

pautas específicas para ingredientes farmacéuticos activos, la autoridad certificadora puede atestiguar que el fabricante vende desde hace tiempo la sustancia en cuestión a los fabricantes de las formas farmacéuticas acabadas que tienen autorización para venderlas y distribuirlas dentro de su jurisdicción.

4.6 Siempre que un producto se compre a través de un agente u otro intermediario, o cuando en la fabricación y envasado de un producto se aplique más de una serie de premisas, la autoridad certificadora deberá considerar si ha recibido o no información suficiente para cerciorarse de que los aspectos de la fabricación del producto que no están bajo la responsabilidad directa del solicitante se han abordado aplicando las PAF recomendadas por la OMS.

4.7 La autoridad certificadora deberá sellar y fechar oficialmente todas las copias de la información sobre el producto que se le han hecho llegar en respaldo de la solicitud de certificado. Se hará todo lo posible para asegurar que los certificados y toda la documentación anexa concuerden con la versión de la autorización del producto vigente en la fecha de emisión.

4.8 Todo anexo adicional al certificado presentado por el solicitante, como listas de precios de productos para los que se presentan ofertas, deberán identificarse claramente y no formarán parte de la exposición de la autoridad certificadora.

4.9 A fin de prevenir posibles abusos del sistema, frustrar cualquier tentativa de falsificación, hacer superflua la autenticación habitual de certificados por una autoridad independiente y permitir que la autoridad certificadora mantenga registros completos de los países a los que se han exportado determinados productos, cada certificado deberá nombrar al país importador y llevar en cada página el sello oficial de la autoridad certificadora. Esta enviará, a pedido directo de la autoridad del país importador, una copia idéntica en la que se haya indicado claramente que se trata de un duplicado.

5. Notificación e investigación de defectos de la calidad

5.1 Toda autoridad certificadora se compromete a iniciar indagaciones sobre cualquier defecto notificado de la calidad de un producto exportado de acuerdo con las disposiciones del sistema, siempre que:

- la queja se transmita, junto con los datos pertinentes, a través de la autoridad competente del país importador;
- esta última autoridad considere que la queja es de carácter grave; y
- el defecto, si se descubre después de la entrega del producto en el país importador, no es atribuible a condiciones locales.

5.2 En caso de dudas manifiestas, la autoridad nacional participante puede pedir a la OMS que asista en la búsqueda de un laboratorio de control de la calidad para llevar a cabo pruebas con este fin.

5.3 Toda autoridad certificadora se compromete a informar a la OMS, y en lo posible a todas las autoridades nacionales competentes, sobre cualquier peligro grave que aparezca relacionado con un producto exportado en virtud de las disposiciones del sistema o de cualquier abuso criminal del sistema,

dirigido en particular a la exportación de productos farmacéuticos con etiquetas falsas, adulterados, falsificados o de calidad deficiente. Al recibo de esa notificación, la OMS transmitirá inmediatamente el mensaje a la autoridad nacional competente de cada Estado Miembro.

5.4 La OMS se halla preparada para ofrecer asesoramiento si surgen dificultades en la ejecución de cualquier aspecto del sistema o en la resolución de una queja, pero no puede ser parte en ningún litigio ni arbitraje resultante.

Bibliografía

1. Control de la calidad de los medicamentos. En: *22ª Asamblea Mundial de la Salud, Boston, Massachusetts, 8-25 de julio de 1969. Parte I: Resoluciones y decisiones, anexos*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1969: 99-105 (Actas Oficiales de la Asamblea Mundial de la Salud, Nº 176).
2. Prácticas adecuadas de fabricación de productos farmacéuticos. En: *Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. 32º informe*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1992: 15-83 (OMS, Serie de Informes Técnicos, Nº 823).
3. Sistema de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional. En: *28ª Asamblea Mundial de la Salud, Ginebra, 13-30 de mayo de 1975. Parte I: Resoluciones y decisiones, anexos*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1975: 94-95 (Actas Oficiales de la Organización Mundial de la Salud, Nº 226).
4. Sistema OMS de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional. En: *Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. 31º informe*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1990: 58-63 (OMS, Serie de Informes Técnicos, Nº 790).

