación universitaria y, además, adiestramiento especializado en los procedimientos de control de medicamentos obtenido en instituciones adecuadas. Es conveniente que se establezca una carrera que atraiga y retenga al personal proporcionándole estabilidad y remuneraciones iguales o mayores a las establecidas en la industria por iguales responsabilidades.

Que debe facilitarse al personal técnico adiestramiento superior mediante cursos nacionales o internacionales ofrecidos en la Región y becas otorgadas por la Organización Panamericana de la Salud para el adiestramiento en cualquier país.

Que en estos momentos, debe prestarse especial consideración a la formación, en mayor número, de farmacólogos clínicos.

Que los expertos en terapéutica medicamentosa del organismo nacional de control deben mantener una cooperación estrecha con departamentos clínicos de hospitales.

Que, de ser necesario, el organismo nacional de control utilice los servicios de comités asesores.

5. Que, para una efectiva ejecución de su trabajo, el organismo nacional de control debe tener laboratorios adecuados, particularmente para el control de la calidad de los productos farmacéuticos y biológicos, como también para la realización de estudios farmacológicos y toxicológicos.

6. Que se asegure la independencia del organismo nacional de control y de su personal con respecto a los productores de drogas en el ámbito privado u oficial.

7. Que se establezcan requerimientos legales especiales para la licencia, certificación y control de los productos biológicos y que la unidad encargada del control de estos forme parte del organismo nacional de control. Para la organización de esta unidad y el adecuado adiestramiento de especialistas en la materia, deberán tenerse en cuenta las recomendaciones formuladas por el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud en Patrones Biológicos (22° informe).¹

8. Que se exija el registro de todos los medicamentos terminados y que las disposiciones básicas para el registro sean uniformes en cada País Miembro y se ajusten a los detalles enunciados en el Anexo 1. Se podrá exceptuar el registro en el caso de la importación de medicamentos requeridos para un tratamiento de emergencia.

Que se adopten normas uniformes, aplicables a las preparaciones farmacéuticas, tales como las *Especificaciones para la inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas (Farmacopea Internacional)* publicadas por la Organización Mundial de la Salud.

9. Que de acuerdo a los términos de las Resoluciones WHA16.36² y WHA23.48³ de la Asamblea Mundial de la Salud, el organismo nacional de control informe a la Organización Mundial de la Salud de la adopción de

¹ *Org. mund Salud Ser. Inf. técn. 444* (1970).

² *Act. of Org. mund Salud 127* (1963), 18.

³ *Act. of Org. mund Salud 184* (1970), 25.

cualquier medida limitativa o prohibitiva del empleo de una droga o del rechazo del registro de un medicamento en razón de su ineficacia o efectos adversos serios.

10. Que la Organización Panamericana de la Salud continúe e incremente su colaboración con los Países Miembros en la realización de los siguientes objetivos:

- a) La preparación de modelos de legislación y reglamentación y otras disposiciones legales que permitan uniformar los métodos de trabajo.
- b) La ágil difusión de información pertinente a todos los niveles de los organismos oficiales de control de medicamentos, designados por las autoridades de salud.
- c) La realización de estudios que soliciten los Países Miembros sobre el financiamiento de sus programas de control de medicamentos y la estructura de los organismos de control.
- d) El adiestramiento del personal de los organismos de control de drogas.
- e) La realización periódica de seminarios como el presente.

11. Que la Organización Panamericana de la Salud gestione la pronta materialización del proyecto de creación del instituto regional de medicamentos en vista de la urgencia que tienen los países de disponer de un centro con las funciones especificadas en la Recomendación 5 (Capítulo XIV) del Informe Final de la Reunión Especial de Ministros de Salud de las Américas, celebrada en Buenos Aires en 1968 (citada en el Anexo 2).

RECONOCIMIENTO

Los participantes reconocen el impacto benéfico de las actividades de la Organización Panamericana de la Salud en el asesoramiento que proporciona a los distintos países acerca de la solución de los problemas derivados del control de medicamentos, la organización de sus servicios específicos, el adiestramiento de personal, así como la distribución de información y asistencia técnica.

VOTO DE GRACIAS

Los participantes desean expresar su agradecimiento:

Al Dr. J. J. Mayz Lyon, Ministro de Sanidad y Asistencia Social de la República de Venezuela, por la cordial acogida a todos los participantes;

Al Dr. Abraham Horwitz, Director de la Oficina Sanitaria Panamericana, por propiciar la celebración de este Seminario y haberle brindado su apoyo;

Al Comité Organizador y a la Mesa Directiva por su labor excelente que hizo posible el éxito del Seminario;

A los consultores por su valiosa y efectiva colaboración, y

Al personal de Secretaría y funcionarios administrativos que colaboraron tan ardua y tesoneramente en la realización de las tareas del Seminario.

Anexo 1

**REQUERIMIENTOS BASICOS RELATIVOS A LA SOLICITUD
DE REGISTRO DE UN MEDICAMENTO**

1. Nombre y domicilio del solicitante y del farmacéutico que refrenda con su firma la solicitud.

2. Si el solicitante se encuentra en el extranjero, el nombre y domicilio de un residente local, autorizado para representarlo legalmente, y copia autenticada del poder notarial por el cual se le otorga la representación.

3. Nombre bajo el cual se venderá el producto.

4. Finalidad específica a la que se destinará el producto.

5. Indicación de la forma farmacéutica y de la composición del producto, incluyendo nombre y cantidad de cada ingrediente, activo o no, presente en cada unidad de dosis. Cuando los hubiere, se utilizarán los nombres comunes internacionales recomendados por la Organización Mundial de la Salud.

6. Una fórmula de lote representativa de la que se utilizará en la manufactura, que incluirá nombre y cantidad de todas las sustancias que se emplearán para fabricar el lote, aparezcan o no en el producto terminado.

7. Una descripción completa del método de manufactura y empaque que será utilizado para producir el lote.

8. Una descripción completa, con referencias bibliográficas, de los métodos que se utilizarán en el control de materias primas, en lo que respecta a identidad, pureza y potencia, con indicación de los límites de aceptabilidad.

9. Una descripción completa, con referencias bibliográficas, de los procedimientos de control utilizados durante el proceso de manufactura y empaque y métodos de control para el producto terminado, con indicación de los límites de aceptabilidad.

10. Datos correspondientes a los estudios de estabilidad del producto en el envase de expendio. Si los datos no demuestran una estabilidad prolongada, el solicitante deberá proponer un período de expiración para determinar la fecha de vencimiento de cada lote que deberá constar en los rótulos, juntamente con las condiciones necesarias de conservación.

11. Una declaración de que el producto será manufacturado y empaquetado de conformidad con las normas de manufactura y de control de calidad recomendadas por la Organización Mundial de la Salud en la Resolución WHA22.50 de la 22ª Asamblea Mundial de la Salud.⁴

12. Información adecuada que demuestre que el producto es eficaz e inocuo para los fines a que se destina cuando se utiliza en la forma recomendada. La documentación debe incluir una descripción completa y una evaluación de los estudios preclínicos y clínicos realizados sobre el producto.

13. Si el producto terminado se va a importar, deberá presentarse un certificado debidamente autenticado de las autoridades de salud del país de origen, en el que se indicará si el producto está autorizado para la venta en el mismo. Se acompañarán los rótulos y prospectos, etc., utilizados para el producto en ese país.

Si el producto no estuviera autorizado para la venta en el país de origen, deben indicarse las razones.

⁴ *Act. of. Org. mund Salud 176 (1969), 24.*

14. Muestras de los rótulos de los envases, sobre-envases y de los folletos u otra literatura que acompañen al producto. El prospecto debe incluir datos informativos completos respecto al uso del producto, tales como indicaciones sobre su uso, información sobre dosificación y precauciones necesarias, advertencias, efectos colaterales y contraindicaciones, etc.

15. Muestras de los anuncios publicitarios propuestos.

16. Muestras del producto en cantidad suficiente y, siempre que la autoridad de salud lo considere necesario, muestras de las materias primas y de las sustancias de referencia de acuerdo con el método de control propuesto.

Anexo 2

RECOMENDACION 5 (CAPITULO XIV) DEL INFORME FINAL DE LA REUNION ESPECIAL DE MINISTROS DE SALUD DE LAS AMERICAS⁵

(Buenos Aires, Argentina, octubre de 1968)

5. Recomiendan que el Director de la Oficina Sanitaria Panamericana continúe sus gestiones para mejorar el control de la calidad de medicamentos en las Américas y, en particular, los planes para crear un instituto regional de medicamentos en el Uruguay que preste asistencia a todos los países:

- a) Facilitando adiestramiento superior a técnicos en análisis de medicamentos;
- b) Facilitando adiestramiento técnico a inspectores y especialistas en los aspectos administrativos de la legislación de productos farmacéuticos;
- c) Proporcionando a los organismos gubernamentales información sobre control de medicamentos y en particular avisos de urgencia sobre medicamentos cuyos efectos nocivos se hayan comprobado;
- d) Practicando investigaciones para perfeccionar los procedimientos de ensayo de medicamentos;
- e) Ayudando a los países a seleccionar el material óptimo para el ensayo de medicamentos; y
- f) Sirviendo como laboratorio de referencia para la provisión y establecimiento de sustancias patrones y para la realización de análisis especiales.

⁵ Documento Oficial de la OPS 89 (1969), 54.

DOCUMENTOS DE TRABAJO

LA SITUACION ACTUAL DEL CONTROL DE MEDICAMENTOS EN LOS PAISES DE LA REGION

SR. MORRIS L. YAKOWITZ *

En julio de 1970, la Organización Panamericana de la Salud envió un cuestionario a todos los países de la Región solicitando información sobre la situación del control de medicamentos en cada uno de ellos. De acuerdo con las respuestas recibidas, y la información ya disponible, la OPS preparó y publicó una compilación que describe brevemente los procedimientos de control que emplea cada país, y que incluye un cuadro con datos en forma de resumen sobre la magnitud del problema y los fondos que se destinan a ese control en los diversos países. Esta compilación fue distribuida a los participantes con antelación al Seminario.¹

Con los datos disponibles convendría formular algunas observaciones.

Los establecimientos de fabricación de medicamentos de cierta importancia en los 22 países latinoamericanos y del Caribe incluidos en la encuesta, ascienden aproximadamente a 2,000. Su producción anual se calcula en 1,234 millones de dólares a nivel de precio de fábrica.

El volumen de medicamentos importados por los países latinoamericanos y el Caribe excede en \$116,000,000 al año de la cantidad exportada, lo que eleva el volumen de medicamentos consumidos en esos países a \$1,350 millones anualmente al precio del

fabricante o del importador. El costo al precio de venta al detalle es mayor debido al factor que suele denominarse "margen de utilidad". Según los cálculos de este factor en los distintos países, se estima que el costo al por menor de los medicamentos empleados en América Latina y el Caribe para el consumidor se eleva aproximadamente a \$1,950 millones al año.

A juzgar por esas cifras, es evidente que la industria farmacéutica de los países latinoamericanos y del Caribe, además de las considerables repercusiones económicas que tiene, reviste una enorme importancia desde el punto de vista de la salud, ya que proporciona los artículos que se necesitan para prevenir y tratar las enfermedades.

Si se suman los egresos gubernamentales para el control de medicamentos en los 22 países latinoamericanos y del Caribe se obtendrá una cifra de EUA\$3,371,500, que representa un promedio de \$1.7 por \$1,000 de medicamentos consumidos.

En los países mencionados prestan servicio en las actividades de control de medicamentos 1,192 personas, incluidos 250 inspectores y 314 científicos que se encargan del análisis de los productos. Ahora bien, gran parte de este personal dedica solamente una fracción de su tiempo al control de medicamentos y muchos de los analistas se ocupan del ensayo de muestras que presentan los fabricantes para su registro, en lugar de examinar las destinadas al mer-

* Asesor Regional en Control de Medicamentos, Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C.

¹ Véase el Apéndice 1 de este volumen, págs. 151-158.

cado, seleccionadas por los inspectores gubernamentales entre los productos en existencia en los diversos canales de distribución.

El registro de medicamentos se exige en 20 de los países, pero sólo en 12 de ellos existe una junta de evaluación médica encargada de examinar las solicitudes de registro.

El período de validez del registro de un medicamento aprobado varía considerablemente según los países. Así, en tres de estos el período es de un año, en dos dura tres, en cuatro se prolonga hasta cinco años y en uno hasta siete, mientras que en otros tres se ha fijado un plazo de 10 años. En un país, el período de validez del registro de un medicamento que sea una especialidad farmacéutica es de 15 años, pero cuando se trata de una "droga genérica", el plazo es de cinco años. En otro país, el período de validez para un medicamento de fabricación nacional es de 10 años y para un producto importado se limita a cinco. En cinco países, el registro tiene una validez indefinida.

La utilización de las instalaciones disponibles para el ensayo de medicamentos también varía de uno a otro país. Más de la mitad pone especial empeño en el ensayo de muestras presentadas por las empresas farmacéuticas para su registro, y sólo ocho analizan una cantidad significativa de muestras procedentes de las existencias de los distintos canales de distribución.

Un país dedica gran parte de sus actividades de ensayo de medicamentos al análisis de muestras obtenidas de cada lote de productos denominados "biológicos" o "biológicos".

En tres países latinoamericanos, las actividades de control de medicamentos están a cargo de sociedades profesionales de

farmacéuticos y médicos del país, en vez de formar parte de una dependencia gubernamental, como el Ministerio de Salud.

En casi todos los países latinoamericanos y del Caribe, la unidad encargada de inspeccionar a los fabricantes de medicamentos y de recoger muestras es independiente del servicio de ensayos de laboratorio.

En junio de 1968 la OPS procedió a una encuesta similar sobre la situación del control de medicamentos en los países y se informó de los resultados obtenidos a la Reunión Especial de Ministros de Salud de las Américas (Buenos Aires, Argentina, 1968). En el informe presentado en esa reunión bajo el epígrafe "Aspectos que plantean problemas", figuran las observaciones siguientes:

1. Los países de América Latina invierten únicamente EUA\$3,221,000 al año en la inspección de sus 2,200 industrias de medicamentos y en el ensayo de productos farmacéuticos que, por un valor de EUA\$1,492 millones, consumen anualmente sus habitantes. Esta cantidad que se invierte en el control de medicamentos es insuficiente, lo que da origen a una situación tan desfavorable como la siguiente:

- a) Falta de equipo moderno de ensayo de medicamentos.
- b) Falta de especialistas para cada clase de ensayo de medicamentos.
- c) Empleo a tiempo parcial, lo cual limita considerablemente la eficacia del personal.
- d) Limitación de la capacidad del laboratorio para el ensayo de muestras.
- e) Sueldos bajos, que provocan descontento en el personal, sobre todo si sus homólogos de la industria privada son mucho mejor remunerados.

2. En varios países, a pesar de los esfuerzos de las autoridades, se observan deficiencias en la organización interna y funcionamiento de los laboratorios. En cada caso se debiera llevar a cabo un análisis detenido de la situación, incluso un estudio de factores tales como el grado de adiestramiento del personal técnico y la naturaleza del equipo disponible para el ensayo de medicamentos. Si bien el adiestramiento básico

de los analistas es satisfactorio, muchos de ellos no han recibido adiestramiento analítico, superior y especializado, que es imprescindible para analizar los complejos y nuevos medicamentos actuales.

3. En todos los países latinoamericanos, menos en dos, la unidad encargada de inspeccionar las fábricas de medicamentos y de reunir muestras de los mismos es independiente del servicio de laboratorio en que se efectúan los ensayos. Con frecuencia esto se traduce en una afluencia irregular de muestras al laboratorio, de forma que a este llegan a veces muy pocas muestras, mientras que en otras ocasiones se acumula en el laboratorio una gran cantidad de muestras para su análisis.

A menudo, la unidad que se ocupa del ensayo de medicamentos no recibe de la unidad de inspección los datos debidos acerca del fabricante y del motivo para recoger la muestra en cuestión; por consiguiente, la unidad de ensayo se halla en desventaja en cuanto a decidir el alcance del análisis al que debe someterse la muestra.

4. En la actualidad, los servicios gubernamentales de ensayo de medicamentos se dedican,

en su mayor parte, a analizar las muestras enviadas por los fabricantes para ser registradas. Debiera intensificarse el ensayo de las existencias acumuladas en los puntos de distribución, tales como muestras procedentes de empresas al por mayor, hospitales, farmacias y otros distribuidores cercanos al lugar de consumo. Con ello se conseguirían datos más significativos acerca de la calidad de los medicamentos administrados a los pacientes.

5. Existe una gran diversidad de leyes y disposiciones nacionales relativas a medicamentos, lo que puede dificultar la adopción del principio del mercado común e impedir el comercio internacional de medicamentos en la zona.

Al comparar los resultados de la encuesta de 1970 con la situación existente en 1968 se llega a la conclusión de que el único cambio significativo registrado en esos dos años es la mayor magnitud del problema del control de medicamentos, determinada por el volumen de drogas consumidas en la Región.

PROBLEMAS ACTUALES DEL CONTROL DE LOS MEDICAMENTOS

DR. MARCELO J. VERNENGO *

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), 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 gubernamental bien coordinado y con inspectores, expertos en análisis y funcionarios administrativos bien adiestrados, además de fondos suficientes para que dicho orga-

nismo pueda llevar a cabo actividades de alto nivel en materia de control de medicamentos".¹

En este Seminario, varios de los oradores se referirán a estos temas. Mi 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, estabilidad, identidad y pureza, etc. Como

* Director, Instituto Nacional de Farmacología y Bromatología, Buenos Aires, Argentina.

¹ Documento Oficial de la OPS 89 (1969), 54.

consecuencia de esto ha aumentado considerablemente la responsabilidad del productor, que es legalmente responsable 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 colaborativa 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 control 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.²

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

² Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.* 418 (1969).

del organismo de control cada vez que el tipo y nivel probable de impurezas realiza una comprobación de la calidad de los productos que salen al mercado. *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.

En primer lugar, en la evaluación del método presentado para el registro del medicamento debe tenerse presente que los estudios de eficacia e inocuidad de una preparación 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. Otro ejemplo reciente ilustra también 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.

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 aún en textos de farmacopeas.

En segundo término, es necesario conocer

Mediante un sistema apropiado de financiamiento, el laboratorio de control podrá obtener un equipo eficaz acorde con los

anteditos 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 frecuentemente.

El estudio de la variabilidad o, de la uniformidad de contenido se ha realizado desde hace un tiempo relativamente reciente. 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 exclusivamente a los productos administrados por vía oral en su forma sólida. El problema se encuentra en progreso y fermento. Por tanto, actualmente 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 exclusivamente 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 este tema todavía tiene un interés puramente especulativo, 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 B₁₂ 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 similares 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 oxidativamente 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 corticosteroides (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., mien-

tras 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 correlación 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 debido a que 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 actualmente aceptados 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). Análogamente 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 ser usados en el control de calidad, pero nada más que eso. 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 esta-

mos 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 apreciablemente 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, confiéndole una actividad satisfactoria y constante y seguridad en su empleo.

Por eso la determinación de la disponibilidad fisiológica debe encararse como un problema a ser resuelto 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. Recientemente 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 Dro-

gas de la mencionada Administración de Alimentos y Drogas 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 claramente 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 posibilidad de que el principio activo esté disponible para ser utilizado terapéuticamente. Sin embargo, posteriormente 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 nuestro Instituto hemos 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 diferentes opiniones en cuanto a sus efectos terapéuticos. La formulación de un medicamento de acción prolongada es especialmente importante porque cuando este se administre puede liberar una cantidad menor que la necesaria terapéuticamente o una cantidad mayor, especialmente si el principio activo es de metabolismo lento y se acumula para llegar a un nivel sanguíneo inaceptable desde el punto de vista toxicológico. Conjuntamente con la industria farmacéutica estamos 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. Recientemente, se propuso un ensayo de desintegración modificado tendiente 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 desarrollo 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 gene-

ral, 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 recientemente 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 actualmente el desarrollo de la terapéutica justifica que se estudien en profundidad, a fin de considerar, desde el punto de vista oficial, si conviene o no 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 aprobados anteriormente. Estas modificaciones pueden alterar considerablemente 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 orga-

nizaciones 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 peligrosos.

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

Comentarios finales

No he pretendido detallar todos los problemas que se presentan en estos momentos en el control de los medicamentos, sino mencionar 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 a ser usadas 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 las áreas más interesantes para estudiar el impacto del conocimiento tecnológico sobre el conjunto del cuadro social de la atención médica” (12).

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. Descamos 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. *Pharma Information* (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 O. Nudelman. 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* 96(6):46, 1970.
- (7) Walton, V. C., M. R. Howlett y G. B. Selzer. *J Pharm Sci* 59:1160, Washington, 1970.
- (8) *Lancet* 20:1334, Londres, 1970.
- (9) Searl, R. O. y M. Pernarowski. *Canad Med Ass J* 96:1513-20, Toronto, 1967; Brice, G. W. y H. F. Hammer. *JAMA* 208:1189-90, 1969; A. B. Varley. *JAMA* 206:1745-8, Chicago, 1968.
- (10) Maruyama, M., N. Hayashi y M. Kishi. *Takamine Kenk Wempo* 13:176, 1961; Agniar, A. J. y J. E. Zelmer. *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.

ELEMENTOS ESENCIALES DE UN SERVICIO NACIONAL DE CONTROL DE MEDICAMENTOS

DR. DENYS COOK *

El objetivo general de la Ley de Alimentos y Drogas del Canadá, en lo que se refiere a medicamentos, consiste en proteger al consumidor contra los peligros y fraudes de la fabricación, importación, publicidad y venta de medicamentos.

Esta Ley está complementada por una serie de disposiciones establecidas por el Ministerio de Salud y Bienestar Nacional pero proclamada por decreto especial, es decir, que cada disposición nueva o revisada no necesita volver a la aprobación del Parlamento. Evidentemente, cualquier nueva disposición o modificación que se introduzca tiene que ser examinada por el Ministerio de Justicia puesto que la Ley de Alimentos y Drogas forma parte del Código Penal canadiense, que es de carácter federal, no provincial. Los exámenes del Ministerio de Justicia se basan en la Ley, su interpretación y la medida en que las disposiciones propuestas se ajustan a esos criterios. En el caso de que se impugne cualquier disposición aprobada y promulgada por decreto especial, se recurrirá a los tribunales para que decidan sobre la validez y legalidad.

En el Apéndice B de la Ley se aceptan varias farmacopeas cuyas normas sirven de base para definir la calidad de los medicamentos, a saber:

Farmacopea Internacional
Farmacopea Británica
Farmacopea de los Estados Unidos de América

Códex Francés
Formulario Canadiense
Códex Farmacéutico Británico
Formulario Nacional

En otros lugares, dentro de las Regulaciones, se definen otras normas para los medicamentos no incluidas en los compendios oficiales o que no se consideran suficientemente estrictas.

Además, existen métodos oficiales para circunstancias especiales que no figuran en la Ley y Regulaciones de Alimentos y Drogas, sino que están contenidos en un documento aparte.

Las normas de aceptabilidad de nuevos medicamentos que se introducen en el mercado por primera vez deben ser especificadas en la mayor medida posible. Resultará difícil especificar algunas de las normas con demasiada precisión ya que variarán considerablemente según el tipo de medicamento. No obstante, pueden establecerse normas generales que sirvan de marco de referencia para el diálogo subsiguiente entre el fabricante y el organismo que autoriza los productos.

Muchas normas de los establecimientos de fabricación y de inspección pueden especificarse sea cual fuere la clase de medicamento. En el Canadá estas normas se encuentran parcialmente en las disposiciones que forman parte de la Ley y Regulaciones de Alimentos y Drogas y en las Guías, tales como la guía para fabricantes de medicamentos y la guía para la importación de medicamentos, instalaciones de fabricación y controles.

* Jefe, División de Química Farmacéutica, Dirección General de Alimentos y Drogas, Ministerio de Salud y Bienestar Nacional, Ottawa, Canadá.

Las mencionadas definiciones de normas sobre la acción y calidad de los medicamentos sirven de base para la política y actuación de un servicio de control de medicamentos. Solamente cuando esas condiciones se han determinado se puede especificar la acción que requiere la vigilancia y el cumplimiento de las condiciones.

A continuación se examinará la tramitación de una solicitud de registro de un nuevo medicamento. Se entiende por medicamento nuevo (C.08.001) (1):

a) El que contiene o está formado por una sustancia, ya sea como ingrediente activo o inactivo, vehículo, revestimiento, excipiente, menstruo u otro componente, que no ha sido vendido en forma de medicamento en el Canadá por un tiempo y en cantidad suficiente para determinar en el país la inocuidad y eficacia de esas sustancias para su uso medicinal.

b) Un medicamento constituido por una mezcla de dos o más sustancias farmacéuticas, con otros ingredientes o sin ellos, y que no se ha vendido en esa forma o en la proporción en que esas sustancias se mezclan en ese medicamento, durante un tiempo y en cantidad suficiente para determinar en el Canadá la inocuidad y eficacia de dicha mezcla y proporción para uso farmacéutico.

c) Un medicamento, con respecto al cual el fabricante prescribe, recomienda, propone o pretende un empleo farmacéutico o una condición de empleo como medicamento, incluida la dosificación, vía de administración o duración de la acción y que no ha sido vendido para ese uso o condición de empleo en el Canadá por un tiempo y en cantidades suficientes para determinar en el país la inocuidad y eficacia de dicho empleo o condición de empleo del producto.

En las secciones C.08.002 y siguientes de la División 8 de la Ley y Regulaciones de Alimentos y Drogas, se especifican los requisitos y obligaciones que se requieren para solicitar la introducción de un nuevo medicamento. Grupos multidisciplinarios integrados por médicos, farmacólogos, farmacéuticos, químicos, etc., examinan esas solicitudes en un orden de sucesión perfectamente definido y con todo detalle antes

de notificar su conformidad con la solicitud presentada. Esta notificación autoriza la venta del producto.

No entraremos en detalles sobre estos requisitos porque en este momento se está procediendo a una revisión de la mencionada disposición. Se distribuyó recientemente a las partes interesadas un borrador de las Regulaciones propuestas. Antes de tomar la decisión final se examinan las observaciones y la información obtenida al respecto.

Un comité permanente denominado Comité Asesor del Canadá en Medicamentos, en el que está representada la industria, las universidades y las asociaciones médicas, farmacológicas y farmacéuticas, se reúne dos veces al año y formula valiosas observaciones y advertencias.

En las Regulaciones propuestas figura la distribución de los medicamentos nuevos a investigadores autorizados. Se especifican las condiciones en que el fabricante puede enviar un medicamento a un investigador autorizado a los efectos de ensayos clínicos. La cuestión de los límites de tiempo para expedir una notificación de conformidad (indicando la aceptación de una solicitud), es de gran interés para las empresas farmacéuticas.

Se está estudiando una guía para los fabricantes en relación con la preparación de solicitudes de introducción de nuevos medicamentos. La información que se incorpore en esta deberá permitir una tramitación mucho más rápida de las solicitudes, que a menudo se demoran considerablemente por falta de detalles importantes en la información.

Se ofrecen para la venta una serie de remedios que se administran de acuerdo con la Ley de medicinas patentadas (*Proprietary or Patent Medicine Act*). Con arreglo a esta Ley, es necesario un certificado de

registro para cada producto de venta en el Canadá antes de la introducción del medicamento en el mercado.

Al presentar la solicitud de registro, el fabricante debe indicar la cantidad de drogas que contiene el producto, información que se considera confidencial. Se exige un registro anual por el que se paga cierta cantidad.

La mencionada Ley no es aplicable a los medicamentos de farmacopea enumerados en cualquier documento del Apéndice B, a los incluidos en la Ley de Control de Estupefacientes, a las preparaciones que indican la verdadera fórmula o una lista de ingredientes medicinales, ni a los medicamentos de prescripción contenidos en el Apéndice F de la Ley de Alimentos y Drogas. Hay también algunas disposiciones que limitan la cantidad y exigen la indicación del nombre de ciertas drogas más poderosas, tales como los analgésicos.

Las normas recomendables para la fabricación de medicamentos, basadas en principios bien fundados del control de la calidad de los productos farmacéuticos, son una de las características más convenientes de la industria farmacéutica. Estos principios ya han sido establecidos (2), lo mismo que las normas al respecto (3).

No cabe duda de la necesidad de disponer de un sistema de inspección periódica que garantice el cumplimiento de las normas recomendadas para la fabricación. En el Canadá se procede a esa inspección de manera sistemática, y constituye la base para calificar a cada uno de los fabricantes. Esta calificación sirve también para indicar la conveniencia de nuevas investigaciones (Inspecciones reglamentarias de las fábricas) para las empresas que revelan un nivel bajo. Así, se imponen inspecciones repetidas cada 6 ó 12 meses. La inspección sirve también de guía a otros departamentos

gubernamentales para la adquisición de medicamentos, de acuerdo con un patrón interdepartamental de medicamentos (74-GP-1b).

Se fomentan las discusiones abiertas de los resultados de la inspección con el personal de la industria en el momento de la inspección y en informes oficiales subsiguientes. Nunca será excesivo el valor atribuido a este mecanismo de intercambio de información. Por esta razón el personal de inspección debe tener una preparación lo más amplia posible. Entre las obligaciones de los inspectores de la Dirección de Alimentos y Drogas del Canadá figura la asistencia frecuente a cursos de capacitación y de orientación, todo lo cual supone un contacto con las esferas de investigación y desarrollo de la química farmacéutica, farmacología, microbiología, etc.

Esta rigurosa inspección debe complementarse con una verificación continua de los productos fabricados, a base de muestreo. Se establecen prioridades teniendo en cuenta la criticidad del medicamento, volumen de uso, conocimiento del fabricante, junto con la metodología analítica adecuada. El orden de prioridad de un sistema de esta naturaleza variará con arreglo al uso de la droga y a la información recogida con el sistema de vigilancia.

Es importante utilizar de la mejor manera posible los medios que permitan multiplicar la obtención de muestras, aunque ello suponga una ligera disminución de la exactitud. En el Canadá, el Laboratorio de Vigilancia de la Calidad de los Medicamentos empezó a funcionar en el Laboratorio Regional Central, después de que se terminaron los estudios de factibilidad en la División de Química Farmacéutica de la Sede. Este laboratorio de vigilancia selecciona las muestras de medicamentos separando las que requieren una nueva in-

investigación de las que se consideran satisfactorias. Se realizan entonces nuevas investigaciones mediante métodos oficiales en muestras también oficiales, constituyendo esto la base que obliga al cumplimiento de los requisitos.

En el contexto de las instalaciones analíticas automatizadas hay que tener presente los gastos de personal y equipo en relación con el total de muestras de un producto farmacéutico. En algunos casos el número de marcas comerciales o la actividad de un producto farmacéutico específico no justifica el establecimiento de métodos apropiados para las técnicas automatizadas ni la determinación automatizada propiamente dicha.

En estas circunstancias la posibilidad de agrupar las necesidades regionales en un lugar central pudiera permitir el establecimiento de un sistema automatizado.

No sólo deben conocerse los parámetros fisicoquímicos normales de la calidad del medicamento, sino que debe garantizarse la ausencia de otros factores, tales como la contaminación bacteriana o microbiana, y la contaminación cruzada de otros medicamentos de posibles peligros, como las penicilinas.

A pesar de la necesidad de determinar los mencionados parámetros fisicoquímicos normales, conviene considerar también la cuestión de la disponibilidad biológica de formas posológicas sólidas de administración oral, que en términos sencillos significa la fracción de un medicamento de una forma posológica absorbida o excretada (por la orina) en comparación con la sustancia farmacéutica pura administrada en solución.

En las nuevas solicitudes de introducción de medicamentos (4) se incluirá probablemente esta información, puesto que debe elaborarse si la metodología lo permite en

el curso de los exámenes preclínicos y clínicos, a veces hasta el punto en que los resultados clínicos puedan relacionarse con los datos sobre la disponibilidad biológica.

En cuanto a los medicamentos no calificados como nuevos, es preciso establecer de algún modo que el medicamento es utilizable por el cuerpo. Se han mencionado numerosos ejemplos (5,6) de productos farmacéuticos que reúnen los requisitos de la farmacopea y que sin embargo liberan muy poca de la medicación en el cuerpo. Sobra decir que el principio de la observancia de las normas de la farmacopea es puramente teórico si la disponibilidad del medicamento es sólo del 50%, a saber, que no equivale a más de media tableta.

Se han efectuado considerables investigaciones en las divisiones de farmacología y química farmacéutica de los laboratorios de investigación de la Dirección General de Alimentos y Drogas para determinar los factores que afectan a la disponibilidad biológica y el alcance del problema. En el curso de los últimos años se han estudiado numerosos medicamentos, investigándose todos los productos comerciales introducidos. Entre esos medicamentos figuran los siguientes: tolbutamida, fenilbutazona, PAS, sulfadiazina, sulfisoxazol, sulfamidas triples, aspirina, anfetaminas, productos iónicos ferrosos, nitrofurantoína, acetaminofeno, tetraciclina, hidrocortizida, clorotiazida y sulfametizol.

La medición de la concentración en la sangre y la excreción urinaria del medicamento inalterado y metabolitos en voluntarios humanos, principalmente en nuestra organización, ha sido el procedimiento para comparar las drogas comerciales con algún patrón.

El patrón suele ser normalmente una solución de la sustancia farmacéutica pura en agua o una emulsión en algún líquido.

Las comparaciones resultan más útiles si se determinan también los datos del "producto de los innovadores" (el producto que ha sido utilizado por más tiempo).

Nuestra política con respecto a este campo crítico ha sido la de la investigación y la enseñanza. No se trata de que podamos determinar experimentalmente la disponibilidad biológica de todas las marcas de medicamentos que existen en el mercado canadiense, porque sería manifiestamente imposible, aunque han surgido propuestas en ese sentido.

Nuestras investigaciones se han orientado hacia los principios por los cuales puede afectarse adversamente la disponibilidad biológica; y puesto que la disolución lenta de un ingrediente activo de una forma posológica sólida, de administración oral, puede ser un factor determinante de la velocidad, nos hemos concentrado en medicamentos de baja solubilidad, dedicando especial atención a las correlaciones de la disponibilidad biológica humana con mediciones de disolución *in vitro*.

En esta labor hemos mantenido una estrecha colaboración con la Farmacopea de los Estados Unidos de América y el Formulario Nacional del mismo país a través del Grupo Mixto FEUA/FN sobre Disponibilidad Fisiológica, en el que la Administración de Alimentos y Drogas de los E.U.A. ha desplegado también una gran actividad. A consecuencia de estas y otras actividades se ha impuesto una prueba de disolución como un requisito de la farmacopea para unas 14 sustancias farmacéuticas, pero la correlación de la disponibilidad biológica con las pruebas de disolución necesita una investigación mucho más detenida.

La definición de normas para la disponibilidad biológica no es una cuestión sencilla, particularmente cuando se trata de pro-

ductos que no están sujetos a las exigencias de los medicamentos nuevos. Mientras no se disponga de estas normas, debemos emplear otras de tipo arbitrario y aplicar medidas reglamentarias que nos permitan pedir los datos de disponibilidad biológica al fabricante de cualquier producto comercial que sea objeto de preocupación. Hay una serie de indicadores que podrían utilizarse para localizar el motivo de preocupación. Estos podrían ser:

- a) La conformidad con el tiempo de desintegración.
- b) La conformidad con el tiempo de disolución.
- c) Las quejas farmacéuticas u hospitalarias de ineficacia (a través de la vigilancia de reacciones adversas al medicamento).
- d) La comparación de las concentraciones en sangre o la excreción urinaria del producto con un patrón de referencia o el "producto de los innovadores" en animales.
- e) La misma comparación en un estudio humano reducido.

Las sanciones que se impongan en caso de incumplimiento de las disposiciones, expuestas al principio de este trabajo, deberían formar parte de la legislación. Mucho más difícil resulta determinar el nivel en que ocurre la infracción. Por ejemplo un punto porcentual fuera de los requisitos para el contenido del medicamento en el caso de un fabricante que por lo demás observa las normas, puede ser mucho menos grave que el caso de una cápsula de antibiótico que exceda considerablemente del tiempo de desintegración requerido.

La gravedad de la infracción, la repetición de la misma, las circunstancias de complicidad (v.g. responsabilidad conjunta) y otros muchos factores influyen en el tipo de acción necesaria en caso de una

infracción. A este respecto convendría disponer de una serie de normas administrativas internas. La actividad del medicamento menor que la requerida o los errores de variación ponderal en las formas sólidas de dosificación son menos graves que los relacionados con la identidad o la rotulación.

El organismo federal ejerce un control a nivel del fabricante y de los primeros distribuidores. En la distribución periférica y en las que suponen un contacto directo con el público, las relaciones con las autoridades y asociaciones médicas y farmacéuticas locales o municipales constituyen un valioso medio de ejercer la autoridad.

Recientemente ha empezado a publicarse en nuestro departamento un boletín mensual sobre productos farmacéuticos que proporciona información a los profesionales. Si bien los primeros números generalmente contenían monografías de productos (descripción de un producto de acuerdo con el fabricante y la Dirección de Alimentos y Drogas) se ha proyectado informar de los

resultados de las pruebas analíticas y de otra índole.

El Comité Especial de la Cámara de los Comunes presidido por el Dr. H. C. Harley ha dado un gran impulso a este servicio informativo. Una de las conclusiones a que llegó este Comité fue la de que los componentes del grupo de salud no disponen de suficiente información en la labor cotidiana que ha de servirles de base para la debida selección de medicamentos. La recomendación del Comité Harley que originó la mencionada publicación mensual se expresaba en los siguientes términos: "Que la Dirección de Alimentos y Drogas publique por lo menos una vez al mes un boletín informativo destinado a la profesión médica, ofreciendo todos los detalles sobre medicamentos y sus efectos, y un examen de los medicamentos principalmente empleados en el Canadá".

La Dirección de Alimentos y Drogas tiene el proyecto de llevar a la práctica esa propuesta con la medida acabada de mencionar. Los primeros números del boletín han recibido muy buena acogida.

REFERENCIAS

(1) Food and Drugs Act and Regulations, Division 8, C.08.001, Canadá.

(2) Organización Mundial de la Salud. *Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas*. Serie de Informes Técnicos 418, Anexo 1 (Principios aplicables a la inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas), 1969.

(3) *Ibid.*, Anexo 2 (Normas recomendadas para

la fabricación y la inspección de la calidad de los medicamentos).

(4) Food and Drugs Act and Regulations, Division 8, C.08.002, Canadá.

(5) Cook, D. "Pharmaceutical Controls for Drug Availability". *Med Serv J Canada* 23:323, 1967.

(6) Actas del Simposio sobre "Physiological Equivalence of Drug Dosage Forms", Ottawa, junio de 1969.

APOYO DE LA ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD AL CONTROL DE MEDICAMENTOS

DR. ALEJANDRO SOTELO *

Debido a los efectos adversos que pueden causar los alimentos y medicamentos mal preparados, desde hace tiempo se ha reconocido que los Gobiernos deben supervisar la producción de alimentos y drogas a fin de garantizar que el público reciba alimentos sanos, así como medicamentos y dispositivos terapéuticos inocuos y eficaces. También en los últimos años se ha reconocido que los Gobiernos deben impedir la distribución de cosméticos nocivos y proteger al público contra artículos peligrosos, tales como insecticidas, sustancias cáusticas, solventes, etc., que posiblemente se encuentran en el hogar o contaminan los alimentos de consumo.

El volumen de productos regidos por leyes de protección al consumidor es enorme. Por ejemplo, los datos disponibles indican que actualmente la población de América Latina consume productos farmacéuticos a razón de EUA\$1,900 millones por año, expresados en costo al detalle. Naturalmente, el costo anual del consumo de alimentos es mucho mayor.

El control de alimentos y drogas plantea numerosos problemas, siendo los más importantes los relacionados con los aspectos siguientes:

Medicamentos

- a) Eficacia e inocuidad.
- b) Medicamentos adulterados y defec-

tuosos por no haber sido preparados de acuerdo con procedimientos de elaboración adecuados.

- c) Inestabilidad y pérdida de su actividad durante el proceso de distribución.
- d) Falsas declaraciones acerca de la acción curativa e inocuidad de las drogas.
- e) Restricción de la venta de drogas que causan dependencia, como los estupefacientes y medicamentos psicotrópicos.

Alimentos

a) Contaminación con bacterias nocivas, tales como las salmonelas.

b) Residuos de sustancias químicas y plaguicidas utilizadas en el cultivo de hortalizas y frutas.

c) Inocuidad de sustancias químicas (aditivos alimentarios) utilizadas por fabricantes de alimentos.

d) Residuos de antibióticos en los alimentos (por ejemplo, penicilina en la leche de vacas que han sido tratadas con esta droga en casos de mastitis).

e) Inocuidad de nuevos alimentos y nuevas formas de preparados alimentarios, tales como alimentos congelados, comidas preparadas y otros "alimentos de comodidad".

f) Inocuidad de agentes colorantes agregados a los alimentos.

g) Falta de higiene en los alimentos.

h) Normas para la composición de alimentos esenciales, como pan, queso, jaleas, etc.

* Subjefe de la Zona I, Organización Panamericana de la Salud, Caracas, Venezuela.

i) Medios económicos de engañar al público, como inexactitud en el peso y paquetes falazmente grandes.

Hasta donde lo han permitido los recursos disponibles, la Organización Panamericana de la Salud ha asistido a los países en la formulación de leyes adecuadas de protección al consumidor y en el establecimiento de organismos gubernamentales eficaces para asegurar su cumplimiento. En el importante aspecto del control de drogas, la OPS ha prestado el siguiente apoyo:

1. Se ha facilitado asesoramiento general a los Gobiernos recomendándose la adopción de los siguientes principios:

a) Cada país debe formular una amplia ley sobre medicamentos. Se ha sugerido que las leyes de los diversos países sean uniformes a fin de facilitar el tráfico interpaíses de medicamentos fabricados en el Continente y lograr la preparación de drogas uniformes y de alta calidad.

b) Cada país debe contar con un organismo bien coordinado que se encargue de la administración de sus leyes sobre medicamentos. Este debe formar parte de la dependencia nacional de salud y estar dirigido, de preferencia, por una persona con autoridad definida en lo que respecta al cumplimiento de la legislación correspondiente.

c) Los inspectores, analistas y administradores de dicho organismo deben tener formación especializada que les permita abordar los complejos problemas que actualmente se plantean a los organismos de control de medicamentos.

d) Los Gobiernos deben respaldar a sus respectivos organismos con fondos adecuados para llevar a cabo actividades de control de medicamentos de alto nivel.

e) Los países que, por sus limitados re-

ursos técnicos, no estén en condiciones de establecer un laboratorio nacional de análisis de medicamentos, deben enviar sus muestras de medicamentos a centros de análisis de reconocida competencia, como los Laboratorios Especializados de Análisis de la Universidad de Panamá. Como alternativa, un grupo de países podrían asociarse para establecer su propio laboratorio.

2. Además de facilitar asesoramiento general, la OPS ha atendido las solicitudes de algunos países de asistencia técnica en relación con ciertos aspectos del control de drogas. En los últimos 10 años, la Organización ha enviado asesores técnicos con tal finalidad a la Argentina, Brasil, Costa Rica, Chile, México, Panamá, Perú, Uruguay y Venezuela y a los países de habla inglesa del Caribe. La estancia de estos expertos ha variado de una semana a tres meses pero, en cada caso, la OPS ha proporcionado al Gobierno un informe con las recomendaciones del experto.

Interesa señalar que aunque distintos asesores han participado en estos estudios, sus opiniones y recomendaciones han sido uniformes y consecuentes. En general, en los informes se ha destacado la necesidad de mejorar la organización del organismo nacional de control de medicamentos, complementar la capacitación de personal e incrementar los fondos para las actividades de control de drogas.

3. En numerosas ocasiones, se ha facilitado a los organismos gubernamentales reactivos o textos de laboratorio y otros artículos. En la medida de sus recursos, la Organización atiende las solicitudes de asistencia técnica que presentan los países.

4. Puesto que el personal es el elemento más importante de cualquier organización, la OPS ha dedicado gran parte de sus actividades y fondos disponibles a la capacitación de funcionarios de salud de los

Gobiernos. Ha seguido el mismo criterio en relación con el control de drogas, y a través de los años ha patrocinado la adjudicación de becas para capacitar numerosos analistas y otros funcionarios de control de drogas de países de la Región. Estas becas han permitido el adiestramiento en instituciones científicas de numerosas regiones del mundo, pero principalmente en la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de América y en la Dirección de Alimentos y Drogas del Canadá.

Recientemente se ofreció, en Washington, D. C., un curso de capacitación intensiva de cinco semanas para analistas de medicamentos de nueve países latinoamericanos y del Caribe, estando a cargo del adiestramiento la Administración de Alimentos y Drogas. Por primera vez la OPS patrocinó un programa de formación en grupo para analistas de drogas.

La preocupación de la OPS por atender la necesidad de proporcionar adiestramiento superior a analistas y otros funcionarios encargados del control de drogas dio lugar a que también patrocinara la creación de un instituto regional de calidad de medicamentos. La propuesta correspondiente fue formulada por primera vez en un informe preparado en 1965 por el Dr. C. A. Morrell, ex Jefe del Laboratorio de Control de Drogas y Alimentos del Canadá. Esta propuesta ha recibido apoyo en varias ocasiones por parte de los Ministros de Salud, siendo la última la Reunión Especial de Ministros de Salud de las Américas (Buenos Aires, octubre de 1968).

Si bien el instituto se encuentra todavía en la fase de planificación por falta de fondos necesarios para financiarlo, se estima que tendrá un efecto importante y duradero sobre la situación del control de medicamentos de los países de las Américas, ya que reportará los beneficios siguientes:

a) Facilitará capacitación del más alto nivel en América Latina a analistas de drogas y con ello aumentará su eficacia.

b) Servirá de centro de capacitación para administradores de control de drogas e inspectores de alta categoría, y de tribuna para el intercambio de opiniones y experiencias entre los funcionarios encargados de la aplicación de las leyes correspondientes. Esta capacitación permitirá a dichos administradores e inspectores orientar mejor al personal bajo su dirección.

c) Mejorará el prestigio profesional de los analistas de drogas, administradores de la legislación sobre control de medicamentos e inspectores de los Países Miembros y con ello aumentará su actividad y eficacia en la verificación de la calidad de drogas en cada país.

d) Exigirá a cada fabricante de drogas de América Latina que se cerciore de que sus analistas estén tan capacitados como los analistas del Gobierno, mejorando así la calidad de los medicamentos en el lugar de su fabricación.

e) Servirá de centro de información para facilitar a los laboratorios nacionales procedimientos analíticos fidedignos seleccionados de publicaciones científicas del mundo entero.

f) Ayudará a los países a resolver problemas analíticos inusitados.

g) Llevará a cabo investigaciones al objeto de establecer procedimientos de examen aplicables de manera uniforme a las nuevas drogas introducidas en América Latina.

h) Al fomentar la uniformidad de procedimientos de análisis y normas, el instituto ejercerá un efecto benéfico en cuanto a lograr el tráfico ininterrumpido de drogas entre los países, apoyando así el principio del mercado común en América Latina.

i) Al mejorar la capacidad de los Gobier-

nos para examinar drogas con miras a garantizar su calidad, aumentará la confianza de los administradores de los centros de tratamiento gubernamentales y los sistemas de seguridad social, etc., y otros servicios que compran medicamentos en gran escala basándose en los precios relativos ofrecidos por abastecedores competitivos de drogas.

j) Tendrá un efecto alentador sobre la comunidad científica de América Latina, sobre todo en el país donde se establezca, efecto que se dejará sentir en diversas ramas de la investigación biomédica.

Es preciso señalar que el propuesto instituto regional de calidad de medicamentos no funcionará como el laboratorio de control de cualquier país y no tendrá facultades jurídicas de ninguna clase. Su objeto es facilitar la tarea de los organismos nacionales de control de medicamentos, y todas sus actividades se llevarían a cabo con el fin de apoyar y fortalecer la labor de las autoridades nacionales.

5. Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua y Panamá son países vecinos a quienes preocupan problemas de salud comunes. Desde 1965 la OPS ha patrocinado reuniones anuales de los funcionarios encargados del control de drogas y alimentos de esos seis países, que han contribuido a impulsar su tradición de resolver en común sus problemas de salud. Como consecuencia de esas reuniones anuales, los funcionarios encargados de la calidad de drogas y alimentos se han formado una idea mejor de los problemas que se plantean al respecto en la zona y han

llevado a sus Gobiernos propuestas relativas a la aplicación de procedimientos uniformes para abordar esos problemas. La OPS estima que el apoyo proporcionado a las reuniones regionales ha sido muy valioso.

Como parte de sus actividades de asesoría al grupo de países de Centro América y Panamá, la Organización también patrocinó el establecimiento de los Laboratorios Especializados de Análisis en la Universidad de Panamá. Esta institución desempeña una importante función en los análisis de alimentos y drogas en la zona y estos son aceptados como oficiales por ese grupo de países con miras al registro de alimentos y drogas de conformidad con sus leyes nacionales.

Por último, me referiré brevemente a otro proyecto regional sobre control de drogas que es objeto de estudio. En 1969 los Ministros de Salud de Barbados, Guyana, Jamaica y Trinidad y Tabago y los demás países del Caribe de tradición británica se reunieron con objeto de examinar asuntos de interés regional relacionados con la salud. La Segunda Conferencia de Ministros de Salud del Caribe se celebró en abril de 1970. En esta, los Ministros de Salud aprobaron una resolución en la que se pide a la OPS que realice un estudio para determinar la factibilidad de establecer un laboratorio de análisis de medicamentos en el Caribe al servicio de los países interesados de dicha zona. Se han reunido los datos pertinentes y se presentarán las conclusiones a la Tercera Conferencia, que se proyecta celebrar en los primeros meses de 1971.

LEGISLACION MODERNA SOBRE EL CONTROL DE MEDICAMENTOS

SR. ROBERT S. ROE *

Desde épocas muy antiguas, la mayoría de las sociedades han implantado alguna forma de regulación de los alimentos y medicamentos. En los primeros siglos, y en algunos países hasta fechas recientes, estas medidas eran mínimas y se referían principalmente a fraudes manifiestos, tales como peso insuficiente o sustituciones sin ningún valor, o bien a productos muy nocivos o tóxicos.