Apéndice 1

Modelo de certificado de producto farmacéutico

Nº de certificado

País exportador (certificador):

País importador (solicitante):

Certificado de producto farmacéutico¹

Denominación comercial (si corresponde) y forma farmacéutica:

Ingrediente(s) activo(s) y cantidad(és) por dosis unitaria:²

1. ¿Está autorizada la venta de este producto para su uso en el país exportador?³ En caso afirmativo, complete la información del **recuadro A**. De lo contrario, complete la del **recuadro B**.

A
Titular de la licencia del producto:
Posición del titular de la licencia: ⁵ a <input type="checkbox"/> b <input type="checkbox"/> c <input type="checkbox"/> d <input type="checkbox"/>
Número de licencia del producto ⁶ y fecha de emisión:
¿Se adjunta un resumen técnico aprobado? ⁷ sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
¿Es la información sobre el producto adjunta completa y consonante con la licencia? sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> no se ha presentado <input type="checkbox"/>
Nombre del solicitante del certificado si es otra persona distinta del titular de la licencia: ⁸

B
Solicita el certificado:
Posición del solicitante: ⁵ a <input type="checkbox"/> b <input type="checkbox"/> c <input type="checkbox"/> d <input type="checkbox"/>
¿Por qué falta la autorización? no se ha <input type="checkbox"/> se está <input type="checkbox"/> rehusado <input type="checkbox"/> requerido solicitado considerando
Observaciones: ⁹

2. ¿Ha dispuesto la autoridad certificadora la inspección periódica del establecimiento fabril en que se produce la forma farmacéutica? sí En caso negativo, pase no a la pregunta 3

Periodicidad de las inspecciones regulares (años):

¿Se ha inspeccionado la fabricación de este tipo de forma farmacéutica?

¿Se conforman las instalaciones y las operaciones a las PAF recomendadas por la Organización Mundial de la Salud?¹⁰ sí no

3. ¿Satisface a la autoridad certificadora la información presentada por el solicitante en todos los aspectos de la fabricación del producto en cuestión?¹¹ sí no En caso negativo, sírvase explicar:

Dirección de la autoridad certificadora:

Nombre de la persona autorizada:

Firma:

Números de teléfono y de fax:

Sello y fecha:

El presente certificado se conforma al formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud
(véanse las instrucciones generales y las notas explicativas a vuelta de página)

Instrucciones generales

Consultarse las pautas para ampliar la información sobre cómo llenar el formulario y sobre la aplicación del sistema.

Se ruega mecanografiar la información pedida en los formularios para facilitar su lectura.

Póngase una cruz dentro de las casillas que indiquen la respuesta apropiada.

Se agregarán las hojas necesarias para dar cabida a las observaciones y explicaciones.