A medida que se fueron desarrollando el comercio y la industria y reemplazando los artículos de producción doméstica y preparación local por productos manufacturados, se observaron sustituciones y adulteraciones más refinadas. En las sociedades industriales modernas se reconoce que es indispensable una acción gubernamental para garantizar la integridad de los alimentos y la inocuidad de los medicamentos y para proteger al público contra fraudes y engaños en la venta de dichos productos.

Los progresos científicos y tecnológicos de los últimos decenios han aumentado enormemente la necesidad y la importancia de disposiciones legislativas apropiadas y bien concebidas, junto con programas para su cumplimiento, a fin de garantizar la debida actividad, pureza, inocuidad y eficacia de los medicamentos modernos. Los adelantos científicos y las posibilidades técnicas

que han dado lugar a acontecimientos tan espectaculares como el lanzamiento de satélites en órbita y la llegada del hombre a la luna, también han producido otros tal vez menos sensacionales pero posiblemente más importantes y significativos en el campo de la química. Así, se han obtenido miles de nuevos productos químicos—que nunca habían existido—que han proporcionado nuevos materiales de construcción y envase, nuevas sustancias químicas para la agricultura y nuevos medicamentos de fuerte actividad.

Se calcula que más del 80% de los medicamentos que los médicos emplean hoy día no se conseguían hace 20 ó 25 años. Así lo demuestra una comparación del contenido de las farmacopeas de la década de 1940 con las de la actualidad.

Los medicamentos vegetales brutos han sido sustituidos en gran parte por ingredientes activos extractados y purificados, o bien por nuevos compuestos sintéticos. Actualmente, para el tratamiento de enfermedades graves se dispone de numerosos productos de procesos microbiológicos y sustancias químicas sintéticas que poseen una actividad fisiológica bastante específica. Algunos de estos nuevos medicamentos, como los antibióticos y los esteroides, son muy potentes. A menudo hay poca diferencia entre la dosis terapéutica y la tóxica. Si bien estos nuevos medicamentos permiten un tratamiento satisfactorio de graves enfermedades que anteriormente no

* Ex Comisionado Adjunto de la Administración de Alimentos y Drogas de los E.U.A., Washington, D. C.

podían tratarse, si se emplean de forma indebida, presentan la posibilidad de que haya efectos secundarios nocivos o de que no tengan la pureza y actividad que se pretende.

Es importante asegurar a los médicos y a los hospitales la inocuidad y eficacia—la pureza y la actividad—del medicamento que prescriben y administran. También es necesario que los medicamentos administrados a los pacientes tengan la identidad, composición, fuerza y calidad que representan y que lleven la apropiada rotulación informativa para su empleo eficaz y exento de peligros.

La finalidad de la legislación sobre el control de medicamentos consiste en proteger la salud pública con respecto al empleo de medicamentos con medios adecuados y competentes para obligar a su cumplimiento, y evitar la distribución de medicamentos peligrosos, inapropiados, inútiles o falseados. Muchos países se han visto obligados a modificar o revisar totalmente sus leyes y reglamentos de control de medicamentos a fin de hacer frente a los problemas que surgen en esta era de medicamentos nuevos.

En los Estados Unidos de América, la primera ley federal sobre la regulación de medicamentos en general fue la de alimentos y drogas promulgada en 1906, que estuvo vigente hasta 1938 cuando fue sustituida por la de alimentos, medicamentos y cosméticos. Esta última contenía la importante disposición de obligar a demostrar la inocuidad de los nuevos medicamentos en las condiciones en que se emplearían antes de ser legalmente introducidos en el mercado. Sin embargo, ante el avance rápido de la ciencia y la tecnología industrial esta ley pronto resultó anticuada. En consecuencia, en los decenios de 1950 y 1960 fue objeto de una serie de importantes modifi-

caciones de fondo que reflejaban los problemas de esta era científica (la enmienda de los plaguicidas químicos, la de los aditivos alimentarios y colorantes y las de los medicamentos en 1962). Esta ley de 1962 dispone que los fabricantes de medicamentos deben demostrar que sus productos son eficaces e inoivos y establece además otros importantes requisitos.

La ley del Canadá también fue modificada considerablemente en 1953-1954 con objeto de actualizar los requisitos establecidos y la autoridad para el cumplimiento de la propia ley cuyo propósito consiste en "... proteger al público contra los peligros para la salud y el fraude en la venta y empleo de alimentos, medicamentos, cosméticos y dispositivos médicos...". Posteriormente, se introdujeron otras enmiendas a esa ley y reglamentos correspondientes.

Se reconoce de un modo general la necesidad de regular los medicamentos a fin de mantener un control de la calidad y la inocuidad y evitar adulteraciones y fraudes. Igualmente se estima conveniente establecer cierta uniformidad de normas y procedimientos para obligar a su cumplimiento entre los diversos países.

Este criterio se refleja en un informe de la Conferencia Europea sobre la Inspección de la Calidad de las Preparaciones Farmacéuticas celebrada en Helsinki en noviembre de 1968, patrocinada por la Organización Mundial de la Salud. En el informe se expone el propósito de la Conferencia en los siguientes términos:

Las finalidades principales de la Conferencia fueron las siguientes:

1) Estudiar las disposiciones actuales con respecto al control de la calidad de las preparaciones farmacéuticas en los respectivos países de los participantes;

2) Examinar la labor de la OMS en este campo, y

3) Examinar la labor que vienen llevando a

cabo distintos grupos de países, incluidos varios de Europa que en virtud de acuerdos multilaterales tratan de obtener cierta uniformidad de criterios y coordinar sus actividades.

Todo ello concuerda con el esfuerzo mundial realizado con el fin de garantizar la debida calidad de los productos farmacéuticos que circulan por los mercados nacionales e internacionales y de facilitar el registro de dichos productos. La reunión tuvo también por objeto fomentar la aplicación de los conocimientos existentes al control de la calidad de los productos farmacéuticos en el laboratorio, así como mediante la inspección de las empresas de fabricación de medicamentos . . .¹

En la Reunión Especial de Ministros de Salud de las Américas (Buenos Aires, 1968) se expresó el interés y la preocupación de los países latinoamericanos por el control de medicamentos. Los Ministros de Salud recomendaron que se prestara mayor atención al análisis de muestras de medicamentos y que los países dispusieran de instalaciones adecuadas de laboratorio para el análisis de muestras.

En el V Seminario de Control de Drogas y Alimentos para Centro América y Panamá, celebrado en 1969, se pidió a la Organización Panamericana de la Salud que preparara un modelo básico de Ley sobre el control moderno de medicamentos para su presentación al Seminario de 1970. Atendiendo esta solicitud, se preparó y presentó al Seminario celebrado en Panamá en mayo de 1970 un modelo de una "Ley Nacional de Vigilancia de Medicamentos".² Este podría ser de interés para todos los países latinoamericanos pues se considera que ofrece orientación práctica para la regulación de la fabricación y distribución de medicamentos dentro de un

país y que su forma y contenido podrían adaptarse fácilmente a las costumbres nacionales.

Para la preparación de este modelo de ley, se examinaron las leyes y reglamentos existentes en los países de Centro América y Panamá. Se observó que, si bien en todos esos países se exige el registro de medicamentos, hay considerables diferencias en lo que respecta a 1) las clases de medicamentos de registro obligatorio; 2) la información que el fabricante debe presentar con la solicitud de registro; 3) los requisitos que deben reunir las personas que han de decidir sobre la aceptación y denegación de una solicitud, y 4) la duración de la validez de la aprobación del medicamento.

Puesto que el registro de los medicamentos es una buena norma, figura como un importante aspecto de la ley sugerida. En su Artículo 3 se especifica que "queda prohibida la importación, manufactura, fraccionamiento, cambio de rótulo, almacenamiento, distribución o venta de un medicamento cuyo registro no se ha solicitado al Ministro y/o este todavía no ha sido aprobado por dicho Ministro".

El modelo de ley autoriza al Ministro a que especifique la información que debe figurar en la solicitud de registro; dispone la creación de un comité asesor científico encargado de juzgar las solicitudes y establece una validez de cinco años para el registro autorizado, transcurridos los cuales deberá renovarse. No obstante, el registro quedaría anulado si se efectuara algún cambio significativo en la composición, rotulación o publicidad, salvo aprobación previa por el Gobierno.

Se considera que un comité asesor científico, debidamente seleccionado y capacitado, puede desempeñar una función importante y esencial de colaboración con

¹ "The Quality Control of Pharmaceutical Preparations". Informe de una Conferencia. Oficina Regional de la OMS para Europa. Documento EURD. 2032, pág. 3.

² El anteproyecto de ley aparece como Apéndice 2 a este volumen, págs. 159-166.

el Ministro en la adopción de decisiones acertadas con respecto al registro de medicamentos, a base de una opinión razonada fundada en los datos científicos disponibles. Este comité también podría contribuir a la labor de informar a las esferas médicas del país sobre el significado y la importancia de la ley para salud pública y de obtener el apoyo de los facultativos.

Con arreglo al modelo de ley "el comité asesor científico estará compuesto por los miembros que designe el Ministro, pero en ningún caso tendrá menos de tres miembros, incluyendo un médico, un farmacólogo y un farmacéutico".

Otra de las disposiciones especifica que cuando una nueva información no conocida con anterioridad indique que un medicamento registrado no es seguro o eficaz para su empleo en las condiciones y para los fines aprobados en el registro, el Ministro podrá exigir las modificaciones necesarias, a los efectos de inocuidad y eficacia, en la composición, envasado o rotulación y publicidad del medicamento y, si la modificación no fuera viable o factible, estará autorizado a revocar el registro.

Ahora bien, los medicamentos comercializados en el país en la fecha en que entre en vigor la ley quedarían exentos de las nuevas disposiciones de registro en condiciones especificadas para permitir una aplicación ordenada del cambio (la exención temporal se concedería previa presentación de una solicitud de registro en el plazo de seis meses después de la promulgación de la ley). Esta exención temporal caducaría cuando el Ministro aprobara o denegara la solicitud o dentro de los dos años de la fecha de entrada en vigor de la ley, cualquiera que sea el plazo que se venciera primero.

Entre otras importantes disposiciones

contenidas en el anteproyecto de ley figuran las siguientes:

Concesión de permisos a los fabricantes (Artículo 4)

"Queda prohibida la manufactura, fraccionamiento o nueva rotulación de un medicamento en un establecimiento nacional que no esté autorizado por el Ministro para ese fin".

El Ministro quedaría autorizado a reglamentar las condiciones para la obtención de un permiso.

Los permisos tendrían validez por un año, transcurrido el cual deberían renovarse. El Ministro podría revocar en cualquier momento el permiso otorgado, en las circunstancias siguientes:

a) Si el establecimiento no cumpliera con las normas apropiadas de manufactura y control de la calidad de los medicamentos.

b) Si no se permitiera a los agentes autorizados por el Ministro la inspección del establecimiento a una hora razonable.

c) Si el titular del establecimiento se negara a facilitar la información solicitada por los agentes autorizados sobre cualquier aspecto de la manufactura, fraccionamiento o nueva rotulación de medicamentos en el establecimiento.

Medicamentos de prescripción médica (Artículo 5)

"El Ministro publicará una lista de medicamentos que se expendrán solamente bajo receta médica, ya sea porque producen hábito o por otras razones por las cuales su libre utilización por el público no es conveniente, excepto bajo la supervisión de un médico . . .". Asimismo especifica los datos que deben figurar en la rotulación y en los prospectos. Se autoriza al Ministro

a establecer los reglamentos necesarios para el cumplimiento de estas disposiciones.

Medicamentos de venta libre al público (Artículo 6)

El envase del medicamento de venta libre al público deberá llevar un rótulo con los siguientes datos: nombre y cantidad de cada ingrediente activo, dosis recomendada, las advertencias que sean necesarias para protección del público, la cantidad del contenido del envase, nombre y dirección comercial del fabricante, fraccionador o distribuidor, número de serie y condiciones en que se empleará el producto.

Lista de enfermedades (Artículo 8)

“El Ministro establecerá . . . una lista de enfermedades, desórdenes, estados físicos anormales o de los síntomas de estos que no puedan ser tratados eficazmente sin la supervisión o control de un médico, y para las cuales no deberá promoverse el uso de medicamentos en rótulos o publicidad dirigidos al público”.

Nombre del medicamento (Artículo 9)

En el caso de un producto farmacéutico conocido por una denominación común en la etiqueta, la rotulación y la publicidad debería figurar ese mismo nombre para identificación del producto; asimismo se exigiría que el nombre utilizado en la rotulación o en la publicidad para designar un ingrediente fuera la denominación común empleada para designar dicha sustancia.

El Ministro estaría autorizado para determinar el nombre genérico que debe utilizarse para un medicamento o ingrediente si hay lugar a confusión debido a que se han empleado dos o más nombres.

Podrían utilizarse nombres comerciales,

además de los genéricos exigidos, siempre que no den lugar a equívocos respecto de la identidad o composición del medicamento.

Medicamentos adulterados (Artículo 10); Medicamentos mal rotulados (Artículo 11)

Se definen una serie de condiciones por las cuales un medicamento se clasificaría como adulterado o mal rotulado.

Se consideraría *adulterado* un medicamento en las condiciones siguientes:

a) Si se presenta como producto que figura en una farmacopea o formulario aprobado, y su identidad y actividad difieren de las enunciadas en dicha farmacopea o formulario, o su calidad o pureza son inferiores a las especificadas en dicha farmacopea o formulario.

b) Si no se presenta como un producto que figura en una farmacopea o formulario aprobado y su identidad o actividad difiere de las indicadas, o su calidad o pureza es inferior a las indicadas.

c) Si está compuesto, en su totalidad o en parte, de alguna sustancia impura, pútrida o descompuesta.

d) Si ha sido preparado, fraccionado o almacenado en condiciones antibióticas.

e) Si ha sido manufacturado, elaborado, envasado o almacenado en plantas o equipos, o bajo condiciones que no se conforman a las normas apropiadas de manufactura.

f) Si contiene a los efectos de coloración una sustancia que por lo general no se considera segura para ese tipo de medicamento.

g) Si está envasado en un recipiente que introduce sustancias dañinas en el medicamento o que reacciona con el medicamento de modo tal que altera significativamente las propiedades de este.

Se considerará que ha habido *fraude en la presentación del medicamento* en los siguientes casos:

a) Cuando su rotulación o publicidad sea falsa, equívoca o engañosa en cualquier sentido o pueda crear una impresión errónea en cuanto a su identidad, composición, cantidad, utilidad o inocuidad.

b) Cuando la rotulación o la publicidad no se ajuste a los requisitos establecidos por diversas disposiciones contenidas en la ley.

c) Cuando se presenta como un producto que figura en una farmacopea o formulario aprobado que especifica una forma determinada de envase y dicho producto no está envasado en la forma establecida.

Prohibiciones (Artículo 13)

Con arreglo al modelo de ley se prohibiría lo siguiente:

a) La importación, manufactura, almacenamiento, transporte, distribución o venta de un medicamento i) que contravenga las disposiciones de registro, ii) que esté adulterado o iii) que haya sido presentado fraudulentamente.

b) La manufactura, fraccionamiento o cambio de rotulación de un medicamento en un establecimiento nacional no autorizado en la forma requerida.

c) El empleo de una rotulación o publicidad que no concuerde con la que fue aceptada para el registro.

d) La denegación a los agentes del Ministro de inspeccionar los datos, instalaciones, equipo, materias primas, etc.

e) La denegación, a los agentes del Ministro, de la información pertinente.

f) La revelación inapropiada de información obtenida en el curso de la ejecución o cumplimiento de la ley que tenga carácter confidencial.

Sanciones (Artículo 14)

Las sanciones que se impondrían son las siguientes:

a) confiscación o embargo de existencias o embarques que infrinjan las disposiciones establecidas, y

b) multas o encarcelamiento impuestos por el tribunal competente a las personas que violen las disposiciones de la ley.

En el modelo de ley, en el Artículo 15, se especifica también que el Ministro estará autorizado a proporcionar los locales, instalaciones, equipo y personal necesarios para velar por el cumplimiento de la ley; en los Artículos 16 y 17 se autoriza al Ministro a fijar y recaudar derechos razonables de registro de medicamentos y expedición de permisos, y a promulgar reglamentos para el cumplimiento e interpretación de los objetivos y disposiciones de la ley.

Se considera que unas disposiciones de esta naturaleza constituirían un instrumento legislativo satisfactorio para la regulación moderna del control de medicamentos. Esta ley, cuyo cumplimiento debería estar respaldado por un financiamiento adecuado, garantizaría de manera razonable la protección del público en cuanto a la inocuidad y utilidad de los medicamentos de consumo nacional.

PROCEDIMIENTOS DE REGISTRO SANITARIO PARA LOS PRODUCTOS FARMACEUTICOS A BASE DE NUEVAS DROGAS

DR. SIEGBERT HOLZ *

Introducción

Al presentarles este trabajo sobre el registro de medicamentos nuevos, cuya preparación me encargó la Organización Panamericana de la Salud, lo hago en mi carácter de asesor temporal de dicha Organización. Sin embargo, me fue muy grato que se me pidiera que mi exposición tratara principalmente acerca de las condiciones que prevalecen en Venezuela en esta materia, puesto que son las que mejor conozco y deseo someter a la consideración de este Seminario.

La finalidad esencial de cualquier fiscalización estatal de productos farmacéuticos consiste en una vigilancia sanitaria permanente, que propenda al fomento y a la preservación de un arsenal farmacéutico moderno, de buena calidad, eficaz e inocuo (1).

Por lo tanto, dicha fiscalización constituye una actividad sanitaria de gran importancia, debido a que actualmente casi toda la terapéutica y profilaxia de las enfermedades, así como también parte de su diagnóstico, se basa en los productos farmacéuticos industrializados. Además, el extenso uso de estos productos puede conducir a intoxicaciones colectivas graves, para cuya prevención los organismos sani-

tarios oficiales deben también realizar una estricta actividad fiscalizadora.

Aprobación o rechazo de "drogas nuevas" sometidas al registro sanitario

Desde un punto de vista doctrinal, los requisitos de una buena fiscalización estatal de estos productos se podrían resumir así:

1. Debería existir un registro sanitario obligatorio de todos los productos farmacéuticos industrializados, ya que, debido a las posibles variaciones que pueden existir entre distintos productos, aun de la misma composición, en cuanto al grado de pureza de la materia prima, la existencia de incompatibilidades, la calidad de las maquinarias y demás instalaciones de la fábrica, la mayor o menor pericia de los profesionales, empleados y obreros, etc., cada uno constituye, en cierto modo, un producto nuevo.

2. Las drogas nuevas, así como nuevas asociaciones de las mismas o nuevas indicaciones que se les asignen, requieren la realización de trabajos científicos serios, objetivos y bien controlados, en número suficiente, de índole experimental y clínica y que comprueben el valor terapéutico y relativa inocuidad del producto.

3. Un estudio e informe farmacológicos, previos a la tramitación del registro para todos los productos, deben someterse a la consideración de las autoridades sanitarias (para los sueros, toxoides, vacunas y pro-

* Médico Jefe, Sección de Farmacología, Instituto Nacional de Higiene, Ciudad Universitaria, Caracas, Venezuela.

ductos similares, el informe respectivo debe ser hecho por especialistas en microbiología). Dicho informe farmacológico (o microbiológico) debe proporcionar una evaluación exigente y objetiva del producto estudiado.

4. Todos los productos deben ser sometidos a análisis de laboratorio (químico, farmacológico, microbiológico) previo al registro.

5. Los registros sanitarios deberán tener un límite de validez que no exceda de cinco años, puesto que en efecto, en el transcurso del tiempo pueden producirse modificaciones, a veces profundas, de los conceptos terapéuticos y la tecnología farmacéutica, o haberse prohibido el producto en su país de origen. También pueden aparecer nuevas drogas más potentes, más específicas y/o menos tóxicas que las actuales. Por lo tanto, es necesario practicar una revisión periódica de los registros al terminar los cinco años, confirmando o anulando su validez (2).

Registro de productos farmacéuticos en los diferentes países

Los requisitos para el registro varían notablemente de un país a otro, siendo exigentes en algunos y más liberales en otros. No insistiremos sobre este punto, ya que escapa a los propósitos de esta ponencia. Algunos datos relacionados con este tema podrán encontrarse en publicaciones especializadas de la OMS (3-8).

En cambio, sí quisiéramos insistir en la necesidad de que, una vez terminado el presente Seminario, se continúen las conversaciones a nivel internacional, con objeto de realizar un estudio comparativo de los distintos sistemas de registro y control nacionales y elaborar una serie de pautas internacionales que los países que así lo

desearan, pudieran incorporarlas a sus respectivas legislaciones. Estas disminuirían las grandes divergencias que existen entre los sistemas de registro y control de los distintos países, elevarían la eficiencia de dichos sistemas y la calidad de los productos farmacéuticos registrados y protegería a las naciones importadoras contra la invasión de productos de mala calidad fabricados en otros países.

Recordamos que recientemente, la OMS sometió a la consideración de los Gobiernos, normas para la fabricación y la inspección de la calidad de los medicamentos, que han encontrado buena acogida y que podrán ser adoptadas provechosamente por los diferentes países (9).

Procedimientos de registro de productos farmacéuticos en Venezuela—Registro de drogas nuevas

En Venezuela, el registro de los productos farmacéuticos y en particular el registro de drogas nuevas, cumplen con muchos de los requisitos enunciados anteriormente; no obstante, algunos aspectos todavía necesitan perfeccionarse. Sus características principales son las siguientes:

Larga tradición

Venezuela figura entre los primeros países que establecieron una fiscalización estatal y un registro sistemático de los productos farmacéuticos. La fiscalización se inició en 1883, con el Reglamento del Consejo de Médicos de Venezuela (10), el cual, en su Artículo 44, prohíbe terminantemente "las ventas de medicinas secretas o patentadas que no estén autorizadas por el Consejo de Médicos". Desde 1905 existe un registro sistemático de todos los productos farmacéuticos registrados en el país (10, 11). En 1937 se creó la Junta Revisora de Especialidades Farmacéuticas (12), y en

1944, esta hizo obligatorio el informe farmacológico previo al registro.

Procedimiento de registro

Este comprende actividades administrativas, de evaluación, dictamen y analíticas, las cuales son coordinadas por la Junta Revisora de Especialidades Farmacéuticas, cuerpo colegiado que dictamina acerca de la aprobación o el rechazo de todos y cada uno de los productos sometidos a la consideración del Despacho de Sanidad.

a) *Actividades administrativas.* La parte administrativa, relacionada con la confección del expediente, el estudio de los requisitos legales, la tramitación y el otorgamiento del registro, está a cargo de la División de Farmacia. Este organismo es el encargado de que en la presentación de la solicitud de registro se acompañen las muestras y documentos que exige el Reglamento vigente (poderes, certificado de origen, requisitos fiscales, etiquetas, envases, prospectos, fórmula completa, junto con una exposición resumida sobre el interés terapéutico de la misma, métodos de análisis, etc.). La División estudia los documentos legales presentados por los interesados.

b) *Actividades de evaluación.* El estudio científico de los productos en trámite de registro (tanto aquellos a base de drogas nuevas como de drogas conocidas) lo realiza la Sección de Farmacología del Instituto Nacional de Higiene (Ministerio de Sanidad y Asistencia Social). Esta elabora un informe técnico, en el cual pondera, de manera crítica, la literatura científica publicada sobre el producto en cuestión, su fórmula, sus propiedades farmacológicas y clínicas, su utilidad terapéutica, profiláctica o diagnóstica, sus posibles efectos secundarios, tóxicos y teratológicos, así como su presentación y los recaudos incluidos en el

envase. Dicho informe constituye la base de discusión para la Junta Revisora de Especialidades Farmacéuticas, antes de dictaminar sobre la suerte ulterior del producto en estudio.

Al redactar el informe farmacológico, se aplican criterios muy estrictos a los trabajos científicos que respaldan el producto, especialmente cuando se trata de drogas nuevas o nuevas asociaciones de drogas. Dichos trabajos deben ser de índole experimental y clínica, objetivos y bien controlados. Deben haber sido publicados en revistas científicas, para así estar expuestos a la crítica de otros investigadores.

Para autorizar la importación de drogas nuevas destinadas a la realización de trabajos de farmacología clínica en Venezuela, el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, a través de las Normas de la Junta Revisora de Especialidades Farmacéuticas, ha establecido una serie de requisitos destinados a garantizar la buena calidad y objetividad de las investigaciones, así como la seguridad del paciente (13).

Para los sueros, antitoxinas, toxoides, vacunas y otros productos similares, la Sección de Microbiología del Instituto Nacional de Higiene elabora el informe técnico respectivo. Los productos veterinarios son considerados por el Ministerio de Agricultura y Cría.

En algunos casos, para mayor ilustración del expediente, la Sección de Farmacología recomienda a la Junta Revisora que obtenga de destacados especialistas y organismos sanitarios o científicos nacionales e internacionales informes adicionales sobre la droga en estudio (14).

c) *Primer dictamen de la Junta Revisora de Especialidades Farmacéuticas.* Corresponde a la Junta considerar todos los asuntos relacionados con la tramitación de los

registros de los productos farmacéuticos, discutir las características de cada producto a base de los informes recibidos y dictaminar sobre su aprobación o rechazo. Si por razones de fondo, el producto es inaceptable, la Junta lo rechaza de inmediato. Si es aceptable, lo envía, a través de la División de Farmacia, a los laboratorios del Instituto Nacional de Higiene para los análisis correspondientes. Las objeciones relacionadas con los defectos de forma son comunicadas a los interesados para fines de corrección de los mismos, envío de literatura adicional, etc.

d) *Actividades analíticas.* Los laboratorios de análisis son tres, a saber: el de Química, el de Farmacología y el de Microbiología. Todos están adscritos al Instituto Nacional de Higiene. En ellos se analizan, por métodos químicos, fisicoquímicos, farmacodinámicos, bioquímicos y microbiológicos, todos los productos farmacéuticos en proceso de registro.

e) *Segundo dictamen de la Junta Revisora de Especialidades Farmacéuticas.* Una vez analizado el producto en trámite de registro, el expediente es sometido nuevamente a la consideración de la Junta Revisora. Esta estudia los resultados de los análisis, así como las respuestas de los interesados a las observaciones formuladas por la Junta y, si fuese necesario, los informes adicionales de la Sección de Farmacología, de los especialistas y de los organismos especializados. Una vez evaluado el expediente completo, la Junta decide acerca de la aprobación o rechazo del producto, encargándose la División de Farmacia de la tramitación de tales decisiones. Si el expediente aún no está suficientemente claro, puede pasar una o varias veces más a consideración de la Junta Revisora y de la Sección de Farmacología.

Comentarios sobre el sistema de registro de productos farmacéuticos adoptado por Venezuela

Responsabilidad profesional

Es importante destacar que para toda la tramitación del registro, así como para la elaboración del producto farmacéutico y su control, es obligatoria la presencia e iniciativa, en un plano directivo, del profesional farmacéutico, el cual asume toda la responsabilidad al respecto y coopera directamente con el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, constituyéndose, por decirlo así, en el seno del laboratorio farmacológico, en un fiscal sanitario que vela por la correcta preparación, buena calidad, actividad e inocuidad del producto. Dicha obligación emana del Artículo 7 de la Ley de Ejercicio de la Farmacia, vigente (15), el cual establece el principio del patrocinio del producto farmacéutico por parte de un profesional de la farmacia. Por otra parte, el reglamento de la citada Ley (16), en su Artículo 29, ordena que los laboratorios farmacológicos sean regentados por farmacéuticos, los cuales, por tanto, son los encargados de todo lo referente a los productos elaborados por dichos establecimientos.

Siempre en el plano de la responsabilidad profesional, el mencionado Reglamento de la Ley de Ejercicio de la Farmacia, al decretar la composición de la Junta Revisora de Especialidades Farmacéuticas, establece la cooperación entre farmacéuticos y médicos, la cual ha resultado indispensable y ha dado buenos resultados en la fiscalización de medicamentos en Venezuela. No sólo en la Junta Revisora sino también en la Sección de Farmacología, existe dicha cooperación y hemos observado que sin esta es imposible enfocar desde todos los ángulos la calidad, las propiedades farmacológicas y el valor terapéutico de las drogas.

Otros puntos de importancia que establece el Reglamento vigente y que han conlucido a la severidad con la cual se maneja el registro de medicamentos en Venezuela son los siguientes:

Requisitos de calidad

La exigencia de que toda especialidad farmacéutica tenga "verdadero mérito farmacológico" (17) impone la necesidad del informe farmacológico (o microbiológico) previo, la presentación de literatura científica objetiva y bien controlada y las consultas que hace el Ministerio de Sanidad a los especialistas y organismos especializados nacionales, internacionales y extranjeros. Si la demostración del "verdadero mérito farmacológico" es necesaria para todos los productos farmacéuticos que aspiren al registro sanitario, dicha demostración constituye en el caso de las drogas nuevas, un requisito de importancia capital, ya que su descuido puede conducir a la invasión del mercado farmacéutico con productos mal estudiados, de dudosa o nula eficacia terapéutica e incluso, francamente dañinos a la salud individual y colectiva.

Con respecto a esto quisiéramos subrayar que en Venezuela, la tramitación para registrar la talidomida fue demorada durante dos años y medio (1959-1961) porque un trabajo científico del que tuvo conocimiento la Sección de Farmacología y la Junta Revisora de Especialidades Farmacéuticas despertó dudas acerca de la inocuidad de la droga (sospecha de trastornos metabólicos por una supuesta acción antitiroidea), aun cuando todavía no se vislumbraban los estragos teratológicos ocasionados por dicho medicamento (18).

Posteriormente, la Junta Revisora adoptó una serie de normas sobre el estudio experimental de la acción teratogénica. Para poder registrar cualquier droga nueva,

ahora es necesario que los fabricantes hayan realizado pruebas teratológicas de acuerdo con las especificaciones que figuran en el libro de *Normas* en tres especies animales por lo menos (19).

Análisis previo

El carácter obligatorio del análisis previo al registro, establecido por los Artículos 52 y 53 del Reglamento, no sólo tiene la ventaja de impedir el registro de productos defectuosos, sino también de orientar al fabricante acerca de la necesaria corrección de sus sistemas de producción.

"Certificado de origen"

La obligación establecida por el Artículo 51, apartado 5 del Reglamento, de que los productos extranjeros, para ser registrados en Venezuela, necesitan presentar su "certificado de aprobación y expendio en el país de origen", es importante, ya que protege al país contra la importación de ciertos productos farmacéuticos de mala calidad, no aceptables para el país de origen, sino fabricados "únicamente para la exportación".

Normas de la Junta Revisora de Especialidades Farmacéuticas

Este es un libro de texto que rige las actuaciones de la Junta Revisora en una forma más detallada que la Ley de Ejercicio de la Farmacia y su Reglamento. Dicho libro contiene normas de índole farmacológica, terapéutica, galénica y legal y resume la mayor parte de las condiciones que se exigen para la aprobación de los productos farmacéuticos en Venezuela. Esto permite a la industria farmacéutica que funciona en el país, estudiar debidamente la aceptabilidad de sus productos antes de someterlos al trámite de registro, aportar todos los conocimientos científicos y legales necesarios o

desistir del intento de registrar tales medicamentos.

A pesar de las estrictas exigencias que se deben tener con respecto a la seriedad, calidad y utilidad terapéutica de los productos farmacéuticos, se considera que todo el proceso de registro y control debe mantenerse dentro de un clima de diálogo científico entre los organismos del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, y los profesionales que representan a la industria. En efecto, no se formula ningún rechazo u objeción con respecto a un producto farmacéutico sin que se indique al profesional solicitante las razones científicas o legales que apoyen dichas medidas. Además, ningún rechazo u objeción son definitivos, y se concede amplia oportunidad a los interesados para demostrar, mediante el aporte de trabajos científicos serios, la validez de los postulados en favor de sus productos.

Control de la publicidad durante el proceso de registro

En general, la propaganda que los laboratorios farmacológicos hacen para sus productos se lleva a cabo una vez que estos han sido aprobados. Por lo tanto, la fiscalización de dicha propaganda escapa al tema de la presente ponencia. Sin embargo, la corrección del texto de los prospectos, envases y etiquetas que, de cierto modo, pueden ser considerados como medios publicitarios, se realiza durante el proceso de registro y, por consiguiente, debe ser examinada en este trabajo. La corrección de los mencionados recaudos se hace en un todo de acuerdo con lo establecido en el Artículo 53 del Reglamento de la Ley de Ejercicio de la Farmacia vigente, el cual establece que los recaudos del producto deben guardar "la discreción conveniente, de modo que no implique engaño o exageración que comprometa la moral profesional".

En consecuencia, el Despacho de Sanidad elimina de dichos recaudos toda mención de propiedades farmacológicas, toxicológicas y clínicas, indicaciones, ventajas terapéuticas y otros datos que no estén debidamente comprobados por trabajos científicos autorizados (para ciertas drogas, las *Normas* exigen la supresión de las indicaciones y de la posología) (20).

Además, cuando el caso así lo amerita, se exige a los interesados, durante la tramitación del registro, el compromiso de que incluyan en su propaganda las advertencias, precauciones, contraindicaciones y efectos secundarios que se refieran al producto en cuestión, de acuerdo con lo establecido por la norma respectiva (21).

Resumen

Después de ponderar la necesidad e importancia sanitaria del registro y control estatales de los productos farmacéuticos industrializados, se discuten desde un punto de vista doctrinal, los requisitos que debería llenar cualquier sistema de fiscalización eficiente. Posteriormente, se describe y se comenta el sistema actualmente vigente en Venezuela, especialmente respecto al registro de drogas nuevas, señalando las ventajas y defectos de dicho sistema, así como también las mejoras que se están introduciendo en el mismo y las que deberán introducirse en el futuro.

Recomendaciones

Se sugiere, con carácter de proposición, elevar a la consideración de la Organización Panamericana de la Salud y de los Gobiernos de este Hemisferio, las siguientes recomendaciones:

1. Que se recabe la colaboración de los Gobiernos a ella afiliados, para continuar las conversaciones a nivel internacional so-

bre registro y control de productos farmacéuticos, con miras a elaborar pautas internacionales que, al ser incorporadas a los sistemas de fiscalización de aquellos países que así lo desearan, contribuirían a elevar la eficiencia de tales sistemas y, por ende, la calidad de los productos farmacéuticos registrados.

2. Que se recomiende a los Gobiernos que sometan los productos farmacéuticos industrializados y, en especial, aquellos a base de nuevas drogas, nuevas asociaciones de drogas o que asignen nuevas indicaciones a drogas ya conocidas, a un estricto control previo a su registro sanitario.

3. Que el control previo al registro sea de carácter informativo (estudio crítico de la literatura científica, informe farmacológico y/o microbiológico) y analítico (análisis

químicos, farmacológicos y microbiológicos).

4. Que se recomiende a los Gobiernos que creen organismos colegiados (Juntas) para evaluar los informes presentados y los análisis efectuados sobre los productos en tramitación de registro, y dictaminen acerca de su aprobación o rechazo.

5. Que se recomiende a los Gobiernos que doten a los organismos dedicados al registro y control de productos farmacéuticos, de suficiente personal profesional y auxiliar bien adiestrado y, en especial, químicos analistas, farmacólogos, microbiólogos y farmacéuticos-inspectores; asimismo, debe proveerse a los laboratorios, del equipo, instrumental, reactivos y espacio necesarios para el cabal desempeño de sus funciones.

REFERENCIAS

(1) Holz, S. "El control de medicamentos como función de salud pública". *Rev Salud Públ II* (10):681, 1957.

(2) Holz, S. "Consideraciones farmacológicas acerca de la revisión de los registros sanitarios de los productos farmacéuticos". *Rev Venez Sanid Asist Soc XIII*:401, 1948.

(3) Organización Mundial de la Salud: "Distribution et commerce des préparations pharmaceutiques". Ginebra, 1962.

(4) Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (COICM), Mesa Redonda. "Evaluation of Drugs: Whose Responsibility?" Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1968.

(5) Organización Mundial de la Salud. *Principios aplicables al estudio preclínico de la inocuidad de los medicamentos*. Serie de Informes Técnicos 341, Ginebra, 1966.

(6) Organización Mundial de la Salud. *Principios aplicables a la investigación experimental de la acción teratogena de los medicamentos*. Serie de Informes Técnicos 364, Ginebra, 1967.

(7) Organización Mundial de la Salud. *Principios aplicables a la evaluación de los medicamentos*. Serie de Informes Técnicos 403, Ginebra, 1968.

(8) Organización Mundial de la Salud. *Normas para sustancias biológicas*. Serie de Informes Técnicos 178, Ginebra, 1959.

(9) Organización Mundial de la Salud "Inspección de la calidad de los medicamentos". *Actas Oficiales de la OMS 176*, 99-104, Ginebra, 1969.

(10) Decreto Ejecutivo de fecha 9 de octubre de 1883. *Recopilación de Leyes de Venezuela*, editada por el Ministerio de Relaciones Interiores. Ver también: Vegas, G.: *La higiene y el derecho en Venezuela*. Ed. Elitc, Caracas, 1942.

(11) Archivo de la División de Farmacia, Ministerio de Sanidad y Asistencia Social.

(12) Reglamento de la Ley de Ejercicio de la Farmacia. Caracas, 1937.

(13) *Normas de la Junta Revisora de Especialidades Farmacéuticas*. Segunda edición, Tomo I: Revista del Instituto Nacional de Higiene, II (3 y 4):37, norma 26, 1969.

(14) *Ibid.*, Tomo II, pág. 243, 1970.

(15) Ley de Ejercicio de la Farmacia. Caracas, 27-6-1928.

(16) Reglamento de la Ley de Ejercicio de la Farmacia. Decreto No. 53, Caracas, 15-3-1943. *Unidad Sanitaria*, IV (22): 425, 1950.

(17) *Ibid.*, Artículo 49, inciso 4, letra c.

(18) Archivo de la División de Farmacia, Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, Caracas.

(19) *Normas de la Junta Revisora de Especialidades Farmacéuticas*. Ver ref. (13), pág. 30, normas 8 y 9.

(20) *Ibid.*, pág. 25, norma 30-j.

(21) *Ibid.*, pág. 37, norma 21.

EFICACIA E INOCUIDAD: ELEMENTOS DEL REGISTRO DE MEDICAMENTOS

DR. H. H. FRIEBEL *

Consideraciones generales

Aspectos del control de medicamentos

En los últimos decenios, la producción y el empleo de medicamentos ha aumentado en todas partes del mundo. Cada uno de los países, en sus propias circunstancias, trata de beneficiarse de ese progreso. Por otro lado, tanto los médicos como el público y los Gobiernos se van dando cada vez más cuenta de que la especificidad, actividad y creciente variedad de medicamentos aumenta la dificultad de garantizar la administración de un tratamiento óptimo sin riesgo indebido. Si bien la cuestión de la eficacia e inocuidad de los productos farmacéuticos incumbe principalmente al fabricante y la del empleo inocuo de esos productos concierne a los médicos y a los consumidores, los Gobiernos se sienten obligados a ejercer un control apropiado sobre la eficacia, inocuidad y calidad farmacéutica de los medicamentos disponibles, así como sobre la debida información acerca de las indicaciones y empleo.

Normalmente las autoridades de salud consideran los problemas de eficacia e inocuidad de un medicamento determinado cuando el fabricante solicita autorización para una investigación clínica o para la introducción de un medicamento en el mercado. El personal del organismo de control

de medicamentos estudia y evalúa la documentación presentada con el fin de proteger la salud humana. La investigación debe garantizar que el producto farmacéutico reúne tres requisitos básicos: debe ser terapéuticamente eficaz para el uso especificado; no expondrá al paciente a riesgos indebidos de efectos secundarios, y la calidad farmacéutica estará de acuerdo con las normas establecidas.

Significado de la eficacia de los medicamentos

Especial consideración merecen tres aspectos del control de medicamentos: eficacia, inocuidad y calidad farmacéutica. El orden de sucesión es lógico desde el punto de vista del consumidor cuya preocupación principal es la de recibir un tratamiento eficaz. En muchos países ya se han tomado disposiciones con objeto de establecer un organismo capacitado que ofrezca estos servicios, pero en otros no ha ocurrido lo mismo.

Las actividades gubernamentales de control de medicamentos a menudo comienzan con el establecimiento de un sistema de control de la calidad de los productos farmacéuticos y más tarde se extienden a problemas de inocuidad de los medicamentos (vigilancia de las reacciones adversas). En algunos países el control de la eficacia terapéutica se ha introducido en una fase relativamente tardía. Esta medida puede ser de carácter pragmático y consecuencia

* Jefe, Servicio de Eficacia e Inocuidad de los Medicamentos, OMS, Ginebra.

de ciertos resultados desastrosos del empleo de algún medicamento debido a una rotulación inadecuada o a falta del conocimiento suficiente de sus efectos nocivos. No obstante, por espectaculares y graves que sean las consecuencias de esos desastres farmacéuticos ("stalinón", talidomida), hay que reconocer que es todavía más desastroso el daño a la salud humana que calladamente causan los medicamentos ineficaces que al mismo tiempo "acarrear un despilfarro de los recursos económicos individuales y públicos" (1).

La nueva legislación sobre medicamentos en algunos países refleja un reconocimiento cada vez mayor de esta lógica. Por ejemplo, en los Estados Unidos de América las enmiendas introducidas a la legislación de control de medicamentos en 1962 le han añadido el requisito de "pruebas concluyentes de eficacia". Con arreglo a las enmiendas, la solicitud de registro de un nuevo medicamento debe ir acompañada de pruebas de las indicaciones que se mencionan para su empleo. Aunque la legislación de algunos países no refleje todavía de manera explícita los tres aspectos del control de medicamentos, los organismos pertinentes deberían darse cuenta de la necesidad de mantener ese control global.

Definición de eficacia e inocuidad

Los organismos de control que consideran y deciden si la documentación de "las pruebas concluyentes de eficacia" es suficiente para el registro de medicamentos, necesitan una interpretación apropiada de los términos "eficacia" e "inocuidad".

Según la Legislación de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de América las "pruebas concluyentes" consisten en investigaciones adecuadas y bien controladas, incluyendo investigaciones clínicas, efectuadas por expertos cuya formación

científica y experiencia les permita evaluar la eficacia del medicamento en cuestión, a base de lo cual estos expertos llegarán a la conclusión, de una manera parcial y con sentido de responsabilidad, de que el medicamento tendrá el efecto que se pretende o que se indica en las condiciones de empleo prescritas, recomendadas o sugeridas en la rotulación presentada o propuesta al respecto.

En las publicaciones no se encuentra una definición jurídica comparable del concepto de "inocuidad", aunque el término se emplea comúnmente en la literatura médica, farmacéutica y jurídica sobre medicamentos, lo que no indica necesariamente una interpretación unánime. Las razones de esta falta de definiciones legales pueden hallarse en un párrafo contenido en el Informe de la Comisión sobre Inocuidad de Drogas (EUA), 1964: "La Administración de Alimentos y Drogas, al emitir su juicio sobre la inocuidad de los medicamentos tuvo en consideración la eficacia, a base de que esta y la inocuidad estaban totalmente entrelazadas. Y llegó a la conclusión de que la inocuidad máxima se obtiene cuando el valor terapéutico de un medicamento se mide comparándolo con los posibles efectos tóxicos del propio medicamento y con el riesgo y eficacia de otros agentes que puedan existir" (2). Este concepto de la "inocuidad", que constituye una parte inseparable del complejo "eficacia e inocuidad" se encuentra asimismo expresado en la resolución sobre Eficacia de los medicamentos, adoptada por la 23ª Asamblea Mundial de la Salud (1). En esta resolución se invita a todos los Estados Miembros a que comuniquen a la OMS las decisiones relativas al empleo de medicamentos "cuando esas decisiones se hayan tomado por falta de pruebas concluyentes de la eficacia del medicamento, en relación con su

toxicidad y con los fines para que se utilice”.

Por consiguiente, el cociente beneficio-riesgo consta de tres elementos: eficacia, toxicidad y condiciones de empleo. La importancia de estas últimas es fácil de comprender: por ejemplo, los riesgos permisibles en la administración de un medicamento a un enfermo de cáncer o en el caso de infección general masiva son muy distintos de los que encierra el empleo de un analgésico ligero o un medicamento para aliviar los síntomas de la coriza. La relación beneficio-riesgo debe evaluarse separadamente para cada indicación recomendada. Por eso, los organismos reguladores necesitarán en el curso de sus investigaciones, aunque posean una gran experiencia en la evaluación de fármacos, la asistencia de especialistas de los diversos campos de la quimioterapia. Sin embargo, la experiencia práctica en esta clase de evaluación obtenida en ciertos países indica que a pesar de disponer de esos especialistas no quedan excluidas todas las dificultades que pueden surgir en la aplicación de los criterios de “eficacia” e “inocuidad”, especialmente si hay que proceder a un nuevo examen del valor terapéutico de medicamentos antiguos.

En el informe sobre un estudio de la eficacia de los medicamentos de la División de Ciencias Médicas de la Academia Nacional de Ciencias de Washington (3), se describen claramente las dificultades con que se tropieza a este respecto. La Administración de Alimentos y Drogas de los E.U.A. solicitó a los grupos de expertos de la Academia Nacional que procedieran a un nuevo examen de un gran número de medicamentos antiguos. La propia Administración pidió a esos grupos que clasificaran con respecto a la eficacia, cada uno de los

medicamentos evaluados por ellos en las categorías siguientes:

- Eficaz
- Probablemente eficaz
- Posiblemente eficaz o
- Ineficaz

El mencionado informe afirma que “no es de extrañar que los 30 grupos de evaluación de medicamentos que participaron en el estudio no siempre hayan coincidido en la calificación de medicamentos. Esos grupos tropezaron con la dificultad de que, en muchos casos, los medicamentos habían estado en el mercado durante un período de cinco a 30 años, sin que pudiera encontrarse un solo informe sobre estudios debidamente controlados de su eficacia. ¿Qué crédito debía merecer la opinión del mercado a esos especialistas?”

Documentación de la eficacia e inocuidad de los medicamentos

Los documentos presentados a las autoridades para obtener el permiso de introducir un medicamento en el mercado deben hacer referencia a todas las reacciones biológicas provocadas por la administración experimental y terapéutica de los medicamentos. En primer lugar debería examinarse la integridad, confiabilidad y minuciosidad de los estudios. El segundo paso podría ser el control de la exactitud de la interpretación y evaluación de las posibilidades biológicas registradas. Los conocimientos reunidos en los informes de la OMS sobre principios para el ensayo y la evaluación de los medicamentos facilitarían ambos procesos de investigación (4).

Estos informes ofrecen recomendaciones sobre los principios básicos que rigen el ensayo de medicamentos para determinar la inocuidad terapéutica, es decir, la inocuidad en las circunstancias de tratamiento. A este respecto esta clase de orientación

parece ofrecer todo lo que es posible y conveniente. Dada la gran variedad de medicamentos, indicaciones y prácticas terapéuticas, sería difícil establecer en detalle sobre una base científica, normas técnicas y administrativas, con su tendencia inherente a ser específicas y de aplicación estricta. Además, son muy pocas las probabilidades de que fueran aceptadas de un modo general.

La finalidad principal del ensayo preclínico de los medicamentos debería consistir en explorar la acción farmacológica de esas sustancias en los animales; determinar las posibles propiedades terapéuticas y estudiar sus posibles efectos adversos. Los estudios toxicológicos se dividen en tres clases: primera, estudios inmediatos o casi inmediatos de una duración menor de tres meses; segunda, estudios a largo plazo o prolongados, de tres a seis meses y, por último, estudios de la duración de la toxicidad. Los probables efectos teratógenos, carcinógenos y de farmaco-dependencia, y toda la cuestión de la sensibilización a los medicamentos requieren estudios especiales en animales de laboratorio.

Los estudios bioquímicos, incluidos los de absorción, distribución, excreción y metabolismo de un medicamento son de importancia fundamental para la debida evaluación de los resultados de los estudios farmacológicos y toxicológicos. Los experimentos de este tipo (que podrían denominarse procedimientos estándar) suponen la administración de una dosis única o repetida, por diversas vías, a los animales y la medición de las concentraciones del medicamento en los líquidos y tejidos corporales. Estos estudios tienen por objeto calcular la velocidad y grado de absorción y acumulación, así como de desaparición del cuerpo, con alteración metabólica o sin ella, por excreción renal o por otras vías. Los estu-

dios cuantitativos de esta naturaleza facilitan la extrapolación al hombre de datos sobre animales, revelan productos metabólicos con efectos terapéuticos o tóxicos y ofrecen un fundamento lógico para establecer regímenes posológicos para el hombre mediante los experimentos en animales.

Estos estudios, aunque indispensables para iniciar estudios farmacológicos en el hombre ("farmacología humana"), tienen sus limitaciones. Estas se derivan principalmente de las diferencias de reacción al medicamento según la especie, lo que dificulta la extrapolación de los resultados de una especie a otra, particularmente la humana. Son muchos los factores que intervienen en las diferencias según la especie, de los cuales el que más influye es el metabolismo de los medicamentos específico de una especie. Asimismo la manera en que se absorben, distribuyen y excretan los medicamentos difiere considerablemente según las especies e incluso cepas de cierta especie. Sin embargo, la metodología de la investigación progresa a un ritmo muy rápido, es decir, se van desarrollando técnicas suficientemente sensibles para detectar y analizar pequeñas concentraciones de medicamentos y sus metabolitos en los líquidos y tejidos corporales. Cabe esperar de manera razonable que así se facilitará la interpretación de las diferencias específicas de especies en la reacción al medicamento y que las dificultades existentes en la posibilidad de transferir los resultados de los ensayos farmacológicos de una especie a otra o al hombre irán disminuyendo en el futuro. Al mismo tiempo esos progresos permitirán reducir el riesgo que, actualmente, acompaña a la primera y subsiguientes administraciones de un producto nuevo al hombre, aunque no quede totalmente eliminado.

Los principios que rigen la evaluación

clínica de los nuevos medicamentos son los siguientes:

En los primeros ensayos de cualquier agente nuevo, el investigador debe ser auténticamente imparcial en cuanto a la posibilidad de que el medicamento merezca ser ensayado o sea tan bueno, o tal vez mejor, que los ya existentes. En la investigación clínica de los medicamentos, nuevos o antiguos, ya sea para emplearlos para una nueva acción o en otra forma material o en combinación, deben incluirse estudios científicos en el hombre de los efectos farmacológicos, manifestación de reacciones adversas, absorción, distribución, metabolismo y excreción.