Notas explicativas

- ¹ Este certificado, que tiene el formato recomendado por la OMS, establece la situación del producto farmacéutico y del solicitante del certificado en el país exportador para un solo producto puesto que pueden variar los procesos de fabricación y la información aprobada para diferentes formas farmacéuticas y distintas potencias.
- ² Empléense en lo posible las denominaciones comunes internacionales (DCI), o las denominaciones comunes nacionales.
- ³ Deberá adjuntarse una lista cualitativa de otros ingredientes contenidos en la forma farmacéutica.
- ⁴ Cuando corresponda, adjúntense los detalles de cualquier restricción impuesta a la venta, distribución o administración del producto declarado en la licencia del producto.
- ⁵ Especifique si la persona encargada de colocar el producto en el mercado:
 - a) fabrica los ingredientes activos y la forma farmacéutica acabada;
 - b) fabrica la forma farmacéutica acabada;
 - c) envasa o rotula una forma farmacéutica acabada fabricada por una compañía independiente; o
 - d) no interviene en nada de lo anterior.
- ⁶ Indique, cuando corresponda, si la licencia es provisoria y se halla pendiente del examen técnico.
- ⁷ Esto se refiere al documento, preparado por ciertos servicios de reglamentación nacionales, que resume el principio técnico en que se basa la autorización.
- ⁸ En este caso se requiere el permiso del titular de la licencia del producto para emitir el certificado.
- ⁹ Se ruega indicar la razón que ha dado el solicitante para no pedir el registro:
 - a) el producto se ha desarrollado exclusivamente para el tratamiento de enfermedades tropicales, en particular enfermedades tropicales, no endémicas en el país exportador;
 - b) el producto se ha vuelto a formular con miras a mejorar su estabilidad en condiciones tropicales;
 - c) el producto se ha vuelto a formular para excluir excipientes no aprobados para su uso en productos farmacéuticos en el país importador;
 - d) el producto se ha vuelto a formular para encontrar un límite máximo de dosificación diferente de un ingrediente activo;
 - e) si hay cualquier otra razón, se ruega indicarla.
- ¹⁰ Los requisitos de las prácticas adecuadas en la fabricación y el control de los medicamentos mencionados en el certificado son los adoptados por la resolución WHA28.65 de la 28ª Asamblea Mundial de la Salud (véase las Actas Oficiales de la OMS, N° 226, 1975, Anexo 12, Parte 1). Las propuestas de modificación de estos requisitos se incluyen en el 32º Informe del Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 822, 1992, Anexo 1).
- ¹¹ Se completará esta sección cuando el titular de la licencia del producto se conforme a las condiciones c) o d) precisadas en la nota 5. Esto es de especial importancia cuando intervienen contratistas extranjeros en la fabricación del producto. En estas circunstancias el solicitante deberá suministrar información a la autoridad certificadora para identificar a las partes contratantes encargadas de cada etapa de la fabricación de la forma farmacéutica acabada, y para indicar el alcance y naturaleza de los controles ejercidos en cada una de las partes contratantes.

Apéndice 2

Modelo de declaración sobre el estado de la licencia del (los) producto(s) farmacéutico(s)

Nº de declaración

País exportador (certificador):
País importador (solicitante):

Declaración sobre el estado de la licencia del (los) producto(s) farmacéutico(s)¹

La presente declaración indica únicamente si está o no autorizada la colocación en el mercado de los siguientes productos para su uso en el país exportador. Solicitante (nombre y dirección):

Nombre comercial (si corresponde)	Forma farmacéutica	Ingrediente(s) activo(s) ² y cantidad(es) por dosis unitaria .	Nº de la licencia del producto y fecha de emisión ³

La autoridad certificadora se compromete a suministrar, a pedido del solicitante (y, de no ser la misma persona, del titular de la licencia del producto), un certificado completo por separado del producto farmacéutico en el formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud para cada uno de los productos enumerados más arriba.

Dirección de la autoridad certificadora:

Nombre de la persona autorizada:

Firma:

Sello y fecha:

Números de teléfono y de fax:

El presente certificado se conforma al formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud
(Véanse las instrucciones generales y las notas explicativas a vuelta de página)

Instrucciones generales

Consúltense las pautas para ampliar la información sobre cómo llenar este formulario y sobre la aplicación del sistema. Se ruega mecanografiar la información pedida en los formularios para facilitar su lectura. Se agregarán las hojas necesarias para dar cabida a las observaciones y explicaciones.

Notas explicativas

1. Esta declaración está destinada a los agentes de importación que deben seleccionar las ofertas hechas en respuesta a una licitación internacional y deberá ser solicitada por el agente como condición de la licitación.
2. Empléense en lo posible las denominaciones comunes internacionales (DCI) o las denominaciones comunes nacionales.
3. Si no se ha otorgado ninguna licencia del producto, escriba «no requerida», «en consideración», o «rechazada», según corresponda.

Apéndice 3

Modelo de certificado de lote de un producto farmacéutico

Nº de certificado

País importador (solicitante):

Certificado de lote del fabricante/oficial¹ de un producto farmacéutico

Nombre comercial (si corresponde) y forma farmacéutica:

Ingrediente(s) activo(s)² y cantidad(es) por dosis unitaria:

Detalles de la licencia del producto y del certificado del producto emitido en el país exportador

Titular de la licencia del producto:

Número de licencia del producto:

Fecha de emisión:

Licencia del producto emitida por:

Número de certificado del producto:³

Número de lote:

Fecha de fabricación:

Vida media (en años):

Contenido del envase:

Naturaleza del envase secundario:

Naturaleza del envase/envoltura primarios:

Condiciones de almacenamiento específicas recomendadas para el producto:

Temperaturas límites:

Análisis de calidad

¿Qué especificaciones se aplican a esta forma farmacéutica?

Indique la farmacopea o adjunte las especificaciones.

¿Se ajusta completamente el lote a las especificaciones precisadas?

sí no

Adjunte el certificado del análisis.⁴

Se certifica por la presente que las declaraciones anteriores son correctas y que los resultados de los análisis y valoraciones en las que se basan se suministrarán a pedido de las autoridades competentes del país importador y del país exportador.

Nombre y dirección de la persona autorizada:

Firma de la persona autorizada:

Sello:

Números de teléfono y de fax:

Fecha:

El presente certificado se conforma al formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud
(Véanse las instrucciones generales y las notas explicativas a vuelta de página)

Instrucciones generales

Consulte las pautas para ampliar la información sobre cómo llenar este formulario y sobre la aplicación del sistema

Se ruega mecanografiar la información pedida en los formularios para facilitar su lectura.

Póngase una cruz dentro de las casillas que indiquen la respuesta apropiada

Se agregarán las hojas necesarias para dar cabida a las observaciones y explicaciones.

Notas explicativas

La certificación de lotes individuales de un producto farmacéutico sólo excepcionalmente está a cargo de la autoridad competente del país exportador. Aun así, raramente se aplica fuera de las vacunas y las sustancias biológicas. Para otros productos, la responsabilidad de otorgar certificados de lote a todas las solicitudes recae en el titular de la licencia del producto del país exportador. La responsabilidad de entregar certificados a la autoridad competente del país importador se asigna al agente de importación.

Cualquier indagación o queja referentes a un certificado de lote deberán dirigirse siempre a la autoridad competente del país exportador. Se enviará una copia al titular de la licencia del producto.

¹ Téchese todo lo que no corresponda.

² Empleense en lo posible las denominaciones comunes internacionales (DCI) o las denominaciones comunes nacionales.

³ Esto se refiere al certificado de producto farmacéutico recomendado por la Organización Mundial de la Salud.

⁴ Indique y explique cualquier discrepancia con las especificaciones

Pautas para garantizar la calidad de los productos farmacéuticos y biológicos preparados aplicando técnicas de ADN recombinante

1. Introducción	109
2. Consideraciones generales	110
3. Campo de aplicación de las pautas	111
4. Control del material de partida	112
5. Control de la producción	113
6. Caracterización del producto a granel	115
7. Control sistemático de la forma farmacéutica definitiva	117
8. Material de referencia	118
9. Evaluación preclínica de la inocuidad	119
Bibliografía	119
Apéndice	
Explicación de términos	120

1. Introducción

Estas pautas se refieren a la garantía de la calidad de los productos farmacéuticos y biológicos fabricados aplicando técnicas de ADN recombinante (ADNr) y destinados al uso humano.

Probablemente cada país desee recurrir a este documento para formular sus propias pautas o requisitos nacionales para los productos derivados del ADNr. El documento no está destinado a aplicarse en el control de organismos vivos genéticamente modificados para ser directamente usados en seres humanos como, por ejemplo, vacunas vivas.

El documento tiene como propósito indicar:

- los métodos apropiados para la fabricación y comprobación de productos derivados del ADNr; y
- la información específica de los productos derivados del ADNr que deberá incluirse en las propuestas presentadas por los fabricantes a los servicios nacionales de inspección en respaldo de las solicitudes de autorización de los ensayos clínicos y la comercialización.