También es indispensable el estudio de la eficacia y la toxicidad de una nueva sustancia en comparación con un medicamento patrón bien conocido. Cualquier peligro que pueda surgir de la interacción con otros medicamentos, remedios domésticos, alcohol o alimentos debe ser objeto de consideración e investigación, cuando sea indicado. La introducción de un medicamento para uso general que no hubiera sido debidamente ensayado con arreglo a esas normas sería contraria a la ética.

La evaluación de los documentos presentados para el registro de medicamentos debe ir seguida de una recomendación sobre la acción apropiada, es decir, la denegación o aceptación del registro del medicamento o la indicación de que se requieren estudios más amplios o complementarios. Las autoridades de salud, al aprobar un medicamento, deben decidir también si será de venta libre al público o estará sujeto a limitaciones de distinto grado. Las disposiciones sobre la distribución, que se acompañará como requisito sujeto a la aprobación del país de que se trate, pueden variar según los países de acuerdo con las

propiedades del medicamento y de los factores ambientales.

Aspectos especiales de eficacia e inocuidad

Factores ambientales

Un grupo de expertos que recientemente asesoró al Servicio de Eficacia e Inocuidad de los Medicamentos de la OMS sobre los principios de la organización del control gubernamental de medicamentos, señaló que las autoridades encargadas de ese control en los países importadores de productos farmacéuticos deben tener presente el hecho de que las diferencias en el promedio de peso corporal, estado nutricional, condiciones climáticas y ambientales y factores genéticos pueden influir en la eficacia e inocuidad de los medicamentos. Esta consideración se relaciona con los requisitos que pueden exigirse a los productores de medicamentos cuando solicitan la aprobación de nuevos productos de venta en el mercado (5). Las empresas farmacéuticas tienen obligación de prever esos factores si las condiciones de la población consumidora son distintas de las de la región geográfica donde, en primer lugar, el medicamento ha sido clínicamente investigado. Esas empresas, siempre que sea necesario y posible, deberían estimular a las instituciones competentes a que estudiaran las consecuencias de las diferencias mencionadas en lo que se refiere a la eficacia e inocuidad de los medicamentos.

Medicinas tradicionales

Las medicinas tradicionales se encuentran en todo el mundo, especialmente en los lugares en que no se dispone de productos modernos. Las medicinas tradicionales continuarán desempeñando cierta función en el tratamiento de los enfermos, pero a medida que se eleve el nivel educativo general,

especialmente el de la educación médica, y aumenten los ingresos *per capita* y, en consecuencia, las contribuciones al cuidado de la salud, las medicinas tradicionales irán perdiendo fuerza y serán sustituidas por los medios de tratamiento modernos.

Un grupo de expertos recientemente advirtió al Servicio de Eficacia e Inocuidad de los Medicamentos que la eficacia e inocuidad de las medicinas tradicionales en general no se evalúan de acuerdo con los principios establecidos por grupos nacionales o internacionales de expertos o autoridades. Esta situación no permite una comparación aceptable entre el valor terapéutico de las medicinas tradicionales y el de los productos farmacéuticos que reúnen esos requisitos. Por consiguiente, las medicinas tradicionales no pueden considerarse como una aportación conveniente y valiosa a la salud pública y a la economía nacional. Los servicios de registro de medicamentos tal vez tengan a bien incluir este aspecto entre sus funciones. La única manera posible de integrar las medicinas tradicionales en la farmacoterapia moderna es la investigación científica de estas y la incorporación de productos de esta naturaleza en el arsenal de la medicina moderna.

Equivalencia terapéutica

Las industrias farmacéuticas recién establecidas y las autoridades que controlan sus productos han de estar especialmente interesadas en los problemas de equivalencia terapéutica de las preparaciones farmacéuticas.

Dale C. Friend (6) se expresó recientemente en los siguientes términos: "A menos que una preparación haya demostrado que es tan eficaz como la preparación patrón, debe considerarse como una posible fuente de no equivalencia terapéutica".

El tema no es nuevo, pero ha adquirido

importancia al observarse que algunas marcas de productos farmacéuticos conocidos, a pesar de reunir los requisitos oficiales de pureza química, poseen una actividad mayor o menor que la del producto original. Estas desviaciones pueden atribuirse a las diferencias en la velocidad de absorción, aunque hay también otras como la micronización de los medicamentos, etc. Ejemplos a este respecto se encuentran en el cloranfenicol, las oxitetraciclinas, la difenhidramina, el sulfafurazol, la eritromicina y la tolbutamida. A juicio de algunos expertos, lo mismo puede ocurrir con muchos otros medicamentos genéricos.

Ciertas autoridades de control de los medicamentos, al enfrentarse con esa situación, han establecido requisitos específicos que el fabricante de preparaciones genéricas debe cumplir. Otros sostienen una posición flexible. Durante un reciente simposio sobre el tema, celebrado en Ottawa, se recomendó que se evitara una codificación demasiado apresurada en un campo regido por leyes naturales que sólo se conocen de manera muy incompleta (7).

El Libro Blanco sobre las Equivalencias Terapéuticas de los Medicamentos Químicamente Equivalentes, preparado por un subcomité del Estudio sobre la Eficacia de los Medicamentos (EUA) (8) contiene la siguiente afirmación: "En el caso de algunos medicamentos, se dispone de métodos analíticos razonablemente buenos para las valoraciones biológicas, mientras que en relación con otros es prácticamente imposible, al presente, recurrir a una prueba significativa. Por consiguiente, hay que estar a la expectativa y abordar progresivamente el problema de la equivalencia biológica de los medicamentos. Como primera medida hay que obtener pruebas decisivas de la equivalencia química y física. Naturalmente, hay medicamentos nuevos y otros

ya aceptados de mayor acción farmacodinámica o importancia terapéutica que requerirán, además, un minucioso examen biológico.

“Parecería razonable que la Administración de Alimentos y Drogas de los E.U.A. exigiera al fabricante de productos genéricos la presentación—además de las pruebas de equivalencia y pureza química—de datos sobre la velocidad de disolución y sobre otras pruebas *in vitro* que demuestran la equivalencia. Sin embargo, si se demuestra que la evaluación *in vitro* de los ensayos en animales no se correlaciona bien con los efectos farmacodinámicos en el hombre, tal vez sea necesario recurrir a las pruebas clínicas. De esta manera, el principio de la prescripción de productos genéricos a base de la equivalencia terapéutica tal vez sea aceptable para la profesión médica y reciba el apoyo de la industria farmacéutica”.

Información intergubernamental sobre la eficacia e inocuidad de los medicamentos

Las funciones de las organizaciones gubernamentales de control de los medicamentos con respecto a un producto determinado, nuevo o antiguo, no terminan con la aceptación del producto para su registro, sino que una vez introducido en la profesión médica general se irá acumulando información sobre su eficacia e inocuidad. La información así obtenida puede dar lugar a que la autoridad reguladora modifique las condiciones de la aprobación original.

La Asamblea Mundial de la Salud, en su Resolución WHA16.36 pidió a los Estados Miembros “que comuniquen inmediatamente a la OMS la adopción de cualquier medida limitativa o prohibitiva de un medicamento en uso . . . siempre que esas decisiones estén motivadas por la existencia

de efectos perjudiciales graves” (9). En la propia resolución se pedía al Director General que transmitiera inmediatamente a los Estados Miembros las comunicaciones que se reciban en ese sentido.

En mayo de 1970, la 23ª Asamblea Mundial de la Salud en su Resolución WHA23.48 (1) amplió el radio de acción de ese servicio e invitó “a todos los Estados Miembros a que comuniquen a la OMS todas las decisiones que adopten con carácter definitivo las autoridades sanitarias nacionales para limitar o prohibir el empleo de un medicamento en uso, cuando esas decisiones se hayan tomado por falta de pruebas concluyentes de la eficacia del medicamento, en relación con su toxicidad y con los fines para que se utilice”.

El valor de las circulares informativas sobre medicamentos para los servicios de registro de medicamentos pueden considerarse desde dos puntos de vista. Primero, llama rápidamente la atención de las autoridades gubernamentales sobre un medicamento específico o grupo de medicamentos que ha sido objeto de preocupación y de acción subsiguiente por parte del gobierno de otro país. Una vez evaluados los datos pertinentes a su propio territorio, las autoridades decidirán si es necesario adoptar alguna medida. En segundo lugar, cuando los Gobiernos que sólo cuentan con instalaciones limitadas para el control de medicamentos se enteran de la acción tomada por otros gobiernos, pueden solicitar más información de la OMS, o por su conducto, y reforzar, de esta manera, los fundamentos científicos y administrativos de la decisión que vayan a adoptar. No obstante, es imposible saber actualmente si las notificaciones a la OMS equivalen al verdadero número de decisiones que merecen ser comunicadas y si el contenido de los informes

es el que las autoridades notificadas necesitan.

Por consiguiente, el Director General de la OMS transmitió una exposición de las experiencias obtenidas durante el funcionamiento de ese servicio a las autoridades de salud de los Estados Miembros en agosto de 1970 (10). En esa declaración figuran una serie de sugerencias para mejorar este sistema de notificación internacional y se invita a las autoridades a formular comentarios al respecto.

Al concluir esta presentación sobre la eficacia e inocuidad como elementos básicos que deben tener en consideración las autoridades gubernamentales de control, convendría señalar que el valor de un sistema de esta naturaleza depende de la competencia profesional del organismo regulador

para la evaluación de medicamentos. Pero esas dependencias gubernamentales deberían estar suficientemente dotadas de expertos en farmacología clínica, farmacología experimental y control de la calidad farmacéutica. Puesto que es imposible contar con asesoramiento técnico en todas las disciplinas pertinentes dentro de las estructuras gubernamentales será preciso utilizar los servicios de organismos asesores profesionales, competentes e independientes.

La OMS continuará prestando asesoramiento sobre los principios que rigen las normas técnicas para evaluar los medicamentos, fomentar un acuerdo internacional sobre procedimientos, normas y regulaciones, facilitar el intercambio de información entre los gobiernos y apoyar la apropiada enseñanza y capacitación profesional.

REFERENCIAS

- (1) Organización Mundial de la Salud. 23^a Asamblea Mundial de la Salud, Resolución WHA23.48. *Actas Oficiales de la OMS* 184, 25, Ginebra, 1970.
- (2) Report of U.S. Commission on Drug Safety, 1964.
- (3) Academia Nacional de Ciencias. Estudio sobre la eficacia de las drogas: Informe final al Comisionado de Alimentos y Drogas, Administración de Alimentos y Drogas, de la División de Ciencias Médicas, Consejo Nacional de Investigaciones, Washington, D.C., 1969.
- (4) Organización Mundial de la Salud. *Evaluación de las drogas que causan dependencia—Informe de un Grupo Científico* (Serie de Informes Técnicos 287, 1964); *Principios aplicables al estudio preclínico de la inocuidad de los medicamentos—Informe de un Grupo Científico* (Serie de Informes Técnicos 341, 1966); *Principios aplicables a la investigación experimental de la acción teratogénica de los medicamentos—Informe de un Grupo Científico* (Serie de Informes Técnicos 364, 1967); *Principios aplicables a la evaluación clínica de los medicamentos—Informe de un Grupo Científico* (Serie de Informes Técnicos 403, 1968); *Principios para la investigación y la evaluación de la acción carcinogénica en los ensayos de medicamentos—Informe de un Grupo Científico* (Serie de Informes Técnicos 426, 1969).
- (5) Naciones Unidas. "Establishment of Pharmaceutical Industries in Developing Countries: Report and Proceedings of Expert Working Group Meeting, Budapest, 1969". Publicación ID/35, Nueva York, 1970.
- (6) Friend, Dale C. "Generic Drugs and Therapeutic Equivalence". (Editorial). *JAMA* 216: 1785, 1968.
- (7) Canadá. Ministerio de Salud y Bienestar Nacional. *The Physiological Equivalence of Drug Dosage Forms*. Ottawa, Canadá, 1970.
- (8) Academia Nacional de Ciencias. *Drug Efficacy Study*. Washington, D.C., 1969.
- (9) Organización Mundial de la Salud. 16^a Asamblea Mundial de la Salud, Resolución WHA16.36. *Actas Oficiales de la OMS* 127, 18, Ginebra, 1963.
- (10) Organización Mundial de la Salud. Documento mimeografiado, DIS/70.79, Ginebra, 1970.

LA FECHA DE VENCIMIENTO DE LOS MEDICAMENTOS

DR. ALBERTO LEZEROVICH *

La inestabilidad de las drogas y de los medicamentos

Las drogas y las preparaciones farmacéuticas¹ no escapan a una ley general de la naturaleza y, como todas las cosas materiales, envejecen. Las drogas, aun cuando se encuentren correctamente envasadas, pueden sufrir modificaciones físicas y químicas, tales como cambios de forma cristalina, racemización, hidrólisis, descarboxilación, oxidación, reducción, etc., obedeciendo estas transformaciones a múltiples causas, como la acción de la humedad, calor, oxígeno del aire, luz u otras radiaciones, microorganismos, etc.

Las preparaciones farmacéuticas, aun habiendo sido formuladas, elaboradas, envasadas y conservadas adecuadamente, al tratarse de sistemas más complejos, son generalmente menos estables que las drogas. Además de los factores de deterioro ya mencionados, cabe agregar las interacciones con los demás componentes de la preparación y del envase. Por otra parte, la lista de las modificaciones físicas se amplía y cobra especial importancia; aumento en el tiempo de disgregación de los com-

primidos, separación de las emulsiones en fases, variación en el punto de fusión de los supositorios, modificación del tamaño de partículas de las suspensiones, etc.

A estos factores de envejecimiento, que pueden considerarse intrínsecos, se agregan los extrínsecos, imputables no ya a las drogas o las preparaciones en sí, sino al productor, al mayorista, al farmacéutico de oficina o al consumidor. Entre los factores extrínsecos se encuentran formulaciones, métodos de elaboración y envases inadecuados desde el punto de vista de estabilidad, y, durante el transporte o mientras el medicamento se encuentra en poder del mayorista, del farmacéutico o del consumidor, las condiciones de conservación son notablemente alejadas de las ideales o recomendadas.

El problema de la inestabilidad de los medicamentos ha preocupado a los farmacéuticos desde que la farmacia existe, aunque los puntos de vista han sufrido cambios notables durante la última mitad de este siglo (1). Ante la diversidad de factores que pueden incidir en el deterioro de los medicamentos, así como la variada naturaleza de las sustancias utilizadas en su preparación, es de esperar, y así ocurre, que los períodos de vida útil de los medicamentos actuales abarquen un amplio espectro que va desde un reducido número de productos que, aun mantenidos en condiciones especiales, sólo durarán algunos meses, hasta otro número, también reducido, de preparaciones muy estables que,

* Jefe, Departamento de Química, Instituto Nacional de Farmacología y Bromatología, Buenos Aires, Argentina.

¹ En este trabajo, se usan las expresiones "preparación farmacéutica" y "medicamento" como sinónimos, y se hará referencia principalmente a las especialidades farmacéuticas, es decir, las preparaciones farmacéuticas industriales caracterizadas por un nombre comercial, producidas y envasadas antes de su prescripción.

sin mayores cuidados de conservación, mantendrán sus propiedades durante muchos años.

Ante este hecho el productor de medicamentos se plantea las siguientes preguntas:

a) ¿En qué punto o zona del espectro del tiempo mencionado se encuentra la preparación que elabora o intenta elaborar, es decir, cuál es su vida útil?

b) ¿Cómo debe proceder para delimitar dentro de ese período su responsabilidad moral y legal en cuanto a la calidad del producto?

c) ¿Cómo afectará a su negocio las medidas que tome como consecuencia de las respuestas que obtenga para las preguntas anteriores?

Quedan así planteados someramente los aspectos técnico, legal y económico del problema de la inestabilidad de las preparaciones farmacéuticas.

El aspecto técnico

En vista de que la expresión "período de vida útil" que estamos utilizando resulta un tanto difusa, trataremos de definirla, teniendo en cuenta que cuanto más nos acerquemos a una definición acertada, el problema quedará planteado con mayor precisión. Para ello será necesario que consideremos primero algunas características de los medicamentos cuyo mantenimiento, dentro de ciertos límites, durante el período de vida útil debe interesarnos.

Propiedades físicas y químicas. Durante el período de vida útil ciertas propiedades físicas y químicas de la preparación no deben exceder límites preestablecidos. Por ejemplo, y dependiendo en cada caso de la forma farmacéutica, el pH no será superior a A ni inferior a B, el tiempo de disgregación no sobrepasará los C minutos, la

superficie específica de las partículas no será inferior a D cm^2 por gramo, el punto de fusión no será superior a E°C, la concentración de las drogas activas no será inferior a F% del valor declarado en el rótulo, etc.

Casi todos los estudios de estabilidad que se realizan actualmente tienden a resolver este tipo de problemas, especialmente en lo que respecta a concentración de la droga. Sin embargo, hay que considerar todavía otras características no menos importantes.

Toxicidad. Además de los problemas generales de inocuidad de las preparaciones farmacéuticas es necesario considerar la eventual aparición de productos de degradación tóxicos. En caso de que el mantenimiento de la concentración se fijara en una primera aproximación en 90%, deberá considerarse la aparición de un 10% de productos de degradación, cuya toxicidad es preciso conocer. Los valores de las DL_{50} de estos productos pueden ser tales que cuando la concentración de la droga llegue al 90% del valor declarado, la preparación debe ser considerada tóxica. En este caso, un 10% de degradación será un margen excesivo desde el punto de vista toxicológico, aun cuando pueda considerarse como aceptable desde el punto de vista terapéutico.

Si bien existe una abundante bibliografía sobre los efectos tóxicos de los productos de descomposición de las drogas, el panorama actual en lo referente a estudios sistemáticos de toxicidad *versus* estabilidad no parece ser muy alentador. En efecto, Dearborn, al referirse al tema en la Conferencia de Wisconsin de 1969 (2), advierte: "Numerosos autores se han ocupado del problema de la pérdida de actividad y han desarrollado elaborados métodos matemáticos para predecir fechas de vencimiento a partir de estudios acelerados de estabilidad.

Por otra parte, y aunque no pretendo haber cubierto exhaustivamente la literatura, no puedo citar ni un solo artículo informando sobre ensayos de toxicidad realizados con muestras que hayan sido objeto de estudios acelerados de estabilidad".

Eficacia terapéutica. La experiencia ha demostrado que la eficacia terapéutica de un medicamento puede variar en función del tiempo. En algunos casos la variación puede correlacionarse a factores obvios, como la disminución de concentración de la droga, en otros, la correlación con las propiedades físicas y químicas observadas durante los estudios de estabilidad no es tan aparente. En principio, cualquier variación en la eficacia terapéutica de un medicamento producida durante su envejecimiento debe poder correlacionarse a alguna o algunas de sus propiedades físicas o químicas. Sin embargo, esto implicaría poseer conocimientos mucho más completos sobre el fármaco y el receptor que los que se tiene actualmente. Por tal motivo, cuando la correlación no sea evidente, la solución más adecuada, desde el punto de vista científico, parece ser la realización de estudios *in vivo*.

No obstante, ante las dificultades técnicas y económicas involucradas en la ejecución de estos ensayos, se recurre a aproximaciones tales como el estudio de las causas que influyen con más frecuencia en la disminución de la actividad terapéutica. Según Tingstad (3), estas son, sin contar la disminución de concentración de la droga, las siguientes: a) cambios polimórficos en la estructura cristalina de las sustancias activas; b) aumento de tamaño de las partículas, especialmente en el caso de las suspensiones, y c) interacciones físicas y químicas de los componentes de la preparación que conducen a una disminución

significativa de la solubilidad y/o de la velocidad de disolución de la droga activa.

No debemos olvidar, sin embargo, que los estudios de estas variaciones constituyen aproximaciones y que, citando textualmente al mismo autor "... en último término sólo los ensayos *in vivo* pueden decirnos lo que descamos saber" (3).

Para resumir lo antedicho sobre el planteamiento del problema técnico derivado de la inestabilidad de las preparaciones farmacéuticas, se puede decir que consiste en averiguar durante cuánto tiempo el medicamento conserva, dentro de ciertas especificaciones, su pureza, potencia, inocuidad y efectividad, es decir, durante cuánto tiempo mantiene su aptitud para el uso, o más brevemente, durante cuánto tiempo mantiene su calidad.

Intentos de definiciones. La forma en que hemos presentado el problema técnico nos permite ahora intentar definir la expresión "período de vida útil de un medicamento" como el lapso durante el cual la preparación, conservada en las condiciones indicadas en el rótulo, mantendrá su calidad.

Es evidente que la fecha de vencimiento de un lote determinado es la que indica cuando finaliza su período de vida útil, contando a partir de la fecha de elaboración. Teniendo en cuenta el concepto de vida útil, llegamos a proponer la siguiente definición: la fecha de vencimiento de un medicamento es aquella hasta la cual el mismo conserva, dentro de ciertas especificaciones, su inocuidad y eficacia terapéutica, siempre que haya sido conservado en las condiciones indicadas en el rótulo. Creemos que esta definición es más general que aquellas que, como la de Bhate (4) o las sugeridas por la Farmacopea de los E.U.A. (5) y el Formulario Nacional del

mismo país (6), sólo toman en cuenta una disminución de la concentración o potencia indicadas en el rótulo.

Metodología. Escapa a la índole de este tema describir los métodos que se aplican a los estudios de estabilidad de las preparaciones farmacéuticas, de modo que nos limitaremos a hacer algunas observaciones generales sobre los mismos.

En primer lugar, conviene recordar que las experiencias realizadas sin tener en cuenta la toxicidad de los productos de degradación y una correlación muy aproximada entre propiedades físicas y químicas y eficacia terapéutica, conducirán a resultados que sólo podrán considerarse como meras aproximaciones.

Los datos de la literatura acerca de la estabilidad de cada uno de los componentes de la formulación, así como de las posibles interacciones entre ellos, constituyen sólo puntos de partida y bastarán por sí solos para dar por concluido el trabajo en esta etapa cuando aconsejen abandonar el proyecto o retirar el producto del mercado. Tal sería el caso, por ejemplo, de un producto que contenga disueltos ácido ascórbico y sulfato ferroso. En cambio, si los datos de la literatura nos indican que nos encontramos en presencia de sustancias razonablemente estables, todavía será aventurado basarnos exclusivamente en ellos para obtener conclusiones sobre la estabilidad de la preparación. En efecto, los datos publicados sobre la estabilidad de formulaciones idénticas a la proyectada, tampoco servirán como argumentos definitivos para establecer fechas de vencimiento mientras no se tenga la seguridad de que la calidad de las materias primas a utilizarse, los procesos de manufactura intentados, etc., reproducirán exactamente las condiciones originales, lo mismo que cuando los mercados presenten diferencias de con-

diciones climáticas o de mecanismos de distribución y venta para los medicamentos.

La fase experimental de los estudios de estabilidad toma considerable tiempo y esfuerzos, razón por la cual debe ser cuidadosamente planeada antes de comenzarla. La decisión en cuanto a la selección entre los métodos de envejecimiento acelerado o natural no presenta mayores problemas cuando se conocen los inconvenientes y limitaciones de cada uno. En términos generales, se puede decir que el método de envejecimiento natural es de aplicación más general puesto que permite estudiar tanto las reacciones químicas más sencillas como las transformaciones acerca de las cuales desconocemos los factores que gobiernan su cinética. Un ejemplo, aunque no tomado de la farmacia, nos permite aclarar este punto. El carbono 14 se desintegra emitiendo un electrón nuclear y dando nitrógeno. La cinética de esta reacción es bien conocida, pero ningún método acelerado pudo haber ayudado a estudiar la "estabilidad" del carbono 14 puesto que hasta el presente no se conoce ningún agente o factor (temperatura, presión, radiaciones, etc.) capaz de modificar la velocidad de la transformación. Por otra parte, el método de envejecimiento natural está exento de ciertos factores de incertidumbre, como el posible desencadenamiento, en las condiciones de "stress", de ciertas reacciones que no tendrían lugar en las condiciones normales, originando productos de degradación que catalicen otras transformaciones.

Si bien hay limitaciones en el método de envejecimiento acelerado, Garrett (7) cita las siguientes ventajas: a) el tiempo de llevarse a cabo es menor; b) se puede probar rápidamente la forma en que las variaciones de lotes o componentes afectan la estabilidad; c) se puede comprobar rápidamente una serie de formulaciones para

determinar la mejor; d) los métodos estadísticos se pueden aplicar fácilmente, y e) se reducen las variaciones en los resultados analíticos debidos a largos lapsos entre una determinación y otra. A pesar de estas ventajas, los datos predictivos de estabilidad que resulten de la aplicación del método de envejecimiento acelerado siempre exigirán la corroboración mediante estudios a largo plazo de envejecimiento natural, cuyos resultados serán de valor inapelable.

Cualquiera que sea el método elegido, natural o acelerado, merece especial atención la consideración de la especificidad de los métodos de valoración. Hay que tener en cuenta que si se desea conocer en un momento determinado la concentración de sustancia no degradada, tendrá que utilizarse un método que correlacione en la forma más estrecha posible el parámetro observado con el número de moléculas intactas presentes. Por ejemplo, si valoramos el éster de un aminoalcohol con un ácido, el parámetro observado, es decir el volumen de ácido consumido, se relaciona exclusivamente con la presencia de grupos amino; por consiguiente, el método será incapaz de darnos cuenta de la extensión de la hidrólisis que pudo haber sufrido la función éster. Por supuesto, en otros casos, la inespecificidad no resulta tan evidente especialmente cuando no se conoce el o los mecanismos de la degradación. Siempre que existan dudas sobre la especificidad del método de valoración deberá recurrirse al análisis de los productos de degradación. Así lo sostuvo Casola (8) al expresar recientemente los puntos de vista de la Administración de Alimentos y Drogas (E.U.A.) sobre esta cuestión.

Condiciones ambientales de conservación. Para finalizar con el aspecto técnico mencionaremos el problema de la relación entre

fecha de vencimiento y condiciones ambientales de conservación de los medicamentos.

Es evidente que los datos de estabilidad obtenidos mediante estudios correctamente realizados permitirán establecer fechas de vencimiento ajustadas a la realidad cuando al mismo tiempo se indiquen en los rótulos las condiciones de conservación recomendadas para la preparación. Esta es una práctica ineludible en los casos de medicamentos de corta vida que deben ser mantenidos a baja temperatura, pero ¿qué ocurre cuando las condiciones de conservación no se especifican en el rótulo? En ese caso el productor no puede controlar las condiciones desde el momento en que entrega el producto hasta el momento en que se utiliza y, aun descartando la posibilidad de un tratamiento inadecuado del medicamento por parte del distribuidor y del farmacéutico de oficina, para el establecimiento de fechas de vencimiento, será de fundamental importancia conocer las características climáticas del lugar al que se destina el producto.

Dejamos aquí planteado el problema que fuera tratado en detalle por Levi y Benney (9) en la Conferencia de Wisconsin de 1969.

El aspecto legal

Según Dolique (10), en materia de derecho farmacéutico el legislador contemporáneo admite que no existen preparaciones farmacéuticas absolutamente estables. Así lo entiende también la legislación argentina que, al presentarse la solicitud de registro de un nuevo medicamento, exige la declaración del período durante el cual la preparación mantiene su actividad terapéutica (11).

¿En qué casos, de acuerdo con la legislación, deben indicarse las fechas de

vencimiento de los medicamentos? Al respecto advertimos que mientras en algunos países, como en Francia desde la reforma de 1960, la ley exige la indicación de las fechas de vencimiento en todos los casos, salvo expresa autorización para su omisión de la autoridad de salud (12), en otros el legislador ha dejado la decisión en manos de la autoridad de salud, que debe resolver cada caso particular.

Según un criterio muy difundido, la indicación de una fecha de vencimiento es innecesaria cuando el período de vida útil de la preparación es mayor de cinco años. Su justificación se basa en la consideración de la periodicidad de renovación de las existencias que indican un período normal de permanencia de los medicamentos en el mercado de uno a tres años. Este dato fue citado por Pradham (13) y consideramos que se ajusta a la situación real en nuestro mercado. Un análisis detallado de este criterio rápidamente pondría en evidencia importantes objeciones, que han llevado a ciertos productores a la decisión de indicar fechas de vencimiento en todos sus productos, aun cuando no existan disposiciones legales que los obliguen a ello.

Una situación intermedia corresponde a aquellos casos en los que se legisla en general sobre determinados grupos de productos. En el Canadá, por ejemplo, desde 1964 se requiere la indicación de fechas de vencimiento en el rótulo de todas las preparaciones vitamínicas (14).

En cuanto a la responsabilidad moral y legal frente al Estado y al paciente, exista o no perjuicio a las personas, consideramos, de acuerdo con Viratelle (15) y Dolique (10) que mientras que el medicamento no lleve en su rótulo la indicación de fecha de vencimiento, el productor es el responsable de la calidad del mismo durante todo el tiempo que el medicamento permanezca en

la farmacia. Cuando se indique una fecha de vencimiento, el productor será responsable sólo hasta la misma y la responsabilidad pasará al farmacéutico si el producto se vende después de esa fecha.

Puesto que la fecha de vencimiento constituye una garantía para el comprador sobre la calidad del medicamento, se considerará fraude por parte del productor, y sobre él recaerá la responsabilidad penal, si indica una fecha de vencimiento posterior a la correcta. Por otra parte, habrá fraude por parte del vendedor si entrega el producto después de la fecha de vencimiento, especialmente si para ello se vale de maniobras tendientes a ocultarla.

El aspecto económico

Una consecuencia directa de la indicación de una fecha de vencimiento es la pérdida del valor comercial del producto a partir de esa fecha. En el caso de los medicamentos es generalmente el productor quien absorbe esta pérdida, aceptando la devolución de los productos vencidos y acreditando al comprador el importe correspondiente o cambiándoselos por otros de reciente elaboración.

No analizaremos otros problemas económicos tal vez más importantes que el citado, como los que derivan de la decisión de indicar o no una fecha de vencimiento cuando el productor pueda optar por ello, ya que en ese análisis es preciso considerar factores propios de la política empresarial de cada productor respecto a ganancias, prestigio y calidad de los medicamentos elaborados.

Conclusiones

1. En el futuro, los estudios de estabilidad de las preparaciones farmacéuticas prestarán una creciente atención a los pro-

blemas de las variaciones de inocuidad y de eficacia terapéutica.

2. La legislación sobre medicamentos tenderá a exigir la indicación de fechas de vencimiento en todos los productos.

3. Ciertos problemas económicos de los productores que surgen de la competencia desaparecerán cuando todas las preparaciones farmacéuticas lleven fechas de vencimiento.

REFERENCIAS

(1) Guillot, M. "Stabilité et conservation des médicaments". *Farmaco (Prat)* XXIII:49, 1968.

(2) Dearborn, Earl H. "The Importance of Pharmaceutical Dating for Drug Safety". En *The Dating of Pharmaceuticals*, Proceedings of a Conference (12-15 de octubre de 1969). Universidad de Wisconsin, pág. 29, 1970.

(3) Tingstad, James E. "Drug Efficacy Clinical and Laboratory Testing". *Ibid.*, pág. 34.

(4) Bhate, D. S. "Expiry Dates". En *Report of the Seminar on Quality Control of Drugs* (Bombay, India, 13-14 de enero de 1969). Organización Mundial de la Salud, Oficina Regional para el Asia Sudoriental, Nueva Delhi, diciembre de 1969.

(5) *Farmacopea de los E.U.A.* (XVIII), pág. 11.

(6) *Formulario Nacional* (E.U.A.), (XIII), pág. 14.

(7) Garrett, Edward R. "Kinetic Approaches and Limitations". En *The Dating of Pharmaceuticals*, *op. cit.*, pág. 45.

(8) Casola, Armand R. "FDA's Views on Manufacturing and Quality Control Requirements for IND and NDA Filing". Joint FDA-PMA Workshop, 10 June 1970. *The Gold Sheet* 4:2, 1970.

(9) Levi, Ralph S. y Terry L. Benney. "Storage of Laboratory Samples and Correlation with Field Conditions". En *The Dating of Pharmaceuticals*, *op. cit.*, pág. 58.

(10) Dolique, R. "La péremption des préparations pharmaceutiques". Cercle Scientifique des Anciens Elèves de l'Institut A. Gilkinet, Liège. Conferencia del 23 de abril de 1964.

(11) Argentina. Ley No. 16.463/64 y su Decreto Reglamentario No. 9763/64, Art. 27, inc. f.

(12) Francia. Décret No. 60-326 du 5 avril 1960, Article R-5117.

(13) Pradham, M. K. "Study of Stability Data". En *Report on the Seminar on Quality Control of Drugs*, *op. cit.*, 1969.

(14) Canada. Food and Drugs Act and Regulations, Part D—Vitamins, D.02.016 (h), 6-18-64.

(15) Viratelle, R. "Péremption des spécialités pharmaceutiques. I. Péremption et responsabilité". *Labo-Pharma*, junio de 1963, No. 112, pág. 22. "IV. De quelques problèmes de responsabilité". *Ibid.*, enero de 1964, No. 118, pág. 40.

CONTROL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

DR. L. GREENBERG *

El examen adecuado de este tema exige un conocimiento de lo que se entiende por "producto (medicamento) biológico". No todos los países emplean la misma definición. Por ejemplo, en el Canadá, la ley define a las sustancias biológicas como: a) medicamentos, distintos de los antibióticos, preparados con microorganismos; b) sueros y medicamentos análogos, y c) antibióticos de empleo parentérico. En los Estados Unidos de América se incluyen los arsenicales, pero no los antibióticos. Ahora bien, independientemente de la definición empleada, los medicamentos biológicos suelen ser productos que presentan dificultades y algún riesgo en su fabricación, control y uso. Por consiguiente, requieren especial consideración y por esa razón generalmente se controlan separadamente y de una manera mucho más estricta que los productos "farmacéuticos".

El primer requisito que exige el control de cualquier producto biológico o farmacéutico es que el país cuente con disposiciones legales que permitan a los servicios de control desempeñar debidamente sus funciones. No se examinará en detalle este aspecto porque está comprendido en el tema del presente trabajo, pero conviene señalar que las leyes a este respecto deben ser eficaces en cuanto a la protección del público contra los peligros para la salud y los fraudes, y

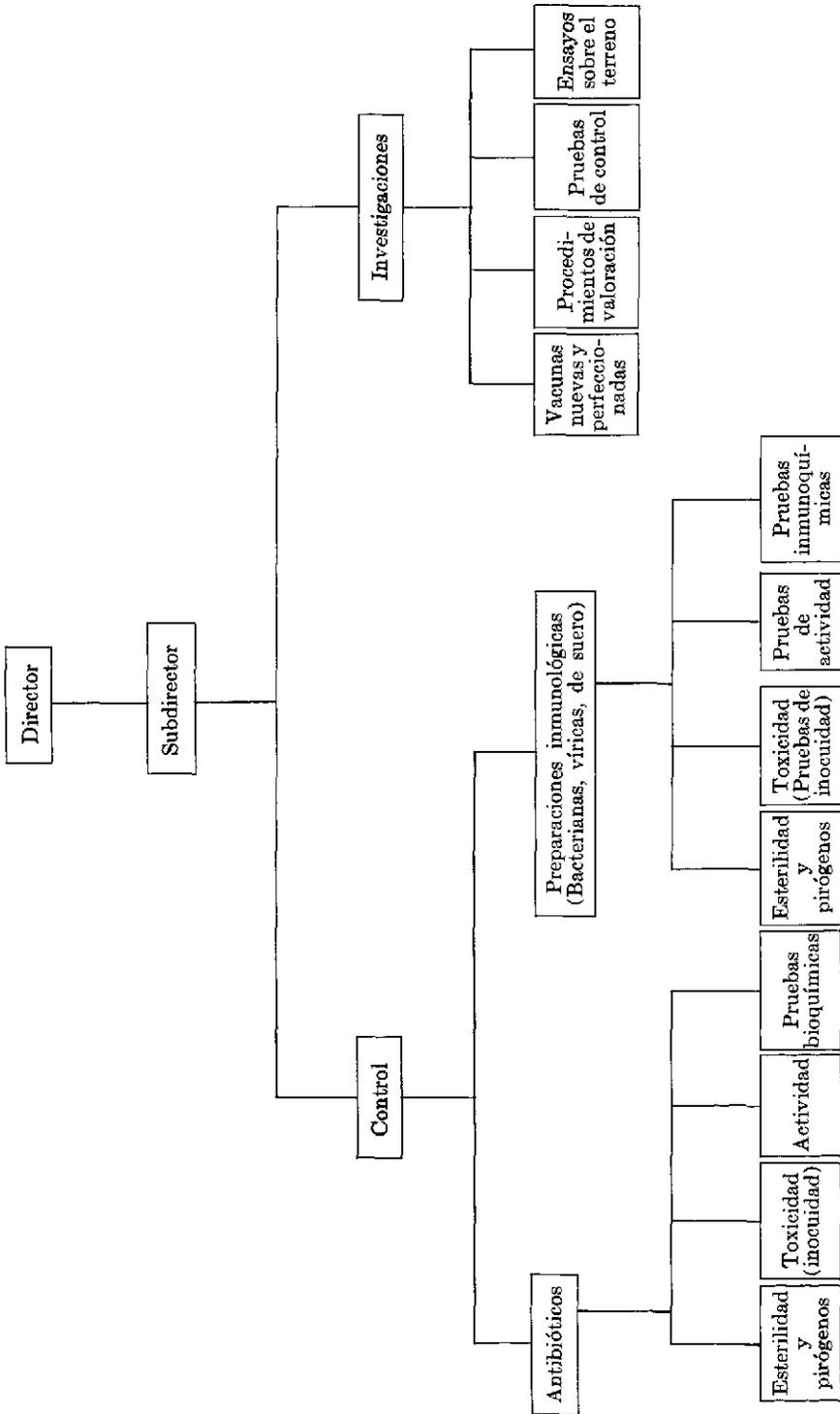
que cuando sea necesario, deben existir medios para modificar o ampliar esas leyes rápidamente. Naturalmente, sería preferible que la introducción de un medicamento biológico se basara en pruebas científicas (de laboratorio) y que no estuviera sujeta a presiones de carácter económico o político. Estos medicamentos son sencillamente demasiado peligrosos.

En la figura 1 se presenta el esquema de un laboratorio gubernamental de control de productos biológicos, basado en las instalaciones actualmente en uso en el Canadá. Se observará que además de la sección de control existe una de investigaciones. Esta es indispensable para cualquier laboratorio de control pues a menos que se trate constantemente de establecer nuevos métodos de ensayo o de mejorar los existentes, los procedimientos se irán quedando anticuados y no podrán hacer frente a los problemas que plantea el desarrollo continuo de la tecnología.

La clase de personal necesario para practicar los ensayos de control de productos biológicos dependerá del volumen, variedad y complejidad de esos ensayos. La Organización Mundial de la Salud recientemente preparó un informe (1) en el que se exponen con cierto detalle las normas generales para un laboratorio nacional de control. El informe se refiere a las etapas en que puede desarrollarse un servicio de control, empezando exclusivamente con protocolos, luego avanzar hasta la ejecución de pruebas simples, es decir, esterilidad y

* Jefe, Laboratorio de Control de Productos Biológicos, Centro Canadiense de Enfermedades Transmisibles, Ministerio de Salud y Bienestar Nacional, Ottawa, Canadá.

FIGURA 1. Esquema de un laboratorio de control de sustancias biológicas.



toxicidad aguda y, por último, llegar a las pruebas más complicadas de inocuidad y actividad de preparaciones bacterianas y víricas. El esquema de la figura 1 es un modelo básico que, según el espacio, equipo y personal disponibles, podría realizar una serie de ensayos desde los más sencillos hasta los más difíciles.

Si están bien preparados los técnicos, pueden practicar—y lo hacen con frecuencia—los ensayos propiamente dichos, pero la responsabilidad de los resultados y de su interpretación incumbe a una persona con la debida formación universitaria, es decir, que posea un título en la disciplina científica apropiada y una buena preparación y experiencia en los ensayos de que se trate. En cuanto a la aplicación práctica de este principio, conviene examinar de nuevo la figura 1. Un técnico bien preparado y despierto puede practicar de manera aceptable todas las pruebas de control, es decir, las de esterilidad, pirógenos, toxicidad aguda, actividad y sustancias bioquímicas, pero los procedimientos adoptados, el control de los ensayos y la interpretación de los resultados debe corresponder a graduados universitarios bien capacitados en materia de microbiología y bioquímica. El bioquímico puede prestar un servicio particularmente útil para las valoraciones químicas y los ensayos relativos a productos de degradación, por ejemplo el desarrollo de epianhidrotetraciclinas en productos tetraciclínicos.

De manera análoga el control de vacunas y antisueros debe estar a cargo de científicos con una buena preparación y formación universitaria. El control de las vacunas bacterianas o su supervisión estará a cargo de un microbiólogo, el de las vacunas víricas corresponderá a una persona especializada en virología y el de los productos derivados de sueros a un bacteriólogo-inmunólogo capaz de practicar pruebas más

elaboradas, tales como la inmunoelectroforesis, análisis de gradientes, etc.

El laboratorio de investigaciones debe complementar el programa de trabajo de la sección de control y, en algunos casos, tal vez tenga que practicar pruebas de control que presentan dificultades especiales o que requieran una pericia particular, por ejemplo el análisis fotométrico de rayos infrarrojos o de rayos X. El personal de investigación debe poseer una considerable preparación oficial y una aptitud especial para las investigaciones. Una vez que el laboratorio de control comience a funcionar, deben iniciarse lo más pronto posible procedimientos de valoración y ensayos de control. Este aspecto es indispensable para que el laboratorio pueda mantenerse actualizado y funcione con eficacia. Los estudios encaminados a elaborar nuevos tipos de vacunas o a mejorar las existentes sólo pueden llevarse a cabo en laboratorios grandes, bien provistos de equipo y de personal, y no deben emprenderse hasta que los laboratorios de control estén firmemente establecidos y funcionen en forma debida. Los ensayos sobre el terreno serían, probablemente, la última función que asumiría un laboratorio de investigación. Esos ensayos resultarían muy útiles para determinar el valor de los medicamentos experimentales así como el de las pruebas de laboratorio en uso. En la ejecución de esas pruebas, hay que tener presente el empleo que en último término se dará al medicamento objeto de estudio. En efecto, si el producto está destinado al hombre, el valor de las pruebas de laboratorio está directamente relacionado con la precisión con que los resultados permitan prever los efectos en el hombre.

No se pretende en esta ocasión examinar detenidamente los problemas que entraña la inspección de los establecimientos indus-

triales de productos biológicos porque el tema podría ocupar todo el tiempo de un seminario. No obstante, conviene señalar una afirmación hecha por numerosos expertos en el control de productos biológicos y que ha sido incluida en las recomendaciones de los Informes Técnicos de la OMS, a saber que la "inspección" de una fábrica es, con mucho, el arma más eficaz de que se dispone para el control de medicamentos, siempre que se confíe a una persona competente que tenga un conocimiento completo de la fabricación de medicamentos. El ensayo de muestras aleatorias del producto acabado, independientemente de la minuciosidad e integridad con que se practiquen, no bastan para el mejor control de la "fabricación de medicamentos". Indudablemente, este muestreo y ensayo debe realizarse, pero no constituyen un sustitutivo de una inspección apropiada en la que se examinan y, si procede, aprueban cada una de las fases de la fabricación, desde que se reciben las materias primas hasta las fases intermedias y finales de la fabricación, inclusive el envase y la rotulación.

A este respecto, se ha hecho referencia al laboratorio de control como dependencia gubernamental. Los laboratorios de control en las fábricas de productos biológicos pueden establecerse de manera análoga. Ahora bien, es indispensable tener en cuenta que los laboratorios de control han de ser totalmente independientes de la empresa manufacturera. Las condiciones que, desde el punto de vista científico, ha de reunir la persona encargada del control son las mismas, tanto si se trata de un laboratorio de control privado o gubernamental.

Sería tal vez pertinente hacer una breve mención de los procedimientos de la OMS en el establecimiento de patrones para las sustancias biológicas y sobre la posibilidad de disponer de ese material de referencia.

El programa de patrones biológicos fue una de las primeras actividades emprendidas por la OMS, heredada de la Sociedad de las Naciones. Puesto que Mathews (2) ha presentado una excelente relación de la historia y progreso de esa labor, no se hace referencia a ella en esta ocasión. En resumen, la OMS, por conducto de los sucesivos Comités de Patrones Biológicos, ha establecido un extraordinario número de patrones internacionales, preparaciones internacionales de referencia y, en fechas más recientes, reactivos internacionales de referencia para sustancias biológicas.

Los *patrones internacionales* son preparaciones para las que se han establecido unidades internacionales mediante estudios intensivos, también internacionales, realizados en colaboración. Como ejemplos de estos patrones pueden citarse antitoxinas diftérica y tetánica y los toxoides diftérico y tetánico. Estas sustancias se emplean para medir la actividad de muestras de ensayo a fin de que, cuando la actividad definitiva se exprese en unidades internacionales, el resultado tenga el mismo significado, independientemente de la parte del mundo o del laboratorio en que se practique la prueba.

Las *preparaciones internacionales de referencia* pueden emplearse para un propósito análogo, pero son sustancias sobre las cuales no se han terminado los estudios internacionales en colaboración *completos* o estos estudios han resultado inapropiados para ellas. En alguna ocasión, para evitar confusiones, se asignan unidades internacionales a esas preparaciones, como en el caso de la antitoxina diftérica para la prueba de floculación.

Los *reactivos internacionales de referencia* se utilizan en pruebas de laboratorio para identificar microorganismos específicos.

La finalidad de los patrones internacionales y de las preparaciones de referencia es la calibración de patrones nacionales o de laboratorio que a su vez se emplean para controlar la actividad de preparaciones destinadas al mercado. No se dispone de cantidades suficientes de ninguno de los patrones internacionales ni de las preparaciones de referencia para su empleo en los ensayos de control que sistemáticamente se efectúan en los laboratorios. Por esa razón, la distribución de esas sustancias se limita generalmente a los laboratorios nacionales encargados del control de patrones biológicos y a otros laboratorios de biología que no son de carácter nacional pero que actúan como tales en ausencia de aquellos.

Actualmente existe un gran número de patrones biológicos internacionales y de preparaciones internacionales de referencia. En el último informe del Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos (3), la lista de estas sustancias y de los reactivos de referencia abarca alrededor de 40 páginas, e indudablemente se extenderá durante la reunión del Comité que se está celebrando en Ginebra.

En este trabajo no se enumerarán en detalle estas diversas preparaciones ni se indicará donde pueden obtenerse. No obstante, la OMS cuenta con tres laboratorios principales de referencia que mantienen y distribuyen la mayor parte de esas preparaciones. El Instituto del Suero, Copenhague, Dinamarca, se encarga de los patrones de antígenos (v.g. vacunas) y de anticuerpos (antisueros); al Instituto Nacional de In-

vestigaciones Médicas, Londres, Inglaterra, le corresponden los antibióticos, hormonas, vitaminas y enzimas, y al Laboratorio Central de Veterinaria, Weybridge, Surrey, Inglaterra, los patrones de preparaciones veterinarias. También participan en esa labor otros laboratorios, sobre los que puede obtenerse información concreta en el informe mencionado (3).

En estos últimos años, la OMS, además de proporcionar patrones internacionales y preparaciones de referencia, ha iniciado la formulación y publicación de normas para las sustancias biológicas. La primera serie de normas publicadas en 1959, entre otras, fueron las siguientes: a) Normas generales para fábricas y laboratorios de inspección, y b) Normas para la vacuna antipoliomielítica (inactivada). Estas normas y otras formuladas desde esa fecha por grupos internacionales de expertos han sido publicadas en la Serie de Informes Técnicos de la OMS.

Las normas no son legalmente obligatorias, salvo que el país así lo decida. Varios países las han adoptado por su cuenta, mientras que otros han establecido las suyas propias a base de aquéllas. Las normas también pueden utilizarse en el intercambio internacional de productos biológicos y son particularmente valiosas en las compras por países con limitadas instalaciones de control. La OMS trata con todo empeño, directamente y en contacto con los Gobiernos, de fomentar el empleo de estas normas y establecer centros nacionales encargados de esa labor.

REFERENCIAS

(1) Organización Mundial de la Salud. *Comité de Expertos en Patrones Biológicos*. Serie de Informes Técnicos 444, Anexo 3 (Organización de un laboratorio nacional de inspección de sustancias biológicas), págs. 73-89, 1970.

(2) Mathews, A. G. *Crónica de la OMS* 23(1):3-16, 1969.

(3) Organización Mundial de la Salud. *Op. cit.*, Anexos 5-8, págs. 93-136.

NORMAS PARA LA FABRICACION DE MEDICAMENTOS

SR. CHARLES M. MITCHELL, JR.*

Mis experiencias personales en la industria farmacéutica durante 30 años y más recientemente como administrador y consultor de un colegio universitario, incluyen tanto funciones de supervisión de la producción como de control de la calidad. He observado que estas dos actividades tienen los mismos objetivos, a saber, la preparación y distribución de un producto inocuo, eficaz y de alta calidad.

El personal dedicado a la producción fabrica un producto de calidad a base de los procedimientos y materiales que utiliza y la pericia que emplea, mientras que los inspectores de la calidad (los que la garantizan) mantienen una vigilancia de las operaciones de producción y envase, examinan y ensayan el producto, en su condición de fiscalizadores independientes, y emiten un juicio al respecto.

Las funciones que se me asignaron consistían en empezar con las materias primas y determinar los importantes procedimientos que debían emplearse para garantizar que el producto destinado al consumidor o usuario fuera inocuo, eficaz y de alta calidad. Pero antes de entrar en el tema quisiera mencionar que muchas normas que rigen los buenos métodos de fabricación han sido preparadas o aprobadas por diversos países del mundo. El propósito de muchas de estas es similar, y

describen el personal que se requiere y las disposiciones en cuanto a locales y equipo. No entraremos en detalle sobre esas normas, sino que simplemente señalaremos que no se puede elaborar un producto satisfactoriamente en condiciones antihigiénicas y con personal sin preparación y equipo inapropiado. En la Serie de Informes Técnicos de la OMS (No. 418, Anexo 2) se hace referencia a las Normas recomendadas para la fabricación y la inspección de la calidad de los medicamentos, que incluyen datos sobre personal, locales y equipo.

No es necesario describir las normas de la OMS, bien conocidas de todos los presentes, pero quisiera señalar una serie de problemas surgidos en la industria y algunas de las soluciones recomendadas a fin de satisfacer los requisitos establecidos en dichas normas. Hay que tener presente que estas especifican lo que se requiere para la preparación de un producto satisfactorio. Sin embargo, por razones muy justas, no describen en la mayoría de los casos el procedimiento que se empleará.