Se reconoce que la tecnología del ADNr es un campo en rápido desarrollo y que es importante adoptar un criterio flexible para el control de esos productos, de manera que puedan modificarse los requisitos en vista de la experiencia recogida en la producción y el uso, y del continuo desarrollo de nuevas técnicas. Las pautas que aquí se presentan sustituyen, por lo tanto, las publicadas en 1983 (1) y con ellas se pretende proporcionar una base actualizada y científicamente sólida para la fabricación e inspección de los productos medicinales obtenidos mediante las nuevas biotecnologías.

2. Consideraciones generales

Merced a los adelantos registrados en la genética molecular y la química de los ácidos nucleicos, los genes que codifican las proteínas naturales biológicamente activas pueden ahora identificarse, analizarse en gran detalle, transferirse de un organismo a otro y expresarse en condiciones controladas a fin de sintetizar eficientemente los polipéptidos por ellos codificados. El gen se caracteriza por una secuencia específica de nucleótidos en cada hebra de la molécula de ADN de hebra doble. Cuando se separan las hebras, cada una de ellas forma un molde para la síntesis de una copia complementaria, proporcionando así un mecanismo para la fiel reproducción de los genes mientras conserva al mismo tiempo la secuencia lineal de los cuatro mononucleótidos, o unidades de construcción. El proceso por el cual se interpreta esta información y se sintetiza el producto génico tiene lugar en dos etapas: i) la transcripción de la hebra codificadora de ADN en forma de ácido ribonucleico mensajero (ARNm); y ii) la traducción de la información llevada por la molécula de ARNm dentro de un polipéptido. Ahora pueden construirse genes que codifican productos modificados con mayor actividad biológica o menos características indeseables, así como sustancias enteramente nuevas.

Un gen de origen natural o una secuencia de nucleótidos sintéticamente derivada que codifica un producto específico puede propagarse insertando el ADN en un vector apropiado. Se usan con este fin enzimas altamente específicas: las endonucleasas de restricción (que cortan el ADN del vector en regiones predeterminadas) y las ligasas (que unen la inserción génica al vector), después de lo cual el vector se introduce en un organismo huésped apropiado. Pueden entonces seleccionarse y cultivarse en gran escala los clones individuales que llevan el gen deseado a fin de obtener la expresión eficiente del producto génico buscado. Los factores que influyen en la expresión de genes extraños introducidos en un nuevo huésped son, por otra parte, complejos, y un importante objetivo de las investigaciones actuales es la obtención de una expresión eficiente, controlada y fiel de secuencias clonadas estables de ADN.

Muchos vectores actualmente en uso son plásmidos bacterianos y numerosos clonados de genes se han llevado a cabo en procariontes. Pero también se han desarrollado otros sistemas celulares de vector-huésped con organismos eucarióticos, inclusive levaduras o líneas de células en continua proliferación (transformadas) de mamíferos o insectos, y en algunos casos ya se las está usando en operaciones de producción. Algunos consideran que el empleo de células animales como huéspedes ofrece indudables ventajas en comparación con los sistemas bacterianos. Pueden, por ejemplo, efectuar modificaciones como el agregado de grupos carbohidratos, que puede tener lugar en las proteínas mamíferas. También son más probables las modificaciones correctas, y la secreción del producto en el medio de cultivo evita la necesidad de desintegrar las células, reduciéndose así la posibilidad de contaminación con las proteínas de la célula huésped. Por otra parte, el uso de células animales como huéspedes plantea ciertos problemas con la inocuidad (véase más adelante).

Ciertos factores pueden comprometer la calidad, inocuidad y eficacia de los productos derivados del ADNr y merecen especial atención, como se indica en los párrafos siguientes.

Los productos de genes de origen natural expresados en huéspedes extraños pueden ser estructural, biológica o inmunológicamente diferentes de sus equivalentes naturales. Dichas diferencias pueden surgir sea en el nivel genético, posteriormente a la transcripción o a la traducción, o durante la producción o la purificación.