Materias primas

La serie de operaciones que preceden a la distribución de un producto satisfactorio empieza, desde el punto de vista de la fabricación, con el pedido de las materias primas. Al hacer un pedido de esos materiales, ya sea de ingredientes activos o inactivos, hay que disponer de especificaciones adecuadas para exponerlas al proveedor. Normalmente

* Ex Director, Control de Calidad de Medicamentos, Laboratorios Smith Kline and French, Philadelphia, Pennsylvania, E.U.A.

se encargan de estas especificaciones conjuntamente el servicio de control de la calidad y las personas responsables de la elaboración del producto. El sector de producción puede contribuir—y a veces contribuye—a la preparación de especificaciones adecuadas, tales como tamaño deseado de las partículas, y los detalles relativos al tamaño y clase de envase en que deben enviarse las materias primas.

Se emplean muchos sistemas satisfactorios para identificar cada expedición recibida y el número de lote del fabricante que corresponde a las materias primas. Cualquier sistema que permita localizar los antecedentes de cada uno de esos números de lote y dar cuenta totalmente de su empleo es adecuado.

La mayoría de las empresas farmacéuticas, en general, han estandarizado las proporciones del muestreo de materias primas. El sistema que se emplea con más frecuencia requiere el muestreo de la raíz cuadrada del número de envases comprendidos en cada lote del fabricante. Sin embargo, hay algunas excepciones, como por ejemplo el muestreo de suspensiones y muestras recogidas a los efectos de exámenes microbianos. Se suele practicar una prueba apropiada de identificación en las muestras individuales y luego preparar una muestra compuesta para otro examen de laboratorio.

Hay que tener presente que en el empleo del sistema de muestreo de la raíz cuadrada se corre cierto riesgo al aceptar envases no comprobados. Es cada vez más común la tendencia a practicar una prueba de identificación apropiada en cada recipiente a fin de garantizar que ninguno esté mal rotulado. En la mayor parte de las empresas farmacéuticas, el personal de producción capacitado es el que se encarga de detectar y notificar al servicio de control de la cali-

dad el contenido de cualquier recipiente que carezca de las propiedades físicas normales del material.

A continuación figuran algunas consideraciones importantes relativas a la manipulación y aceptación de materias primas:

1. Ciertos materiales deben ser entregados por medio de vehículos cisterna. Es importante prestar atención a la limpieza de los depósitos de almacenamiento, tuberías y bombas empleadas para conservar el material y trasladarlo de un lugar a otro. La falta de higiene en los depósitos y el equipo de bombeo ha dado origen a contaminación microbiana en la manipulación de artículos tales como vino y glucosa.

2. Es posible que en el caso de ciertos recipientes costosos se exija su devolución al proveedor una vez vaciados. Antes de la devolución, se arrancarán o tacharán todas las etiquetas, salvo el nombre del proveedor. A este respecto es oportuno citar un caso en que no se eliminó el sello de aprobación analítica estampado por el comprador y este recibió los mismos recipientes, llenos de nuevo, con la indicación que daba a entender que ya habían sido objeto de muestreo, ensayo y aprobación.

3. Se observa una tendencia a utilizar números para identificar materias primas de uso en las operaciones de producción, especialmente en las empresas que emplean computadoras para sus operaciones. Si bien este sistema puede favorecer en cierto modo a los contables, sería mejor que para la distribución de materias primas continuara figurando el nombre de la sustancia en el recipiente.

4. Las normas que rigen la manipulación de ingredientes inactivos tienden a ser menos rígidas. Según mi experiencia, a menudo la mala calidad de los productos se debe al desconocimiento de la presencia de

impurezas en ingredientes inactivos en el momento de aprobación.

El proceso de elaboración

En lo que se refiere a la forma posológica específica, como es bien sabido, es obligatorio establecer y mantener un sistema en virtud del cual se miden las cantidades exactas de los ingredientes apropiados y se añaden a cada lote, de acuerdo con las instrucciones y precauciones para la elaboración del producto. Partiendo de la base del establecimiento de un sistema satisfactorio de doble verificación, ¿cuáles serían algunas de las precauciones e inspecciones que deberían considerarse durante el proceso de elaboración?

Líquidos. Los líquidos (aparte de las suspensiones) generalmente son la forma posológica menos complicada de preparar. A pesar de ello, se presentan también problemas. Por ejemplo, en una ocasión se procedió a la valoración del contenido de vitaminas de una preparación vitamínica líquida y a otras pruebas que eran necesarias. Una vez aprobado el lote para el llenado, y sin conocimiento del servicio de control de la calidad, el lote se sometió a un filtrado final para garantizar que estuviera totalmente límpido. El examen del contenido vitamínico en el envase definitivo, efectuado por un laboratorio independiente, reveló que el filtro retenía sistemáticamente una cantidad significativa de la vitamina. Este ejemplo indica la necesidad de que el servicio de control de la calidad esté bien familiarizado con las instrucciones de la elaboración, tenga fácil acceso a las instalaciones y reconozca la importancia de ensayar el producto acabado y envasado.

Igualmente pueden plantearse problemas de calidad con los productos líquidos si estos se mantienen a granel durante un

período prolongado y en condiciones desfavorables, después de la aprobación del servicio de control o si se llenan de manera intermitente sin el debido examen repetido inmediatamente antes de cada ciclo de llenado. Esta advertencia se aplica especialmente a suspensiones y preparaciones que contienen ingredientes volátiles.

Recuerdo que en una ocasión, hace algunos años, observamos una turbidez blanquizca en los envases ya llenos de un producto pediátrico que normalmente era claro. Inmediatamente antes de envasarse este producto, se había llenado con el mismo tubo y válvula un lote de una suspensión de sulfamidas. Se procedió a una investigación que reveló que se había quedado atrapada en la válvula cierta cantidad de sulfamida que luego fue desalojada al llenarse el producto siguiente en las instalaciones de envasado. La válvula se sustituyó por otra distinta lo que resolvió el problema, y se establecieron procedimientos de lavado apropiados. Por fortuna ninguno de los lotes defectuosos llegó al mercado.

La preparación de suspensiones requiere cuidado especial durante la elaboración y el envase. El servicio de control de la calidad debe asegurarse de que se reciben y ensayan muestras realmente representativas del lote y que este es uniforme. Es preciso tomar precauciones especiales que garanticen la uniformidad del producto a granel mientras se procede al llenado. Tal vez sean necesarias mezcladoras especiales para mantener esa uniformidad y al mismo tiempo evitar la introducción de una cantidad excesiva de aire en el lote que podría dar lugar a un llenado insuficiente o una falta de composición uniforme.

Fabricación de tabletas. La primera finalidad en la fabricación de tabletas consiste en producir unidades exactamente del mismo peso y composición. (Natural-

mente, hay otras condiciones importantes de la calidad.) Aparentemente, esta tarea no es demasiado difícil si no fuera por el hecho de que, en la actualidad, es cada vez mayor el número de medicamentos muy activos que se introducen en el mercado, y cuanto menor es la cantidad de ingrediente activo por tableta, mayor es el problema de lograr uniformidad, especialmente si la mezcla está compuesta de una gran variedad de tamaños de partículas. Por ejemplo, recuerdo que en una ocasión en que en la rotulación del producto se indicaba un contenido de 1 miligramo de ingrediente activo por tableta, cuando se molieron 20 tabletas y se analizó una submuestra, la valoración reveló un 106% de lo que constaba en la etiqueta. En otro grupo de 20 tabletas del mismo lote, tratadas de manera similar, el valor fue de 104 por ciento. Las tabletas individuales del mismo lote dieron unos porcentajes de 70 a 130% de la cantidad especificada. El problema se atribuyó a la considerable variación del tamaño de las partículas de ingrediente activo. Por consiguiente, se establecieron especificaciones para el tamaño de las partículas a fin de garantizar la uniformidad en los lotes subsiguientes.

Otro problema que está siendo objeto de creciente atención es el de los controles empleados para garantizar que se utilizan los punzones y moldes apropiados en una compresora de tabletas. La utilización de punzones del mismo diámetro pero de concavidad ligeramente distinta u otras diferencias en la prensa de tabletas parece ser cada vez más común. Ello se debe en parte a que muchas empresas farmacéuticas establecen diferencias entre las muestras para los médicos y el producto de venta comercial utilizando punzones especiales que estampan la palabra "muestra" u otra equivalente. El problema podría agravarse

a medida que se haga más frecuente la identificación de tabletas mediante una combinación de números y letras grabadas en la superficie. Así, se dio el caso de una empresa farmacéutica que comprimió todo un lote de tabletas con un punzón que no correspondía (entre un juego de 37 punzones) y que de manera inadvertida se colocó en la prensa. A pesar de las verificaciones periódicas del personal de producción y de control de la calidad, el lote se despachó y un consumidor descubrió el error. El lote entero tuvo que ser retirado. Ahora se han implantado verificaciones más detenidas e independientes para evitar que se repitan errores de esta naturaleza.

Otra importante verificación en la manufactura de tabletas se relaciona con el control de la cantidad de granulado en la tolva de la máquina para hacer tabletas. Cuando se vaya terminando la compresión, es preciso no dejar que se agote el contenido de la tolva, porque muy bien podría ocurrir que por lo menos algún centenar de tabletas tuvieran distinto grosor y peso.

Hay una serie de pruebas importantes que se practican sistemáticamente durante el proceso de elaboración a fin de garantizar una calidad uniforme de la producción de tabletas. Estas pruebas son las siguientes:

La humedad del granulado antes de la compresión, el peso medio por grupo de 10 tabletas a intervalos periódicos (generalmente cada 20 ó 30 minutos), variación en el peso individual, grosor, dureza y tiempo de desintegración. A medida que avance la tecnología, esta última prueba indudablemente se complementará o sustituirá por otra de tiempo de disolución. En algunas empresas farmacéuticas el personal de producción efectúa estas pruebas a intervalos sistemáticos, y el servicio de control de la calidad verifica los datos registrados, como uno de los requisitos previos para el des-

pacho del lote. Ciertas clases especiales de tabletas, como las hipodérmicas moldeadas, requieren una prueba relativa a la contaminación microbiana, y también las tabletas efervescentes deben ensayarse para garantizar la ausencia de humedad y la integridad de solución.

Fabricación de cápsulas. Una buena parte de las explicaciones acerca de la fabricación de tabletas se aplica también al llenado de cápsulas duras de gelatina. Es preciso establecer procedimientos para controlar el peso del contenido de las cápsulas llenas. Los estudios de pesos de cápsulas individuales obtenidos en muestras de la sección transversal del anillo de llenado de cápsulas indican que puede producirse una variación considerable en el peso de las cápsulas que se encuentran entre la parte interior y exterior del anillo si no se presta especial atención a la preparación de la mezcla de polvo y al funcionamiento del equipo de llenado. También deben practicarse las pruebas del tiempo de desintegración o velocidad de disolución. Asimismo es importante vigilar que la gelatina no forme una masa gomosa con el contenido de la cápsula, lo que impediría la desintegración en el tubo digestivo.

Fabricación de supositorios. Los supositorios se fabrican, cada vez más, con equipo automático. Si bien este procedimiento representa un adelanto con respecto al moldeado manual, no está exento de problemas. En efecto, pueden formarse bolsas de aire en las cavidades del molde y pasar inadvertidas, salvo que a intervalos periódicos se proceda a la verificación de supositorios individuales. Para que la masa del supositorio se mantenga uniforme durante el moldeado, normalmente debe mantenerse derretida y bien mezclada. La introducción de un calor excesivo durante

un tiempo demasiado prolongado no es aconsejable para ciertos medicamentos y periódicamente requeriría el ensayo analítico de la masa para garantizar que no se ha producido descomposición química.

Productos estériles. Entre los diversos tipos de formas de dosificación que se fabrican, los productos estériles, particularmente los inyectables, exigen el mayor cuidado y atención. Así, unos locales y equipo bien diseñados y un personal debidamente capacitado y ataviado en la forma requerida son de importancia primordial.

Puesto que la prueba de esterilidad del producto acabado es en cierto modo presuntiva, es indispensable mantener un control durante el proceso de fabricación que consiste en tomar muestras periódicas de aire, llenar recipientes con medios bacteriológicos para comprobar que las condiciones son satisfactorias, emplear dispositivos para verificar en autoclaves si se han reunido las condiciones de tiempo y temperatura y utilizar índices biológicos.

También es de suma importancia mantener la identificación del producto de cada frasco y ampollita. Sería imperdonable la presencia de un frasco o de una ampollita sin rotular en los locales de la fábrica. Algunas empresas utilizan de preferencia frascos previamente rotulados en lugar de las etiquetas de papel. Si bien este sistema parece acertado, ha habido varios casos de confusión en que el proveedor de los frascos previamente rotulados ha mezclado inadvertidamente dos o más nombres de productos en un envío. Incluso en algún caso los nombres correspondían a productos que ni siquiera fabricaba la misma empresa. Personalmente prefiero el procedimiento de imprimir la etiqueta en el frasco o en la ampollita inmediatamente después del llenado, lo que puede efectuarse sin perjuicio de una inspección posterior de esos reci-

pientes en relación con las macropartículas. Es importante emplear una clase de tinta que resista las condiciones a que estará expuesto el frasco o la ampollita desde el llenado hasta su uso. En esta clase de operaciones debe ejercerse el mismo control que el que se impone para el de las etiquetas de papel.

La verificación del producto acabado y envasado en comparación con la solución a granel entregada para la operación de llenado es muy importante para proteger contra cualquier confusión de producto, lo mismo que el caso de otras formas de dosificación. También es de utilidad el registro de toda clase de defectos observados durante las operaciones de inspección porque facilita la detección y corrección de las dificultades.

Podríamos extendernos mucho más en el examen de la calidad y tratamiento de los recipientes y los procedimientos de cierre de los envases, el control del agua con respecto a la ausencia de pirógenos, etc., pero no lo permite el tiempo de este breve examen general de los métodos de fabricación.

Operaciones de envase. Una de las responsabilidades más importantes del fabricante de medicamentos es la de garantizar que todo producto terminado esté debidamente rotulado, lo que no resta importancia a la apropiada identificación de todos los recipientes de "productos semielaborados". Debido al gran número de recipientes que se manipulan, a la tendencia a emplear equipo para un empaquetado más rápido y al deseo de controlar los costos en el sector en que la nómina es más elevada, en años recientes se ha venido observando una mayor frecuencia de errores de empaquetado. Muchos de estos reflejan la necesidad de prestar más atención al manejo de las etiquetas.

Hay varias normas fundamentales que deben seguirse para evitar los errores de empaquetado.

1. Antes de proceder a cada tarea, debe hacerse una inspección completa y repetida para comprobar que en todas las instalaciones y equipo de las operaciones de empaquetado se ha eliminado el material de la tarea anterior.

2. No debe permitirse más de un trabajo al mismo tiempo en el sector de empaquetado.

3. Los diversos sectores de las operaciones de empaquetado deben estar lo suficientemente separados para evitar cualquier posibilidad de confusión entre uno y otro.

4. De preferencia el material que caiga al suelo debe ser destruido, pues puede ocurrir que alguien con la mejor voluntad lo recoja y lo coloque en un lugar indebido.

5. No debe permitirse ninguna etiqueta en el sector de empaquetado que no haya sido totalmente inspeccionada y contada y expedida por personal autorizado.

6. Las etiquetas deben guardarse en condiciones que eviten toda posibilidad de confusión, y el acceso al lugar en que se depositen estará limitado al personal autorizado.

7. Al terminar cada tarea, se deberá cotejar el número de etiquetas utilizadas y el de las entregadas (incluidas las dañadas o destruidas). Cualquier discrepancia que se observe deberá ser investigada y los resultados de esa investigación se anotarán en el registro de empaquetado.

Almacenamiento de productos farmacéuticos

Se deben tomar las disposiciones necesarias para el almacenamiento de los productos farmacéuticos en condiciones que

conserven sus características de calidad. Algunos productos necesitan refrigeración mientras que otros no deben estar expuestos a temperaturas extremas.

En algunas empresas farmacéuticas, el personal de control de la calidad examina de nuevo cada lote de producto acabado inmediatamente antes de su expedición, a fin de comprobar que no ha ocurrido ningún cambio físico y que el producto se envía en perfectas condiciones.

Resumen

Para terminar, tal vez convendría resumir lo anteriormente expuesto en los siguientes términos.

Las normas recomendadas para la debida elaboración de medicamentos son procedi-

mientos expuestos por escrito que se entiendan y que se apliquen en los aspectos que se indican a continuación:

1. Especificaciones para las materias primas, los productos semielaborados y los productos acabados.

2. Todas las operaciones de fabricación.

3. Todas las operaciones de empaquetado.

4. Un sistema de verificaciones independientes que garantice la aplicación, en todo momento, de los procedimientos señalados en los incisos 1, 2 y 3. El personal debe poseer la preparación y reunir las condiciones que exige el trabajo, y los locales y el equipo deben ser apropiados para el propósito a que se les destina.

LA INSPECCION DE LOS MEDICAMENTOS

DR. JOSEPH J. DI LORENZO *

En los últimos 20 años la industria farmacéutica ha aumentado de manera constante en muchos países. En algunos de ellos ha crecido enormemente con la introducción de nuevos medicamentos y nuevas fórmulas para uso en el diagnóstico, curación, alivio, tratamiento o prevención de las enfermedades del hombre y de los animales.

En la actualidad la industria farmacéutica es una ciencia compleja que comprende numerosos y complicados detalles y procedimientos para llegar al producto acabado. La mayoría de los medicamentos de la época actual se elaboran por procesos biológicos o por síntesis química.

Nadie se opondrá a la afirmación de que los medicamentos para uso del público deben ser inocuos y eficaces y ofrecer plena confianza de que ejercerán el efecto deseado para el cual se han prescrito. En esta era de conocimientos científicos y tecnológicos no tienen cabida los medicamentos de segunda clase. Hoy no sólo se prescriben medicamentos a los enfermos y personas achacosas sino que también se administran a los individuos sanos (v.g. drogas para el control de la natalidad, sedantes, vitaminas).

La responsabilidad de producir medicamentos para salvar y conservar la vida recae directamente sobre el fabricante de productos farmacéuticos, pues es el que está

en mejores condiciones de determinar si sus productos farmacéuticos serán inocuos y eficaces.

Pero la responsabilidad de la buena calidad de los medicamentos no termina en el fabricante, sino que incumbe también a las autoridades gubernamentales la función de vigilar si este observa y sigue todas las disposiciones gubernamentales para garantizar la producción y distribución de medicamentos de calidad. Así pues, es preciso que las autoridades ejerzan la mayor vigilancia posible sobre todas y cada una de las industrias farmacéuticas dentro de su jurisdicción. Esta tarea se puede llevar a cabo mediante el ensayo de muestras de medicamentos en el laboratorio y la inspección de la empresa farmacéutica. Si bien es cierto que los Gobiernos de muchos países ejercen el control por medio del ensayo de muestras recogidas del fabricante o del mercado local, desgraciadamente sólo se puede obtener una información limitada de la manufactura de los medicamentos mediante un control analítico de esas muestras farmacéuticas. Sin embargo, cuando esta labor va acompañada de una inspección de la empresa farmacéutica, se obtiene una idea más completa de la situación. En efecto, si el ensayo analítico de un producto, realizado por el laboratorio gubernamental, es un medio de ejercer una vigilancia oficial sobre los medicamentos, en el mejor de los casos no es más que un control parcial o incompleto. Los resultados de una inspección, conjuntamente con los ensayos analí-

* Oficina de Asuntos Internacionales, Administración de Alimentos y Drogas, Washington, D.C.

ticos, tendrían un mayor significado y representaría un control realmente global.

La finalidad o empeño principal de la inspección de los medicamentos consiste en descubrir los puntos débiles y las deficiencias de los procedimientos y operaciones de fabricación. Asimismo, tiene por objeto localizar errores existentes o posibles en los procedimientos de producción y control de la calidad. Por último, la inspección también sirve para garantizar que los productos se elaboran mediante procedimientos aceptables y apropiados, evitando de esta manera que aquellos que son ineficaces e inferiores a lo normal se distribuyan para uso del consumidor.

Lamentablemente, las complejidades y los constantes adelantos de las técnicas de producción y control de la calidad de los medicamentos, así como la gran variedad de empresas farmacéuticas que hay que inspeccionar impiden el establecimiento de un modelo al que debería ajustarse la inspección de cualquier droga determinada. Por ejemplo, una empresa puede ser inspeccionada por una o varias de las razones siguientes:

- El establecimiento de una nueva fábrica, que está a punto de ser puesta en marcha o que ha empezado a funcionar recientemente.
- La vigilancia ulterior de un producto farmacéutico que ha sido retirado del mercado debido a la pérdida de actividad, reclamaciones por sus efectos perjudiciales, alteraciones en la composición, etc.
- Cambios en las operaciones y procedimientos de fabricación de la empresa, ya sean de mayor o menor importancia, incluida la elaboración de fórmulas nuevas o revisadas, o la manufactura de productos más activos e intrincados.
- Alteraciones de mayor importancia en los locales de la fábrica, tales como la ampliación o reformas de los sectores de producción, especialmente las áreas esterilizadas.
- Una inspección sistemática, periódica o

anual exigida por las autoridades farmacéuticas nacionales.

- Cuando se deseen, o se requieran, inspecciones complementarias para determinar si las recomendaciones o sugerencias formuladas en una inspección anterior han sido puestas en práctica.

- Cuando se necesiten muestras de un producto farmacéutico por cualquier razón.

- Cuando sea preciso examinar y obtener información científica con respecto a un producto farmacéutico determinado.

Estas son unas cuantas razones de la inspección de los medicamentos pero indudablemente hay muchas otras. Sin embargo, la razón importante es que las autoridades farmacéuticas deben estar alertas y al corriente de lo que sucede en las fábricas de medicamentos comprendidas en su jurisdicción. Esta tarea sólo puede realizarse por medio de la inspección de los medicamentos.

La inspección de productos farmacéuticos es una labor muy ardua. Es asimismo una función indispensable de la autoridad gubernamental que vela por la salud y el bienestar de la población. Ahora bien, para que la inspección de medicamentos sea útil y provechosa, el inspector debe estar totalmente capacitado y preparado y poseer experiencia práctica en el control y producción de medicamentos. Igualmente, su formación científica ha de incluir un conocimiento general de la química, la bacteriología y las ciencias farmacéuticas. Los requisitos profesionales que se le exijan no deberían ser inferiores a los que la ley especifique para los expertos y el personal clave encargado de la manufactura y del control de la calidad de los medicamentos. El inspector debe ser también un individuo que sepa ganarse el respeto y la confianza de todas las personas con las que entra en contacto; poseer una mentalidad emprendedora y, por encima de todo, comprender plenamente que es un representante del

Gobierno y que la manera en que se comporte repercute directamente en el propio Gobierno que representa. Un buen inspector se mantiene al corriente de los nuevos acontecimientos y tendencias técnicas en el campo farmacéutico, ya que con frecuencia se le encomiendan funciones de consultor y asesor.

Se ha dicho repetidas veces que el inspector de medicamentos representa "los ojos y oídos" de las autoridades de control de los medicamentos y en efecto, nada es más cierto.

La inspección farmacéutica empieza en el escritorio del inspector donde comienza a familiarizarse con las operaciones de las fábricas de medicamentos que habrá de examinar. Para determinar el alcance y grado de cobertura que ha de asignarse a una empresa farmacéutica, debe tener un conocimiento general de la empresa y sus problemas, sus antecedentes y las condiciones que existían durante la inspección anterior. Por consiguiente, el inspector debe examinar muy detenidamente documentos tales como los informes de inspecciones anteriores, solicitudes presentadas a las autoridades nacionales, informes de análisis sobre los productos de la empresa, cualquier producto retirado del mercado, reclamaciones recibidas, cualquier acción reglamentaria de las autoridades nacionales de control contra la empresa, etc. Mediante los informes anteriores el inspector podrá enterarse de los sectores o fases de la producción que requieren especial atención. Las solicitudes acerca de los medicamentos le permitirán conocer, por ejemplo, los artículos farmacéuticos que se producen, las especificaciones sobre el control de la calidad establecidas por la empresa, las operaciones de fabricación y, si es posible, la disposición de los locales. Si el inspector ha realizado debidamente esta labor pre-

liminar estará en mejores condiciones para proceder a una inspección más amplia y apropiada.

Las inspecciones deben planearse con varias semanas, o incluso meses, de anticipación. De ser posible, las empresas farmacéuticas se deben inspeccionar dos veces al año, y en el caso de las que tienen antecedentes de alguna contravención, las inspecciones deberán efectuarse con la frecuencia que indique la necesidad de obligar a estas a que observen las leyes impuestas por las autoridades farmacéuticas nacionales.

Aun cuando el inspector esté familiarizado con la empresa y sus operaciones, el revisar los informes de inspecciones anteriores tal vez le indique la conveniencia de hacer un "recorrido" preliminar para orientarse con respecto a la verdadera disposición de los locales de la empresa. Ello es particularmente importante cuando se trata de una recién establecida y que se inspecciona por primera vez.

Durante la inspección preliminar, el inspector experimentado puede localizar los puntos débiles y los posibles peligros que pueden influir en la calidad definitiva del medicamento, aspectos que más adelante en el curso de la inspección recibirán una atención más definida.

Si bien la inspección propiamente dicha puede originarse en cualquiera de los diversos sectores, por razones de continuidad y planificación adecuada es mejor empezar por los locales en que se reciben las materias primas y los componentes, y seguir la ruta normal, pasando por las fases de producción, envasado y rotulación, etc., hasta los ensayos finales de laboratorio del producto acabado. Es también conveniente seleccionar un producto o productos específicos y observar todo su proceso mediante los diversos registros de producción, hasta

su destino final en la fábrica. En muchos casos es también aconsejable que el inspector seleccione algunos productos para un examen especial:

- Los productos difíciles de fabricar y que plantean problemas en la mezcla (cantidades diminutas de ingredientes activos), granulación (medicamentos de liberación regulada), incompatibilidad de los ingredientes (amilnitrito en gel de aluminio, ácido ascórbico con sulfato ferroso).

- Los artículos farmacéuticos en los que se hayan revisado las fórmulas o los que sean totalmente nuevos para la empresa, y con respecto a los cuales esta posee poca o ninguna experiencia en cuanto a la fabricación.

- Los artículos farmacéuticos que contienen dos o más ingredientes activos y que pueden plantear problemas en sus controles de valoración.

- Los artículos farmacéuticos para los que no se han establecido, por lo menos oficialmente, métodos de valoración.

- Los artículos farmacéuticos susceptibles a la luz, el calor, los cambios de temperatura, la humedad, etc., que requieren una manipulación y precauciones especiales durante el proceso de fabricación y envasado (penicilina, epinefrina, aminofilina).

- Los artículos farmacéuticos de inestabilidad conocida, tales como los antibióticos, u otros medicamentos en solución.

- Los artículos farmacéuticos que exigen métodos y técnicas especiales de fabricación debido a factores de bio-disponibilidad (cápsulas de cloranfenicol, tabletas de oxitetraciclina).

- Los artículos farmacéuticos que han sido retirados del mercado o que han constituido una contravención en el pasado.

Si en el momento de la inspección se observan prácticas discutibles y deficiencias graves, se deberán recoger muestras de los productos y someterlos al laboratorio de ensayo del Gobierno para determinar si el procedimiento o las deficiencias observadas pueden ejercer algún efecto perjudicial sobre la calidad del producto acabado. De más está decir que las muestras reunidas deben ser selladas por el inspector para

conservar su continuidad hasta que lleguen a manos del analista del Gobierno.

Si bien la falta de tiempo no permite una disertación completa y detallada acerca de las áreas y artículos que deben ser detenidamente cubiertos por el inspector, una serie de normas o guías para la inspección se incluyen en el Anexo a este trabajo. Estas normas pueden servir para delinear ciertos procedimientos básicos y mínimos de inspección de empresas farmacéuticas. No obstante, tal vez sea necesario modificar o aplicar estas normas en el caso de diversas empresas y distintas operaciones de fabricación, a fin de lograr la cobertura deseada de todos los establecimientos dedicados a la manufactura y distribución y venta de productos farmacéuticos. También es posible que tengan que modificarse estos procedimientos básicos de inspección para ajustarlos a situaciones especiales o desacomodadas que pueden variar de un momento a otro y de una empresa a otra. Ahora bien, en el tiempo que nos queda, quisiera llamar la atención sobre los factores que deben ser objeto de particular atención durante la inspección. Estos se han seleccionado porque constituyen aspectos decisivos y contribuyen especialmente a la calidad definitiva del medicamento.

El inspector de medicamentos debe examinar lo siguiente:

- El grado y alcance de los ensayos que efectúan las empresas en materias primas para determinar si se ajustan a las especificaciones prescritas. En realidad, el control ejercido sobre las materias primas es de especial importancia porque constituye el comienzo de una prolongada serie de controles estrictos. Incluso podría afirmarse que esta fase de la producción es la primera línea de defensa contra las drogas de calidad inferior. Al inspeccionar los registros analíticos de la empresa con respecto a las materias primas, el inspector debe tomar nota de los casos en que se registraron valoraciones du-

dosas de estas, y en qué se emplearon posteriormente.

● La integridad de los informes sobre la manufactura preparados por las empresas. Las operaciones generales de cualquier fábrica de medicamentos dependen de los registros que se llevan por escrito para todas las fases y etapas de la manufactura, incluido el envasado y la rotulación. Si se mantienen en forma debida, estos reflejan toda la historia de un lote de medicamentos. A base de los registros, el inspector puede localizar la evaluación de un determinado lote del medicamento, desde sus primeras fases hasta su autorización y oportuna distribución. Con los mismos registros puede determinar el factor o factores que contribuyeron al rechazo o aceptación del lote.

● Las operaciones finales, es decir, el envasado y la rotulación, efectuados por la empresa. Estas operaciones constituyen con frecuencia la principal fuente de errores y de accidentes graves. Se ha observado que son más los errores costosos cometidos durante las operaciones de envasado y rotulación que en cualquiera otra fase de la producción. Por consiguiente, esas operaciones merecen particular atención por parte del inspector a fin de averiguar cualquier deficiencia existente o posible.

● Las operaciones de fabricación están a cargo de seres humanos que, como tales, son propensos a los errores. Las operaciones apropiadas de manufactura y el control de la calidad sólo pueden ser efectuadas por personas y, por consiguiente, el factor humano debe ser objeto de una adecuada atención en la inspección del medicamento. El inspector debe recurrir al personal de fabricación y de laboratorio para obtener información sobre su capacitación y las responsabilidades que asumen.

Al terminar la inspección, el inspector debe reunirse con el gerente y el personal principal para tratar de los resultados de la inspección. Si se han observado prácticas discutibles y deficiencias, o alguna desviación importante de los procedimientos de fabricación (en comparación con los que figuran en los documentos sobre fabricación de los medicamentos presentados a las autoridades farmacéuticas

nacionales), deben discutirse detenidamente con la gerencia. Es conveniente presentar a la gerencia una copia del informe sobre los resultados de la inspección. El inspector debe pedir a la gerencia que corrija o elimine las deficiencias observadas e indicarle el plazo en que deben efectuarse estos cambios. En cuanto a los registros oficiales, hay que advertir a la empresa que debe notificar por escrito a las autoridades farmacéuticas nacionales los cambios introducidos, ya que otra inspección puede ser necesaria para determinar si se han efectuado de acuerdo con las recomendaciones del inspector. El conocimiento de todas las fases de los procedimientos de fabricación y control permiten al inspector asumir la función de asesor y consultor y, por consiguiente, puede discutir con la gerencia la mejor manera de evitar o remediar las deficiencias de fabricación. Debe ofrecer sugerencias razonables y formular recomendaciones específicas encaminadas a lograr que la empresa farmacéutica observe las leyes y reglamentos sobre productos del país.

La descripción por escrito de la inspección farmacéutica es indispensable, ya que constituye un informe permanente y de actualidad de las operaciones de la empresa. El informe se convierte en un documento permanente de los archivos de las autoridades nacionales de control. Sobra decir que debe redactarse con precisión y a base de hechos, ya que a menudo sirve de fundamento para determinar si debe ejercerse alguna acción contra la empresa. Puesto que el informe comprende una relación detallada de las operaciones de la empresa, las prácticas discutibles y las deficiencias observadas, cualquier sugerencia y recomendación formulada, etc., sirve también de documento informativo muy valioso que puede ser utilizado más adelante por otros inspectores.

En cuanto a las normas que se refieren específicamente a los métodos de fabricación, en relación con la producción y control de la calidad de los medicamentos, convendría aconsejar a todas las autoridades farmacéuticas nacionales que establezcan o adopten normas ya existentes. En caso necesario, estas normas podrían formar parte de las disposiciones sobre medicamentos y tendrían dos finalidades perfectamente definidas: 1) el fabricante se daría cuenta de los requisitos que debe cumplir para producir medicamentos de calidad definida; y 2) las autoridades nacionales podrían utilizar las normas como base de las medidas dispositivas y coercitivas.

El informe de la Organización Mundial de la Salud sobre principios aplicables a la inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas y las normas recomendadas para la fabricación y la inspección de la calidad de los medicamentos (Serie de Informes Técnicos de la OMS 418) es un documento excelente. Fue preparado por un grupo de expertos para uso de las naciones que requieren estas normas. En este documento se reúne una serie de procedimientos recomendados y aceptables que, si se aplican meticulosamente, garantizarán la producción de medicamentos de buena calidad. Recomendamos que los países que

no disponen de estas normas utilicen el documento de la OMS.

Resumen

La obtención de muestras y el análisis de los medicamentos, conjuntamente con las inspecciones, constituyen la parte principal de la labor de vigilancia. Esas actividades deben llevarse a cabo simultáneamente pues la ausencia de alguna no permitiría la cobertura total de los establecimientos farmacéuticos en la forma que exigen las autoridades farmacéuticas conscientes del problema. El fabricante ha de asumir una responsabilidad, como la asumen las autoridades nacionales. Ninguno de ellos debe permitir la menor relajación en las operaciones y ambos deben estar pendientes del cumplimiento de sus respectivas funciones. Cuando se trata de la producción de medicamentos para salvar y conservar la vida, no cabe un margen de error.

Finalmente, es preciso mencionar la importancia de la función del inspector en lo que se refiere a la calidad de los medicamentos, señalando particularmente el hecho de que este no podrá desempeñar sus funciones ni asumir sus responsabilidades si no está totalmente capacitado y domina su especialidad.

Anexo

NORMAS DE ORIENTACION SUGERIDAS PARA LA INSPECCION DE MEDICAMENTOS

Materias primas

- ¿Se identifican debidamente las materias primas que se reciben y se registran en el almacén en un libro mayor encuadrado? ¿Se asigna un número a las materias primas que entran? ¿Se perpetúa este número en las operaciones subsiguientes?

- ¿Se mantienen debidamente en cuarentena las materias primas en espera de la autorización del departamento de control de la calidad de la empresa?
- ¿Ha establecido la empresa unas especificaciones apropiadas (v.g. los requisitos de pureza microbiológica y química, actividad, identidad, etc.) para las materias primas recibidas que no están identificadas en un compendio oficial, como la Farmacopea de los E.U.A., la Farmacopea Británica, etc.?
- ¿Se comprueban los protocolos o registros de valoración del abastecedor sobre las materias primas para determinar si este material se ajusta a las especificaciones o requisitos de la empresa?
- ¿Se reciben las materias primas sin un protocolo de valoración del proveedor ensayado por la empresa en cumplimiento de las especificaciones apropiadas? ¿Se aceptan las materias primas claramente identificadas y almacenadas en debida forma para evitar mezclas y contaminaciones?
- ¿Se devuelven al proveedor las materias primas rechazadas después de su debida identificación, aislamiento y desecho o se destruyen? ¿Se vuelven a acondicionar o elaborar las materias primas rechazadas, cuando es posible, y se mantienen registros apropiados de estos procedimientos?
- ¿Se vuelve a ensayar la actividad de los productos a granel sujetos a deterioro, antes de su empleo?
- ¿Se llevan registros apropiados, por escrito (v.g. origen o proveedor, fecha y cantidades recibidas, exámenes y valoraciones efectuadas, etc.), sobre todas las materias primas recibidas, incluidas las que se rechazan? ¿Se registra el destino que se da a las materias primas aprobadas así como a las rechazadas?
- ¿Se lleva a cabo un muestreo de materias primas, a cargo de un representante del departamento de control de la calidad, y se efectúa esta operación en el almacén o se traslada el recipiente que contiene la materia prima al departamento de control de la calidad donde se toma la muestra?
- ¿Se identifican debidamente estas materias primas ensayadas por el departamento de control de la calidad, para indicar que están "en prueba", y se someten a cuarentena para evitar su empleo antes de terminar los ensayos de control?
- ¿Llevan la indicación de "aprobadas" las materias primas aceptadas por el servicio de control de la calidad?
- ¿Cómo se efectúa la aprobación de materias primas pedidas para uso de los diversos departamentos de producción?

Operaciones de fabricación

- ¿Se ha preparado un registro de fórmulas modelo (para cada producto farmacéutico fabricado), visto y fechado por una persona competente y responsable y aprobado por otra persona autorizada?
- Si se requieren ciertos cambios o modificaciones de la fórmula original, ¿a quién corresponde la responsabilidad y autoridad de introducir esos cambios?
- ¿Incluye el registro de fórmulas modelo los procedimientos precisos y apropiados de fabricación y control, así como un ejemplar de todas las etiquetas que acompañarán al producto acabado? ¿Incluye también las instrucciones apropiadas para el envasado y rotulación del medicamento?
- ¿Incluye el registro del lote (producción) una reproducción exacta de la fórmula

modelo apropiada y ha sido comprobada y autorizada (con las iniciales) por una persona competente y responsable?

- ¿Está a cargo de una persona responsable y competente cada una de las fases decisivas del proceso de fabricación (v. g. selección, peso, medición de los componentes, adición de ingredientes activos, determinación del rendimiento teórico, controles que deben aplicarse durante el proceso de fabricación, etc.) y comprueba esta labor una segunda persona autorizada?
- ¿Se rotula claramente todo el equipo y los recipientes empleados en la producción de un lote, con respecto al contenido, la fase de elaboración o manufactura, número de lote, etc.?
- ¿Se comprueba periódicamente la precisión del equipo empleado para pesar y medir?
- ¿Es de un tamaño y tipo apropiado para la elaboración o fabricación de un lote el equipo empleado, incluidas las mezcladoras?
- ¿Se limpian y almacenan debidamente los utensilios, recipientes, mezcladoras, homogeneizadoras, etc. (todo el equipo de fabricación) en el intervalo que transcurre entre la preparación de un lote y el siguiente?
- ¿Se encuentran debidamente separados los sectores de producción de lotes de distintos medicamentos a fin de evitar cualquier mezcla o la contaminación cruzada entre ellos?
- ¿Se llevan a cabo pruebas de control durante el proceso de fabricación a fin de garantizar la uniformidad en la mezcla de un lote?
- ¿Son adecuadas las pruebas de control durante la fabricación para garantizar la integridad del lote, y se lleva un registro por escrito de estos controles?
- ¿Es adecuado el sistema de filtración de aire en todos los sectores de producción (excepto los estériles) para eliminar o reducir al mínimo la contaminación cruzada de los productos farmacéuticos?
- ¿Se dispone de una presión de aire negativa (v.g. extractores) en los lugares que se requiere (v.g. manipulación de medicamentos sumamente activos, preparación de tabletas, micronización, etc.)?
- ¿Se siguen durante las operaciones de llenado unos procedimientos de control que garantizan el debido llenado de los recipientes?

Operaciones estériles

- ¿Cómo se prepara el personal para las operaciones estériles? ¿Se ducha, cubre totalmente de pies a cabeza (gorros, máscaras, batas, cubrezapatos, guantes de goma, etc.) este personal? ¿Cómo se mantienen limpia y aséptica la zona estéril (paredes, pisos, mesas, etc.)?
- ¿Cómo se trata el aire estéril de las zonas esterilizadas para garantizar esta condición? ¿Se encuentra el aire en presión positiva?
- ¿Hay una esclusa neumática a la entrada del sector estéril? ¿Es baja la presión en esas esclusas neumáticas, de suerte que la corriente de aire va de los sectores estériles a las esclusas?
- ¿Qué controles se utilizan para determinar la población microbiana de todo el sector estéril? ¿Están expuestas láminas de cultivo? ¿Con qué frecuencia, en qué

lugares y por cuánto tiempo? ¿Se anotan en un libro registro los recuentos de las láminas? ¿Por cuánto tiempo?

- ¿Cómo llegan a los sectores estériles los materiales y equipos empleados en las operaciones estériles?
- ¿Hay lámparas ultravioleta en esos sectores?
- ¿Cuándo se toman muestras de los medicamentos empaquetados o llenados mediante métodos asépticos y quién se encarga de esta operación?
- ¿Se llevan controles, y en qué consisten, para garantizar que el equipo de llenado sea estéril y que los recipientes contengan la cantidad exacta?
- En los procedimientos de liofilización, ¿se aplican controles de temperatura y el vacío en la fase de congelación y en la de secado? ¿Se utiliza gas inerte o de aire seco "estéril" filtrado al desconectar la fuente de vacío en la fase final del secado?

Con respecto a los medicamentos que deben esterilizarse en su recipiente definitivo comercial:

- ¿Qué clase de esterilización terminal se emplea? ¿Utiliza la empresa indicadores biológicos para comprobar sus procedimientos de esterilización?
- ¿Se comprueba debidamente la presencia de cualquier fuga en las ampollas cerradas a la llama?
- ¿Qué procedimientos se emplean para que el producto esté exento de sustancias pirógenas?
- ¿Se ensayan los componentes empleados con respecto a su contenido bacteriológico aun cuando el propio producto farmacéutico esté definitivamente esterilizado?

Operaciones de rotulación (finales)

- Antes del envasado y la rotulación, ¿se compara el rendimiento teórico con el rendimiento efectivo de cada lote y lo ajusta una persona competente y responsable?
- ¿Se investiga y registra debidamente cualquier discrepancia en el rendimiento del lote?
- ¿Están suficientemente distanciadas las diversas operaciones de rotulación de los lotes para evitar confusiones?
- ¿Se comprueban todas las etiquetas y la rotulación con el modelo definitivo aprobado por la persona competente antes de autorizar las operaciones de rotulación?
- ¿Se prohíbe el acceso al sector de rotulación y almacenamiento de etiquetas salvo al personal autorizado?
- ¿Están separadas las etiquetas para cada producto farmacéutico, cada forma posológica y cada grado de actividad del producto a fin de evitar confusiones?
- ¿Se inspeccionan las instalaciones de rotulación (máquinas, mesas, etc.) antes de utilizarlas a fin de garantizar que se retiran todos los medicamentos y etiquetas anteriormente utilizados en el sector de rotulación?
- ¿Inspecciona una persona competente y responsable la rotulación con respecto a la identidad y conformidad a las especificaciones del registro de control de lotes inmediatamente antes de despachar los rótulos?

- ¿Se destruyen todas las etiquetas sobrantes que llevan el número del lote o del control del lote después de terminar la rotulación?
- ¿Se llevan registros del número de etiquetas despachadas, empleadas y distribuidas?
- ¿Se investigan enteramente y se registran todas las discrepancias en la cantidad de medicamentos rotulados y el número de etiquetas empleadas?
- ¿Tienen algún significado los números de control o de lote utilizados con respecto al ciclo de fabricación del lote al que se han asignado esos números?
- ¿Se mantiene en cuarentena cada lote inmediatamente después de las operaciones de rotulación hasta que el departamento de control de la calidad ensaya y autoriza su despacho?
- ¿Se lleva un registro cronológico para cada sector de rotulación que refleje los lotes que fueron rotulados en ese sector y en qué fecha?

Laboratorio de control de la calidad

- ¿Corresponde al departamento de control de la calidad la decisión final de autorizar o rechazar un lote? ¿De quién depende el departamento de control de la calidad?
- ¿Cuenta el laboratorio con el equipo y aparatos necesarios para efectuar todos los ensayos de control?
- ¿Comprueba periódicamente el laboratorio la confiabilidad y la precisión de los instrumentos y equipos de laboratorio empleados?
- ¿Comprueba periódicamente el laboratorio la confiabilidad y precisión de los procedimientos y métodos de ensayo de laboratorio empleado?
- ¿Son apropiados los instrumentos de laboratorio para los procedimientos empleados en las pruebas efectuadas?
- ¿Se practican también pruebas de la eficacia de los agentes de conservación cuando se incorporan en los productos farmacéuticos?
- ¿Lleva el laboratorio de control un registro de todos los datos de las pruebas practicadas para cada lote?
- Si la empresa practica pruebas en animales, ¿son estos saludables y están debidamente alojados?
- ¿Se identifican, aislan y destruyen o elaboran de nuevo rápidamente los lotes rechazados? ¿Se llevan registros de la nueva elaboración y del destino que se da a esos lotes?
- ¿Se inspecciona cada lote terminado para comprobar si se ajusta a las normas o especificaciones establecidas antes de su aprobación?
- ¿Se ha determinado, mediante métodos de ensayo fidedignos y específicos, la estabilidad del producto acabado?
- ¿Conserva el laboratorio de control de la calidad unas muestras en reserva de todos los lotes ensayados para utilizarlas como referencia en el futuro? (v.g. para un nuevo ensayo en el caso de quejas sobre el producto, daños causados, pérdidas de actividad, alteraciones físicas, etc.).
- ¿Se lleva un registro de todas las quejas verbales o por escrito sobre un producto farmacéutico?
- ¿Se evalúan todas las quejas y se llevan registros de las medidas adoptadas?

Personal

- ¿Qué requisitos se exige al personal de los departamentos de producción, de las secciones de laboratorio, de los departamentos de envasado y rotulación, etc.?
- ¿Son apropiadas las prendas de vestir del personal (con excepción del sector estéril), para las operaciones que realizan?
- ¿De quién dependen los operarios y el personal principal?
- ¿Cuál es la actitud del individuo frente a su trabajo? ¿Está satisfecho con la labor que realiza? ¿Se da cuenta de la función que desempeña en cuanto a la calidad del producto?
- ¿Dispone la empresa de salas adecuadas de descanso, comedores, lavabos, etc.?
- ¿Es agradable para el personal el local en que trabaja?
- ¿Están esos locales bien iluminados y ventilados?
- ¿Dispone el personal de los medios de protección necesaria (v.g. gafas irrompibles, duchas de inmersión para casos de incendio, etc.)?
- ¿Se dedica el personal a cualquier otra actividad que pueda considerarse incompatible con su trabajo?

Los almacenes donde se guardan los medicamentos para distribución deben recibir también la atención adecuada. El inspector debe visitar esos locales concentrándose particularmente en los aspectos siguientes:

- ¿Es apropiado el almacenamiento de los medicamentos? (v.g. a una temperatura apropiada).
- ¿Está controlada la temperatura en el almacén?
- ¿Se lleva un registro de todos los medicamentos recibidos?
- ¿Se tiene un registro de todos los medicamentos distribuidos?
- ¿Están completos los registros para que en caso de que un medicamento deba suspenderse o retirarse del mercado los envíos puedan localizarse y recuperarse fácilmente?
- ¿Están almacenados los medicamentos por un tiempo que no exceda de la fecha de caducidad?
- ¿Tienen en existencia medicamentos devueltos?
- ¿Se aplica el sistema de rotación de suerte que los medicamentos más antiguos se distribuyan en primer lugar?

En el caso de venta al detalle o de farmacia, son aplicables las mismas observaciones en cuanto al almacenamiento apropiado de los medicamentos; registro de distribución; venta de medicamentos exclusivamente con prescripciones médicas por escrito, cuando así lo indique la rotulación; medicamentos en reserva que han caducado, etc.

El informe de la inspección debe comprender los siguientes datos en las correspondientes casillas:

- Nombre y dirección del establecimiento farmacéutico.
- Fecha de las inspecciones.
- Nombre del inspector.
- Motivo de la inspección.
- Nombres de todas las personas entrevistadas y funciones que desempeñan.
- Lista de los medicamentos producidos.
- Volumen de producción (mensual o anual).

- Materias primas, almacenamiento y control.
- Operaciones de fabricación incluidas las fórmulas modelo, los registros de producción y todos los controles aplicables.
- Operaciones estériles (si la empresa produce medicamentos estériles).
- Operaciones no estériles (cápsulas, tabletas, ungüentos, etc.).
- Operaciones de envasado y rotulación y su control, incluido el sistema de claves empleado.
- Equipo de fabricación, su estado, y capacidad del equipo de mezcla, compresores de tabletas, bombos para pulir, aparatos para marcar las tabletas, equipo de llenado, etc.
- Equipo de laboratorio y controles de laboratorio.
- Registro de distribución.
- Quejas recibidas (así como mercancía devuelta).
- Muestras recogidas y motivos de su obtención.
- Deficiencias, prácticas discutibles, etc., observadas y notificadas a la gerencia.
- Recomendaciones y sugerencias formuladas a la empresa.
- Medidas correctivas prometidas por la empresa.
- Cooperación o resistencia observada durante la inspección.
- Impresión general del inspector acerca de la empresa.

EXAMEN LIMITADO DE LOS PROBLEMAS DE LOS MEDICAMENTOS EN USO VETERINARIO

DR. PEDRO N. ACHA Y DR. HAROLD B. HUBBARD *

Cualquier intento de examinar rápidamente los problemas que ocasiona el empleo de los medicamentos en la veterinaria crean en el analizador un estado de *diplopía*, comúnmente denominada visión doble. En efecto, en lugar de observar dos objetos idénticos, ve los problemas de los medicamentos veterinarios en forma bicéfala, pero las dos cabezas son similares en algunos aspectos y distintas en otros. En este trabajo se pretende ofrecer una explicación de esta *hidra* bicéfala. Los problemas de los medicamentos relacionados con la medicina veterinaria recuerdan en cierto modo la *hidra* multicéfala, el monstruo mitológico al que le iban brotando dos cabezas cuando se le cortaba una, hasta que Hércules lo destruyó.

La importancia del empleo de medicamentos en la medicina veterinaria está relacionada con el hecho de que un medicamento no sólo debe ser inocuo para el animal que lo recibe, sino que los residuos que permanezcan en los tejidos del propio animal deben demostrar la misma inocuidad para el hombre. Las complejidades que surgen al determinar los grados de inocuidad presentan crecientes problemas técnicos.

¿Por qué debemos preocuparnos de si un medicamento es inocuo para el animal y los

residuos que quedan en él lo son también para el hombre? ¿Qué significa la inocuidad para el animal? ¿Qué significa la inocuidad para el hombre? No podemos pretender en esta ocasión responder a estas preguntas en presencia de tan distinguidos científicos. Sin embargo, señalaremos algunos de los problemas que entraña el empleo de medicamentos en la medicina veterinaria y sus consecuencias. ¿Se puede mantener el progreso en materia de producción animal, con objeto de proporcionar proteínas de origen animal a los habitantes del mundo carentes de este nutriente, sin poner en peligro la salud pública?

La inocuidad para el animal

El margen de seguridad para el empleo de medicamentos en la medicina veterinaria está bien especificado por los fabricantes de productos de administración parentérica o de alimentos medicamentosos. A menudo el usuario no respeta estos límites de seguridad. Un medicamento se considera inocuo para el animal generalmente cuando se emplea bajo la vigilancia de un veterinario autorizado o cuando pueden prepararse las "instrucciones apropiadas para su empleo". Así pues, los medicamentos introducidos en el mercado con "instrucciones apropiadas para su empleo" pueden venderse al público en general. En este grupo están incluidos los productos que se usan para los piensos o forrajes medicamentosos.

Sabido es que estos alimentos medica-

* Departamento de Salud Humana y Animal, Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C.

mentos de los animales han contribuido considerablemente a mejorar la eficacia alimentaria, la productividad y el aumento de peso, pero el empleo de medicamentos sin limitación ha producido también numerosos efectos adversos. Muchos de los efectos perjudiciales experimentados por la industria ganadera y avícola a consecuencia del empleo de piensos y forrajes medicamentosos se deben al uso ilimitado de esos productos farmacéuticos. A continuación se mencionan algunas de las reacciones indeseables observadas:

1. *Problemas digestivos en los rumiantes adultos.* Las fuertes concentraciones de antibióticos tales como la clortetraciclina administrada en una sola dosis pueden causar en el plazo de dos horas una depresión de la flora ruminal de hasta el 75%, que puede durar hasta dos días (1). La fermentación en el rumen también sufre una depresión, la producción de ácidos orgánicos es un 30% de lo normal y el pH del mismo órgano se reduce considerablemente. El apetito del animal disminuye, con la consiguiente pérdida de peso. Se ha informado también de que la prolongada administración de algunos antibióticos al ganado destinado al consumo humano produce indigestión y atonía crónicas en el rumen (2).

2. *Reacciones anémicas provocadas por medicamentos.* En numerosas ocasiones se ha notificado un aumento significativo de las hemorragias y la anemia en las aves de corral debidas al empleo excesivo en los alimentos de sulfonamidas y de antibióticos (3, 4).

También se ha* informado acerca de alteraciones clínicas y patológicas características del síndrome de la enfermedad hemorrágica relacionadas con la expulsión de micotoxinas por ciertos hongos (5, 6).

3. *La toxicidad orgánica de los arsenicales*

para el ganado porcino. Los arsenicales se venden libremente y sin limitaciones. Como resultado de la publicidad comercial, el ganadero a menudo cree que estas sustancias son relativamente inofensivas y que pueden emplearse sin distinción. Si bien el margen de seguridad del ácido arsánico es bastante amplio, todos los años se observan numerosos casos de toxicidad en los porcinos que afectan a centenares de animales de las zonas ganaderas (3). No es raro el caso del ganadero que ha incorporado los arsenicales en los alimentos de los porcinos y que cuando los animales manifiestan diarrea, añade una cantidad mayor de esos productos a los piensos o al agua, ya que sabe, por sus experiencias pasadas, que los arsenicales se emplean para el tratamiento de esas enfermedades. Evidentemente, se administra de esta manera una dosis excesiva que es tóxica para el animal. Los signos y síntomas de la toxicidad debida a los arsenicales en el ganado porcino consisten en una debilidad progresiva de las patas, acompañada de falta de coordinación, movimientos exagerados al caminar y una resistencia a levantarse. Los animales se paralizan progresivamente y no pueden caminar; también se les presenta ceguera. Los signos clínicos relacionados con la toxicidad suelen indicar afección de los nervios periféricos, si bien las funciones del sistema nervioso central son normales. En la necropsia, las únicas lesiones manifiestas son ciertas atrofas. El examen histopatológico normalmente revela la presencia de demielinación y gliosis de ciertos plexos nerviosos.

La toxicidad experimentada por esos animales debido a los medicamentos agregados a los alimentos se relaciona con la presencia del producto químico en la misma. Una cantidad suficiente de agua es indispensable para el metabolismo normal y también

para la excreción de muchas de esas drogas. Por consiguiente, el cambio de sabor del agua hace que el animal consuma menos agua, con lo que aumentan los peligros, ya que los arsenicales y las sulfonamidas son tóxicas para los porcinos si no ingieren al mismo tiempo una cantidad adecuada de agua. El problema se complica cuando el agua contiene también la misma medicación que los alimentos.

Un importante problema relacionado con el empleo de piensos y forrajes medicamentosos se deriva de la práctica de administrar dos o más drogas simultáneamente. Esta importancia se acentúa si el veterinario o el ganadero no conoce los otros medicamentos que recibe el animal. El diagnóstico se dificulta extraordinariamente cuando el investigador trata de determinar si existe una acción recíproca entre los productos químicos conocidos que se administran a los animales o si está relacionada con otros presentes en los alimentos o el agua.

4. *Resistencia de organismos patógenos a los medicamentos.* Puesto que este es un tema tan complicado y extenso, nos limitaremos a presentar únicamente su relación con la medicina veterinaria. Probablemente la crisis de infecciones estafilocócicas adquiridas en hospitales llamó la atención acerca de este grave problema de los organismos resistentes a los antibióticos, que empezó a surgir a consecuencia de la confianza excesiva en el empleo de estos productos y a una actitud menos cuidadosa en cuanto a la asepsia. Aunque se trataba de un problema enfocado hacia los hospitales, llamó la atención el hecho de que probablemente los organismos resistentes a los antibióticos se desarrollaban en los animales como resultado de la concentración de medicamentos en los alimentos y el agua a nivel preventivo. Es importante señalar que las concentraciones terapéuticas de

antibióticos empleadas en enfermos de hospital eran mucho mayores que las utilizadas en los alimentos de los animales para estimular el crecimiento. Sin embargo, las cepas resistentes de organismos se proliferan no sólo como una reacción a las fuertes concentraciones de antibióticos utilizadas para el tratamiento sino también a niveles mucho menores empleados como medida de prevención o para estimular el crecimiento. Las concentraciones terapéuticas pueden llegar a un nivel de 2,000 ppm en comparación con 20 ppm que es la cantidad mínima para estimular el crecimiento (7).

Las enterobacterias comunes al hombre y a los animales son probablemente los microorganismos principales en lo que se refiere a la resistencia a los antibióticos. Algunas de estas enterobacterias causan diarreas e infecciones de las vías urinarias. Los organismos resistentes a los antibióticos parecen poseer una ventaja, en cuanto a la supervivencia, sobre las cepas sensibles a esos productos en un ambiente exento de antibióticos. Es difícil determinar la razón de esto. La misma dificultad surge ante la evidencia de que los organismos resistentes se desarrollan más lentamente que los sensibles. Su capacidad para resistir a los antibióticos probablemente existía en una proporción mínima de la población microbiana antes de la introducción comercial de los antibióticos y puede haber sido desarrollada por sustancias naturales que se parecen a los antibióticos de alguna manera especial. Cepas de enterobacterias conservadas desde la época anterior a los antibióticos han mostrado resistencia a la estreptomycin y la tetraciclina, antibióticos que se elaboraron muchos años después de la conservación de las cepas.

Los antibióticos pueden ofrecer ciertas ventajas a algunos organismos en lo que se refiere a su supervivencia, producir efectos

desfavorables a otros e incluso no ejercer ninguno en otros. En general, los antibióticos al parecer ponen de manifiesto diferencias que ya existen en vez de causar una alteración genética esencial en los individuos de la población. Viene a complicar el cuadro general la circunstancia de que algunas enterobacterias aparentemente muestran resistencia a antibióticos experimentales, a los que, evidentemente, esos organismos no han estado expuestos con anterioridad. Ello sugiere la posibilidad de que en muchas bacterias exista un mecanismo básico para desarrollar algunas variedades de resistencia. El hecho de que un solo antibiótico pueda inducir resistencia de las bacterias a otro antibiótico es en sí otra complicación. Por ejemplo, algunos organismos *Salmonella* expuestos a la ampicilina pueden resultar resistentes a las sulfonamidas y la neomicina, aun en el caso de que nunca hubieran estado expuestos a estas drogas. Sabido es que algunas bacterias son resistentes incluso a nueve antibióticos a la vez.

Esta resistencia múltiple puede transmitirse no sólo dentro de cepas sino también entre distintas cepas y especies. No pretendemos entrar en detalles del factor R (factor de transferencia de la resistencia), sino que simplemente señalaremos que tanto las bacterias no patógenas como las que producen enfermedades pueden transmitir y recibir ese factor (β). Naturalmente, esto permite acumular resistencia sin manifestación de enfermedad. Por consiguiente un organismo patógeno sensible puede adquirir esta resistencia después de infectar a un animal sano. Así pues, el tratamiento de la infección se va convirtiendo en un problema cada vez más difícil. Hace unos años se demostró que los cerdos que recibían tetraciclina en los alimentos manifestaban organismos *E. coli* resistentes a ese anti-

biótico. La supresión de la tetraciclina reducía la proporción de cepas de *E. coli* resistentes. A base de estas observaciones, es evidente que la manipulación de los diferentes tipos de antibióticos en los piensos y forrajes puede producir una alteración de las cepas resistentes. El empleo sin restricción de diferentes tipos de antibióticos que pueden producir una variedad de cepas resistentes a los mismos ha contribuido a muchas de las complejidades anteriormente examinadas. La manera en que el empleo de antibióticos para estimular el crecimiento y la producción afecta la presencia o ausencia de bacterias resistentes o sensibles en el tubo digestivo es evidentemente un campo de investigación extraordinariamente complejo. Las diferencias entre diversos huéspedes animales y la variedad de reacciones químicas que se producen en el tubo digestivo, aumentan las dificultades con que se enfrentan los investigadores en este campo.

Inocuidad para el hombre

La preocupación de los veterinarios en cuanto a la inocuidad no se limita a los animales que reciban el medicamento sino que se extiende a los seres humanos para los que es todavía más importante la inocuidad e integridad de los productos derivados de animales que han recibido tratamiento. Constantemente se observa una gran controversia y preocupación por el efecto que los medicamentos empleados en piensos y forrajes puede ejercer sobre la salud pública. La posible presencia de residuos en los productos comestibles (carne, leche, huevos y aves de corral) derivados de animales tratados es el elemento principal que actualmente ha de tenerse en consideración para la aprobación de la venta comercial de medicamentos de uso en la medicina veterinaria. No sólo la profesión médica

veterinaria sino también los dirigentes ganaderos, las industrias farmacéuticas y de producción de piensos, así como las autoridades gubernamentales han expresado su inquietud por el problema en muchas formas. El empleo de muchos de esos medicamentos para tratamiento de animales ha permitido producir un ganado más sano y más pesado. La producción de carne y de leche se ha incrementado de suerte que se ha podido prestar ayuda a los pueblos del mundo que no disponen de estos productos en cantidades suficientes. Pero volvamos a la cuestión planteada anteriormente: ¿cómo se puede continuar el progreso de la producción animal sin poner en peligro la salud pública?

A pesar de las disposiciones y el control establecido para el empleo de estos productos en la medicina veterinaria, los programas de muestreo de la Secretaría de Agricultura de los Estados Unidos de América revelan la presencia de residuos de medicamentos antimicrobianos. En las muestras aleatorias recogidas en 1968 se detectaron residuos antimicrobianos en el 1.7% de los animales de carne roja. Los resultados obtenidos hasta ahora en 1970, indican que la incidencia de residuos farmacéuticos puede aumentar hasta exceder de la correspondiente a 1968. La División de Inspección de la Carne de la Secretaría de Agricultura, y la Administración de Alimentos y Drogas de los E.U.A., están tratando de lograr un programa de muestreo aleatorio realmente representativo que ofrezca datos fidedignos sobre la incidencia de residuos en los animales. Una vez que se localicen los residuos, se puede llegar a la conclusión de que se derivan del empleo inapropiado del medicamento. Es sumamente difícil de determinar si el abuso de la droga fue deliberado o accidental. La observación de los sitios de inyección re-

ciente indica un posible abuso deliberado. La inobservancia del plazo de suspensión de la droga es otro de los factores importantes en la presencia de residuos en la carne y productos agrícolas.

Además de las repercusiones para la salud pública, se encuentran también las de orden económico. Si se encuentran residuos de medicamentos en animales sujetos a inspección, cabe la posibilidad de que se decomise la res muerta, total o parcialmente, lo que supone una considerable pérdida para el carnicero, quien a su vez puede reclamar de una manera u otra al ganadero por la pérdida sufrida. Si el veterinario ha intervenido en el tratamiento de los animales y se le puede atribuir la responsabilidad de la presencia de los residuos, se pueden tomar medidas contra este profesional. Es relativamente sencillo comunicar a los millares de veterinarios los peligros para la salud pública derivados de la presencia de residuos farmacéuticos en los animales después del tratamiento del animal, pero la ejecución de una campaña educativa destinada a los millones de ganaderos y otros grupos es una labor muy ardua. Los medios para abordar este problema se incluyen en las recomendaciones propuestas más adelante en el presente informe.

La evaluación para determinar la inocuidad de los aditivos alimentarios se basa principalmente en las propiedades químicas y físicas, los aspectos biológicos, incluidos los toxicológicos, bioquímicos, metabólicos y nutricionales y los niveles y normas de consumo previstos. Uno de los problemas más difíciles de resolver es la interpretación de los datos en función de los niveles de uso humano y los márgenes de seguridad. La presencia de cada sustancia o residuo plantea problemas peculiares y requiere que las personas competentes juzguen objetivamente todas las pruebas disponibles.

Recientemente se llevó a cabo en la Gran Bretaña un estudio del empleo de antibióticos en la industria ganadera y la medicina veterinaria. Los resultados de este estudio son conocidos como el Informe del Comité Swann (9). La preocupación de ese Comité en cuanto a los riesgos para la salud no fue sólo la toxicidad de los residuos que persisten en los alimentos sino principalmente el desarrollo de organismos resistentes a consecuencia de una exposición continua y prolongada a los antibióticos. Como ya se ha señalado, cuando los antibióticos se utilizan constantemente durante un período continuo, normalmente en bajas concentraciones, la flora bacteriana intestinal de los animales desarrolla resistencia a los medicamentos. Se sabe también que las bacterias originarias de los animales pueden transmitirse al hombre directamente, por contacto, o indirectamente, por conducto de los alimentos (8). Si estos organismos resistentes a los antibióticos (y que pueden transferir esta resistencia) pueden establecerse en el tubo digestivo del hombre e instigar de nuevo el ciclo completo en el propio ser humano, ha sido objeto de muchas conjeturas. No se ha determinado claramente todavía si se produce ese ciclo. En cierta ocasión, un editorial de una revista de medicina veterinaria se expresaba en los siguientes términos: "Las posibilidades de resistencia en las bacterias humanas patógenas de origen animal son bastante considerables dado el extendido empleo y distribución de antibióticos en los animales". Sin embargo, al cabo de 15 años, el examen de la situación de los alimentos medicamentosos revela que la virulencia de las *Salmonella* resistentes no parece ser mayor que de la *Salmonella* sensible. Las tasas de mortalidad e incidencia de salmonelosis parecen estabilizadas. Ahora bien, hay que tener presente que se van identifi-

cando, cada vez más, nuevas bacterias resistentes.

Además de los peligros para el hombre derivados del empleo de antibióticos en animales, se deben considerar otras sustancias. Por ejemplo, merece mencionarse el caso de intoxicación con mercurio orgánico ocurrido en diciembre de 1969 en Alamogordo, Nuevo México: ¹

El 4 de diciembre de 1969, una niña de ocho años de Alamogordo manifestó una enfermedad caracterizada por ataxia, disminución de la visión y de la conciencia que fue avanzando hasta llegar a un estado de coma que duró más de tres semanas. Al cabo de dos semanas el hermano de esta niña, que tenía 13 años, contrajo una afección similar que también avanzó hasta un estado de coma en un plazo de dos a tres semanas. A fines de diciembre su hermana mayor, de 20 años, presentó síntomas análogos y un estado semicomatoso. Los tres hermanos fueron hospitalizados en El Paso, Texas y recibieron tratamiento complementario.

En el curso de la investigación se averiguó que en octubre de 1969, 14 de 17 cerdos propiedad de la familia habían contraído ceguera y manifestaban un trastorno de la marcha; 12 de los 14 animales murieron y dos se volvieron ciegos. En septiembre, se sacrificó un cerdo para consumo de la familia y, en el período de septiembre a diciembre, nueve miembros de la propia familia comieron la carne. Una nueva investigación reveló que en agosto de 1969, el padre había adquirido granos de siembra desechados que habían sido tratados con dicianodiamida de mercurio metílico (un fungicida) y los había administrado a los cerdos.

Ante la posibilidad de intoxicación por mercurio orgánico y en presencia de cuadros clínicos compatibles, se efectuaron las determinaciones de mercurio en muestras de orina de dos de los enfermos y otros tres miembros de la familia, así como en el cerdo y el grano. En todos ellos se encontraron concentraciones anormalmente elevadas de mercurio, y el diag-

¹ Tomado de los informes semanales sobre morbilidad y mortalidad (*Morbidity and Mortality Weekly Report*) del Centro para el Control de Enfermedades, Servicio de Salud Pública, Atlanta, Georgia.

nóstico confirmó la intoxicación por mercurio orgánico.

Otros tres agricultores de Alamogordo habían suministrado el grano tratado a sus cerdos, algunos de los cuales fueron vendidos en el mercado.

En un informe más reciente, de la misma fuente, figuraba la siguiente información:

El estado de dos de los tres niños de Nuevo México, víctimas de una intoxicación por mercurio orgánico notificada anteriormente, continúa esencialmente estacionario, encontrándose en coma la niña de ocho años y el niño de 13. Su hermana de 20 años ha seguido mejorando y al presente ya puede andar y hablar, aunque con dificultad.

La madre de estos niños, de 40 años de edad, que manifestó concentraciones anormales de mercurio tanto en la orina como en el suero, no presentó síntomas de aquella intoxicación y dio a luz a un niño aparentemente normal el 9 de marzo de 1970.

Todos los animales retenidos en Roswell, Nuevo México, ante la sospecha de la contaminación de mercurio, resultaron exentos de esta sustancia y, con excepción de uno que fue destruido, se devolvieron a sus propietarios.

En la fecha de la investigación había 215 cerdos vivos pertenecientes a los seis individuos que habían adquirido el grano tratado. Estos animales, que al parecer habían consumido ese grano, fueron retenidos por el Departamento de Servicios Sociales y de Salud de Nuevo México y a continuación la mayoría fueron sacrificados voluntariamente por sus propietarios.

A consecuencia de este incidente, la División de Regulación de Plaguicidas, Secretaría de Agricultura de los E.U.A. suspendió el registro de ciano (metilmercurio) guanidina (dicianodiamida de mercurio metílico) para uso del tratamiento de semillas el 19 de febrero de 1970 y el 9 de marzo de 1970, extendió la suspensión a todos los compuestos de alkilmercurio empleados para el tratamiento de semillas. La suspensión del registro significa que el producto no puede ser expedido ni vendido. Posteriormente, uno de los fabricantes consiguió un mandato judicial contra la suspensión en virtud del cual quedaba permitido el envío y venta del fungicida.

Este episodio, que fue una tragedia familiar, llamó la atención de las autoridades

más rápidamente que si se hubieran distribuido productos cárnicos de esos animales en el mercado. Si se hubieran distribuido, el intento de identificar la fuente de una gran variedad de enfermedades en la población de una extensa región geográfica hubiera podido plantear un dilema al epidemiólogo.

El veterinario, inspector de la carne de los mataderos está capacitado para detectar los animales que muestran signos de tratamiento reciente y examinarlos para los posibles residuos (10). Durante la inspección *ante mortem*, este veterinario trata de determinar si el animal experimenta los efectos de algún medicamento. Asimismo examina la región glútea o cualquier otra muy musculosa para comprobar la presencia de hinchazón, decoloración en los orificios corporales y otras anomalías relacionadas con la administración de medicamentos. En la observación *post mortem*, el veterinario inspector de la carne trata de localizar cualquier lesión en el tejido muscular y subcutáneo, decoloración tisular y los olores característicos asociados a los residuos de drogas. Los inspectores no sólo deben tener en consideración la presencia de aquellos residuos en los tejidos sino también cualquier efecto fisiológico o patológico anormal que las propias sustancias residuales puedan producir en los animales o en los productos cárnicos derivados de los mismos. El efecto fisiológico o patológico anormal puede entorpecer la conservación de la carne (almacenada) o puede producir unas condiciones que resultan inaceptables o repugnantes para el consumidor.

En el número del 30 de octubre de 1970 del *Federal Register* (11) el Servicio de Consumo y Mercadeo de la Secretaría de Agricultura publicó la revisión del reglamento de la inspección de la carne de acuerdo con la Ley de Sanidad de la Carne,

en la que se dispone que la res en canal, las vísceras y otras partes del animal serán decomisadas si se determina su adulteración debida a la presencia de residuos biológicos.

Además de los medicamentos utilizados en la medicina veterinaria que causan signos identificables de los productos en los animales, existen otras sustancias no tan fáciles de detectar, como las parecidas a las hormonas, carcinógenos y mutágenos que son objeto de gran preocupación. En efecto, actualmente se emplean una serie de compuestos para controlar el tiempo de ovulación en cada una de las principales especies de animales destinados al sacrificio. Además se calcula que aproximadamente dos terceras partes de esta clase de ganado en los Estados Unidos de América recibe tratamiento de compuestos estrógenos. Los ganaderos están utilizando dietilestilbestrol en los piensos y forrajes y también en forma de pellas que se implantan por lo general subcutáneamente en la base de la oreja. También se dispone de otro compuesto sintético estrechamente relacionado con el dietilestilbestrol para uso de las aves de corral. Teniendo en consideración que estos compuestos no se destruyen con la cocción, es importante conocer la cantidad de estas hormonas que pueden estar presentes en la carne de consumo. Los dos factores esenciales a este respecto son el momento de suspender el medicamento para garantizar que no permanece ningún residuo en la carne, y la colocación de las pellas para que queden totalmente separadas de la porción comestible del animal en el proceso de elaboración para el consumo humano.

RECOMENDACIONES

1. No se debe emplear con fines profilácticos ni curativos ningún medicamento (incluidos los antimicrobianos) para animales

de los que se derivan alimentos humanos, salvo por indicación del veterinario y, de preferencia, bajo su vigilancia.

2. Los residuos de medicamentos en los alimentos humanos derivados de su empleo profiláctico y curativo que pueden permanecer, deben quedar reducidos al mínimo posible.

3. En la etiqueta de cada envase y los prospectos del medicamento debe figurar la información adecuada. Ante el riesgo de una confianza indebida del efecto profiláctico del medicamento que puede conducir a prácticas erróneas, todas las personas interesadas deben estar previamente informadas del peligro que entraña el abuso de esos productos.

4. Es preciso establecer un procedimiento satisfactorio que permita revelar la presencia continua de residuos farmacéuticos y biológicos en los animales sacrificados, particularmente los derivados del empleo de preparaciones que forman depósitos en el organismo. El posible empleo de marcadores especialmente para los antibióticos debe ser estudiado más detenidamente.

5. Si los residuos de antibióticos son inevitables, es preciso disponer de pruebas, incluidos los estudios apropiados de su duración, que permitan evaluar debidamente los peligros a largo plazo (12).

Resumen

Al resumir lo anteriormente expuesto conviene mencionar los conocimientos disponibles, a saber:

1. El empleo de ciertas concentraciones de antibióticos produce cepas resistentes de bacterias.

2. Las concentraciones terapéuticas prolongadas de sulfonamidas causan cálculos renales.

3. Algunos parásitos internos han manifestado resistencia a ciertos antihelmínticos.

4. Algunos parásitos externos han desarrollado resistencia a ciertos plaguicidas.

5. Algunas bacterias han desarrollado resistencia a ciertos antibióticos, la que pueden transmitir a otras bacterias.

6. Algunos medicamentos muestran propensión a causar reacciones adversas en circunstancias específicas.

7. Ciertos antibióticos permanecen en los tejidos durante un tiempo mucho más prolongado de lo que se consideraba posible.

8. Los animales destinados al consumo de carne suelen concentrar los medicamentos en los órganos donde se metabolizan activamente, por ejemplo el hígado, los riñones y los lugares de almacenamiento tales como los depósitos de grasa.

9. Los investigadores deben tener en cuenta la posibilidad de que ciertas concentraciones de medicamentos en los tejidos que no causan daño al animal pueden ser tóxicas para el hombre que consuma los productos de origen animal. Las pruebas de

buen estado de salud de un animal que recibe medicamentos no garantizan necesariamente la ausencia de concentraciones de un medicamento o de sus metabolitos que resultan tóxicas para el hombre.

El empleo de medicamentos en los piensos y forrajes es aceptado como una parte esencial de la producción ganadera moderna. Es necesario evaluar individualmente en cada medicamento la importancia para el hombre de los residuos que pueden permanecer en los productos comestibles de origen animal. En las investigaciones debe figurar una evaluación de la inocuidad del residuo farmacéutico en la forma en que se encuentra en el producto alimentario objeto de examen. Una extrapolación de los datos obtenidos en especies animales sería tal vez un poco presuntiva para cualquier predicción con respecto a la determinación de la inocuidad para el hombre.

REFERENCIAS

- (1) Turner, A. W. y V. E. Hodgetts. "Depression of Ruminant Digestion in Adult Sheep by Aureomycin". *Aust J Agr Res* 3:453-459, 1952.
- (2) Brisbane, W. P. "Antibiotic Reactions in Cattle". *Canad Vet J* 4:234-235, 1963.
- (3) Academia Nacional de Ciencias. *The Use of Drugs in Animal Feeds*. Washington, D.C., 1969.
- (4) Dempsey, R. J. y P. E. Sanford. "Effect of Feeding Various Antibiotics on the Hemorrhagic Condition in Chickens". *Poult Sci* 39:691-696, 1960.
- (5) Schumaier, G., B. Panda, H. M. DeVolt, N. C. Laffer y R. D. Creck. "Hemorrhagic Lesions in Chickens Resembling Naturally Occurring 'Hemorrhagic Syndrome' Produced Experimentally by Mycotoxins". *Poult Sci* 40:1132-1134, 1961.
- (6) Hinshaw, W. R. "Hemorrhagic Syndrome in Chickens". *Vet Med* 41:42-43, 1956.
- (7) Administración de Alimentos y Drogas de los E.U.A. *Food and Drug Administration Papers*. Washington, D.C., septiembre de 1967.
- (8) Baldwin, R. A. "The Development of Transferable Drug Resistance in *Salmonella* and Its Public Health Implications". *J Amer Vet Med Ass* 157 (11):1841-1853, diciembre de 1970.
- (9) *Joint Committee on the Use of Antibiotics in Animal Husbandry and Veterinary Medicine*. M. M. Swann (CHM) Cmnd. 4190. Londres: Her Majesty's Stationery Office, noviembre de 1969.
- (10) Brandly, P. J., G. Migaki y K. E. Taylor. *Meat Hygiene*. Filadelfia: Lea and Febiger, 1966.
- (11) *Federal Register*. Vol. 35:193, Washington, D.C., octubre de 1970.
- (12) Organización Mundial de la Salud. *Normas de identidad y pureza para los aditivos alimentarios y evaluación de su toxicidad: Diversos antibióticos*. Serie de Informes Técnicos 430, Ginebra, 1969.

ASPECTOS INTERNACIONALES DE LA VIGILANCIA FARMACOLOGICA: FUNCION DE LA ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD (EXTRACTO) *

DR. B. W. ROYALL †

Introducción

El objetivo principal de la vigilancia farmacológica con respecto a las reacciones adversas consiste en contribuir a determinar el valor terapéutico de un medicamento desde el punto de vista del beneficio-riesgo. Además, la vigilancia farmacológica debería servir de ayuda para identificar lo más pronto posible el peligro de que un medicamento cause efectos indeseados que no se detectaron durante los ensayos clínicos. Para ello se requiere un sistema de notificación que abarque poblaciones muy extensas y una diversidad de condiciones endógenas y exógenas. Por consiguiente, se requiere obviamente una cooperación internacional.

El presente extracto fue preparado con el fin de exponer en forma breve los sistemas que la Organización Mundial de la Salud está estudiando y estableciendo para prestar el asesoramiento más útil posible a los Estados Miembros en lo que se refiere a los problemas que originan reacciones adversas a los productos empleados para el tratamiento médico.

A los efectos del programa internacional, la *vigilancia farmacológica* se ha definido

en los siguientes términos: Notificación, registro y evaluación sistemática de las reacciones adversas a los medicamentos que se despachan con o sin receta. La información sobre las reacciones adversas puede obtenerse por notificación voluntaria de los médicos en ejercicio privado u hospitalario a centros previamente designados (*vigilancia espontánea*), o por aplicación de técnicas epidemiológicas que permitan obtener sistemáticamente datos sobre muestras representativas de enfermos o de médicos (*vigilancia intensiva*).

Consideraciones generales

Las funciones de la OMS en este campo tuvieron su comienzo en 1962 cuando la Asamblea Mundial de la Salud adoptó una resolución solicitando que se emprendiera un programa de fomento de la inocuidad y eficacia de los medicamentos. Esta decisión fue reforzada con otra resolución aprobada al año siguiente (WHA16.36), en la que se pedía a los Estados Miembros que comunicaran inmediatamente la adopción de cualquier medida prohibitiva o limitativa del empleo de un medicamento, motivada por la existencia de efectos perjudiciales graves, y que organizaran un acopio sistemático de datos acerca de las reacciones a los medicamentos. En 1964 y 1965 se organizaron reuniones de grupos científicos con el fin de examinar los medios por los cuales podría

* Presentado por el Dr. H. H. Friebel, Jefe, Servicio de Eficacia e Inocuidad de los Medicamentos, OMS, Ginebra, Suiza.

† Jefe, Servicio de Vigilancia Farmacológica, OMS, Ginebra.

darse cumplimiento a las resoluciones de la Asamblea Mundial de la Salud y al mismo tiempo asesorar al respecto. Desde el punto de vista internacional se consideraron apropiados tres aspectos afines, a saber:

1. Las Resoluciones WHA16.36 y WHA-23.48 estipulan la comunicación a la OMS, en Ginebra, de cualquier disposición oficial restrictiva o limitativa que adopte un Estado Miembro en el empleo de un medicamento por razones de sus efectos adversos o eficacia insuficiente, junto con la razón de la adopción de esa medida. Una vez notificada esta información se ha de transmitir a todos los Estados Miembros en los apropiados términos convenidos entre el país informante y la OMS. Desde 1963 se han enviado a la OMS 81 notificaciones sobre medicamentos, en las condiciones estipuladas.

2. Se requiere el estímulo y la asistencia a los Estados Miembros, de manera sistemática, para el desarrollo de programas de vigilancia farmacológica a fin de registrar la manifestación de efectos adversos sospechosos, establecer los medios que permitan a grupos de expertos estudiar los datos registrados y, en la medida que sea necesario, someterlos a programas de observación ulterior debidamente concebidos. El intercambio de personal entre centros nacionales de vigilancia, la adjudicación de becas a personal de países interesados en establecer programas de esta clase y la asistencia para la implantación de sistemas de vigilancia intensiva han sido objeto de considerable atención.

Además se convocaron reuniones de grupos de expertos en vigilancia farmacológica para que asesoraran sobre los métodos de estudiar la manifestación de reacciones adversas durante el empleo terapéutico de medicamentos. El informe publicado en 1969 en la Serie de Informes Técnicos de

la OMS (No. 425) y titulado *Vigilancia farmacológica internacional—Función del hospital*, constituye un ejemplo de esas actividades.

3. La Asamblea Mundial de la Salud en 1967 hizo una petición oficial en el sentido de que se iniciara un *proyecto piloto de investigaciones* con el fin de establecer oportunamente un sistema internacional de vigilancia de las reacciones adversas a los medicamentos a base de la información obtenida de los centros nacionales apropiados.

El proyecto de vigilancia farmacológica de la OMS

La finalidad de este proyecto, basado en las recomendaciones del Grupo Científico de la OMS sobre Vigilancia Farmacológica en 1965, ha consistido en investigar, entre otros aspectos, el de la viabilidad de un sistema internacional de vigilancia farmacológica para la "advertencia precoz" de reacciones adversas sospechosas a los medicamentos, de acuerdo con los objetivos siguientes:

a) Determinación de la viabilidad de un sistema internacional de vigilancia farmacológica.

b) Establecimiento de sistemas de registro de datos clínicos sobre las reacciones medicamentosas adversas, la investigación de los tipos y características de esas reacciones, el análisis de los datos y su comunicación a los centros nacionales de vigilancia.

c) Análisis, a modo de ensayo, de los datos recibidos.

d) Estudio de las posibles aplicaciones de la vigilancia farmacológica a la farmacología y a la terapéutica.

Sistemas nacionales de vigilancia

¿En qué debe basarse un sistema internacional de vigilancia? Esta cuestión

depende primera y totalmente del grado de desarrollo y la calidad de los programas nacionales de notificación, es decir, del deseo y la capacidad de los médicos hospitalarios y en ejercicio privado de la profesión, para observar y notificar sistemáticamente a los centros designados, los casos sospechosos de reacciones medicamentosas adversas. Puesto que los sistemas nacionales existentes de vigilancia utilizan varias clases de *programas de notificación espontánea*, se puso de manifiesto la necesidad de que los datos procedentes de esas fuentes constituyeran la base del estudio de viabilidad que emprendería la OMS. Además, cuando los sistemas nacionales estén en condiciones de recibir y transmitir esta información, se podrían incluir datos procedentes de *programas de vigilancia intensiva*, especialmente de hospitales. Se han tomado disposiciones para incorporar en el sistema de registro de la OMS datos provenientes de sistemas de vigilancia intensiva por conducto de centros nacionales de vigilancia.

La vigilancia espontánea necesariamente se basa en la presentación voluntaria de informes individuales por parte de los médicos a un centro local o nacional. Los extensos sistemas de notificación voluntaria establecidos en el Reino Unido, Suecia, Canadá, Nueva Zelanda, los Países Bajos y Australia están orientados hacia la notificación concisa y precoz de reacciones sospechosas, como un deber profesional que deben aceptar los facultativos como otros aspectos del cuidado del enfermo.

Los hospitales tienen ventajas únicas en materia de vigilancia farmacológica ya que pueden ofrecer facilidades para la aplicación de nuevos métodos de obtención, registro y manejo de datos clínicos y de laboratorio. Los hospitales que emplean sistemas de *vigilancia intensiva* pueden aportar una valiosa contribución a los sis-

temas nacionales e internacionales de vigilancia farmacológica debido a sus posibilidades y esferas de interés especiales. Sería muy conveniente emprender en el futuro estudios de las posibilidades relativas de los sistemas de vigilancia voluntaria e intensiva.

Actividades del Centro de Vigilancia Farmacológica de la OMS

Diez países que cuentan con centros nacionales de vigilancia farmacológica y han convenido en participar en el proyecto enviando al Centro de la OMS notificaciones de los casos de reacciones adversas a medicamentos (Australia, Canadá, Checoslovaquia, Estados Unidos de América, Irlanda, Nueva Zelanda, Países Bajos, Reino Unido, República Federal de Alemania y Suecia) han facilitado datos indispensables para el desarrollo del proyecto de la OMS.

Los centros tienen la obligación de transcribir la información en el formulario de la OMS empleando la terminología del médico que notifica y en el idioma inglés. La información básica o mínima consta de la clave que corresponde al país, el número de identificación del caso, lo mismo si se trata de un primer informe o de otro complementario, procedencia del informe (v.g. hospital, médico general, especialista, odontólogo), edad y sexo del paciente, descripción de la reacción adversa, medicamentos administrados y vía de administración y régimen posológico. En el formulario de la OMS se ha asignado espacio para otros datos como el resultado de la reacción, diagnóstico o razón para el empleo del medicamento, reacciones medicamentosas anteriores y observaciones por el médico que administró el tratamiento y por el centro nacional.

El Centro de la OMS se estableció en enero de 1968 en Virginia, E.U.A., aprovechando los locales y las instalaciones de computadora obtenida mediante una subvención del Gobierno de los Estados Unidos de América. Desde 1968, el Centro de la OMS ha venido recibiendo notificaciones de reacciones adversas registradas en los centros nacionales. Se ha establecido un sistema uniforme aceptable para los 10 centros nacionales participantes para la elaboración, registro, interconexión y extracción de los datos de esos informes. Se han enviado a los centros nacionales, a título de ensayo, impresos de salida de la computadora con datos registrados en diversos formularios. Hasta septiembre de 1970, se habían tramitado de esta manera más de 34,000 notificaciones de casos.

El Centro de la OMS ha establecido clasificaciones para los medicamentos y una terminología para el registro de las reacciones adversas, que han sido aceptadas por los centros nacionales participantes. Se han enviado las hojas impresas de la computadora a los centros participantes con la información siguiente: a) frecuencia de las reacciones registradas en relación con cada medicamento; b) frecuencia de las notificaciones sobre medicamentos relacionados con una reacción adversa, incluso los totales acumulativos correspondientes a varios períodos; c) datos resumidos para la consulta rápida, y d) listas de referencia farmacológica. Con el fin de aumentar la eficiencia del sistema como medio de advertencia precoz, se ha tratado con todo empeño de establecer *programas de aviso*. Los informes de aviso se refieren a medicamentos, reacciones adversas y relaciones entre reacciones adversas y medicamentos, *sin precedentes en el sistema* y notificadas con una *mayor frecuencia*.

Conclusiones

Después de un período experimental de casi dos años, los representantes de los centros nacionales y expertos independientes consideraron que el sistema de la OMS de vigilancia de las reacciones adversas a los medicamentos era viable y debía convertirse en un programa operativo internacional. La evaluación del proyecto había indicado que un programa de esa naturaleza podría aportar importantes beneficios a la medicina terapéutica y a la salud pública, es decir, la farmacología y terapéutica clínicas, control de la inocuidad de los medicamentos, farmacodependencia, malformaciones congénitas y genética humana, clasificación internacional de enfermedades, etc., además de la elaboración de metodologías de vigilancia en escala nacional e internacional. Estas ventajas no deberían limitarse a los países directamente relacionados con el programa, sino extenderse también a los países no participantes.

Posteriormente, en mayo de 1970, la Asamblea Mundial de la Salud recomendó que se reorganizaran las actividades del proyecto en una fase operativa primaria orientada hacia el establecimiento de un sistema internacional para la vigilancia de las reacciones adversas a los medicamentos y para su pronta notificación a los Estados Miembros en caso de urgencia.

Así pues, las funciones de la OMS en materia de vigilancia internacional de medicamentos comprenden los aspectos siguientes:

1. Asistencia en el establecimiento y desarrollo de sistemas nacionales de vigilancia de medicamentos, tanto voluntarios como intensivos.
2. Asistencia en el establecimiento de centros especiales de vigilancia en los países

que no están en condiciones de implantar sistemas nacionales.

3. Coordinación de los sistemas nacionales y especiales de vigilancia de medicamentos en escala internacional en el registro y elaboración de datos sobre casos de reacciones adversas sospechosas con la utilización de los datos así obtenidos.

4. Establecimiento de normas para una terminología, clasificaciones y métodos internacionalmente aceptables de registro

para la vigilancia farmacológica.

5. Exploración de métodos para la mejor manera de obtener, integrar y estudiar la información proveniente de centros nacionales de vigilancia farmacológica.

6. En colaboración con los centros nacionales y especiales, el estudio y desarrollo de métodos para divulgar la información debidamente evaluada acerca de los medicamentos y las reacciones adversas que produzcan.

REFERENCIAS

(1) Organización Mundial de la Salud. *Manual de Resoluciones y Decisiones de la Asamblea Mundial de la Salud y del Consejo Ejecutivo*. Undécima edición, 1970.

(2) Organización Mundial de la Salud. *Actas Oficiales de la OMS 140*, Anexo 21:92, párrafo 3.3.2 (Vigilancia sobre enfermedades no transmisibles y otros estados patológicos), 1965.

(3) Organización Mundial de la Salud. *Actas Oficiales de la OMS 148*, Anexo 11 (Vigilancia internacional de los efectos nocivos de los medicamentos—Informe del Director General a la 37ª Reunión del Consejo Ejecutivo), 1966.

(4) Organización Mundial de la Salud. Grupo Científico sobre la determinación de los efectos nocivos de los medicamentos. Documento PA/8.65, Ginebra, 23-28 de noviembre 1964.

(5) Organización Mundial de la Salud. Grupo Científico sobre fiscalización internacional de medicamentos. Documento PA/243.5, Ginebra, 15-20 de noviembre 1965.

(6) Organización Mundial de la Salud. *Vigilancia farmacológica internacional—función del hospital*. Serie de Informes Técnicos 425, 1969.

(7) Organización Mundial de la Salud. *Actas Oficiales de la OMS 184*. Anexo 8 (Proyecto piloto de la OMS para las investigaciones sobre vigilancia farmacológica internacional—Informe del Director General a la 23ª Asamblea Mundial de la Salud), 1970.

(8) *Australian Drug Evaluation Committee*, junio de 1963-diciembre de 1966 (Informe). Ministerio de Salud, Canberra, 1967.

(9) Doll, R. *Brit Med J* 2:69-76, 1969.

(10) Finney, D. J. *J Chronic Dis* 18:77-98, 1965.

(11) Fundación CIBA. *Drug Responses in Man*. Palabras de Clausura del Presidente, págs. 249-250, 1967.

(12) Hurwitz, N. y O. I. Wade. *Brit Med J* 1:531, 1969.

(13) Inman, W. H. W. y A. M. Adelstein. *Lancet* 2:279, 1969.

(14) Sarasti, H. y C. Mendoza (Clínica de Marly, Bogotá, Colombia). *New Eng J Med* 232:813, 1970; Ghitia, J. *Ibid.*, 813.

LA FARMACOPEA INTERNACIONAL

SR. O. WALLÉN *

Introducción

Si bien el deseo de establecer una farmacopea internacional data del siglo XVII, fue sólo en 1902 que, en virtud del Protocolo de Bruselas, varios países hicieron la primera tentativa en ese sentido. En ese mismo año se preparó un Acuerdo Internacional para la Unificación de la Fórmula de Medicamentos Heroicos, que en 1906 fue ratificado por 19 países.

En 1925 se elaboró el Acuerdo de Bruselas, que fue ratificado en 1929. En ese Acuerdo se estipulaba que la Sociedad de las Naciones se encargaría de preparar la farmacopea internacional.

En 1937 la Organización de Higiene de la Sociedad de las Naciones constituyó una Comisión Técnica de Expertos en Farmacopea, a la que sucedió, en 1948, el Comité de Expertos de la OMS de la Farmacopea Internacional, y en 1951 el Cuadro de Expertos de la Farmacopea Internacional y las Preparaciones Farmacéuticas.

La Farmacopea Internacional

La primera edición de la Farmacopea Internacional se publicó en tres volúmenes: 1951, 1955 y 1959. En 1967 apareció una segunda edición. Ya se han publicado las versiones inglesa, francesa y rusa, y está en prensa la española, que deberá aparecer a fines de 1970 o a principios de 1971.

En la segunda edición se introdujeron las especificaciones para 162 nuevos medicamentos, pero se omitieron 114 monografías de la primera edición, con lo que asciende el total de estas a 555 más 69 apéndices. El texto fue preparado en colaboración con los miembros del Cuadro de Expertos de la OMS para la Farmacopea Internacional y las Preparaciones Farmacéuticas y un gran número de otros especialistas de distintos países. Los procedimientos analíticos que figuran en las monografías y los apéndices han sido ensayados en los laboratorios de farmacopeas nacionales, en laboratorios nacionales de control de la calidad farmacéutica, en los laboratorios de una serie de fabricantes de medicamentos y en instituciones farmacéuticas y de otra naturaleza.

En los apéndices se describen los métodos analíticos modernos que se emplean para el control de la calidad de los medicamentos; por ejemplo, la espectrofotometría en el infrarrojo, la polarografía y la cromatografía (en columna, en papel y en capa delgada), así como métodos para determinar la radiactividad.

Aunque algunos de los métodos, como la polarografía, no han sido aplicados a los requisitos de ninguna monografía particular, se consideró que la Farmacopea Internacional debería ser el exponente del mejor procedimiento de control de la calidad de los medicamentos y que convendría añadirle esos métodos.

Se ha incluido un apéndice sobre la identificación de sustancias a base de la

* Jefe, Servicio de Preparaciones Farmacéuticas, OMS, Ginebra, Suiza.

determinación del punto de fusión, la temperatura eutéctica y el índice de refracción mediante el procedimiento de Kofler, utilizando el microscopio o el banco calentador. Se ofrecen en dos cuadros los datos sobre más de 200 sustancias, junto con observaciones especiales acerca del comportamiento característico de dichas sustancias durante el calentamiento.

El 9 de marzo de 1964 se envió a los miembros del Cuadro de Expertos de la OMS para la Farmacopea Internacional y las Preparaciones Farmacéuticas y a varios otros especialistas interesados en esta labor un texto provisional de la segunda edición, acompañado de una carta en la que se solicitaba la formulación de observaciones, que luego fueron examinadas con respecto a su posible integración en el texto provisional.

En octubre del mismo año, el texto provisional revisado fue enviado a los Estados Miembros, invitándoles también a que expusieran sus observaciones en el plazo de tres meses.

Estas observaciones, conjuntamente con otras, se incluyeron en el texto de la segunda edición a fin de adaptarlo a las necesidades más recientes.

Las especificaciones de la Farmacopea Internacional constituyen una colección de recomendaciones que por sí mismas no tienen fuerza legal. Cualquier Estado Miembro de la Organización Mundial de la Salud puede incluirlas, total o parcialmente en sus disposiciones nacionales.

El sistema actual de establecer las especificaciones de la Farmacopea Internacional se presta a críticas, especialmente en lo que se refiere al tiempo que transcurre entre una edición y la siguiente, pues es excesivamente prolongado en comparación con la rapidez con que se van introduciendo nuevos medicamentos en el mercado y la relativamente breve duración de la mayoría de los medi-

camentos modernos.

La 20ª Asamblea Mundial de la Salud (1967), en su Resolución WHA20.34, pidió al Director General que "continúe los trabajos relacionados con el establecimiento de normas susceptibles de aceptación internacional para los análisis de inspección y que publique esas normas conforme vayan determinándose". Esta resolución expresa la urgencia que la Asamblea atribuye a la rápida difusión general de las normas para el control de medicamentos.

El Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas ha estudiado dos procedimientos para alcanzar ese objetivo:

a) Elaborar un plan en virtud del cual la OMS, en cooperación con los fabricantes de medicamentos, pudiera dar a conocer los datos analíticos sobre esos productos inmediatamente después de su introducción en el mercado. Estas especificaciones, aunque no fueran completas, pero si se facilitaran rápidamente, contribuirían a obtener unas normas más uniformes en todo el mundo. Se invitaría a las partes interesadas a formular observaciones y constituirían la base de la revisión de las especificaciones para su oportuna incorporación a la Farmacopea Internacional.

Este plan exigiría, naturalmente, una estrecha cooperación entre la OMS, la industria farmacéutica, las comisiones de la farmacopea y las autoridades nacionales de control.

El Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas sugirió unas propuestas para este plan (I), pero hay que tener presente que su ejecución sería un proyecto a largo plazo.

b) Modificar y revisar continuamente la Farmacopea Internacional y publicar suplementos que reflejen los adelantos más

recientes en materia de control de medicamentos. El Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas, en su 23ª Reunión celebrada en Ginebra en noviembre de 1969, recomendó que este procedimiento se empleara por el momento, pero que al mismo tiempo se procurara aplicar el que se menciona en el párrafo a). Aunque se trata de un proyecto a largo plazo, el Comité destacó su importancia para la futura labor de la OMS en materia de especificaciones para los nuevos medicamentos.

Otro de los procedimientos para difundir lo más pronto posible las especificaciones consistiría en publicar monografías en cuanto fueran adoptadas provisionalmente por un Comité de Expertos, con miras a incorporarlas oportunamente a la Farmacopea Internacional. Este procedimiento estimularía la formulación de observaciones en una fase temprana y de esta manera permitiría adoptar más pronto el texto definitivo.

El Suplemento de la Farmacopea Internacional

Actualmente está en proceso editorial la segunda edición de la Farmacopea Internacional. El Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas terminó el texto provisional en su reunión de 1969. El texto fue enviado a los Estados Miembros de la OMS y a especialistas interesados y, con la asistencia de consultores, se estudiaron las observaciones recibidas para su incorporación en la publicación.

El Suplemento contiene 20 monografías que se refieren principalmente a medicamentos antituberculosos; estos no se incluyeron en la segunda edición de la Farmacopea Internacional pero se emplean

ampliamente en proyectos sobre el terreno en los que coopera el UNICEF/OMS, y en fármacos radiactivos. Contiene asimismo una serie de enmiendas a monografías de la segunda edición y siete apéndices nuevos o revisados. Los apéndices sobre la radiactividad y la cromatografía han sido revisados extensamente. Las "Normas recomendadas para la fabricación y la inspección de la calidad de los medicamentos" se han añadido al Suplemento, de acuerdo con la sugerencia del Comité de Expertos, ya que forman parte integrante del programa de la OMS en materia de control de la calidad de los medicamentos.

Especificaciones para los reactivos

Durante la preparación de la primera edición de la Farmacopea Internacional se consideró que debían elaborarse especificaciones más detalladas para los reactivos empleados en las valoraciones y ensayos incluidos en el texto.

La labor relacionada con las especificaciones para los reactivos, a base de las normas existentes y de los trabajos realizados en colaboración por los expertos, fue posteriormente coordinada con la preparación de la segunda edición de la Farmacopea Internacional. En 1958 las especificaciones provisionales para los reactivos quedaron terminadas y se distribuyeron a los efectos de obtener observaciones que la Secretaría, con la asistencia de expertos en la materia, tuvo en consideración al preparar el texto definitivo. Las "Especificaciones para los reactivos mencionados en la Farmacopea Internacional" fueron publicadas en inglés (1963) y en francés (1966).