Además, los productos derivados del ADNr pueden contener sustancias contaminantes peligrosas que normalmente no se hallan presentes en sus equivalentes preparados por los medios corrientes y que el proceso de purificación debe ser capaz de eliminar. Son ejemplos las endotoxinas en productos expresados en células bacterianas y el ADN celular y virus contaminantes en los derivados de células animales. Preocupa especialmente la contaminación con ácido nucleico procedente de células mamíferas transformadas debido a la posible presencia de ADN potencialmente oncogénico. La elección del procedimiento de fabricación influirá, por supuesto, en la naturaleza y variedad de posibles contaminantes.

El «escalamiento» de las técnicas de laboratorio para adecuarlas a la producción en gran escala puede afectar apreciablemente la calidad del producto y tener así importantes repercusiones en la labor de control y pruebas. La variabilidad accidental del cultivo durante la producción puede llevar a que se produzcan cambios que favorecen la expresión de otros genes en el sistema de huésped/vector o que causan alteraciones en el producto polipéptido. Esas variaciones pueden resultar en la reducción del rendimiento del producto o en diferencias cuantitativas y cualitativas de las impurezas presentes. Algo parecido puede decirse del uso de la producción de cultivos continuos. Son esenciales, por consiguiente, los procedimientos que aseguren la uniformidad de las condiciones de producción y del producto definitivo.

3. Campo de aplicación de las pautas

Las pautas se aplican en las tres áreas siguientes:

1. Control del material de partida, inclusive los datos de referencia sobre la célula huésped y sobre el origen, naturaleza y secuencia del gen utilizado en la producción.
2. Control del proceso de fabricación.
3. Control del producto definitivo.

A este respecto se considera que los productos derivados del ADNr son semejantes a los productos biológicos producidos por los métodos tradicionales, como las vacunas bacterianas o virales, en los que la inspección adecuada de los materiales de partida y del procedimiento de fabricación es tan necesaria como la del producto. Las pautas ponen, por lo tanto, considerable énfasis en los controles «durante el proceso» para garantizar la inocuidad y eficacia del producto, así como en la caracterización completa del producto definitivo mismo. También se considera esencial validar determinados aspectos del proceso de fabricación, como la capacidad del proce-

dimiento de purificación para eliminar ciertos materiales no deseados, como ADN.

Las normas relativas a los establecimientos en los cuales se fabrican productos biológicos (por ejemplo, las Normas para Sustancias Biológicas revisadas Nº 1 (2)) se aplican a los productos derivados del ADNr, como así también las normas generales para el control de la calidad de los productos biológicos. Se necesita, por ende, prestar atención adecuada a la calidad de todos los reactivos utilizados en la producción, incluidos los componentes de los medios de fermentación. Si se utilizan aditivos derivados de animales (suero de ternera, por ejemplo), habrá que demostrar que están libres de agentes adventicios. No es aconsejable emplear en la producción cualquier agente que reconocidamente provoca ciertas reacciones que dan sensibilidad especial al organismo de ciertos individuos, como la penicilina u otros antibióticos betalactámicos. Muchas de las normas generales para el control de la calidad de los productos biológicos, como pruebas de actividad, toxicidad anormal, pirogenicidad, estabilidad y esterilidad, también se aplican a los productos fabricados con técnicas de ADNr.

Si bien se considera que las técnicas descritas a continuación son aplicables en general, el control de la calidad de cada producto puede presentar problemas especiales. La producción y el control de la calidad de cada producto merecen, por lo tanto, minuciosa consideración y habrá que tener plenamente en cuenta todas sus características especiales. Las pautas establecidas para un producto deben reflejar, además, el uso clínico al cual se lo destina. De modo que una preparación que ha de administrarse reiteradamente por un largo período de tiempo, o en grandes dosis, probablemente necesite someterse a minuciosas pruebas para investigar la presencia de vestigios de contaminantes antigénicos. Estaría justificado, sin embargo, aplicar distintos criterios cuando el producto se ha de administrar sólo una vez pero en casos en que pelagra la vida.