Las especificaciones incluidas en este volumen son también aplicables a los reactivos necesarios para los ensayos y valoraciones descritas en la segunda edición

de la Farmacopea Internacional, y se citan en la lista de reactivos y soluciones de ensayo de ese volumen.

Sustancias químicas de referencia

En 1952 el Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas tomó nota de una recomendación del Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos en el sentido de que se formara una colección de sustancias químicas auténticas, inclusive una serie de patrones biológicos y sustancias químicas, necesarias para algunas de las valoraciones descritas en la Farmacopea Internacional o para investigaciones biológicas. Una de las razones de esta recomendación fue la decisión de no sustituir el patrón biológico de la vitamina A, si bien seguía necesitándose un patrón de referencia para las determinaciones espectrofotométricas. Posteriormente, en el curso del año, se examinó la propuesta y se acordó que era necesario formar una colección de esta naturaleza, que debería constar de lo siguiente:

"a) Sustancias para las cuales en el pasado se han establecido patrones biológicos internacionales pero que en la actualidad pueden ser totalmente caracterizadas mediante métodos químicos, y para las que no se adoptarán patrones biológicos en el futuro;

b) Sustancias químicas necesarias como patrones de trabajo para las valoraciones y ensayos descritos en la Farmacopea Internacional;

c) Otras sustancias químicas necesarias como patrones de referencia para los fines de investigación".

En los años subsiguientes se examinó más detenidamente el tema y, en 1956, se creó un centro en el Apotekens Kontrollabora-

torium, en virtud de un acuerdo entre la Apotekarsocieteten, de Estocolmo, y la Organización Mundial de la Salud para reunir, almacenar y distribuir las preparaciones químicas de referencia. La colección incluía, aparte de la vitamina A, algunos patrones biológicos ya suprimidos, como la estrona y la progesterona y algunas sustancias nuevas como la digitoxina y el maleato de ergometrina.

En 1958 en la reunión del Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas, se formularon dos sugerencias en el sentido de que se estudiara la inclusión de sustancias para los fines siguientes: 1) verificar los puntos de fusión; 2) verificar la medición de la absorción con espectrofotómetros que funcionan en la región ultravioleta y la parte visible del espectro.

En otra reunión, celebrada en 1964, el Comité de Expertos (2) recomendó los siguientes principios generales para el establecimiento de sustancias químicas de referencia.

Se convino en que, para la segunda edición de la Farmacopea Internacional, se deberán emplear sustancias de referencia en los casos siguientes:

a) Cuando sea necesaria la identificación con rayos infrarrojos;

b) Cuando las monografías indiquen determinaciones y ensayos cromatográficos;

c) Cuando en la determinación de las sustancias haya que seguir métodos fotométricos o espectrofotométricos.

Si la sustancia propiamente dicha puede analizarse con un método "clásico" pero, por ejemplo, se analizan las tabletas o las inyecciones mediante métodos espectrofotométricos, se consideró permisible el empleo de una sustancia de referencia que como tal se ajuste a la monografía.

En cuanto a la evaluación de sustancias

para su idoneidad como material de referencia, se recomendó que se indicara un cálculo del contenido total de impurezas. Se consideró valiosa esa cifra, aunque no se le atribuyó gran precisión.

Se dispone de unas 40 sustancias químicas de referencia internacional para los ensayos y valoraciones de la segunda edición de la Farmacopea Internacional (3),

en su mayoría esteroides, glucósidos cardiacos y penicilinas semisintéticas.

La tabla que se acompaña enumera las sustancias de referencia de la segunda edición, junto con la indicación de su empleo. Las sustancias pueden obtenerse en el Centro de Referencia Internacional de la OMS para Sustancias Químicas de Referencia, Apotekens Centrallaboratorium, Apartado de Correos 333, Solna 3, Suecia.

REFERENCIAS

(1) Organización Mundial de la Salud. *Comité de Expertos en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas (22ª Informe)*. Serie de Informes Técnicos 418, Ginebra, 1969.

(2) Organización Mundial de la Salud. *Comité de Expertos en Especificaciones para las Prepara-*

ciones Farmacéuticas (21ª Informe). Serie de Informes Técnicos 307, 13, Ginebra, 1965.

(3) Organización Mundial de la Salud. *Especificaciones para la inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas*—Segunda edición de la *Farmacopea Internacional*, Apéndice 22, Ginebra, 1970.

Anexo

TABLA RELATIVA AL EMPLEO DE SUSTANCIAS QUIMICAS DE REFERENCIA DE LA SEGUNDA EDICION DE LA FARMACOPEA INTERNACIONAL

<i>Sustancia química de referencia</i>	<i>Empleo</i>
a) Esteroides	
Acetato de cortisona	Identificación IR; valoración colorimétrica (tetrazolio azul)
Acetato de desoxicortona	Identificación IR; valoración colorimétrica (tetrazolio azul)
Dexametasona	Identificación IR; valoración colorimétrica (tetrazolio azul)
Acetato de dexametasona	Identificación IR; valoración colorimétrica (tetrazolio azul)

<i>Sustancia química de referencia</i>	<i>Empleo</i>
Benzoato de estradiol	Identificación IR; valoración colorimétrica (reacción de Kober)
Etinilestradiol	Identificación IR; valoración espectrofotométrica (280 nm)
Etisterona	Identificación IR; valoración espectrofotométrica (240 nm)
Hidrocortisona	Identificación IR; valoración colorimétrica (tetrazolio azul)
Acetato de hidrocortisona	Identificación IR; valoración colorimétrica (tetrazolio azul)
Metiltestosterona	Identificación IR; valoración espectrofotométrica (240 nm); valoración colorimétrica (hidrazona de dinitrofenilo)
Prednisona	Identificación IR; valoración colorimétrica (tetrazolio azul)
Acetato de prednisona	Identificación IR; valoración colorimétrica (tetrazolio azul)
Prednisona	Identificación IR; valoración colorimétrica (tetrazolio azul)
Acetato de prednisona	Identificación IR; valoración colorimétrica (tetrazolio azul)
Progesterona	Identificación IR; valoración espectrofotométrica (240 nm)
Propionato de testosterona	Identificación IR; valoración espectrofotométrica (240 nm)

b) Glucósidos cardiacos

Digitoxina	Identificación IR; valoración colorimétrica (Baljet)
Digoxina	Identificación IR; valoración colorimétrica (Baljet)
Lanatósidio C	Identificación IR; valoración colorimétrica (Baljet)
Uabafina	Identificación IR; valoración colorimétrica (Baljet)

c) Penicilinas semisintéticas

Ampicilina	Identificación IR; valoración biológica
Ampicilina sódica	Identificación IR
Cloxacilina sódica	Identificación IR; valoración biológica
Meticilina sódica	Identificación IR; valoración espectrofotométrica (280 nm)
Nafcilina sódica	Identificación IR; valoración espectrofotométrica (280 nm); valoración biológica
Oxacilina sódica	Identificación IR; valoración espectrofotométrica (235 nm); valoración biológica

Feneticilina potásica	Identificación IR; valoración espectrofotométrica (268 nm)
Propicilina potásica	Identificación IR; titulación yodimétrica empleando la sustancia de referencia para determinar el equivalente; valoración espectrofotométrica (268 nm)
d) Otras sustancias	
Maleato de ergometrina	Ensayo de alcaloides secundarios (cromatografía sobre papel); ensayo de alcaloides secundarios (cromatografía en capa delgada); valoración colorimétrica (Van Urk)
Tartrato de ergotamina	Ensayo de alcaloides secundarios, inclusive la determinación semicuantitativa de la ergotaminina (cromatografía sobre papel); valoración colorimétrica (Van Urk)
Acido fólico	Valoración colorimétrica
Riboflavina	Valoración espectrofotométrica (267 nm); valoración fluorimétrica
Cloruro de tubocurarina	Valoración biológica
Warfarina	Valoración espectrofotométrica (308 nm)

ORGANIZACION Y FUNCIONAMIENTO DE UN LABORATORIO DE CONTROL DE DROGAS

DR. JERONIMO AVERZA *

Introducción

La operación básica de un laboratorio de control de drogas es muy delicada, ya que, además de la gran labor social que realiza al analizar los productos farmacéuticos para el bien de la salud pública, tiene bajo su control directo el mercado de los medicamentos que en todos los países alcanza rubro muy elevado en la economía nacional.

Todas las medidas que tienden a ordenar actividades situadas anteriormente fuera de todo control, como sucede con las drogas en la gran mayoría de nuestros países, siempre son vistas con desconfianza y se encuentra cierta resistencia entre los que están acostumbrados a actuar en la forma más conveniente a sus intereses. Sin embargo, la inmensa mayoría de los ciudadanos y la totalidad de las empresas industriales y comerciales serias y de prestigio ven con simpatía la creación de un laboratorio de control que logre actualizarse y adquiriera seriedad y eficiencia debido, por una parte, al equipo completo y moderno de que disponga y por otra, a la idoneidad del personal que lo rige. Por lo elevado de su costo y operación, no es fácil reunir en nuestro medio el conjunto de equipo necesario para el buen funcionamiento de un laboratorio. Pero es todavía más difícil formar un gran núcleo científico de alto nivel y con una preparación excepcional,

que es la que debe poseer un organismo dedicado a estas labores.

Sin embargo, en las Américas hay varios ejemplos que se deben imitar, ya que la creación de este tipo de organismo no es una empresa fácil, pero el hecho de que existan el laboratorio de la Administración de Alimentos y Drogas en Washington, la Dirección de Alimentos y Drogas del Canadá, los Laboratorios Especializados de Análisis de la Universidad de Panamá, el de Caracas, el de Buenos Aires, etc., indican que con mucho tesón y dedicación sí pueden crearse.

La importancia de un laboratorio de control de drogas no necesita discusión, si se parte de la realidad en que se desarrolla nuestro mundo científico y tecnológico, producto de una sociedad postindustrial de una era atómica, que nos ha convertido en lo que algunos autores llaman "la sociedad de consumo". Toda industria, incluyendo la farmacéutica, tiene que adquirir las materias primas o cuando menos una buena parte de estas de otras casas manufactureras, y nuestra experiencia indica que no todas cuentan con medios adecuados para controlar debida y continuamente lo que compran y producen. Además, los medicamentos se alteran con el tiempo; influyen sobre ellos la temperatura, humedad y transporte, y el producto mejor preparado puede llegar a manos del consumidor habiendo perdido parte de su actividad terapéutica, y dando origen a que sea ineficaz,

* Vice-Rector, Universidad de Panamá, Panamá.

total o parcialmente, con el peligro que eso representa para los enfermos. Es por tanto digna del más cálido aplauso la actuación de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud, que sigue realizando acciones tendientes a controlar los medicamentos de uso diario y que está gestionando con varios países latinoamericanos la promulgación de leyes y el establecimiento de laboratorios que efectúen esta encomiable labor de proteger la salud de nuestros pueblos.

Organización de un laboratorio de control de drogas

Existen varias formas de organizar un laboratorio de control de drogas, siendo algunas muy complicadas y otras sencillas y efectivas. Según nuestro concepto y experiencias, la organización debe estar dirigida a facilitar la operación básica de la institución, a la vez que haga más fácil y expedito su control interno.

Organización del personal

La función del personal del laboratorio debe ser: 1) analizar preparaciones farmacéuticas para comprobar su pureza, calidad, potencia y esterilidad (según el caso); 2) enviar los resultados a la oficina de control de drogas y registros gubernamentales para su aprobación, rechazo y ejecución de multas o decomisos y destrucción (según el caso), y 3) publicar los resultados de las investigaciones.

a) Todo personal científico del laboratorio debe poseer título universitario y el Director, Subdirector, jefes de departamento y sección, especialmente, deben tener estudios de posgrado. No es necesario que el personal subalterno, técnico, ayudantes, etc., tengan título universitario, pero como requisito mínimo tendrán título de escuela secundaria.

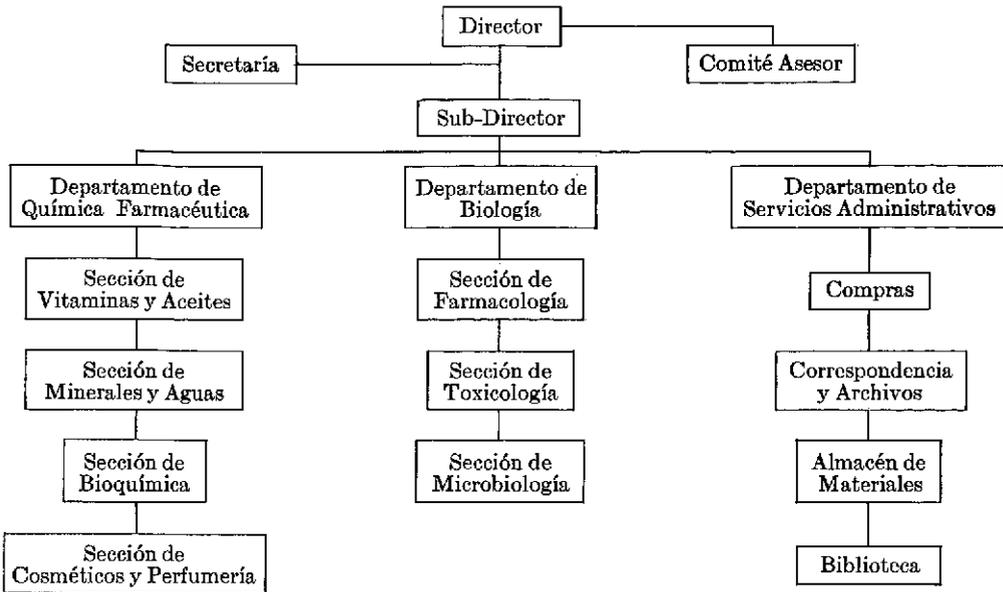
b) La dirección del laboratorio deberá escoger a varias instituciones de reconocido prestigio académico donde se adiestrará a su personal; para los que dominen el inglés, se puede seleccionar a la Administración de Alimentos y Drogas de los E.U.A. y la Dirección de Alimentos y Drogas del Canadá; para los que dominen el portugués, el Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, Brasil, y para los de habla hispana, los Laboratorios Especializados de Análisis de la Universidad de Panamá. Cuando se trate de iniciar la capacitación a nivel de posgrado (obtención de una licenciatura, una maestría o un doctorado), se pueden escoger universidades de los Estados Unidos de América y Europa. Según nuestros conocimientos, en América Latina se establecerá dentro de poco una carrera profesional de este tipo, que podrán seguir aquellos profesionales que no dominen el inglés.

c) Ningún miembro del personal de laboratorio podrá estar asociado, afiliado, o relacionado directa o indirectamente con una empresa particular, compañía, corporación u otra institución que se dedique al negocio, manufactura, confección o venta de productos farmacéuticos, ni podrá aceptar favores tales como obsequios importantes, agasajos y otros de compañías o personas que puedan beneficiarse económica o científicamente de sus decisiones; violar esta regla acarrea la inmediata destitución de la persona.

d) El sueldo del personal debe estar en una escala comparable con, si no superior al que paga la industria a personas de calificaciones similares y ofrecer otros incentivos económicos, tales como aumentos de sueldos periódicos etc.

e) El personal debe estar protegido de contingencias políticas, debe poseer una gran estabilidad laboral (ya sea por medio de una carrera administrativa o servicio civil,

ORGANIZACION DEL LABORATORIO



etc.), ya que no es fácil obtener personal tan altamente calificado y su adiestramiento es largo y costoso.

f) Los empleados del laboratorio no podrán dedicarse a otras actividades que puedan afectar su trabajo; sin embargo, se les concederá el tiempo necesario para que continúen su educación o para que tomen cursos de actualización, así como también un tiempo limitado para que puedan dedicarse a la enseñanza universitaria.

Equipo y local

Tanto el equipo como el local utilizado debe ser de alta calidad y adaptado a las últimas modalidades del campo analítico.

a) Deben utilizarse únicamente en su función vital, es decir, efectuar análisis de drogas.

b) El local debe tener todas las comodidades necesarias (aire acondicionado,

calefacción, humedad controlada, etc., según el caso).

c) Tendrá un área adecuada para analizar las drogas y almacenes especiales para reactivos y refrigeración.

d) Contará, además del equipo corriente de laboratorio como cristalería, reactivos, hornos, platos calientes, campanas, hornos al vacío, equipo de microbiología, etc., con un laboratorio analítico farmacéutico moderno que contenga colorímetros, espectrofotómetro de luz visible, ultravioleta e infrarrojo, cromatografía (de papel, columnar, de capa fina y de gases), potencímetro, balanzas de precisión, etc.

Muestras y control interno

a) Debe establecerse un programa de recolección sistemática de muestras, que estará a cargo de los inspectores de la oficina de control de drogas gubernamental, que encierre los siguientes requisitos:

- Programar el recibo y análisis de muestras semanales de una clase de productos, variando este de acuerdo con el número de medicamentos registrados y de libre venta (ej: semana 1, control de calidad de antibióticos tipo penicilina; semanas 2 y 3, vitaminas y multivitaminas, tipo complejo B; semana 4, sulfas modernas tipo sulfadimetilpiridazina; semana 5, antimaláricos sintéticos, etc.)
- Establecer una cuota de trabajo en muestras de control de calidad, igual a la capacidad máxima de rendimiento del laboratorio. Nunca debe enviarse al laboratorio un número mayor de muestras que su rendimiento máximo, pues se pierde efectividad, exactitud y calidad en el trabajo. Deben usarse reglas estadísticas normales.

b) También debe establecerse un programa de control interno, que puede variar de laboratorio a laboratorio. Basándonos en nuestra experiencia, uno que ha dado magníficos resultados es el siguiente:

- La persona a cargo de los almacenes debe recibir las muestras y catalogarlas de acuerdo con la clave interna del laboratorio.
- El Director repartirá las muestras a los jefes de departamento al momento de iniciar la acción analítica; de esta manera se evitará que nadie sepa con anterioridad el producto que analizará.
- Los analistas deberán efectuar en cada operación análisis dobles para mayor previsión.
- Cuando una muestra arroje resultados contrarios a las normas establecidas, el analista deberá efectuar dos análisis dobles adicionales comprobatorios (es decir, se efectuarán en total seis análisis); si el resultado sigue siendo contrario, el analista notificará al Director acerca de los resultados.

- El Director seleccionará a otro analista del laboratorio para que efectúe la misma operación y si el resultado sigue siendo negativo, se rechazará el producto.

Normas analíticas y especificaciones

a) Todo laboratorio debe disponer en cada uno de sus departamentos de un control en forma de monografía impresa en tarjetas para cada producto que se espera analizar, además de la bibliografía adecuada. En la mayoría de los países latinoamericanos la Farmacopea y el Formulario Nacional de los E.U.A. (última edición) son los libros oficiales en normas analíticas de productos farmacéuticos, razón por la cual todo laboratorio debe contar con estos textos.

En cuanto a otros ensayos, como los antibióticos, etc., se usan normalmente las pruebas que ha preparado la Administración de Alimentos y Drogas, en Washington, D.C.; en forma similar, los sueros, vacunas, etc., están sujetos a pruebas oficiales del Laboratorio de Control Biológico de los Institutos Nacionales de Salud del Servicio de Salud Pública de ese país.

b) Debe establecerse un formulario para que cada analista que efectúe un trabajo detalle en ese documento todo lo relacionado con la muestra analizada. Al finalizar el mismo, inscriba el dato en un libro oficial que para estos fines tendrá la dirección general del laboratorio, de donde se tomará la información necesaria para el Ministerio de Salud o entidad oficial que haya solicitado el análisis.

Biblioteca

Deberá establecerse una biblioteca especializada en análisis de primera magnitud, en la cual deben estar presentes el Formulario Nacional; las Farmacopeas de los E.U.A., la Internacional, la Británica y la Alemana; el Codex Francés; otras farmaco-

peas; los métodos de análisis de la Asociación de Químicos Analíticos Oficiales (AOAC); revistas de las asociaciones de farmacia y química, los *Abstracts* de la Asociación Americana de Farmacéuticos; *Chemical Abstracts*; los métodos de la Administración de Alimentos y Drogas de los E.U.A., el Índice Merck, etc.

Legislación

Se ha dejado para el final este capítulo puesto que constituye la piedra angular de toda acción que pueda llevar a cabo un laboratorio de control de drogas. Sin una legislación adecuada y actualizada, el efecto de un laboratorio es prácticamente nulo, ya que toda su labor se perdería en la burocracia de la administración gubernamental.

Es preciso promulgar leyes que regulen la producción, fabricación, elaboración, comercialización, venta y consumo de los fármacos. Al mismo tiempo, es necesario establecer una oficina de registro y control de las drogas, contando a su vez con inspectores profesionales en farmacia, química, medicina, veterinaria, etc., debidamente adiestrados en su función de policía científica en el campo de la salud. Un ejemplo gráfico de legislación sobre el control de drogas es el Decreto No. 92 del 12 de febrero de 1962 de la República de Panamá.

Divulgación

A continuación se detalla una serie de acciones que deben tomarse inmediatamente después de haberse promulgado la legislación que controla los fármacos en un país.

a) Se llevará a cabo una campaña de divulgación y educación por parte del laboratorio de análisis de drogas.

b) La dirección del laboratorio efectuará una serie de reuniones con personal del Go-

bierno y entidades autónomas que usen o puedan usar los servicios del laboratorio y que tengan contacto directo o indirecto con el mismo, con el fin de obtener la colaboración adecuada.

c) La dirección realizará una serie de reuniones con los fabricantes de medicamentos, cosméticos y similares, y con los distribuidores de esos productos, con objeto de explicarles en detalle las actividades que realizan los laboratorios, y finalmente para que, una vez comprendidos de los beneficios de esta acción, brinden su colaboración a la realización de esta empresa.

d) La dirección llevará a cabo una serie de reuniones con las asociaciones y colegios de médicos, farmacéuticos, odontólogos, veterinarios y enfermeras, para obtener la colaboración directa de los profesionales de las ciencias de la salud en el desarrollo de acciones futuras del laboratorio.

Comité Asesor

En ocasiones surgirán ciertos problemas en los que será necesario, y a veces de vital importancia, consultar con profesionales de alto nivel en este campo, tanto nacionales como extranjeros, que servirán como asesores a la dirección del laboratorio y que deben seleccionarse fuera de la nómina de empleados de la institución. Estos se reunirán o serán consultados por la dirección en lo que respecta a problemas internos y el establecimiento de la política general del laboratorio.

Conclusión

Se ha tratado de ser lo más objetivo posible en la exposición del tema, ya que nos parece imposible negar la creación de este instrumento de análisis que es un factor de vital importancia para la protección de la

salud de nuestros pueblos. Su creación, organización y operación están por encima de cualquier argumento que pueda presentarse por parte de intereses ajenos a la protección de la salud pública de nuestros

países y al avance científico y tecnológico de nuestra civilización. Tanto es así que, en mi opinión, un país que funcione sin él no está a la altura de nuestra sociedad post-industrial que tanto pregonamos.

EQUIPO PARA ENSAYOS DE MEDICAMENTOS: ENCUESTA SOBRE EL EMPLEO ACTUAL DE ESTE EQUIPO

DANIEL BANES Y GEORGE SCHWARTZMAN *

A principios de 1970, la Organización Panamericana de la Salud, en colaboración con la Administración de Alimentos y Drogas (EUA), organizó un curso intensivo de estudios analíticos superiores para químicos farmacéuticos de los países del Hemisferio Occidental. El primero de estos terminó hace apenas tres semanas. Científicos de la Administración de Alimentos y Drogas ofrecieron una serie de conferencias y demostraciones sobre la teoría de sistemas instrumentales útiles para el análisis de medicamentos. A continuación los alumnos emplearon estas técnicas para examinar preparaciones farmacéuticas tal como se encuentran en el mercado.

Una breve enumeración de los temas incluidos en la serie de conferencias y experimentos de laboratorio indica la gran variedad de técnicas instrumentales empleadas actualmente en los laboratorios de ensayo a fin de determinar la identidad, pureza y actividad de los productos farmacéuticos. Entre estas figuran las siguientes: espectrofotometría visible, en el ultravioleta y en el infrarrojo; espectrofotofluorimetría; valorimetría no acuosa; espectropolarimetría; polarografía; análisis térmico diferencial; espectrometría de resonancia magnética nuclear; radioquímica; separaciones cromatográficas (en papel, en capa delgada, de fase gaseosa y líquida, de reparto en

columna y pares de iones); espectrometría de masas, y difracción por rayos X. La simple enumeración de estas técnicas resulta impresionante y abrumadora. Muchos de los términos parecen esotéricos y alejados de las operaciones cotidianas de un laboratorio de control de medicamentos. No obstante, todos esos métodos se emplean continuamente para el examen de medicamentos y muchos de ellos son necesarios para practicar ensayos y valoraciones incluidas en las monografías de las farmacopeas actuales. En la lista de referencias figura una breve bibliografía sobre las técnicas instrumentales seleccionadas.

Los extensos títulos de las técnicas hacen suponer que el equipo necesario para practicar algunos de esos análisis es por lo común costoso. Por consiguiente, a menos que se disponga de fondos ilimitados, es prudente determinar el equipo que es indispensable para el funcionamiento mínimo del laboratorio de control y los instrumentos que pueden considerarse un lujo, que hace más fácil y agradable la vida pero que no son indispensables. En los cuadros 1 y 2 se indican precios actuales de los diversos instrumentos.

Entre los que realmente pueden considerarse indispensables para el laboratorio de control de medicamentos figuran los que se utilizan en el análisis gravimétrico y volumétrico, bien conocidos por todos. Hoy, como en los tiempos antiguos, el aparato decisivo para garantizar la confiabilidad en

* Oficina de Investigaciones y Ensayos Farmacéuticos, Administración de Alimentos y Drogas, Washington, D. C.

CUADRO 1—Costo aproximado del equipo absolutamente indispensable
(En dólares E.U.A.)

Equipo	Costo
Balanza analítica	600 a 1,000
Cristalería graduada	500 a 2,000
Cristalería de laboratorio	1,000
(A razón de 4.00 por pieza, como término medio)	
Aparato cromatográfico de capa delgada	500
(rociadores, láminas, pipetas especiales, material, etc. Las láminas preparadas se pueden adquirir en los Estados Unidos de América)	
Hornos:	
Desecación	200 a 750
Mufla	450 a 1,500
Vacío	200 a 800
Espectrofotómetro registrador en la región visible y ultravioleta	10,000 a 24,000
Espectrofotómetro registrador de infrarrojo	8,000 a 30,000
Cromatógrafo de gas-líquido	3,000 a 12,000
Polarímetro	1,500 a 30,000
Medidas del pH	200 a 800

CUADRO 2—Costo aproximado de equipo deseable pero no indispensable
(En dólares E.U.A.)

Equipo	Costo
Instrumentos radiofarmacéuticos ..	8,000 a 30,000
Espectrómetro de resonancia magnética nuclear	25,000 a 100,000
Espectrómetro de masas	30,000 a 150,000
Espectrómetros de difracción de rayos X y fluorescencia	20,000 a 50,000
Polarógrafos	2,000 a 10,000
Espectrofotofluorímetro	6,000 a 14,000
Calorímetro térmico diferencial ...	8,000 a 20,000
Cromatógrafo de líquidos-líquidos	12,000 a 30,000
Computadoras	50,000 a ∞

la evaluación de material farmacéutico es una balanza de precisión y unos patrones de medición honestos. A este respecto podríamos emplear la siguiente expresión bíblica: "No hagáis agravio en juicio, en medida de tierra, ni en peso, ni en otra medida; balanzas justas, pesas justas tendréis" (1); pues "el peso falso abominación es a Jehová, mas la pesa cabal le agrada" (2). El mismo principio es apli-

cable a las mediciones volumétricas.

Por fortuna se pueden obtener fácilmente a precios módicos balanzas analíticas y pesas estándar, lo mismo que matraces volumétricos y graduados, pipetas y buretas. La balanza de un solo platillo y tablero indicador del peso es muy popular (cuesta unos \$1,000). Sin embargo, hay que advertir que la precisión lograda con el instrumento más costoso es casi igual que la que se obtiene en la antigua balanza de dos platillos. Además, según nuestra experiencia, la balanza de un solo platillo no se puede recomendar mucho para la medición exacta de especímenes que pesen menos de 50 miligramos. La balanza eléctrica, un dispositivo ingenioso para pesar especímenes de microgramos a miligramos se vende a \$600 y \$1,000, según su alcance. Es preciso conocer las limitaciones de la balanza de un solo platillo pues de lo contrario puede resultar menos precisa que la antigua balanza de dos platillos. Estas observaciones son también aplicables a la balanza eléctrica (de Kahn).

En fechas tan recientes como 1940, casi todas las valoraciones efectuadas en el laboratorio de control de medicamentos podían lograrse con el simple equipo gravimétrico y volumétrico, acompañado de objetos tales como vasos de precipitados, matraces, embudos, separadores, mecheros, baños de hielo, vapor, aceite y arena, hornos, muflas, aparatos de destilación y un polarímetro. Las reacciones de color se utilizan principalmente para las pruebas cualitativas y limitantes y pueden practicarse con más precisión mediante la inspección visual que con el empleo de los instrumentos ópticos que entonces se utilizaban.

La adopción hace unos 30 años de los procedimientos espectrofotométricos y cromatográficos fidedignos constituyó una

revolución tecnológica en el análisis de medicamentos. Los exámenes farmacéuticos modernos dependen tanto de la cromatografía y de la espectrofotometría en el campo visible, ultravioleta e infrarrojo como de los clásicos métodos gravimétricos y valorimétricos. Por consiguiente, es necesario agregar a la lista del equipo de laboratorio indispensable el espectrofotómetro de campo visible y ultravioleta, el espectrofotómetro registrador en el infrarrojo y varios tipos de aparatos cromatográficos.

El precio de los espectrofotómetros es aún más variable que el de los automóviles. Cuando se introdujo por primera vez el espectrofotómetro manual para luz visible y ultravioleta de más precisión, costaba menos de \$2,000, y los colorímetros electrónicos de precisión hasta 330 nanómetros podían obtenerse por unos \$500. En la producción actual se destaca el espectrofotómetro registrador para luz visible y ultravioleta, cuyo precio oscila entre \$10,000 y \$25,000. El instrumento manual que cuesta unos \$5,000 es apropiado para la mayoría de los fines analíticos dentro del margen espectral de 200 a 800 nanómetros. Para la región visible ultravioleta más limitada de 320 a 700 nanómetros se puede adquirir, por unos \$1,000, un instrumento digno de confianza. No obstante, se recomienda especialmente el instrumento registrador por la valiosa información que ofrece todo el espectro.

Puesto que el margen espectral en el infrarrojo es tan extenso y las curvas de absorción máxima significativa tan marcadamente definidas, el espectrofotómetro de infrarrojo no puede emplearse continuamente para los trabajos analíticos sin un accesorio de registro automático. El precio del espectrofotómetro registrador para rayos infrarrojos depende principalmente de

la naturaleza de la óptica y los accesorios. Un espectrofotómetro para rayos infrarrojos de tipo difractor de alta resolución para investigaciones puede costar incluso \$30,000, pero se encuentran en el mercado, por \$8,000, excelentes instrumentos apropiados para los fines de laboratorios de control de medicamentos.

La fluorimetría, que es otra especie de fotometría, no se ha empleado hasta la fecha más que ocasionalmente en el análisis reglamentario de medicamentos. En el futuro se debería hacer mayor uso de este método. Para los trabajos de mayor precisión se requiere un espectrofotofluorímetro. El precio de ese instrumento oscila entre \$6,000 y \$14,000. El modelo de tipo filtro, que cuesta \$3,000, no merece tanta confianza. Cuando se generalice el empleo de la fluorimetría, la diferencia en el costo justificará seguramente la adquisición de espectrofotofluorímetros de precio moderado.

Las mismas consideraciones pueden aplicarse a la polarimetría. El polarímetro (de \$1,500 a \$5,000) se viene utilizando desde hace casi un siglo para comprobar la identidad y pureza de sustancias farmacéuticas ópticamente activas en solución. Casi invariablemente, el poder rotatorio de las soluciones se ha medido a una longitud de onda de 589.3 nanómetros, la denominada línea de sodio-D. En la actualidad se dispone de modelos más costosos provistos de una lámpara de mercurio y accesorios que aíslan la luz monocromática en las líneas prominentes de mercurio, permitiendo mediciones a longitudes de onda más favorables. Se pueden obtener en el mercado, al precio de \$10,000 a \$30,000, espectropolarímetros que permiten determinaciones de poder rotatorio óptico a cualquier longitud de onda en la región ultravioleta cercana y en la visible.

El costo del equipo cromatográfico es por

lo general mucho más modesto. La cromatografía sobre papel o en capa delgada puede practicarse continuamente a un costo menor de un dólar diario para el equipo y no mucho más para los disolventes y reactivos. Estos procesos analíticos necesitan solamente microgramos de sustancias farmacéuticas y permiten lograr separaciones casi milagrosas. Por ejemplo, las tres sulfonamidas mixtas conocidas con el nombre de trisulfapirimidinas—sulfadiazina, sulfamerazina y sulfametazina—pueden separarse fácilmente con la cromatografía sobre papel o en capa delgada. Esta partición es la base de la valoración de la Farmacopea de los Estados Unidos de América para la suspensión de trisulfapirimidinas de administración oral y tabletas de la misma sustancia (3). De todas maneras, es difícil adaptar estos procedimientos para la cuantificación adecuada. La mencionada valoración de la Farmacopea para las trisulfapirimidinas permite localizar las manchas en el cromatograma revelado, examinándolo bajo radiaciones ultravioleta de onda corta. Las manchas se recortan de la hoja de papel, se disuelven en ácido clorhídrico, se diazotizan con ácido nitroso, junto con N-1-naftiletilediamina (reactivo de Bratton-Marshall) y se mide con el método colorímetro mediante la comparación con patrones apropiados. Este método permite obtener resultados exactos, pero es muy laborioso y requiere una técnica muy delicada y una enorme atención de todos los detalles.

Con objeto de no tener que remover las sustancias separadas del cromatograma en papel o en capa delgada, se han propuesto varios dispositivos de percepción de las manchas. Actualmente estamos evaluando un densitómetro (\$12,000) que puede medir la fluorescencia, la reflectancia o la absorbencia de las manchas *in situ*, por lo que

constituye un medio muy conveniente, aunque un poco costoso, para las determinaciones cuantitativas, sin otra manipulación del cromatograma. Aunque este aparato sólo funcione la mitad de lo que se espera, sus ventajas fácilmente justificarán el gasto.

La cromatografía de reparto en columna y la partición en pares de iones son técnicas poderosas, versátiles y económicas para la separación cuantitativa de mezclas. Estos procedimientos en columna sólo requieren un tubo de cristal, una varilla apisonadora, tierra de diatomeas y sustancias químicas comunes. Permiten obtener separaciones cromatográficas reproducibles y fidedignas de medicamentos en microgramos o miligramos y las fracciones eluidas pueden cuantificarse fácilmente mediante procedimientos colorimétricos o espectrofotométricos. Los laboratorios de la Administración de Alimentos y Drogas han utilizado considerablemente ese método. Levine y sus colaboradores (4) han publicado un excelente estudio y numerosos trabajos originales sobre el tema.

La cromatografía de líquidos-líquidos de alta presión automatizada se encuentra todavía en las fases de desarrollo como instrumento para el análisis de medicamentos. La cromatografía de gas-líquido se ha aplicado a este propósito desde hace más de 10 años. La actual Farmacopea de los E.U.A. incluye valoraciones cromatográficas de esta clase para la inyección de sulfato de atropina (5) y para otras varias preparaciones que contienen alcaloides volátiles, y el Formulario Nacional incluye este método para el fosfato de codeína en tabletas de fosfato de codeína, aspirina, fenacetina y cafeína (6). Estos métodos han sido confirmados en estudios realizados en colaboración.

La experiencia en la cromatografía de

gas-líquido ha demostrado que se trata de una operación sencilla, que alcanza un elevado grado de resolución en sus separaciones, requiere únicamente cantidades diminutas de sustancias farmacéuticas y permite obtener una identificación cualitativa y una determinación cuantitativa. No obstante, su ejecución efectiva puede estar sujeta a irregularidades tan inexplicables que aun los análisis consecutivos en condiciones aparentemente idénticas pueden ofrecer resultados erráticos. El investigador que explora la aplicación de esa técnica debe estar dotado de la paciencia de Job y la persistencia e ingenio de Satanás. La técnica, por lo menos en teoría, promete ser un gran éxito. Incluso en su estado actual, el cromatógrafo de gas-líquido debe considerarse como un accesorio indispensable del laboratorio para análisis cualitativos, para las valoraciones ya comprobadas y para aprovechar las posibilidades que ofrece. El precio de estos instrumentos varía entre \$3,000 y \$15,000.

El valor de las opiniones sobre la utilidad de cualquier instrumento analítico determinado depende en parte de los prejuicios del que hace la crítica. Nuestra preferencia por la cromatografía de reparto en columna y nuestras observaciones en contra de la cromatografía de gas-líquido se derivan, indudablemente, de experiencias agradables asociadas con la primera y de otras muy arduas relacionadas con la segunda. Esa advertencia es aplicable de manera similar a los comentarios tan poco entusiastas sobre la polarografía que exponemos a continuación. Con todo el respeto que merecen los descubridores de esta técnica, y los teóricos que la han explicado y las personas que la han empleado para realizar una labor digna de nota, consideramos que el polarógrafo tiene un valor intrínseco limitado para el análisis reglamentario de

los medicamentos. Son muy pocas las operaciones realizadas con este aparato que no puedan efectuarse mejor y con más confianza por otros medios.

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear es una técnica de investigación extraordinariamente útil para determinar la configuración de la estructura de los compuestos orgánicos. Distingue entre "tipos" de protones en el compuesto y, de esta manera, ofrece información que no podría obtenerse de ninguna otra fuente. El instrumento de resonancia magnética nuclear, como medio analítico, ha sido empleado satisfactoriamente en la administración de alimentos y drogas para las determinaciones cuantitativas de dimetilsulfóxido (DMSO) en mezclas, y uno de nuestros departamentos en el campo ha publicado un procedimiento analítico sobre este tema (7). De todas maneras se trata de un instrumento muy costoso para este proceso. Se prevé que uno de los fabricantes producirá en breve un instrumento que costará \$5,000. En la actualidad el precio de los instrumentos de resonancia magnética nuclear oscila entre \$20,000 y más de \$100,000.

Otros dos instrumentos que se consideran como accesorios refinados del laboratorio de medicamentos son el espectrómetro de masas y el espectrómetro de difracción de rayos X. El tipo de partículas de carga positiva es característico de la molécula tratada. El espectro obtenido resulta muy útil para identificar positivamente cantidades minúsculas de una sustancia. El precio de estos instrumentos varía de \$30,000 a más de \$150,000. Puesto que los espectros de masas son voluminosos, los datos suelen elaborarse por medio de la computadora. Este accesorio por lo general aumenta el precio de manera considerable (otros \$50,000). En nuestros laboratorios

hemos empleado datos espectrométricos de masas para determinar los pesos moleculares de medicamentos y sus derivados y para confirmar la identidad de ingredientes activos en tabletas y cápsulas desconocidas que hemos recibido para su análisis.

El año pasado se recibió en nuestro laboratorio una muestra farmacéutica desconocida que fue analizada rápida y simplemente por difracción de rayos X. Los espectros, tanto en el ultravioleta como en el infrarrojo, no proporcionaron datos concluyentes. Sin embargo, la difracción de rayos X reveló que el material era una mezcla de dos, o posiblemente tres, sulfonamidas. Dada esta información, la muestra se examinó mediante la cromatografía en capa delgada y resultó ser una mezcla de tres sulfamidas muy conocidas. El costo de los espectrómetros de difracción de rayos X se aproxima a \$45,000. Conviene advertir que ocho monografías de la última edición del Formulario Nacional (XIII) requieren patrones de rayos X para las pruebas de identidad.

Las sustancias radiofarmacéuticas desempeñan actualmente una importante función en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades. El control de la calidad de estos productos es indispensable y para esos materiales se requiere una metodología y manipulación especial. Son muchos los dispositivos disponibles para detectar y determinar las radiaciones. Esencialmente consisten en una unidad de detección, como un contador Geiger Muller, detector de la escintilación, etc., y un dispositivo amplificador y registrador para medir la radiactividad. El precio de los instrumentos para el análisis de control de la calidad de sustancias radiofarmacéuticas varía de \$8,000 a \$30,000. Hay que tener también en consideración la protección contra la radiactividad que requiere la manipulación

de estos materiales. Las cámaras especiales y el equipo protector pueden aumentar considerablemente el costo de esta clase de programa.

Tanto en la industria como en los laboratorios gubernamentales de control, se han venido utilizando aparatos analíticos automáticos para examinar en gran número tipos similares de preparaciones farmacéuticas. El Centro Nacional de Análisis de Antibióticos y el Centro Nacional de Análisis de Medicamentos están provistos de esos sistemas automáticos. El juego de un aparato modular para el análisis automático cuesta alrededor de \$20,000. Otros sistemas pueden resultar más costosos. Ante los crecientes requisitos oficiales exigidos para el análisis individual de tabletas y cápsulas, el equipo automático se ha convertido, o pronto se convertirá, en un elemento indispensable para el control de la calidad y el análisis reglamentario.

Por último, estamos convencidos de que en un futuro no lejano los laboratorios de medicamentos funcionarán a base de computadoras. La Administración de Alimentos y Drogas (EUA) actualmente tiene capacidad para indagar a través de 95,000 espectros infrarrojos. La misma capacidad se observa con respecto a los espectros de difracción de rayos X en la computadora. Actualmente muchos laboratorios utilizan pequeñas computadoras para sus operaciones de cromatografía de gases y líquidos en los registros de muestras y en la notificación de datos analíticos. En el momento actual, es difícil aventurarse a mencionar el precio de las computadoras más útiles para estos propósitos.

La obtención de los instrumentos necesarios y de los expertos que han de utilizarlos no constituyen los únicos requisitos previos para el funcionamiento satisfactorio de un laboratorio de medicamentos. Puesto que

la mayoría de los instrumentos analíticos descritos son dispositivos electro-ópticos muy complicados, se necesitan especialistas con preparación adecuada a fin de mantener esos instrumentos en buenas condiciones. Por consiguiente, antes de adquirir estos costosos instrumentos, es indispensable asegurarse de que en caso de mal funcionamiento del aparato podrá repararse en un plazo razonable. A este respecto se plantean varias cuestiones: ¿Dispone la empresa que vende la máquina de ingenieros que presten servicio a un radio de unos pocos centenares de kilómetros del laboratorio? ¿Cuánto tardará en llegar al laboratorio en caso de que un instrumento no funcione bien? ¿Dis-

pone la compañía de las piezas de repuesto necesarias? Estas preguntas deben contestarse antes de invertir fondos y tiempo en instrumentos complicados y costosos.

Los medicamentos que se emplean actualmente son sustancias muy activas y complejas, y por consiguiente los métodos por los cuales podemos determinar si son satisfactorios resultan también complicados. Únicamente una selección apropiada de los instrumentos necesarios manejados por analistas capacitados permitirá controlar los medicamentos y mantener su calidad. De esa manera, se contribuirá a la protección de la salud y el bienestar del consumidor.

REFERENCIAS

- (1) Levítico, XIX, 35-36.
- (2) Proverbios, XI, 1.
- (3) *Pharmacopea* de los Estados Unidos de América, 18ª Revisión. Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Co., págs. 760-762, 1970.
- (4) Véase la bibliografía adjunta (Cromatografía).
- (5) *Pharmacopea* de los Estados Unidos de América, *op. cit.* págs. 57-58, 1970.
- (6) *National Formulary*, 13ª Edición. Washington, D.C.: Asociación Farmacéutica Americana. págs. 178-179, 1970.
- (7) Véase la bibliografía adjunta (Resonancia magnética nuclear).

BIBLIOGRAFIA

1. CROMATOGRAFIA

Artículos

General

"Chromatography", Zweig, G. y R. B. Moore. *Anal Chem* 42(5):349 R-362 R, 1970.

Cromatografía en papel

"Ascending Paper Chromatography: A Way To Do It", Mitchell, L. C. *Journal of the Association of Official Agricultural Chemists* 40:999-1029, 1957.

"The Quantitative Determination of Mixed Sulfonamides by Paper Chromatography", Kunze, F. M. y L. B. Espinoza. *Journal of the Association of Official Agricultural Chemists* 46:899, 1963.

"Collaborative Study of Determination of Mixed Sulfonamides", Kunze, F. M. *Journal of the Association of Official Agricultural Chemists* 47:474, 1964.

"Determination of the Major Component of Some U.S.P. Adrenocortical Steroids", Kunze, F. M. y J. S. Davis. *J Pharm Sci* 53:1170-1173, 1964.

Cromatografía en columna

"Column Partition Chromatography in Pharmaceutical Analysis", Levine, J. *J Pharm Sci* 52:1015-1031, 1963.

"Analysis of Organic Bases by Salt Partition", Levine, J. *J Pharm Sci* 54:485-488, 1965.

"Application of Ion-Pair Extraction to Partition Chromatographic Separation of Pharmaceutical Amines", Doyle, T. D. y J. Levine. *Anal Chem* 39:1282-1287, 1967.

"Selection of Partition Chromatographic Systems from Distribution Diagrams: Determination of Dextromethorphan in Cough Syrups", Doyle, T. D. y J. Levine. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists* 51:191-199, 1968.

"A Rapid Chromatographic Assay of Acetylsalicylic Acid, Acetophenetidin and Caffeine", Levine, J. *J Amer Pharm Ass*, Edición científica 46:687-689, 1957.

"TLC-Versatile Tool", Malins, D. C. y J. C. Wekell. *J Chem Educ* 40:531-534, 1963.

"Thin Layer Chromatography According to Stahl", Brinkmann Instruments, Inc., 115 Cutter Mill Road, Great Neck, Nueva York.

"The Present State of Qualitative Thin-Layer Chromatography", de Zeeuw, R. A. *Critical Reviews in Analytical Chemistry* 1(1):119-157, 1970.

"Applications of Thin-Layer Chromatography in Pharmaceutical Analysis", Comer, J. P. e I. Comer. *J Pharm Sci* 56:413-436, 1967.

"Thin-Layer Chromatography of Neutral Drugs", Haywood, P. E., et al. *Analyst* 92:711-713, 1967.

"Principles and Procedures of Instant Thin Layer Chromatography", *Product Bulletin* 287 B, Gellman Instrument Co., P.O. Box 1448, Ann Arbor, Michigan 48108.

"Thin Layer Densitometry", Lefar, M. S. y A. D. Lewis. *Anal Chem* 42:79 A-94 A, 1970.

"Quantitative Thin-Layer Chromatography on Liquid Anion Exchanges—Part II. A Comparison of a Spot Removal Method with an In Situ Direct Densitometric Method", Graham, R. J. T., et al. *J Chromatogr* 39:218-227, 1969.

"Rapid Quantitation of Estrogens by Diazotization and Direct Thin Layer Densitometry", Touchstone, J. C., et al. *Steroids* 13:2:199-211, 1969.

Cromatografía de gas

"Gas Chromatography", Keller, R. A. *Sci Amer* 1-11, octubre 1961.

"Elementary Gas Chromatography", *Bulletin FF-104*, J. M. Celite Division, Johns-Manville, 22 East 40th Street, Nueva York, N.Y. 10016.

"Ionization Methods for the Analysis of Gases and Vapors", Lovelock, D. E. *Anal Chem* 33:162-178, 1961.

"A Guide to Column Selection", Supina, W. R. *Chromatography Lipids* 1(1):1-2, 1967. Supelco, Inc., Bellefonte, Pa.

"Gas-Liquid Chromatographic Methods for the Analysis of Steroids and Their Derivatives", Vanden Heuvel, W. J. A. y E. C. Horning. *Med Res Engin* 7(3):10-22, 1968.

"Chromatographic Determination of Caffeine in Instant Tea", Newton, J. M. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists* 52:653-656, 1969.

Libros

Chromatography, 2ª ed., Editado por Heftmann, E., Nueva York, N.Y.: Reinhold Publishing Corp., 1967.

Advances in Chromatography, Vol. 2, Editores: Giddings, C. J. y R. A. Keller, Nueva York, N.Y.: Marcel Dekker, Inc., 1966.

Thin-Layer Chromatography, Bibliografía acumulativa 1, 1965-1967, Editado por Janchen, D., Suiza: Publicado por Camag, Muttenz.

Thin-Layer Chromatography, Editado por Stahl, E., Manual de laboratorio, 2ª ed., Nueva York: Springer-Verlag, 1969.

Thin-Layer Chromatography, Vol. XII of *Techniques of Organic Chemistry*, Series, Kirchner, J. G., Nueva York, N.Y.: Interscience Publishers, 1967.

Quantitative Paper and Thin-Layer Chromatography, Editado por Shellard, E. J., Nueva York, N.Y.: Academic Press, 1968.

Steroid Chromatography, 2ª ed., Neher, R., Nueva York, N.Y.: Elsevier Publishing Co., 1964.

Basic Gas Chromatography, 5ª ed., McNair, H. H. y E. J. Bonelli, Walnut Creek, Calif.: Varian Aerograph, 1959.

Gas-Liquid Chromatography, Dal Nogare, S. y R. S. Juvet, Jr., Nueva York, N.Y.: Interscience Publishers, 1962.

Practical Manual of Gas Chromatography, Editado por Trachant, J., Amsterdam, Reino de los Países Bajos: Elsevier, 1969.

Advances in Chromatography, Zlatkis, A., Editor, Nueva York, N.Y.: Marcel Dekker, Inc., 1970.

2. ESPECTROMETRIA DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

Artículos

"Nuclear Magnetic Resonance Spectrometry", Heeschen, J. P. *Anal Chem* 42(5):418 R-451 R, 1970.

"Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Medicinal and Pharmaceutical Chemistry", Casy, A. F. *J Pharm Sci* 56:1049-1063, 1967.

"The Role of Nuclear Magnetic Resonance in the Analysis of Pharmaceuticals", Alexander, T. G. y S. A. Koch. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists* 48:619-621, 1965.

"Determination of DMSO in Solutions and Ointments by NMR", Kram, T. C. y J. W. Turczan. *J Pharm Sci* 57:651-652, 1968.

"Quantitative Analysis Using NMR", Smith, W. B. *J Chem Educ* 41:97-99, 1964.

"Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Amines: II Identification of N-Phenyl Amines", Warren, R. J. e I. B. Eisdorfer. *J Pharm Sci* 55:524-525, 1966.

Libros

High Resolution Nuclear Magnetic Resonance, Pople, J. A., W. G. Schneider y H. J. Bernstein, Nueva York, N.Y.: McGraw-Hill, 1959.

Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, Jackman, L. M., Nueva York, N.Y.: Pergamon Press, 1959.

Guide to the NMR Empirical Method—A Workbook, Bible, R. H., Jr., Nueva York, N.Y.: Plenum Press, 1967.

Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, 2ª ed., Jackman, L. M. y S. Sternbell, Nueva York, N.Y.: Pergamon Press, 1969.

High Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy en dos volúmenes, Einsley, J. W., J. Fenney y Sutcliffe, Nueva York, N.Y.: Pergamon Press, 1965 y 1966.

3. ESPECTROFOTOMETRIA EN EL ULTRAVIOLETA Y VISIBLE

Artículos

"Light Absorption Spectrophotometry", Boltz, D. F. y M. G. Mellon, *Anal Chem* 42(5): 152 R-168 R, 1970.

"Ultraviolet Spectrometry", Crummett, W. y R. Hummel. *Anal Chem* 42(5):239 R-248 R, 1970.

"Ultraviolet Spectra-Structure Correlations of Some Compounds of Pharmaceutical Interest: Review of General Principles", Furman, W. B. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists* 51:1111-1123, 1968.

"An Index of Electronic Spectra", Sharkey, M. F., et al. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists* 51:1126-1154, 1968.

"Analysis by Light Absorption Spectroscopy", Kiigemagi, U. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists* 48:1001-1009, 1965.

"The Ultraviolet Spectrophotometric Method, Part III A", Oestreicher, P. M., C. G. Farmilo y L. Levi. *Bulletin on Narcotics*, Naciones Unidas, Vol. VI, No. 3-4: 42-75, sept.-dic., 1954.

"Spectroscopy of Amines of Pharmaceutical Interest", Eisdorfer, I. B., et al. *J Pharm Sci* 57:199-203, 1968.

Libros

Ultraviolet and Visible Spectroscopy—Chemical Applications, Rao, C. N. R., 2ª ed., Nueva York, N.Y.: Plenum Press, 1967.

Theory and Applications of Ultraviolet Spectroscopy, Jaffe, H. H. y H. H. Orchin, Nueva York, N.Y.: Wiley, 1962.

Handbook of Ultraviolet Methods, White, R. G., Nueva York, N.Y.: Plenum Press, 1965.
Interpretation of the Ultraviolet Spectra of Natural Products, Scott, A. I., Nueva York, N.Y.: Pergamon Press, 1964.

4. ESPECTROSCOPIA EN EL INFRARROJO

Artículos

"Infrared Spectroscopy", Crisler, R. O. *Anal Chem* 42(5):338R-397R, 1970.

"Applications of Multiple-Scan Interometry to the Measurement of Infrared Spectra", Low, M. J. D. *Applied Spectroscopy* 22:463, 1968.

"The Coupling of Gas Chromatography with Methods of Identification, III-Infrared Spectrophotometry", Littlewood, A. B. *Chromatographia* 1:223-230, 1968.

"A Survey of Methods for Sample Preparation in Absorption Spectroscopy", Truschike, E. J. *Developments in Applied Spectroscopy*, Vol. 5:157-165, Nueva York, N.Y.: Plenum Press, 1966.

"Comparative Study of Micro Infrared Techniques", Brannon, W. L. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists* 53:599-603, 1970.

"Infrared Spectroscopy", Whetsel, K. *Chemical and Engineering News*, 82-96, 5 de feb. de 1968.

"Applications of Infrared Spectrophotometry to Pharmaceutical Analysis", Carol, J. *J Pharm Sci* 50:451-463, 1961.

"Quantitative Analysis by Infrared Spectrophotometry", Perry, J. A. *Applied Spectroscopy Reviews* 3(2):229-262, 1970.

"Infrared Analysis of Erythritol Tetranitrate, Pentaerythritol Tetranitrate, and Mannitol Hexanitrate", Carol, J. *Journal of the Association of Official Agricultural Chemists* 43: 259-261, 1960.

"The Future Prospects for Infrared", Katritzky, A. R. *Chem Industr*: 601-603, 15 de abril de 1967.

"Internal Reflection Spectroscopy", Wilks, P. A., Jr. y T. Hirschfield. *Applied Spectroscopy Reviews* 1(1):99-130, 1967.

"Pharmaceutical Applications of Internal Reflectance Spectroscopy", Warren, R. J., I. B. Eisdorfer, W. E. Thompson y J. E. Zarenbo. *Microchemical Journal* 12(4):555-567, 1967.

"Optimizing the Operating Parameters of Infrared Spectrometers", Potts, W. J., Jr. y A. L. Smith. *Applied Optics* 6(2):257-265, 1967.

Libros

The Structure of Molecules, Barrow, G. M., Nueva York, N.Y.: W. A. Benjamin, Inc., 1964.

Introduction to Molecular Spectroscopy, Barrow, G. M., Nueva York, N.Y.: McGraw-Hill, 1962.

Introduction to Practical Infrared Spectroscopy, Cross, A. D., Londres: Butterworth's, 1960.

The Infrared Spectra of Complex Molecules, Bellamy, L. J., Nueva York, N.Y.: Wiley, 1958.

Advances in Infrared Group Frequencies, Bellamy, L. J., Londres: Methuen, 1968.

Chemical Infrared Spectroscopy, Vol. 1, Techniques, Potts, W. J., Jr., Nueva York, N.Y.: Wiley, 1963.

Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy, Colthup, N. B., L. H. Daly, y S. E. Wiberly, Nueva York, N.Y.: Academic Press, 1964.

Chemical Applications of Infrared Spectroscopy, Rao, C. N. R., Nueva York, N.Y.: Academic Press, 1963.

Handbook of Industrial Infrared Analysis, White, R. G., Nueva York, N.Y.: Plenum Press, 1964.

Applied Infrared Spectroscopy, Editado por Kendall, D. N. Nueva York, N.Y.: Reinhold, 1966.

Infrared Spectroscopy: Experimental Methods and Techniques, Stewart, G., Nueva York, N.Y.: Marcel Dekker, 1970.

5. FLUORIMETRIA

Artículos

"Fluorometric Analysis", White, C. E. y A. Weissler. *Anal Chem* 42(5):57R-76R, 1970.

"Fluorescent Compounds for Calibration of Excitation and Emission Units of Spectrofluorimeters", Argauer, R. J. y C. E. White. *Anal Chem* 36:368-371, 1964.

"Luminescence Spectroscopy—A Versatile Analytical Tool", Smith, H. *Research and Development*, 20-27, julio 1968.

"Instrumentation for Fluorometry, Part One", Lott, P. F. *J Chem Educ* 41:A327-A366, 1964.

"Instrumentation for Fluorometry, Part Two", Lott, P. F. *J Chem Educ* 41:A421-A442, 1964.

"Bibliography of Luminescence Applications to Pharmaceutical Analysis, Ultraviolet Application Study No. 23", Kullbom, S. D. Perkin-Elmer Corporation, Instrument Division, U. V. Product Department, Norwalk, Conn., julio 1965.

Libros

Fluorescence Assay in Biology and Medicine, 2ª ed., Udenfriend, S., Nueva York, N.Y.: Academic Press, Vol. 1, 1962, Vol. 2, 1969.

Fluorescence, Guilbault, G. G., Nueva York, N.Y.: Marcel Dekker, Inc., 1967.

Fluorescence and Phosphorescence Analysis, Editado por Hercules, D. M., Nueva York, N.Y.: Wiley, 1966.

Handbook of Fluorescence Spectra of Aromatic Molecules, Beriman, I. B., Nueva York, N.Y.: Academic Press, 1965.

Guide to Fluorescence Literature, Passwater, R. A., Nueva York, N.Y.: Plenum Press Data Division, 1967.

Fluorescence Analysis: A Practical Approach, White, C. E. y R. J. Argauer, Nueva York, N.Y.: Marcel Dekker, 1970.

6. ESPECTROFOTOMETRIA DE MASAS

Artículos

"Mass Spectrophotometry", De Jongh, D. C. *Anal Chem* 42(5):169R-205R, 1970.

"Mass Spectrophotometry", Ryhage, R. y S. Wikstrom, *Science Tools, the LKB Instrument Journal* 14(1):1-10. Publicado por LKB Produkter A B, P.O. Box 76, Stockholm-Bromma 1, Sweden.

- "A Simple Mass Spectrometer", Dawson, P. H., et al. *Rev Sci Instrum* 40:1444-1450, 1969.
- "Spectroscopy of Amines of Pharmaceutical Interest", Eisdorfer, I. B., et al. *J Pharm Sci* 57:203-214, 1968.
- "Mass Spectra of Some Carbamates and Related Ureas. II", Benson, W. R. y J. N. Damico. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists* 51:347-365, 1968.

Libros

- Spectrometric Identification of Organic Compounds*, Silverstein, R. M. y C. G. Bassler, Nueva York, N.Y.: Wiley, págs. 4-48, 1964.
- Mass Spectrometry Organic Chemical Applications*, Biemann, K., Nueva York, N.Y.: McGraw-Hill, 1962.
- Mass Spectrometry of Organic Compounds*, Budzikiewicz, H., C. Djerassi y D. H. Williams, San Francisco, Calif.: Holden-Day, Inc., 1967.
- Interpretation of Mass Spectra*, McLafferty, F. W., Nueva York, N.Y.: W. B. Benjamin, Inc., 1966.
- Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds*, Budzikiewicz, H., C. Djerassi y D. H. Williams, San Francisco, Calif.: Holden-Day, 1964.
- Biochemical Applications of Mass Spectrometry*, Editado por Waller, G., Nueva York, N.Y.: Wiley, 1971.
- Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry* (Vol. I, Alkaloids, Vol. II, Steroids, Terpinoids, Sugars and Miscellaneous Classes), Budzikiewicz, H., C. Djerassi, y D. H. Williams, San Francisco, Calif.: Holden-Day, 1964.

7. DIFRACCION POR RAYOS X

Artículos

- "X-Ray Diffraction", Pfluger, C. E. *Anal Chem* 42(5):317R-324R, 1970.
- "Quantitative Analysis of Pharmaceutical Preparations by X-Ray Diffractometry VIII", Kuroda, K., A. Hashizuma y K. Fukuda. *J Pharm Sci* 57:250-254, 1963.
- "X-Ray and Crystallographic Applications in Pharmaceutical Research—Quantitative X-Ray Diffraction", Shell, J. *J Pharm Sci* 52:24-29, 1963.
- "Identification of Substituted Barbituric Acids by X-Ray Diffraction", Williams, P. P. *Anal Chem* 31:140-143, 1959.
- "Quantitative X-Ray Diffraction Analysis of Intact Tablets", Papariello, G. J., et al. *J Pharm Sci* 53:663-667, 1964.
- "X-Ray Emission Spectroscopy in Pharmaceutical Analysis", Papariello, G. J. y W. J. Mader. *Pharm Sci* 52:209-217, 1963.

Libros

- X-Ray Diffraction Procedures*, Klug, H. P. y L. E. Alexander, Nueva York, N.Y.: Wiley, 1954.
- Elements of X-Ray Diffraction*, Cullitz, B. D., Reading, Mass.: Addison-Wesley Publishing Co., Inc., 1956.
- X-Rays in Practice*, Sproull, W. T., Nueva York, N.Y.: McGraw-Hill, 1940.
- The Powder Method in X-Ray Crystallography*, Azaroff, L. V. y M. J. Buerger, Nueva York, N.Y.: McGraw-Hill, 1958.
- The Interpretation of X-Ray Diffraction Photographs*, Henry, N. F. M., H. Lipson y W. A. Wooster, Londres, Inglaterra: MacMillan, 1961.

8. ANALISIS TERMICO

Artículos

- "Thermal Analysis", Murphy, C. B. *Anal Chem* 42(5):268R-276R, 1970.
- "Differential Scanning Calorimetry as a General Method for Determining the Purity and

Heat of Fusion of High-Purity Organic Chemicals. Application to 95 Compounds", Plato, C. y A. R. Glasgow, Jr. *Anal Chem* 41:330-336, 1969.

"Differential Scanning Calorimetry, Advantages and Limitations for Absolute Purity Determinations", DeAngelis, N. J. y G. J. Papariello. *J Pharm Sci* 57:1868-1873, 1968.

"Applications of Differential Scanning Calorimetry in Pharmaceutical Analysis", Reubke, R. y J. A. Mollica, Jr. *J Pharm Sci* 56:822-825, 1967.

"Applications of Differential Thermal Analysis in the Examination of Synthetic Organic Compounds", Brancone, L. M. y H. J. Ferrai. *Microchemical Journal* 10:370-392, 1966.

"Thermal Analysis of Organic Medicinals. Detection of the Molecular Compound Formation by the Differential Analysis and by the Differential Scanning Calorimetry", Sekiguchi, K., et al. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 17(1):191-199, 1969.

Libros

Thermal Methods of Analysis, Wendlandt, W. W., Nueva York, N.Y.: Interscience, 1964.

9. TITULACIONES EN SOLUCIONES NO ACUOSAS

Libros

Titrations in Nonaqueous Solvents, Huber, W., Nueva York y Londres: Academic Press, 1967.

Acid-Base Titrations in Nonaqueous Solvents, Fritz, J. S., Columbus, Ohio: The G. Frederick Smith Chemical Company, 1952.

Artículos

"Titrations in Nonaqueous Solutions", Lagowski, J. J. *Anal Chem* 42(5): 305R-316R, 1970.

NECESIDAD DE INVESTIGACION DE UN LABORATORIO DE ANALISIS DE MEDICAMENTOS

DR. MARCELO J. VERNENGO *

Consideraciones generales

Comenzando con los conocimientos populares de las drogas de origen principalmente botánico, el desarrollo de las técnicas modernas de purificación, identificación, determinación estructural y síntesis químicas, así como de la farmacología y toxicología, ha dado lugar a la aparición de una cantidad enorme de medicamentos modernos que en su gran mayoría han reemplazado a los productos naturales.

Esto es producto de una investigación científica que se ha hecho sentir en el campo de los medicamentos desde fines del siglo pasado y que se ha realizado especialmente en laboratorios universitarios e industriales.

Para que un país avance cultural e intelectualmente, es absolutamente necesario llevar a cabo investigaciones científicas. La investigación es indispensable en el campo de las ciencias biomédicas y de las ciencias que dan sustento experimental a la medicina. Me refiero aquí tanto a las investigaciones básicas o fundamentales como a las aplicadas. En mi opinión, un laboratorio de control debe encarar ambos tipos de trabajos científicos, ya sea al considerar aspectos simplemente regulatorios de la metodología analítica de un medicamento o la búsqueda de datos biológicos de los mismos, o al estudiar los aspectos fundamentales del desarrollo de las ciencias que sirven de base

para el trabajo de control.

Sin embargo, creo que dentro de las funciones de un organismo de control, la investigación aplicada tiene mayor prioridad, razón por la cual se debe fomentar tratando de estimular las actividades correspondientes sin obstaculizar la realización de investigaciones básicas.

Este criterio se ha seguido en nuestro Instituto Nacional de Farmacología y Bromatología que ha iniciado un cierto número de investigaciones básicas sobre temas de química, bioquímica y farmacología y, al mismo tiempo, de fomento y financiación de investigaciones extramurales mediante subsidios, convenios, becas y contratos de investigación.

No obstante, en este trabajo se tratará sobre aspectos más concretos de la investigación en relación con las tareas de fiscalización o de control de un laboratorio de análisis de medicamentos.

Un laboratorio de control debe concebirse como un organismo o institución de apoyo científico y técnico a la autoridad de salud en el desempeño de sus actividades de fiscalización. En otras palabras, debe ser un organismo científico con funciones reguladoras de la industria farmacéutica.

En años recientes se ha discutido, en muy diversos niveles, la importancia relativa que deben tener las funciones de contralor y las tareas de investigación. Así, se ha dicho que el laboratorio de análisis debe tener el mismo respaldo gubernamental que otros

* Director, Instituto Nacional de Farmacología y Bromatología, Buenos Aires, Argentina.

laboratorios gubernamentales dedicados más directamente a realizar investigaciones; estas deben tener cierta prioridad en la política de salud de modo que el personal de los laboratorios de análisis de medicamentos no posean un rango de segunda categoría.

El impulso que se dé al desarrollo científico no significa que se reste importancia a las funciones de fiscalización que, desde todo punto de vista, son socialmente prioritarias si se tiene en cuenta que la salud del consumidor depende de las actividades de los profesionales del laboratorio de control.

En la enunciación de estas ideas de orden general, quizá convenga destacar que si las funciones propias de un laboratorio de análisis de medicamentos se realizan en forma activa, investigando y evaluando métodos analíticos y efectuando experimentos en toxicología y farmacología o controlando el cumplimiento de las normas de los productos que se comercializan, ocasionarán la oposición de todos los que se considerarán afectados. Paradójicamente, también este tipo de trabajo está sujeto a la crítica de organismos universitarios y de la comunidad científica con la que convive. Por esta razón, en la Argentina se ha procurado que las actividades del Instituto estén estrechamente vinculadas con el medio científico nacional, porque se considera que esta colaboración contribuirá a que nuestras funciones de control estén fundadas básicamente en un contexto científico serio, lo cual permitirá obtener el apoyo de la industria fiscalizada.

Evidentemente, este enfoque bifásico, que considera a un organismo de control como una institución científica con funciones reguladoras o de fiscalización de la industria farmacéutica, conlleva ciertas contradicciones internas.

Los técnicos y profesionales que trabajan

en ese laboratorio se encontrarán en un lugar en que se discuten aspectos de fiscalización y de investigación con enfoques aparentemente distintos.

A primera vista, las tareas de investigación parecen más atractivas y esclarecedoras. Sin embargo, por dos razones, la dualidad no es objetable, como no lo es en la universidad la docencia y la investigación, o en la industria misma, el desarrollo y búsqueda de nuevos productos y la producción de bienes con fines de lucro.

En primer lugar, las tareas de control y análisis son creadoras si se toman como la solución de problemas que hacen al bien de la sociedad, como lo demuestra la problemática actual del medicamento moderno que se expresa, por ejemplo, en este Seminario.

En segundo término, el personal científico de un laboratorio de análisis de medicamentos debe comprender que la coexistencia de dos tipos de trabajos es beneficiosa para su formación y para los resultados de sus trabajos, siempre y cuando la dirección adopte una política clara y defina las funciones y misiones de los profesionales.

Los lineamientos generales presentados, que en su mayor parte son resultado de nuestra experiencia, pueden ser útiles para los laboratorios de tamaño mediano. En cuanto a las actividades de investigación que pueden realizar laboratorios de este tipo, creo que deben estar dirigidas a mejorar el conocimiento de las características de las drogas y los medicamentos y también debe trabajar en el estudio de los procesos normales de la vida y de los estados patológicos o anormales en relación con la utilización de drogas y medicamentos.

Si bien se ha visto en este Seminario que el organismo de control debe realizar evaluaciones de las presentaciones referentes a

estudios clínicos sobre drogas y medicamentos, es evidente que la investigación médica propiamente dicha, no entra directamente dentro de su esfera, si se exceptúa su fomento, especialmente en los aspectos más básicos de la farmacología clínica.

En cambio, las ciencias básicas como la química, bioquímica, biología molecular y la farmacología—que tanto han influido en los últimos años en los aspectos biológicos del estudio del hombre en estado de salud y de enfermedad—tienen relación directa con el medicamento moderno y entran, por lo tanto, dentro de la esfera de las tareas de investigación y control del laboratorio de análisis de medicamentos. En el desarrollo de las actividades de un laboratorio de control se considera de importancia aplicaciones tales como la bioestadística utilizada en las valoraciones biológicas, la química analítica y la toxicología medicamentosa.

En el funcionamiento diario de un laboratorio de análisis son numerosos los casos que plantean problemas cuya solución exige la realización de investigaciones sobre diversos aspectos del uso de drogas y medicamentos como la de efectuar tareas de desarrollo metodológico de técnicas analíticas aplicadas a casos especiales. En mi anterior presentación¹ indiqué, por ejemplo, cómo la presencia de componentes extraños en jarabes de ipecacuana (*I*) provocó el desarrollo de un método analítico apropiado para los componentes normales del extracto.

Aun en los laboratorios menos desarrollados y con menos equipo con frecuencia se encuentran problemas que no se pueden resolver mediante los métodos farmacopeicos, las técnicas oficiales o las publicadas en revistas especializadas y que requieren, por lo tanto, ingenio creador del analista para resolverlos.

¹ Véase pág. 24.

Ejemplos de investigaciones realizadas en la Argentina

Como ya mencioné anteriormente, algunos de los problemas que se presentan actualmente en el control de los medicamentos, deseo ahora describir brevemente algunos de los estudios que se realizan en nuestro Instituto como ejemplo de las tareas de investigación de un laboratorio de análisis de medicamentos.

Los estudios sobre estabilidad de las formulaciones farmacéuticas plantean serios problemas en el desarrollo de un producto nuevo y en la interpretación de los resultados analíticos de la fiscalización sanitaria. Una importante fuente de error es el desconocimiento de las reacciones de degradación. No es necesario conocer el mecanismo, pero sí es conveniente, desde un punto de vista analítico y toxicológico, conocer la identidad de los posibles productos de descomposición. Los corticoesteroides como la dexametasona, que poseen un sistema 1,4-dien-3-ona y una cadena lateral con funciones oxigenadas, son susceptibles a la descomposición fotoquímica. Recientemente hemos estudiado la 16-nor-dexametasona y encontramos que, de acuerdo con el tiempo de reacción, se produce una serie bastante numerosa de compuestos, los que se encuentran bajo estudio estructural y que se correlacionan con las descomposiciones que ocurren en diversas formas farmacéuticas.

Ultimamente se publicó un trabajo sobre el análisis por resonancia magnética nuclear de corticoesteroides sintéticos con esa estructura no saturada. Este método permite analizar los principios activos como tales y en formulaciones farmacéuticas que los contengan en presencia de otros esteroides muy similares; ha resultado muy útil en nuestro trabajo y es interesante indicar que fue desarrollado en los laboratorios de la

Dirección de Alimentos y Drogas de Canadá (2).

Los métodos más difundidos para la valoración de menadiona bisulfito de sodio utilizan la conversión en menadiona y la valoración de esta por procedimientos colorimétricos, cerimétricos o por polarografía en solventes no acuosos. El tratamiento a que se somete la muestra conduce a una fuente segura de error. El estudio de las técnicas electroquímicas ha sido uno de los trabajos que se han llevado a cabo en el Instituto a fin de mejorar la metodología disponible y evitar al mismo tiempo la influencia de sustancias interferentes que se encuentran en formulaciones farmacéuticas. La polarografía directa de la vitamina K hidrosoluble en productos farmacéuticos que contienen otros principios activos como el ftalilsulfatiazol y la ftalilsulfacetamida, componentes de uso generalizado en formulaciones antidiarreicas, permitió el desarrollo de una técnica sencilla de uso en laboratorios de control farmacéutico (3).

De manera análoga se han iniciado estudios sobre otros métodos para la valoración de fármacos. Los métodos fisicoquímicos modernos apuntan progresivamente hacia la posibilidad de valorar microcantidades de principios activos en formulaciones más o menos complejas utilizando métodos de análisis destructivos o no. En el Instituto se están explorando no sólo la resonancia magnética nuclear sino también otras técnicas como la de activación radiactiva y determinación de vitaminas por dilución isotópica y la de espectroscopia de absorción atómica para la investigación de trazas de ciertos elementos en productos naturales.

Los anteriores son ejemplos de investigación analítica dirigida al desarrollo de nuevas técnicas. Existen otros problemas que necesitan solución porque plantean cuestiones más directamente derivadas de

las actividades de fiscalización y control de medicamentos. Me refiero a las tareas de normalización, es decir a los estudios de revisión de ciertas normas con el fin de proponer modificaciones tendientes a facilitar los trabajos de contralor tanto de los laboratorios de control de la industria como los que se realizan en nuestros propios laboratorios en materia de fiscalización.

Todavía son numerosas las plantas medicinales que se utilizan como componentes de la preparación de medicamentos. Su descripción botánica y fitoquímica no es completa y, con objeto de facilitar su adecuada identificación, se han realizado en nuestra División Farmacobotánica estudios anatómicos de las partes principales y de las drogas preparadas en forma de polvo partiendo de algunas especies que no se encuentran descritas en nuestra Farmacopea. Estos trabajos deberán completarse con estudios fitoquímicos y farmacológicos.

Entre los trabajos sistemáticos de normalización merecen mención los ensayos farmacotécnicos realizados con muestras de supositorios obtenidas por nuestro servicio de inspecciones con objeto de fijar límites para el control de homogeneidad, temperatura de ablandamiento y fusión, tiempo de fusión y de licuefacción, resistencia a la rotura y pH de la solución acuosa. Se ha podido así elaborar un proyecto de norma que se encuentra en estudio definitivo. Igual tarea se ha realizado respecto a la lista de colorantes autorizados en medicamentos y de la metodología analítica de un cierto número de alcaloides estupefacientes. Debemos aclarar que estos estudios se han llevado a cabo en colaboración con representantes de la asociación de profesionales que trabajan en la industria farmacéutica.

En su función fiscalizadora, el Instituto Nacional de Farmacología y Bromatología debe realizar ensayos límites exigidos por

la Farmacopea. Un ejemplo clásico es la determinación de la inocuidad de los antibióticos en ratón. Se efectuó un estudio tendiente a registrar las respuestas de distintas cepas de ratones (puras, de cría, colonia cerrada, etc.) a diferentes antibióticos. No se ha completado el trabajo, pero se observaron variaciones importantes para las determinaciones de dosis letal 50, no así para los ensayos de inocuidad.

La recopilación de antecedentes sobre los efectos adversos en la práctica hospitalaria proporciona datos que pueden servir de base para estudios de toxicidad. Los efectos indeseables pueden atribuirse a la calidad farmacéutica del medicamento en relación a su disponibilidad fisiológica, a una falla metabólica o a una dosificación incorrecta.

La metoclopramida en uso pediátrico conduce a la aparición de cuadros extrapiramidales; estos se revelan en la dificultad de deglución, en el habla, estrabismo, etc., y se han observado recientemente en hospitales de Buenos Aires. En vista de la experiencia obtenida con esta droga, en nuestro Instituto se inició un estudio en colaboración con médicos clínicos para determinar efectos adversos, identificar mecanismos de acción y revisar las dosificaciones. Se reprodujo en animales de experimentación el cuadro clínico que antecede a la administración del fármaco y se desarrollaron estudios de toxicidad aguda, dosis efectiva y niveles plasmáticos y tisulares. Con los resultados de nuestros trabajos y las observaciones clínicas que paralelamente se llevan a cabo en el Centro de Intoxicaciones del Hospital de Niños, se tomarán las medidas sanitarias y reglamentarias que se consideren oportunas.

En el tratamiento de ciertos enfermos epilépticos la difenilhidantoina es el fármaco de elección. Se conocen los efectos adversos más frecuentes en el adulto y la

relación entre dosis y actividad terapéutica. No ocurre lo mismo en niños y, particularmente, en lactantes. En nuestros laboratorios se iniciaron experimentos para tratar de fijar la relación entre dosis y efectos y niveles sanguíneos.

Existe en nuestro país una tendencia muy marcada hacia la transformación de medicamentos en alguna forma farmacéutica de liberación lenta. En mi trabajo anterior me referí a este problema en relación al estudio de la disponibilidad biológica de principios activos. Se ha tratado de establecer correlaciones entre los ensayos *in vitro* y los estudios *in vivo* aunque se pueden anticipar limitaciones metodológicas debido a la dificultad de reproducir, por un lado, el medio interno en sistemas artificiales, y por otro, de extrapolar al hombre los resultados en animales de experimentación. El tema es de suficiente interés como para que se prosigan los estudios, cuyos resultados revisten enorme importancia para la industria.

Consideraciones finales

Previamente aludí al apoyo que es necesario prestar a los laboratorios gubernamentales de control de medicamentos a fin de que realicen investigaciones útiles para efectuar una política sanitaria más adecuada. En toda planificación de trabajos de investigación es muy importante considerar al protagonista humano, que en este caso interviene en un campo que está desarrollando un proceso irreversible de cambio.

Si la elaboración de medicamentos está a cargo actualmente casi exclusivamente de complejos establecimientos industriales, y si el nuevo medicamento necesita para lograr su desarrollo de la intervención de equipos científicos y técnicos de muy diversas disciplinas, no menos cierto es que

el laboratorio oficial deberá contar con personal altamente capacitado de farmacéuticos, bioquímicos, farmacólogos, químicos, etc., orientados a la solución de los problemas que plantea el uso diario y masivo de productos como los medicamentos. Esto plantea una obligación a nuestras universidades: "la formación de profesionales y científicos adecuadamente preparados y con una vocación dirigida a la resolución de los problemas de la salud pública, con capacidad, aptitud e interés por el desarrollo de sus disciplinas, el perfeccionamiento de las técnicas y la búsqueda de nuevos caminos.

"Estas son cualidades que se adquieren en el ejercicio metódico y ordenado de la investigación científica y en el uso constante y permanente del método científico. Se requiere en la actualidad un profesional con vocación de original, con arrostos de creatividad, con aptitud de producir avances en el campo de su especialidad, o al menos, con capacidad para interpretar con audacia, con libertad creadora y libre de las consecuencias de una rutina absorbente" (4).

A mi juicio estas cualidades son eminentemente necesarias en la investigación pero lo son también en esta tarea que ha cambiado tan radicalmente en los últimos años hasta el punto que ya se cuenta con una teoría del análisis y del control de los medicamentos, como se ha expresado en numerosas reuniones, seminarios nacionales, regionales e internacionales, en la legislación vigente o en vía de conclusión y en los numerosos informes técnicos de la Organización Mundial de la Salud.

Sin un personal técnico y profesional de la calidad y capacidad descritas no se concretará una obra cuyo objetivo, más que la realización de actividades rutinarias de control y análisis, debería de abrir nuevas rutas hacia el progreso. Pienso que el obje-

tivo es la preservación y mejora de la salud pública contribuyendo, de esa manera, al perfeccionamiento técnico de la industria del medicamento.

En el cumplimiento de estos objetivos es esencial proporcionar a los profesionales y técnicos el ambiente adecuado y los incentivos apropiados y, al mismo tiempo, los medios para actualizar sus conocimientos y estar al corriente de las actividades científicas más recientes, de manera que mantengan su nivel científico y que su actuación sea, por consiguiente, del más alto nivel.

Contribuirá a crear este ambiente la realización de investigaciones como las descritas, y todavía más el fomento para que se realicen así como el perfeccionamiento continuo mediante la asistencia a congresos, seminarios y reuniones científicas y a cursos como el que se ofreció recientemente en la Administración de Alimentos y Drogas de los E.U.A. La vinculación permanente con otros centros similares también contribuye a que el laboratorio de control sea un organismo vivificador y activo.

Y por último quisiera indicar lo necesario que es que todo el personal esté suficientemente informado de las últimas actividades y tendencias en el campo del control y análisis de medicamentos. Por eso debe haber un buen centro de documentación e información, una biblioteca y una hemeroteca bien provista. En una palabra, el laboratorio de análisis de medicamentos debe conocer y tratar de incorporar todos los adelantos científicos en forma inmediata y estar al tanto de las actividades de control de medicamentos en todo el mundo.

Al enunciar todo esto es preciso no perder de vista que las autoridades gubernamentales deben reconocer la tremenda influencia que la ciencia y la técnica ejercen sobre el desarrollo económico, el progreso social y el bienestar individual y colectivo. Las tareas

de un laboratorio gubernamental dedicado al control y análisis de medicamentos contribuyen al cumplimiento de esos objetivos. El sostenimiento de la investigación y de la formación científica en este campo de la salud pública permitirá obtener beneficios que se derivan del aprovechamiento y utilización de técnicas y métodos más avanzados.

La investigación metodológica, que encierra perspectivas reguladoras y de control oficial, de las cuales se han dado ejemplos, debe realizarse en colaboración y comunicación con la industria farmacéutica ya que de esta manera se engrandecerá científica y tecnológicamente, un objetivo

de importancia primordial al que no puede estar ajena la autoridad sanitaria de los países en desarrollo.

Toda la problemática, en el momento actual del desarrollo tecnológico del medicamento moderno, radica en que su producción responda a las necesidades sanitarias del momento y que, por lo tanto, esté formulado y fabricado de acuerdo con los últimos adelantos científicos. Igualmente, el interés sanitario quedará mejor resguardado si el control oficial se practica a la luz de los datos que proporciona la investigación, tarea que siendo compleja y ardua es a la vez estimulante y beneficiosa.

REFERENCIAS

(1) "Quality Control Reports". *The Gold Sheet*, Vol. 4, Nos. 4 y 5, 1970.

(2) Avdovich, H. W., P. Hanbury y B. Lodge. *J Pharm Sci* 59:1164, 1970.

(3) Camarasa de Mayo, A. M. y O. Nudelman.

Comunicaciones del Quinto Congreso Farmacéutico y Bioquímico Argentino, Córdoba, 1969.

(4) Vernengo, M. J. *Hoja de Noticias* del Instituto Nacional de Farmacología y Bromatología. Año II, No. 6, pág. 11.

RESTRICCIÓN DEL DESPACHO DE MEDICAMENTOS A LOS RECETADOS POR EL MÉDICO

SR. ROBERT S. ROE *

En los decenios pasados, la lista de medicamentos disponibles no incluía muchas de las sustancias que probablemente causaban daño cuando el público las empleaba para la automedicación, y en esa época sólo unas cuantas drogas, tales como los estupefacientes, eran de las que se abusaba por simple placer. Sin embargo, la situación actual es muy distinta porque se dispone de un considerable número de compuestos nuevos muy poderosos, con respecto a los cuales el margen entre la dosis eficaz y la tóxica es muy pequeño.

Además, se está abusando considerablemente de algunos de los nuevos productos de la industria farmacéutica que se emplean como estimulantes, sedantes, alucinógenos o para otros efectos psicotrópicos que pueden proporcionar un alivio temporal de las preocupaciones ordinarias de la vida cotidiana. El problema del abuso de las drogas se ha extendido de tal forma que en casi todos los lugares del mundo, además del problema de los estupefacientes ha surgido el del abuso de las anfetaminas, los barbitúricos y las sustancias alucinógenas tales como el LSD.

Los graves daños causados por la autoadministración de poderosas drogas modernas y el abuso deliberado de algunas de estas nuevas sustancias por propio placer, han dado lugar a nuevas medidas en materia

de control de medicamentos. Sería conveniente examinar brevemente la evolución de este proceso en los Estados Unidos de América.

La primera ley estadounidense sobre medicamentos en general fue la ley general de alimentos y drogas promulgada en 1906. Esta Ley no contenía ninguna disposición relativa a la restricción de la venta de medicamentos, y se dejó totalmente al arbitrio de la industria farmacéutica la decisión de los medicamentos que podían anunciarse para la venta directa al público y las que debían ser fomentadas exclusivamente para la profesión médica. En realidad, no fue sino hasta 1914 que el Congreso aprobó una ley restringiendo el despacho de estupefacientes exclusivamente a los prescritos por los facultativos.

En 1938, el Congreso aprobó la Ley Federal de Alimentos, Drogas y Cosméticos para sustituir a la promulgada en 1906 que ya resultaba anticuada. De todas maneras, la Ley de 1938 no contenía ninguna disposición específica restringiendo la venta de medicamentos que no fueran acompañados de receta médica. En esta Ley no se hacía mención de las drogas de venta con receta salvo una breve cláusula en virtud de la cual se eximía a un medicamento de llevar cierta información en la etiqueta, que en otro caso sería obligatoria, cuando el medicamento contenido en el envase del fabricante se despachaba al paciente por prescripción médica, presentada por escrito.

* Ex Comisionado Adjunto, Administración de Alimentos y Drogas de los E.U.A., Washington, D.C.

Puesto que la Ley no hacía referencia a esta cuestión, no había uniformidad entre los fabricantes estadounidenses de productos farmacéuticos en cuanto a los medicamentos que sólo debían despacharse con receta. En consecuencia, frecuentemente podía obtenerse un determinado medicamento en la farmacia con una etiqueta del fabricante indicando que se trataba de un producto que requería receta médica, y con la etiqueta de otro fabricante que no imponía ninguna restricción a la venta directa del producto al público. Esa situación daba lugar a confusiones tanto por parte de los farmacéuticos como del público.

En 1951, el Congreso tomó medidas para aclarar esa situación. En aquel año, el Congreso introdujo una enmienda a la Ley Federal de Alimentos, Drogas y Cosméticos imponiendo restricciones a la venta de medicamentos, es decir, exigiendo receta médica en los casos siguientes:

1. Si la droga forma hábito;
2. Cuando el medicamento, debido a su toxicidad o posibles efectos nocivos, su método de empleo o medidas necesarias inherentes al propio empleo, no está exento de peligro salvo bajo la supervisión de un médico autorizado por la ley a administrar el producto, y
3. Si la autorización dada a una "droga nueva" requiere para su empleo la supervisión profesional de un médico autorizado por la ley a administrar dicha droga.

La doble finalidad de la enmienda de 1951, expresada en el informe del Comité del Congreso que patrocinó dicha enmienda es la siguiente:

1. Proteger al público contra los abusos en la venta de drogas muy activas, y
2. Exonerar a los farmacéuticos y al público de las molestas e innecesarias restricciones en el despacho de medicamentos cuyo empleo sin prescripción médica no ofrece peligro alguno.

No cabe duda de que la Ley de los Estados Unidos de América no tiene por objeto prohibir la automedicación, sino por el

contrario su propósito consiste en permitir la venta al público de medicamentos que no suponen ningún riesgo y en cambio limitar el despacho de los que no pueden utilizarse de manera inocua, salvo bajo supervisión del médico, y para su venta es necesario que vayan acompañados de receta médica. Además, la Ley establece que el medicamento de uso común debe llevar las instrucciones adecuadas para su empleo, más cualquier advertencia necesaria para garantizar la inocuidad y eficacia para el público. El examen de esta propuesta revela que la intención de la legislación de los E.U.A. es que el uso de un medicamento para el cual no pueden prepararse las instrucciones apropiadas para su autoempleo efectivo e inocuo, deberá limitarse a los casos en que lo prescriba el médico.

Ya se ha mencionado el problema cada vez mayor del abuso de anfetaminas y barbitúricos y drogas psicotrópicas. En 1965 el Congreso de los Estados Unidos de América aprobó una ley que modificaba la Ley Federal de Alimentos, Drogas y Cosméticos con el fin de establecer un control más estricto de esas drogas. Esta Ley, conocida como las Enmiendas al Control del Abuso de Drogas de 1965, impuso los requisitos siguientes:

1. Que los mayoristas, distribuidores y fabricantes de drogas controladas deben registrarse anualmente en el organismo federal correspondiente y llevar un registro exacto de las drogas controladas que manejen.
2. Que los farmacéuticos, hospitales y médicos lleven un registro de todas las transacciones relacionadas con drogas controladas.
3. Que las drogas controladas se distribuyan únicamente a personas y empresas legalmente autorizadas para la venta de esas drogas, y
4. Que la receta de una droga controlada no pueda utilizarse más de 5 veces ni en un plazo mayor de 6 meses a partir de la fecha en que se extendió.

La expresión "drogas controladas" se re-

fiere a las que figuran en la lista preparada por el organismo correspondiente como productos que pueden prestarse a abusos debido a su efecto deprimente o estimulante del sistema nervioso central o a sus efectos alucinógenos.

En 1968 el Congreso transfirió la autoridad sobre las "drogas controladas", que anteriormente correspondía a la Administración de Alimentos y Drogas, a la Secretaría de Justicia donde se encarga del control el mismo organismo que obliga al cumplimiento de la Ley de estupefacientes. Esta medida indica que el Congreso considera que el problema de los daños sociales derivados del abuso de anfetaminas, barbitúricos y alucinógenos reviste una gravedad comparable a la que plantea el abuso de heroína y otros estupefacientes.

La reciente intensificación del problema del abuso de las drogas no se limita, naturalmente, a los Estados Unidos de América sino que tiene carácter mundial. En realidad, algunos países han impuesto una legislación más estricta que la del Gobierno de los E.U.A. en materia de abuso de drogas. Por ejemplo, el Gobierno de Suecia consideró que el problema del abuso de las anfetaminas era tan grave que promulgó una Ley en virtud de la cual quedaba totalmente prohibida la distribución de anfetaminas en el país. Así pues, en Suecia ni siquiera los médicos tienen acceso a esas drogas.

El problema de restringir la distribución de drogas muy activas y peligrosas se ha examinado en numerosas reuniones patrocinadas por la OMS. Este problema se menciona en un buen número de Informes Técnicos de la OMS. Por ejemplo el relativo a una reunión de un grupo de estudio celebrada en 1956 en Ginebra, hace referencia al problema que ha planteado la introducción de nuevos medicamentos tales como

la sulfonamidas y los antibióticos, que deberían despacharse exclusivamente por prescripción médica, y señala la conveniencia de "... reunir datos sobre los sistemas vigentes en esa materia en distintos países y proseguir el estudio de la cuestión, a fin de establecer cierta uniformidad internacional en los principios de clasificación de los medicamentos y, más particularmente, en los que se siguen para decidir si una preparación puede o no despacharse sin receta".¹

En la Reunión Técnica Europea de la OMS celebrada en Varsovia en 1961 se examinó detenidamente el tema. Conviene llamar la atención sobre la parte y el anexo del informe que tratan sobre la "Clasificación de las preparaciones farmacéuticas según las restricciones impuestas a su venta". Dicho informe se expresa en los siguientes términos:²

... Hasta hace poco, las restricciones dependían principalmente de que el medicamento fuera tóxico o inocuo. Cuando las preparaciones farmacéuticas sintéticas eran muy pocas este rudimentario método de clasificación era suficiente. Pero las nuevas preparaciones farmacéuticas han planteado nuevos problemas: una sustancia que no puede clasificarse como tóxica en el sentido ortodoxo de la palabra puede, sin embargo, ser un peligro para el público si se toma sin vigilancia médica. La legislación [que restringe a las drogas al expendio mediante receta] basada en una clasificación de los medicamentos en tóxicos e inocuos es demasiado restrictiva para poderla aplicar a los productos nuevos, como las sulfamidas, las hormonas sexuales, las anfetaminas, los corticosteroides, los antibióticos, etc. Cabe, sin embargo, proponer una clasificación basada en criterios farmacológicos como posible solución de este problema...

La Resolución WHA18.47 de la 18ª Asamblea Mundial de la Salud (1965) expresó el criterio de la Asamblea en los

¹ *Org. mund Salud Ser. Inf. técn.* 138 (1957), 20.

² *Org. mund Salud Ser. Inf. técn.* 249 (1962), 33.

siguientes términos: ³

Enterada con honda inquietud de que . . . el abuso de sedantes y estimulantes que no están considerados como estupefacientes a los efectos de clasificación internacional es cada vez más frecuente y se extiende como una verdadera epidemia, sobre todo entre los jóvenes de ciertos países;

Teniendo presentes las reiteradas recomendaciones del Comité de Expertos de la OMS en Drogas que Causan Dependencia acerca de la necesidad de someter a fiscalización ciertas sustancias sedantes y estimulantes; . . .

1. Entiende que conviene someter a fiscalización ciertas sustancias sedantes y estimulantes (barbitúricos, tranquilizantes y anfetaminas) cuyo abuso se ha generalizado;

2. Recomienda a los Estados Miembros que todavía no lo han hecho que sometan la venta de esos medicamentos a prescripción facultativa; . . .

La 20ª Asamblea Mundial de la Salud, en su Resolución WHA20.43 (1967) reiteraba las opiniones expresadas en la anterior resolución y agregaba lo siguiente: ⁴

2. Recomienda a los Estados Miembros que adopten respecto de esas drogas las medidas siguientes: i) vigilancia de todas las transacciones, desde la fabricación hasta la distribución al por menor; ii) prohibición de la fabricación sin licencia especial; iii) prohibición del comercio sin la debida autorización; iv) prohibición de la tenencia sin la debida autorización . . .

En la misma Asamblea se aprobaba la Resolución WHA20.42 que se expresaba en los siguientes términos: ⁵

. . . Enterada de la resolución acerca del LSD y de las sustancias análogas que la Comisión de Estupefacientes de las Naciones Unidas recomendó para su adopción al Consejo Económico y Social; y

Vistas las recomendaciones del Comité de Expertos de la OMS en Drogas Toxicomanígenas,

1. Entiende que el abuso cada vez más difundido del LSD y de los alucinógenos afines y los riesgos consiguientes para la salud de las perso-

nas y de la sociedad, hacen imperativa la adopción de medidas correctivas eficaces;

2. Exhorta a los Estados Miembros: i) a que limiten el empleo de las citadas sustancias a los trabajos especiales de interés científico o médico; ii) a que encarguen a las autoridades sanitarias competentes la vigilancia de la fabricación, la distribución y las condiciones de empleo de esas sustancias . . .

Observaciones y recomendaciones análogas se formularon en la 21ª Asamblea Mundial de la Salud, en mayo de 1968, y de nuevo en la 23ª Asamblea celebrada en mayo de 1970, expresando la creciente preocupación por parte de los Miembros de la Asamblea.

Desde un punto de vista ajustado a la realidad, hay que reconocer que en muchos países no ha sido viable la adopción o implantación de restricciones en la venta de medicamentos más que en el caso de estupefacientes sujetos a las restricciones y procedimientos de la Convención de Ginebra. En esos países la mayoría de las drogas, inclusive preparaciones modernas tales como antibióticos y esteroides, se pueden obtener sin prescripción facultativa, por lo menos en pequeñas cantidades, por ejemplo dos o tres cápsulas o tabletas.

Esta costumbre, naturalmente, se deriva en parte de la situación existente, es decir, de la falta de personal médico para atender a un gran número de personas en ciertas áreas de los países. Las autoridades han considerado que el requisito de la receta médica para el despacho de esos medicamentos serviría sencillamente para privar a muchas personas de un beneficio en lugar de garantizar el empleo inocuo y eficaz de los medicamentos. Sin embargo, ante los graves problemas sociales derivados del extendido abuso de medicamentos peligrosos y los posibles efectos nocivos de poderosas drogas modernas cuando no se administran debidamente, parece plenamente justificado

³ *Act. of. Org. mund. Salud* 143 (1965), 31.

⁴ *Act. of. Org. mund. Salud* 160 (1967), 26-27.

⁵ *Ibid.*, pág. 26.

el establecimiento de controles gubernamentales adecuados.

Se reconoce que no pueden introducirse rápidamente cambios radicales en costumbres muy arraigadas. Ahora bien, se sugiere que cada país proceda a una evaluación de su propia situación en cuanto al control de drogas muy activas y al establecimiento de un programa de control bien planeado con arreglo a las normas recomendadas por varias Asambleas Mundiales de la Salud.

Al presente, es preciso tomar medidas para exigir la prescripción facultativa para

el despacho de drogas psicotrópicas. Esta medida podría ir seguida de otras que establecieran la misma restricción en el caso de medicamentos que requieren una dosificación cuidadosamente regulada y la vigilancia médica para su empleo inocuo y eficaz. A medida que se amplíen y mejoren las instalaciones y los programas de tratamiento médico de los países, la población irá aceptando fácilmente la restricción del despacho de medicamentos a los prescritos por el médico.

APENDICES

Apéndice 1

LA SITUACION DEL CONTROL DE MEDICAMENTOS EN LOS PAISES DE LAS AMERICAS

Esta exposición sobre la situación del control de medicamentos en los países de las Américas fue preparada por la Organización Panamericana de la Salud utilizando los datos obtenidos en gran parte mediante un cuestionario que se envió a los países de la Región en agosto de 1970. Se describe brevemente el sistema de control de medicamentos en cada país y se ofrece información relativa al volumen del consumo de medicamentos y los egresos gubernamentales para el control de esos productos.

ARGENTINA

El registro de drogas compete al Departamento del Contralor de Industrias Farmacéuticas y Alimentarias, en tanto que la inspección de las fábricas, la recolección de muestras y el análisis de las drogas corresponden al Instituto Nacional de Farmacología y Bromatología. Estos dos organismos son unidades de la Secretaría de Estado de Salud Pública.

Todas las drogas deben registrarse, y el registro debe renovarse cada cinco años.

Del Departamento del Contralor de Industrias Farmacéuticas y Alimentarias depende un grupo asesor (formado por médicos, farmacéuticos y bioquímicos), que evalúa las solicitudes de registro de drogas. Este grupo asesor estudia la información contenida en la solicitud, tomando en cuenta un informe preparado por el Instituto Nacional de Farmacología y Bromatología sobre los aspectos químicos, toxicológicos y farmacológicos de la solicitud de registro.

BARBADOS

Actualmente no existen disposiciones concretas para el control de drogas, salvo las que se derivan de la Ley sobre Drogas Peligrosas y la Ley sobre Sustancias Terapéuticas. Sin embargo, el Gobierno pronto aplicará un nuevo Reglamento para el Control de Drogas, y contará con inspectores de drogas que recolectarán muestras para someterlas a los análisis correspondientes.

BOLIVIA

La Dirección General de Farmacias está encargada del registro de drogas y de las actividades de inspección en las fábricas. Las muestras que se entregan con las solicitudes de registro son analizadas por el Laboratorio de Análisis de Medicamentos. Los dos organismos mencionados son unidades del Ministerio de Previsión Social y Salud Pública.

Todos los productos farmacéuticos deben ser registrados. El registro debe renovarse cada 10 años, si el producto se fabrica en Bolivia, y cada cinco años si es importado.

Actualmente no existe un grupo médico asesor encargado específicamente de evaluar las solicitudes de registro.

BRASIL

El registro de drogas compete al Servicio Nacional de Fiscalización de Medicina y Farmacia, unidad del Ministerio de Salud.

La inspección de las fábricas y la recolección de muestras competen a los empleados de los estados. Los estados que son activos en estos aspectos son el Estado de Guanabara (incluye la ciudad de Río de Janeiro) y el Estado de São Paulo (incluye la ciudad de São Paulo). Más del 90% de las drogas producidas en Brasil son fabricadas por empresas situadas en estos dos estados.

Del análisis de drogas se ocupan el Laboratorio Central de Control de Drogas, Medicamentos y Alimentos (unidad del Ministerio de Salud) y el Instituto Adolfo Lutz (unidad del Gobierno del Estado de São Paulo).

Todas las drogas deben registrarse, y el registro debe renovarse cada 10 años.

La Comisión de Biofarmacia (unidad del Servicio Nacional de Fiscalización de Medicina y Farmacia) estudia las solicitudes de registro. Esta Comisión está integrada por médicos, farmacéuticos y otros expertos.

CANADA

El registro de drogas, la inspección de fábricas, la recolección de muestras y el análisis de medicamentos están a cargo de la Dirección de Alimentos y Drogas, unidad del Ministerio de Salud y Bienestar Nacional del Canadá.

Las solicitudes para obtener permiso para vender nuevas drogas deben ser presentadas a la mencionada Dirección, donde son evaluadas por una junta de análisis médico, integrada por médicos, farmacólogos, farmacéuticos, etc. Las solicitudes presentadas originalmente para la certificación de antibióticos son examinadas por una unidad distinta, dependiente del Ministerio de Salud y Bienestar Nacional.

Los fabricantes de vacunas, sueros y drogas análogas, preparaciones a base de insulina, antibióticos para inyecciones y algunas otras drogas deben obtener licencia de la Secretaría antes de distribuir estas "drogas de la categoría C y D".

COLOMBIA

El registro de drogas compete a la Oficina de Control de Drogas y a la Oficina Jurídica, unidades ambas del Ministerio de Salud Pública.

Funcionarios de las direcciones departamentales y municipales de salud pública se encargan ocasionalmente de la inspección de fábricas y de la recolección de muestras.

Los análisis de drogas se efectúan en el Laboratorio Nacional de Salud, organismo gubernamental que disfruta de cierta autonomía.

Todas las drogas deben registrarse y el registro debe renovarse cada 10 años.

Las solicitudes de registro se presentan al Ministerio de Salud Pública. Las muestras que acompañan a la solicitud son analizadas en el Laboratorio Nacional de Salud y, a base del informe de este organismo, el Ministerio de Salud Pública determina si se acepta o rechaza la solicitud. No hay un grupo médico asesor que evalúe estas solicitudes.

COSTA RICA

Del registro de especialidades farmacéuticas y de la inspección de fábricas de drogas se encarga el Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica.

El registro de drogas genéricas corresponde a la Oficina de Inscripción de Productos Farmacéuticos Genéricos, unidad del Ministerio de Salubridad Pública.

Costa Rica no tiene un organismo encargado específicamente del análisis de drogas.

Cada uno de los dos organismos que registran drogas tiene su propio grupo médico asesor que examina las solicitudes.

Los registros de drogas aprobados por el Colegio de Farmacéuticos son válidos por 15 años, en tanto que los aprobados por el Ministerio de Salubridad Pública son válidos por cinco años; al cabo de este plazo es preciso renovarlos.

CHILE

Del registro de drogas se ocupa el Servicio de Registro de Medicamentos; del muestreo de las drogas que se expenden se encarga la Sección de Farmacia, y los análisis de las drogas son realizados por el Departamento de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos y Cosméticos. Todos estos organismos son unidades del Servicio Nacional de Salud.

Todas las drogas deben registrarse, y el registro debe renovarse cada tres años.

Una comisión especial, formada por un médico, el jefe de la Sección de Farmacia, dos farmacéuticos y el jefe del Departamento de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos y Cosméticos, estudia las solicitudes de registro. Cuando se trata de una "droga nueva", esta comisión remite la solicitud a la Comisión del Formulario Nacional, para que esta la examine.

Los lotes de los productos clasificados como biológicos o bioquímicos deben ser analizados y aprobados por el Departamento de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos y Cosméticos, antes de que sean distribuidos.

ECUADOR

El registro de drogas, la recolección de muestras y el análisis de las drogas son actividades que corresponden al Instituto Nacional de Higiene, que es una unidad del Ministerio de Salud Pública.

Todas las drogas deben registrarse y el registro debe renovarse cada siete años.

No existe un grupo médico asesor encargado específicamente de evaluar las solicitudes de registro.

EL SALVADOR

En El Salvador el control de las drogas compete al Consejo Superior de Salud Pública, la Junta de Vigilancia de la Profesión Médica, la Junta de Vigilancia de la Profesión Farmacéutica y la Junta de Vigilancia de la Profesión Odontológica. El Consejo Superior de Salud Pública y las tres Juntas son organismos autónomos, pero trabajan conjuntamente con el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

La Junta de Vigilancia de la Profesión Farmacéutica se encarga de la inspección de fábricas y del análisis de drogas.

Todas las drogas deben registrarse.

Las solicitudes de registro son examinadas por la Junta de Vigilancia de la Profesión

Farmacéutica y la Junta de Vigilancia de la Profesión Médica, salvo cuando el producto será utilizado en odontología, en cuyo caso, esta última Junta es reemplazada por la Junta de Vigilancia de la Profesión Odontológica.

Los registros aprobados son válidos indefinidamente, pero es preciso pagar una suma anual.

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

El principal organismo de control de drogas del Gobierno Federal es la Administración de Alimentos y Drogas. Este organismo está facultado para registrar nuevas drogas y se encarga de la inspección de fábricas, recolección de muestras y análisis de drogas con respecto a la mayoría de las que se utilizan en el país. Sin embargo, el otorgamiento de licencias para vacunas y sueros (productos biológicos) para uso del hombre, corresponde a la División de Patrones Biológicos. Ambos organismos son unidades de la Secretaría de Salud, Educación y Bienestar.

A la Secretaría de Agricultura corresponde el control de los productos biológicos destinados a animales.

El control sobre la venta de estupefacientes y otras drogas peligrosas que pueden causar dependencia corresponde a la Oficina de Narcóticos y Drogas Peligrosas, unidad de la Secretaría de Justicia.

GUATEMALA

El registro de drogas y la inspección de fábricas están encomendados a la Inspección General de Farmacias y Estupefacientes, unidad del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

Todas las drogas deben registrarse. Los registros aprobados son válidos indefinidamente.

Las solicitudes de registro de productos fabricados en Guatemala son examinadas por un comité formado por dos médicos y un farmacéutico.

GUYANA

El Gobierno estudia la promulgación de una ley moderna de control de drogas, pero actualmente no se exige el registro de drogas.

El control de la calidad de los medicamentos se lleva a cabo como una parte de la ejecución de la Ordenanza sobre farmacia y venenos, la Ordenanza sobre drogas peligrosas, la Ordenanza sobre antibióticos y la Ordenanza sobre alimentos y drogas.

De la labor de inspección se encarga un inspector adscrito a la Junta de Farmacia y Venenos.

El Departamento de Análisis del Gobierno tiene a su cargo el análisis de muestras de medicamentos presentadas por funcionarios autorizados en virtud de las Ordenanzas antes mencionadas.

HONDURAS

El registro de drogas y la inspección de fábricas competen al Colegio de Químicos-Farmacéuticos de Honduras. Ocasionalmente, el Colegio envía muestras de drogas a la Universidad Nacional, para su análisis.

No existe un grupo médico designado especialmente para examinar las solicitudes de

registro de drogas. Los registros aprobados son válidos por un año, al cabo del cual deben renovarse.

JAMAICA

Todas las drogas importadas deben registrarse, y todas las drogas fabricadas en Jamaica deben ser objeto de licencia. De esto, así como de la inspección de fábricas, se encarga la Junta de Drogas y Venenos.

Un grupo médico asesor examina las solicitudes presentadas para registrar drogas importadas y obtener licencias para drogas nacionales. Las solicitudes relativas a antibióticos son examinadas por una Junta constituida especialmente con ese objeto.

Los registros aprobados de drogas importadas son válidos indefinidamente. La licencia para las drogas fabricadas en el país debe renovarse anualmente.

El Departamento de Química del Gobierno es el que efectúa los análisis de drogas. Actualmente esos análisis se limitan casi exclusivamente a muestras de productos nacionales.

MEXICO

El registro de drogas para uso del hombre está encomendado a la Dirección de Control de Medicamentos. Las solicitudes de registro son examinadas por grupos especializados, que incluyen médicos y químicos.

El registro aprobado rige durante un año y debe renovarse anualmente.

La Dirección de Control de Medicamentos se encarga de la inspección de fábricas. Funcionarios de este organismo realizan inspecciones en fábricas del Distrito Federal y utilizan al personal de los Servicios Coordinados en Estados y Territorios para las inspecciones en estos.

El análisis de drogas se efectúa en el Laboratorio Nacional de Salubridad y en el Instituto Nacional de Virología.

La Dirección de Control de Medicamentos, el Laboratorio Nacional de Salubridad y el Instituto Nacional de Virología son unidades de la Secretaría de Salubridad y Asistencia.

Las drogas para uso veterinario son controladas por la Secretaría de Agricultura y Ganadería, a través de su Departamento de Medicamentos.

NICARAGUA

El registro de drogas y la inspección de fábricas corresponden a la División de Farmacias, Drogas y Alimentos. El análisis de drogas se efectúa en el Laboratorio Químico-Bromatológico. Estos dos organismos son unidades del Ministerio de Salud Pública.

Todas las drogas deben registrarse, y los registros deben renovarse anualmente.

No existe un grupo médico asesor encargado específicamente de examinar las solicitudes de registro de drogas.

PANAMA

La Dirección de Farmacia, Drogas y Alimentos, unidad del Ministerio de Salud, es la encargada del registro de todas las drogas, para uso humano y veterinario. Los inspectores técnicos de este organismo realizan las inspecciones a las fábricas u otros establecimientos y están facultados para recoger muestras de control.

Los análisis de drogas y todas las especialidades farmacéuticas se realizan en los Laboratorios Especializados de Análisis (LEA), que se encuentra ubicado en los edificios de la Universidad de Panamá y que trabaja en coordinación con la Dirección de Farmacia, Drogas y Alimentos.

Todas las drogas deben registrarse.

Está en proyecto un nuevo Código de Salud, la creación de un Comité Nacional de Terapéutica, integrado por médicos, farmacéuticos, farmacólogos, un veterinario y el Asesor Legal del Ministerio de Salud, quienes se encargarán del estudio y determinación de la acción terapéutica de los productos medicinales de uso humano o veterinario, que le someta a consideración el Ministerio de Salud.

Los registros aprobados son válidos por cinco años.

PARAGUAY

El registro de drogas y la inspección de fábricas incumben al Departamento de Química y Farmacia, unidad del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. No hay un organismo gubernamental encargado del análisis de drogas.

Todos los medicamentos deben ser registrados. Los registros aprobados son válidos por un período de 10 años, después del cual deben renovarse.

Las solicitudes de registro son examinadas por farmacéuticos del Departamento de Química y Farmacia.

PERU

El registro de drogas y la inspección de fábricas están encomendados a la Dirección de Farmacia, unidad del Ministerio de Salud. El análisis de drogas lo efectúa el Centro de Control de Productos Biológicos y Medicamentos, unidad de los Institutos Nacionales de Salud.

Todas las drogas deben registrarse. Las solicitudes de registro son examinadas por un Comité compuesto por médicos, farmacéuticos y otros profesionales.

Los registros aprobados son válidos por tres años.

REPUBLICA DOMINICANA

El registro de drogas, la inspección de fábricas y la recolección de muestras corresponden a la División de Productos Farmacéuticos y Control de Drogas Narcóticas. El análisis de drogas lo realiza el Laboratorio Nacional de Salud Pública. Estos dos organismos son unidades de la Secretaría de Estado de Salud Pública y Asistencia Social.

Todas las drogas deben registrarse, salvo las destinadas a ciertos usos veterinarios. Las etiquetas y la literatura propuestas son examinadas por una comisión integrada por tres médicos de la Secretaría.

Los registros aprobados son válidos por cinco años.

TRINIDAD Y TABAGO

La Inspección de Drogas se encarga del registro y de la inspección de preparaciones antibióticas, en tanto que la División de Alimentos y Drogas (parte del Organismo Químico Gubernamental) se ocupa del registro y de la inspección de todos los demás tipos de drogas. Estos dos organismos son unidades del Ministerio de Salud.

Todos los análisis de drogas están encomendados a la División de Alimentos y Drogas.

El Comité de Control de Antibióticos, formado por médicos en ejercicio, examina las solicitudes de registro de preparados antibióticos. Las solicitudes de registro de otros tipos de drogas son examinadas por un comité integrado por médicos, químicos y otros profesionales.

Los registros aprobados son válidos indefinidamente, a menos que se introduzcan cambios en la composición de la droga, en sus etiquetas, etc.

URUGUAY

Del registro y análisis de drogas se ocupa el Laboratorio Central de Química. La inspección de fábricas está encomendada a la Inspección General de Química, Farmacia y Drogas. Estos dos organismos son unidades del Ministerio de Salud Pública.

Todas las drogas deben registrarse, y los registros deben renovarse cada cinco años.

No existe un órgano médico especialmente encargado de evaluar las solicitudes de registro.

VENEZUELA

El registro de drogas, la inspección de fábricas y la recolección de muestras corresponden a la División de Farmacia. El Instituto Nacional de Higiene se ocupa del análisis de drogas. Estos dos organismos son unidades del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social.

Todas las drogas deben registrarse. No se ha fijado un plazo para la renovación de los registros, pero la unidad encargada del registro vigila constantemente la situación y puede exigir que se introduzcan cambios en el producto, en las etiquetas, etc., si así lo aconsejan las circunstancias.

Las solicitudes de registro son examinadas por farmacólogos gubernamentales y por otros profesionales; la decisión final sobre la aprobación o rechazo de la solicitud corresponde a la Junta Revisora, formada por médicos y farmacéuticos.

Consumo, establecimientos de manufactura y situación del control de drogas en 24 países de las Américas.

País	Estimación del costo al por menor de drogas consumidas por año (en EUA\$)	Número de establecimientos manufactureros de drogas	Gastos gubernamentales en el control de drogas por año (en EUA\$)	Total de personal del Gobierno encargado del control de drogas	Número de inspectores gubernamentales de drogas	Número de científicos que analizan drogas para el Gobierno	Gastos del Gobierno en el control de drogas por \$1,000 de drogas consumidas
Argentina	340,000,000	200	1,193,000	223	17	82	\$3.5
Barbados	2,300,000	2	0	0	0	0	
Bolivia	11,000,000	7	20,000	13 ^a	3 ^a	3	1.8
Brasil	560,000,000	450	300,000 ^b	210 ^{a, b}	13 ^b	41 ^b	0.5 ^b
Canadá	655,000,000	670	3,840,000	309	64	26	5.9
Colombia	200,000,000	82	120,000	30	4	13	0.6
Costa Rica	15,000,000	15	35,000 ^c	7 ^c	2 ^c	0	2.3 ^c
Chile	60,000,000	40	200,000	23	2	17	3.3
Ecuador	27,000,000	9	100,000	43 ^a	1	21	3.7
El Salvador	16,000,000	16	17,000 ^d	43 ^{a, d}	3 ^{a, d}	2 ^d	1.0 ^d
Estados Unidos de América	7,500,000,000	5,090	36,000,000 ^e	2,035 ^a	655 ^a	356	4.8 ^e
Guatemala	29,000,000	26	5,000	8 ^a	3 ^a	0	0.2
Guyana	5,500,000	1	7,500	5 ^a	1 ^a	1	1.4
Honduras	14,000,000	15	15,000 ^f	10 ^{a, f}	1 ^{a, f}	6 ^{a, f}	1.0 ^f
Jamaica	11,000,000	6	23,000	12 ^a	4 ^a	3	2.1
México	315,000,000	750	618,000	294 ^a	140 ^a	28	2.0
Nicaragua	22,000,000	18	23,000	18 ^a	9 ^a	1	1.0
Panamá	12,000,000	5	92,000 ^g	52 ^a	9 ^a	30 ^a	7.7 ^g
Paraguay	9,000,000	5	4,000	12 ^a	4 ^a	0	0.4
Perú	75,000,000	130	114,000	76 ^a	8 ^a	15	1.5
República Dominicana	20,000,000	7	60,000	30 ^a	6 ^a	13	3.0
Trinidad y Tabago	8,000,000	5	20,000	17 ^a	9 ^a	4	2.5
Uruguay	26,000,000	85	24,000	18 ^a	7 ^a	8	1.0
Venezuela	170,000,000	77	381,000	48	4	26	2.2

NOTAS:

^a Algunos de estos funcionarios dedican sólo parte de su tiempo a esta labor o desempeñan otras funciones además del control de drogas.

^b Estos datos incluyen personas y gastos de los estados además del Gobierno Nacional.

^c Estos datos se refieren a actividades de control de drogas realizadas por el Colegio Farmacéutico de Costa Rica.

^d Estos datos se refieren a actividades de control de drogas realizadas por las Juntas de Vigilancia Farmacéutica, Médica y Odontológica y el Consejo Superior de Salud Pública. Estos organismos son autónomos, pero dependen económicamente del Gobierno Nacional de El Salvador y están vinculados con el Gobierno por conducto del Ministerio de Salud Pública.

^e Estos datos se refieren únicamente a las actividades de control de drogas llevadas a cabo por la Administración de Alimentos y Drogas, EUA.

^f Estos datos se refieren a actividades de control de drogas realizadas por el Colegio de Químico-Farmacéuticos de Honduras (la Universidad Nacional se encarga de la labor de análisis).

^g De los EUA\$92,000 designados como gastos anuales de Panamá por concepto de control de drogas, \$75,000 corresponden a esa parte del presupuesto de los Laboratorios Especializados de Análisis (LEA) de Panamá atribuibles al análisis de muestras de drogas presentadas por establecimientos que desean vender drogas en Panamá. LEA cobra un derecho por los análisis que realiza con fines de registro y costas sus propios gastos.

Apéndice 2

MODELO DE LEY NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS

Este modelo de "Ley Nacional de Vigilancia de Medicamentos" fue preparado por el Sr. Robert S. Roe, Consultor de la Organización Panamericana de la Salud, a fin de que sirviera de guía a las autoridades de los países que no disponen de leyes modernas sobre el tema. En este modelo de ley está incorporado un grupo de principios fundamentales que deberían incluirse en la legislación promulgada, pero su forma y redacción pueden adaptarse fácilmente a las costumbres y procedimientos legales de cada país.

Artículo 1

Esta ley se denominará "Ley nacional de vigilancia de medicamentos".

Artículo 2

Esta ley tiene por objeto velar que los medicamentos importados, manufacturados, fraccionados, rotulados, almacenados, distribuidos o vendidos en _____ sean seguros y efectivos para los usos indicados y tengan la identidad, actividad, calidad y pureza debidas. Los reglamentos que se dicten en virtud de esta ley y las interpretaciones que se hagan de su texto, tendrán en mira la aplicación efectiva del objeto de la ley conforme a lo dispuesto en este Artículo.

Artículo 3

a) Queda prohibida la importación, manufactura, fraccionamiento, cambio de rótulo, almacenamiento, distribución o venta de un medicamento cuyo registro no se ha solicitado al Ministro y/o este todavía no ha sido aprobado por dicho Ministro.

b) (1) El Ministro dictará un reglamento que especifique la información que deberá figurar en la solicitud de registro del medicamento con miras a determinar que el mismo es seguro y eficaz para los usos indicados y que tiene la identidad, actividad, calidad y pureza debidas.

(2) La índole y alcance de la información relativa a la seguridad y eficacia que, conforme lo disponga el Ministro, deban figurar en una solicitud de registro dependerá de la composición y usos previsto del medicamento, por lo que se exigirá un mínimo de información de esta índole en el caso de un medicamento bien conocido que se ofrezca para sus usos aceptados y un máximo de información cuando se trate de un medicamento nuevo.

- e) (1) El Ministro aprobará o rechazará el registro en función de las informaciones que figuren en la solicitud y de otras informaciones válidas que obren en su poder con respecto al medicamento.
- (2) La solicitud de registro y toda otra información pertinente disponible respecto al medicamento serán analizadas por un comité asesor científico designado por el Ministro, quien tendrá debidamente en cuenta la recomendación del comité para determinar la aprobación o denegación de la solicitud de registro.
- (3) El comité asesor científico estará compuesto por los miembros que designe el Ministro, pero en ningún caso tendrá menos de tres miembros, incluyendo un médico, un farmacólogo y un farmacéutico.
- (4) Las solicitudes de registro serán tramitadas rápidamente y la decisión del Ministro será notificada al solicitante a más tardar dentro de los 180 días de la fecha de presentación de la solicitud de registro.
- d) El registro aprobado será válido por un período de cinco años. Para continuar la importación, manufactura, fraccionamiento, cambio de rótulo, almacenamiento, distribución o venta del medicamento, deberá obtenerse una renovación del registro a intervalos de cinco años.
- e) El registro aprobado de un medicamento caducará si se ha efectuado algún cambio significativo en la composición del medicamento, la forma de dosificación, las condiciones de fabricación, su rotulación o las aplicaciones y condiciones anunciadas en su rotulación o publicidad, si el Ministro no ha aprobado previamente dicha modificación.
- f) Cuando una nueva información no conocida con anterioridad indique que un medicamento registrado no sea seguro o eficaz cuando se le utilice conforme al modo y aplicaciones aprobadas en el registro, el Ministro podrá:
- (1) Exigir las modificaciones que sean necesarias, con miras a lograr la seguridad y eficacia del medicamento, en la composición del medicamento, su envasado, rotulación o publicidad, o;
- (2) Revocar el registro.
- g) El Ministro podrá disponer una exención del procedimiento de registro para permitir la importación, manufactura y distribución de un nuevo medicamento destinado exclusivamente al uso experimental; sin embargo, esta exención caducará al cabo de tres años si el Ministro, previa justificación de la necesidad de la misma, no concede una prórroga de la exención por un período adicional no superior a un año.
- h) (1) Los medicamentos comercializados en la fecha en que entre en vigor esta ley quedarán temporalmente exentos de lo previsto en este artículo si el titular del medicamento presenta una solicitud de registro dentro de los seis meses subsiguientes a la fecha de vigencia de esta ley.
- (2) Esta exención temporal caducará cuando el Ministro haya resuelto la aprobación o denegación del registro o dentro de los dos años de la fecha de entrada en vigor de la ley, según cuál de los dos plazos venciere en primer término.

Artículo 4

- a) (1) Queda prohibida la manufactura, fraccionamiento o nueva rotulación de un medicamento en un establecimiento nacional que no esté autorizado por el Ministro para ese fin.
- (2) El Ministro concederá el permiso si el titular del establecimiento da prueba

suficiente de que el local, equipo y personal son idóneos para el objetivo previsto y de que la explotación del establecimiento se ajusta a las normas apropiadas de manufactura y control de calidad de medicamentos.

(3) El Ministro reglamentará de conformidad con este Artículo la información que deberá suministrar a quien solicite un permiso.

b) Los permisos expedidos conforme a este Artículo serán válidos por un período de un año y deberán ser renovados anualmente con el fin de que la producción en el establecimiento pueda continuar.

c) En cualquier momento el Ministro podrá revocar un permiso otorgado de conformidad a este Artículo:

(1) Si comprueba, sobre la base de elementos probatorios convincentes, que el establecimiento carece de alguno de los elementos necesarios para satisfacer las normas apropiadas de manufactura y control de calidad de medicamentos;

(2) Si se niega acceso a sus agentes autorizados para inspeccionar el establecimiento en horas apropiadas;

(3) Si el titular del establecimiento se niega a suministrar la información que le soliciten los agentes autorizados del Ministro respecto a cualquier aspecto pertinente a la manufactura, fraccionamiento o nueva rotulación de medicamentos en su establecimiento.

Artículo 5

a) El Ministro publicará una lista de medicamentos que se expendirán solamente bajo receta médica, ya sea porque producen hábito o por otras razones por las cuales su libre utilización por el público no es conveniente, excepto bajo la supervisión de un médico. Estos medicamentos deberán exhibir la siguiente leyenda: "Advertencia: este medicamento sólo podrá ser expendido bajo receta médica".

b) (1) El envase de tal droga deberá exhibir un rótulo que, además del texto indicado *supra* respecto de la receta, indique el nombre y cantidad de cada ingrediente activo, la dosis recomendada o habitual, la vía de administración si el medicamento no es para uso oral, la cantidad del contenido del envase, el nombre y domicilio comercial del fabricante, fraccionador o distribuidor, y el número de serie.

(2) El rótulo, envase o circular debe contener instrucciones adecuadas destinadas a los médicos para la utilización del medicamento y las advertencias pertinentes respecto a los riesgos de su uso, las contraindicaciones y efectos secundarios.

c) En la publicidad del medicamento bajo receta deberán figurar:

(1) El nombre y cantidad de cada ingrediente activo;

(2) Un breve resumen de la información relativa a su uso efectivo y las precauciones que deban observarse respecto de ese uso.

d) La publicidad del medicamento bajo receta puede ser diseminada solamente a los médicos y otros profesionales autorizados a usar tales medicamentos.

e) El Ministro expedirá los reglamentos que sean necesarios para la aplicación de este Artículo. El Ministro podrá establecer otros requisitos de rotulación y publicidad si comprueba que son necesarios en casos especiales y podrá disponer exenciones en los casos en que no sea factible el cumplimiento completo de las disposiciones previstas en este artículo por carecerse de espacio adecuado en los rótulos u otras circunstancias especiales.

Artículo 6

a) (1) En el caso de un medicamento que pueda ser utilizado por el público sin la supervisión de un médico, el envase deberá llevar un rótulo que indique el nombre y la cantidad de cada ingrediente activo, la dosis recomendada o habitual, las advertencias que sean necesarias, la cantidad del contenido del envase, el nombre y domicilio comercial del fabricante, fraccionador o distribuidor y el número de serie.

(2) El rótulo o envase deberá indicar las condiciones en que deberá utilizarse el producto, las instrucciones relativas a la dosis para cada uso particular y otra información pertinente, e incluir las advertencias que sean necesarias para la utilización segura y efectiva del medicamento por parte del público en general.

b) El Ministro expedirá los reglamentos que sean necesarios para la aplicación de este Artículo. El Ministro podrá establecer otros requisitos de rotulación y publicidad si comprueba que son necesarios en casos especiales y podrá otorgar exenciones en los casos en que no sea factible el cumplimiento completo de las disposiciones previstas en este Artículo por carecerse de espacio adecuado en los rótulos o debido a otras circunstancias especiales.

Artículo 7

Cuando un medicamento se vende bajo receta médica, la porción vendida quedará exenta de los requisitos establecidos en los Artículos 5 y 6; sin embargo, el envase expuesto al paciente deberá llevar un rótulo en el que figuren el nombre y domicilio comercial del expendedor, el nombre del paciente, el nombre del médico, la fecha, el número de serie de la receta, las instrucciones del médico relativas al uso del medicamento y toda otra información indicada por el médico.

Artículo 8

a) El Ministro establecerá, con carácter reglamentario, una lista de enfermedades, desórdenes, estados físicos anormales o de los síntomas de estos que no puedan ser tratados eficazmente sin la supervisión o control de un médico, y para las cuales no deberá promoverse el uso de medicamentos en rótulos o publicidad dirigidos al público.

b) En los reglamentos expedidos por el Ministro de conformidad a este Artículo podrán otorgarse, en casos especiales, exenciones a lo dispuesto en el párrafo a) del presente Artículo.

Artículo 9

a) El nombre utilizado en el rótulo, en la rotulación y en la publicidad de un medicamento para designar a un ingrediente del mismo deberá ser el nombre genérico o usualmente utilizado para designar dicha sustancia.

b) Si el medicamento en general es conocido por un nombre genérico que no sea el de la marca patentada, el rótulo, la rotulación y la publicidad deben llevar ese mismo nombre para identificar al producto.

c) El Ministro estará autorizado para determinar el nombre genérico, que debe utilizarse para un medicamento o ingrediente si hay lugar a confusión debido a que se han utilizado dos o más nombres genéricos para designar a ese medicamento o ingre-

diente. La decisión que el Ministro adopte a este respecto tendrá carácter de disposición reglamentaria.

d) Podrán utilizarse las marcas registradas o patentadas además de las designaciones genéricas exigidas conforme a lo dispuesto en los párrafos a) y b) del presente Artículo, siempre y cuando dichas marcas registradas estén acompañadas del nombre genérico correspondiente, y siempre que el uso de la marca registrada no dé lugar a equívocos respecto a la identidad o composición del medicamento.

Artículo 10

Se considerará que un medicamento está adulterado:

a) Si se presenta como producto que figura en una farmacopea o formulario aprobado, y su identidad o actividad difieren de las enunciadas en dicha farmacopea o formulario, o su calidad o pureza son inferiores a las especificadas en dicha farmacopea o formulario;

b) Si no se presenta como un producto que figura en una farmacopea o formulario aprobado y su identidad o actividad difiere de las indicadas, o su calidad o pureza es inferior a las indicadas;

c) Si está compuesto, en su totalidad o en parte, de alguna sustancia impura, pútrida o descompuesta;

d) Si ha sido preparado, fraccionado o almacenado en condiciones antihigiénicas;

e) Si ha sido manufacturado, elaborado, envasado o almacenado en plantas o equipos, o bajo condiciones que no se conforman a las normas apropiadas de manufactura;

f) Si contiene para su coloración una sustancia que por lo general no se considera segura para la coloración de ese tipo de medicamento;

g) Si está envasado en un envase que introduce sustancias dañinas en el medicamento o que reacciona con el medicamento de modo tal que altera significativamente las propiedades de este.

Artículo 11

Se considerará que ha habido fraude en la presentación del medicamento:

a) Cuando su rotulación o publicidad sea falsa, equívoca o engañosa en cualquier sentido o pueda crear una impresión errónea respecto a su identidad, composición, cantidad, utilidad o seguridad;

b) Cuando la rotulación o la publicidad no se conforman a los requisitos establecidos en los Artículos 5, 6, 7, 8 ó 9;

c) Si se presenta como un producto que figura en una farmacopea o formulario aprobado que especifica una forma determinada de envase y dicho producto no está envasado en la forma establecida.

Artículo 12

Para los efectos de esta ley:

a) El término "Ministro" se refiere al Ministro de Salud;

- b) El término "medicamento" se refiere:
- (1) A cualquier sustancia o mezcla de sustancias presentadas o establecidas para ser utilizadas en el diagnóstico, tratamiento, mitigación, curación o prevención de una enfermedad, desorden, estado físico anormal o síntomas del mismo en el hombre o en los animales;
 - (2) A cualquier sustancia o mezcla de sustancias (distintas de los alimentos) que tienen por objeto afectar la estructura o función del cuerpo del hombre o de los animales;
 - (3) A cualquier producto que figure en una farmacopea o formulario aprobado;
- c) El término "medicamento nuevo" se refiere a un medicamento que no está reconocido por los expertos en la materia como seguro y eficaz para los fines indicados;
- d) El término "rótulo" se refiere a los materiales escritos, impresos o gráficos que aparecen en el envase inmediato del medicamento, o en el embalaje de cartón u otro embalaje similar (si lo hubiere) que contenga el envase del medicamento;
- e) El término "rotulación" se refiere a todos los rótulos del envase, a los rótulos del embalaje, a las circulares u otros materiales escritos, impresos o gráficos asociados físicamente con la envoltura del medicamento;
- f) El término "publicidad" se refiere a las presentaciones realizadas a través de un medio publicitario con el fin de promover, directa o indirectamente, la distribución o venta de un medicamento;
- g) El término "persona" se referirá a las personas físicas, las sociedades colectivas, las sociedades de capital y las asociaciones.

Artículo 13

Quedan prohibidos los siguientes actos:

- a) La importación, manufactura, almacenamiento, transporte, distribución o venta de un medicamento:
- (1) Que contravenga las disposiciones de registro del Artículo 3;
 - (2) Que esté adulterado conforme a la definición que figura en el Artículo 10;
 - (3) Que haya sido presentado fraudulentamente conforme a la definición que figura en el Artículo 11.
- b) La manufactura, fraccionamiento o cambio de rotulación de un medicamento en un establecimiento nacional al cual no se le haya expedido el permiso previsto en el Artículo 4, o el almacenamiento, transporte, distribución o venta de tal medicamento.
- c) El uso de un texto en la rotulación o en la publicidad de un medicamento que sea incompatible con las indicaciones terapéuticas, condiciones de uso, advertencias u otra información similar que figura en la rotulación aceptada por el Ministro conforme a las disposiciones del registro aprobado del medicamento aplicable al producto.
- d) (1) La denegación a los agentes autorizados del Ministro para inspeccionar los lugares en los que se efectúa la importación, manufactura, fraccionamiento, cambio de rotulación, almacenamiento, distribución o venta de medicamentos;
- (2) La denegación a los agentes autorizados del Ministro para inspeccionar los datos, instalaciones, equipos, materias primas y métodos de elaboración utilizados con relación a la importación, manufactura, fraccionamiento, cambio de rotulación, almacenamiento, distribución o venta del medicamento.

e) La denegación a suministrar a los agentes autorizados del Ministro la información pertinente con miras a determinar si algún medicamento contraviene alguno de los Artículos aplicables de esta ley.

f) La utilización de cualquier persona para su propio provecho, o la revelación a otra persona distinta del Ministro, funcionarios o empleados del Ministerio o a las Cortes cuando corresponda a procedimientos judiciales bajo esta ley, de información obtenida en el curso de la ejecución o cumplimiento de esta ley respecto a métodos o procesos o cualquier otra información relativa a una actividad empresarial con derecho a tener absoluta reserva sobre sus propias actividades.

Artículo 14

a) El Ministro estará autorizado a embargar las existencias o embarques de un medicamento el cual, a su juicio, está adulterado o presentado fraudulentamente, o que no está amparado por el registro aprobado conforme al Artículo 3, o que procede de un establecimiento nacional no autorizado conforme a lo dispuesto en el Artículo 4. Por orden judicial, cualquier existencia o embarque de un medicamento en que se compruebe debidamente que está violando las disposiciones de esta ley, será destruido o eliminado de acuerdo a lo dispuesto por la Corte.

b) Quienes violen las disposiciones de esta ley serán castigados por el tribunal de la respectiva jurisdicción con una multa por un valor no mayor a _____ o prisión por un período no mayor a _____ meses, o a cumplir ambas sentencias.

Artículo 15

El Ministro estará autorizado a suministrar locales, instalaciones, equipo y el personal necesario para llevar a cabo las disposiciones de esta ley. El Ministro podrá delegar a los funcionarios apropiados de su despacho, la totalidad o parte de los poderes que le han sido concedidos en virtud de esta ley.

Artículo 16

El Ministro queda autorizado a fijar y recaudar derechos razonables para el trámite de registro de medicamentos conforme al Artículo 3 y la expedición de permisos conforme al Artículo 4.

Artículo 17

Además de las facultades reglamentarias específicas previstas en los Artículos 3, 4, 5, 6, 8 y 9, el Ministro tendrá facultad general para promulgar reglamentos en virtud de los cuales se dé aplicación o interpretación a los objetivos y disposiciones de esta ley.

REGLAMENTO

Registro de medicamentos

La solicitud de registro de un medicamento deberá contener los siguientes elementos:

1. Nombre y domicilio del solicitante.

2. Si el solicitante es extranjero, el nombre y domicilio de un residente local autorizado para representarle.
3. Descripción del producto en cuanto a su forma y composición, incluyendo una lista completa del nombre y cantidad de cada ingrediente, activo o no, que figure en cada unidad de dosis.
4. Una fórmula de lote representativa de la que se utilizará en la manufactura de la dosis (en la fórmula de lote deberán figurar todas las sustancias que se utilicen para fabricar el lote, estén o no presentes en el producto terminado).
5. Una descripción completa del método utilizado para producir el lote.
6. Una exposición de las precauciones adoptadas para asegurar la identidad, actividad, calidad y pureza correctas de las materias primas utilizadas para la manufactura del medicamento.
7. Una descripción completa de los procedimientos de control interno durante el proceso de manufactura, incluyendo los detalles del procedimiento utilizado para la prueba del producto terminado.
8. Datos relativos a la estabilidad del producto; si los datos no muestran una estabilidad prolongada, el solicitante deberá proponer un período o fecha de expiración que se hará figurar en el rótulo.
9. Una descripción de los edificios, equipos y otras instalaciones físicas que tengan importancia en relación con la manufactura, elaboración, fraccionamiento, rotulación y prueba del producto.
10. Una declaración de que el producto será manufacturado de conformidad con las normas apropiadas de manufactura y de acuerdo a las recomendaciones de la OMS en la Resolución WHA22.50 de la Asamblea Mundial de la Salud.
11. Información adecuada que demuestre que el producto es seguro y eficaz cuando se utiliza para los fines y en la forma especificada en la rotulación y publicidad relacionadas con el producto. (Cuando se trata de un medicamento nuevo deberán acompañarse informes completos respecto de todas las investigaciones clínicas y ensayos en animales.)
12. Si el producto es importado, deberá presentarse un certificado de las autoridades de salud pertinentes del país de origen a) en el que se indique que el producto ha sido autorizado para la venta en el país de origen y b) en que se acompañe la rotulación utilizada con el producto en el país de origen.
13. Muestras de los rótulos y circulares del envase propuesto, de los folletos u otras formas de rotulación.
14. Muestras de los anuncios publicitarios propuestos y de otros materiales de promoción.
15. Muestras del producto.

Apéndice 3

PARTICIPANTES

Gobiernos

ARGENTINA

Dr. Alberto Lezerovich, Jefe, Departamento de Química, Instituto Nacional de Farmacología y Bromatología, Buenos Aires

Dra. Consuelo E. Agrelo, Jefe, Departamento de Farmacología, Instituto Nacional de Farmacología y Bromatología, Buenos Aires

BARBADOS

Dra. Sheila Bayley, Farmacéutico Jefe, Hospital Queen Elizabeth, Bridgetown, Barbados

BOLIVIA

Dr. Mario Ibañez, Director del Servicio Químico Farmacéutico Nacional, Ministerio de Previsión Social y Salud Pública, La Paz

BRASIL

Dr. Milton Schmidt, Director, Laboratorio Central de Control de Drogas, Medicamentos y Alimentos, Ministerio de Salud, Río de Janeiro

Dr. Sebastião Mariano Marques da Fonseca, Servicio Nacional de Fiscalización de Medicina y Farmacia, Ministerio de Salud, Río de Janeiro

CANADA

Dr. Denys Cook, Jefe, División de Química Farmacéutica, Dirección General de Alimentos y Drogas, Ministerio de Salud y Bienestar Nacional, Ottawa

COLOMBIA

Dr. Eduardo López Avila, Químico-Farmacéutico Analista, Ministerio de Salud Pública, Bogotá

COSTA RICA

Dr. Fernando Cháves Molina, Director, Departamento de Farmacia, Ministerio de Salubridad Pública, San José

CHILE

Dr. Luis Espinoza Briceño, Jefe, Departamento de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos y Cosméticos, Servicio Nacional de Salud, Santiago

ECUADOR

Dra. Elena Aguirre de Cárdenas, Jefe, Sección de Control de Medicamentos y Cosméticos, Instituto Nacional de Higiene, Guayaquil

EL SALVADOR

Dra. Margarita Lanza de Cornejo, Químico-Farmacéutico, Departamento de Farmacia, Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, San Salvador

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Dr. George Schwartzman, Subdirector, Oficina de Investigaciones y Ensayos Farmacéuticos, Oficina de Drogas, Administración de Alimentos y Drogas, Washington, D.C.

Dr. Joseph J. DiLorenzo, Oficina de Asuntos Internacionales, Administración de Alimentos y Drogas, Rockville, Maryland

GUATEMALA

Lic. Carlos L. Ovalle B., Jefe, Laboratorio de Control de Drogas y Alimentos, Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, Dirección General de Servicios de Salud, Guatemala

GUYANA

Sr. Sasenarine Shiwram, Oficial Científico, Departamento de Análisis, Georgetown

HONDURAS

Dra. Dixiana de Vásquez, Jefe, Departamento de Análisis de Drogas y Alimentos, Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, Tegucigalpa

JAMAICA

Dr. Alton Ellington, Químico del Gobierno, Ministerio de Salud, Kingston

MEXICO

Dr. Ricardo Pico Navarro, Sub-Director de Control de Medicamentos, Secretaría de Salubridad y Asistencia, México, D.F.
 Dra. Graciela Pérez Herrera, Jefe, Departamento de Control de Establecimientos de Medicamentos y de Tocado, Secretaría de Salubridad y Asistencia, México, D.F.

NICARAGUA

Dr. Mauricio Pallais, Jefe, Sección de Drogas y Alimentos, Ministerio de Salud Pública, Managua

PANAMA

Dra. Lila Lee Luque, Directora de Farmacia, Drogas y Alimentos, Ministerio de Salud, Panamá

PARAGUAY

Dr. Rogelio Valdés Benegas, Director, Departamento de Química y Farmacia, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Asunción

PERU

Dr. Alfonso Bouroncle, Director Asistente del Director Superior, Ministerio de Salud, Lima

REPUBLICA DOMINICANA

Dra. Haydée Frómata de Montás, Directora, División de Productos Farmacéuticos y Control de Drogas Narcóticas, Secretaría de Estado de Salud Pública y Asistencia Social, Santo Domingo

TRINIDAD Y TABAGO

Dr. Michael Lines, Subdirector de Alimentos y Drogas, División de Química y Drogas, Ministerio de Salud, Puerto España

URUGUAY

Dra. Ercilia I. Oneto, Químico Jefe, Laboratorio Central de Química, Ministerio de Salud Pública, Montevideo

VENEZUELA

Dr. José de Jesús Mayz Lyon, Ministro de Sanidad y Asistencia Social, Caracas
 Dr. Rogelio Valladares, Director General, Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, Caracas
 Dr. Daniel Orellana, Jefe, Oficina de Salud Pública Internacional, Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, Caracas
 Dr. Rafael Darío Berti, Farmacéutico Jefe, División de Farmacia, Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, Caracas
 Dr. Siegbert Holz, Médico Jefe, Sección de Farmacología, Instituto Nacional de Higiene, Ciudad Universitaria, Caracas

**Oficina Sanitaria Panamericana
 Oficina Regional de la Organización
 Mundial de la Salud para las Américas**

Dr. Abraham Horwitz, Director
 Dr. Alfred N. Gerald, Jefe de la Zona I, Caracas
 Dr. José Luis García Gutiérrez, Jefe, Departamento de Servicios Técnicos Especiales, Washington, D.C.
 Dr. Harold B. Hubbard, Departamento de Salud Humana y Animal, Washington, D.C.
 Dr. Alejandro Sotelo, Subjefe de la Zona I, Caracas
 Sr. Morris L. Yakowitz, Jefe, Sección de Alimentos y Medicamentos, Departamento de Servicios Técnicos Especiales, Washington, D.C.

Consultores

Dr. Jerónimo Averza, Vice-Rector, Universidad de Panamá, P.O. Box 4793, Panamá 5, Panamá
 Dr. H. H. Friebel, Jefe, Servicio de Eficacia e Inocuidad de los Medicamentos, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza

Dr. L. Greenberg, Jefe, Laboratorio de Control de Productos Biológicos, Centro Canadiense de Enfermedades Transmisibles, Ministerio de Salud y Bienestar Nacional, Ottawa, Ontario, Canadá

Sr. Charles M. Mitchell, Jr., Ex Director, Control de Calidad de Medicamentos, Laboratorios Smith Kline and French, 613 Cedar Lane, Villanova, Pennsylvania, E.U.A.

Sr. Robert S. Roe, Ex Comisionado Adjunto, Administración de Alimentos y Drogas, 2807 Ridge Road Drive, Alexandria, Virginia 22302, E.U.A.

Dr. Solón Suárez, Instituto Nacional de Higiene, Ciudad Universitaria, Caracas, Venezuela

Dr. Marcelo J. Vernengo, Director, Instituto Nacional de Farmacología y Bromatología, Buenos Aires, Argentina

Sr. O. Wallén, Jefe, Servicio de Preparaciones Farmacéuticas, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza

Secretaría

Sr. Morris L. Yakowitz, Coordinador y Secretario del Seminario, Oficina Sanitaria Panamericana, Washington, D.C.

Sr. Carlos E. Urrutia, Jefe, Servicios de Secretaría, Oficina Sanitaria Panamericana, Washington, D.C.

Observadores designados por los Gobiernos

EL SALVADOR

Dra. Carmen Villatoro de Menjivar, Jefe, Control de Estupefacientes, Dirección General de Salud, Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, San Salvador

VENEZUELA

Dr. Antonio Acosta León, Federación Farmacéutica Venezolana

Dr. Vicente Addimandi, Subdirector, Instituto Nacional de Higiene, Ciudad Universitaria, Caracas

Dr. José Luis Andrade, Cámara de la Industria Farmacéutica Venezolana, Caracas

Dr. Félix Beaujón, Sección de Química, Instituto Nacional de Higiene

Dr. Getulio Carvallo, Farmacéutico Supervisor, Secretaría de Servicios Médico-Asistenciales

Dr. Antonio Conti, Cámara de la Industria Farmacéutica Venezolana

Dr. Héctor De Lima, Jefe, Sub-Sección de Vitaminas, Instituto Nacional de Higiene

Dr. Ernesto Díaz Montes, Federación Farmacéutica Venezolana

Dr. Miguel V. Egui, Miembro, Junta Revisora de Especialidades Farmacéuticas

Dr. Raúl Fernández Vautray, Director de Salud Pública

Dra. Elly de Holz, Sección de Farmacología, Instituto Nacional de Higiene

Dr. José A. Lecuna, Miembro, Junta Revisora de Especialidades Farmacéuticas

Dr. Alfonso Müller, Miembro, Junta Revisora de Especialidades Farmacéuticas

Dr. Juan Padrón, Sección de Microbiología, Instituto Nacional de Higiene

Dr. Luis J. Pérez Ríos, Médico Adjunto, Dirección de Malariología y Saneamiento Ambiental

Dr. Guillermo Ramírez, Sección de Microbiología, Instituto Nacional de Higiene

Dra. Julia Salas de Vegas, Sección de Farmacología, Instituto Nacional de Higiene

Dr. Luis Homero Vivas, Médico Adjunto a la Dirección de Salud Pública

Apéndice 4

MESA DIRECTIVA Y GRUPOS DE
TRABAJO DEL SEMINARIO

<i>Presidente:</i>	DR. RAFAEL DARIO BERTI	Venezuela
<i>Vicepresidente:</i>	DRA. LILA LEE LUQUE	Panamá
<i>Relator:</i>	DR. RICARDO PICO NAVARRO	México
<i>Secretario:</i>	SR. MORRIS L. YAKOWITZ	Oficina Sanitaria Panamericana

GRUPO DE TRABAJO NO. 1

Procedimientos para el registro de medicamentos
Posibles actividades conjuntas de los países

<i>Participantes</i>	<i>Consultores</i>
Dra. Elena de Cárdenas	Dr. Jerónimo Avera
Dr. Alton Ellington	Dr. H. H. Friebel
Dr. Siegbert Holz	Sr. Charles M. Mitchell, Jr.
Dr. Mario Ibañez	Sr. Robert S. Roe
Dra. Lila Lee Luque	
Dr. Alberto Lezerovich (<i>Relator</i>)	
Dr. Michael Lines	
Dr. Eduardo López Avila	
Dr. Sebastião Marques da Fonseca	
Dra. Graciela Pérez Herrera (<i>Directora de Debates</i>)	
Dra. Dixiana de Vásquez	

GRUPO DE TRABAJO NO. 2

Control de productos biológicos
Estructura de un organismo nacional de control de medicamentos

<i>Participantes</i>	<i>Consultores</i>
Dra. Consuelo E. Agrelo (<i>Directora de Debates</i>)	Dr. L. Greenberg
Dr. Rafael D. Berti	Dr. Harold B. Hubbard
Dr. Denys Cook (<i>Relator</i>)	Dr. Marcelo J. Vernengo
Dra. Margarita L. de Cornejo	
Dr. Mauricio Pallais	
Dr. Ricardo Pico Navarro	
Dr. George Schwartzman	
Dr. Sasenarine Schiwram	

GRUPO DE TRABAJO NO. 3

**Necesidades inmediatas y a largo plazo de los organismos nacionales
Colaboración de la OPS con los países***Participantes*

Dra. Sheila Bayley
Dr. Alfonso Bouroncle
Dr. Fernando Cháves Molina
Dr. Joseph J. DiLorenzo (*Director de Debates*)
Dr. Luis Espinoza (*Relator*)
Dra. Haydée Frómata de Montás
Dra. Ercilia Oneto
Dr. Carlos Ovalle B.
Dr. Milton Schmidt
Dr. Rogelio Valdés Benegas

Consultores

Dr. José Luis García Gutiérrez
Dr. Solón Suárez
Sr. Olle Wallén



Publicaciones Científicas recientes de la OPS

	Precio EUAS
No. 227 Hechos que revelan progreso en salud. 1971 (65 págs.)	1.00
No. 224 Conferencia Latinoamericana sobre Rehabilitación de Inválidos. 1971 (84 págs.)	2.00
No. 223 Casos notificados de enfermedades de declaración obligatoria en las Américas, 1968. 1971 (72 págs.)	0.50
No. 221 Grupo de Trabajo sobre Protección Radiológica. 1971 (104 págs.)	2.00
No. 220 Discusiones Técnicas—Las enfermedades venéreas como problema de salud nacional e internacional. 1971 (100 págs.)	2.00
No. 218 III Reunión Interamericana sobre el Control de la Fiebre Aftosa y Otras Zoonosis. 1971 (168 págs.)	2.00
No. 216 Agenda para la Salud en las Américas, por el Dr. Abraham Horwitz. 1970 (24 págs.)	<i>Gratis</i>
No. 215 Seminario sobre Registros de Cáncer en América Latina. 1970 (169 págs.)	2.00
No. 214 Epidemiología de la sífilis. 1970 (27 págs.)	1.00
No. 213 Grupo de Estudio sobre Capacitación de Especialistas en Medicina Física y Rehabilitación. 1970 (97 págs.)	0.50
No. 212 Catarata y Glaucoma. 1970 (34 págs.)	0.50
No. 211 Comité Regional Asesor sobre Computadoras en Salud—Primera Reunión. 1970 (35 págs.)	0.75
No. 210 Administración de Servicios Psiquiátricos y de Salud Mental—Informe de un Grupo de Trabajo. 1970 (100 págs.)	2.00
No. 209 Factores ambientales que determinan el bienestar de la comunidad. 1970 (80 págs.)	1.00
No. 208 Financiamiento del Sector Salud—Discusiones Técnicas de la XIX Reunión del Consejo Directivo de la OPS. 1970 (39 págs.)	1.25
No. 207 Las condiciones de salud en las Américas, 1965-1968. 1970 (201 págs.)	1.50