En estas pautas el término «producto a granel» se refiere a la sustancia en cuestión después de la purificación pero antes de la formulación definitiva.

4. Control del material de partida

4.1 *Vector de expresión y célula huésped*

Se ofrecerá una descripción de la célula huésped, su origen e historia, y del vector de expresión utilizado en la producción. En ella se presentarán detalles del origen e identidad del gen clonado, como así también de la construcción, genética y estructura del vector de expresión. Se dará una explicación de la fuente y funciones de las partes componentes del vector, como los orígenes de la replicación, los promotores o marcadores de la resistencia a antibióticos y un mapa de la digestión de la enzima de restricción que indique al menos las regiones utilizadas en la construcción.

Se proporcionarán detalles del método por el cual se introduce el vector en la célula huésped y el estado del vector dentro de la célula, es decir, si está integrado o es extracromosómico, y el número de la copia. Se documentará la estabilidad genética de la combinación huésped-vector.

4.2 **Secuencia del gen clonado**

Se indicará la secuencia de nucleótidos de la inserción génica y de las regiones de los flancos de control del vector de expresión. Se delinearán claramente todas las secuencias expresadas pertinentes.

4.3 **Expresión**

Se describirán en detalle las medidas empleadas para promover y controlar la expresión del gen clonado en la célula huésped durante la producción.

5. **Control de la producción**

5.1 **Banco celular de fabricación**

La producción de un producto de ADN_r deberá basarse en un sistema de lote de siembra con un banco celular de fabricación derivado del lote de siembra inicial. Se clonará y utilizará una célula huésped que contenga el vector de expresión y se la utilizará para establecer un lote de siembra inicial. Durante el establecimiento de la siembra no se manipulará simultáneamente en el mismo laboratorio o por las mismas personas ninguna otra línea celular.

Se suministrará información completa sobre el origen, forma, almacenamiento y esperanza de vida en el ritmo anticipado de uso del material de siembra. También se suministrarán pruebas de la estabilidad del sistema huésped-vector de expresión en las células de siembra almacenadas y de las condiciones de recuperación. Los nuevos lotes de siembra deberán estar completamente caracterizados y se habrán establecido los criterios de aceptación.

Cuando se utilicen en la producción células eucarióticas superiores resulta útil valerse de marcadores celulares como isoenzimas específicas o de características inmunológicas para establecer la identidad de las células. Deberá obtenerse y transmitirse información sobre la tumorigenicidad de las líneas de células continuas. Cuando se utilicen cultivos microbianos se describirán las características fenotípicas que pueden constituir la base de identificación.

La secuencia del ADN del gen clonado deberá normalmente haberse confirmado en la etapa del lote de siembra inicial. Pero en ciertos casos, como cuando se insertan copias múltiples del gen en el genoma de una línea celular continua, puede que no sea apropiado secuenciar el gen clonado en esta etapa. En tales circunstancias, el análisis mediante la prueba «Southern blot» del ADN celular total, el análisis con el «Northern blot» de transcripciones que contienen la secuencia del producto, o el análisis de la secuencia del ARNm relacionado con el producto pueden resultar informativos y habrá que prestar atención a la caracterización del producto final.

Se suministrarán pruebas de que el lote de siembra está exento de agentes adventicios bacterianos, micoplasmáticos, micóticos, virales y, cuando proceda, de agentes potencialmente oncogénicos. Se prestará especial atención a los virus que comúnmente contaminan la especie animal de la que se derivan las líneas celulares. Los lotes de siembra estarán preferiblemente libres de todo agente adventicio. Ciertas líneas celulares, sin embargo, contienen virus endógenos, o sea, retrovirus. Habrá que realizar pruebas

capaces de detectar esos organismos, llevándolas a cabo en una variedad de condiciones que reconocidamente causan su inducción, y comunicarse los resultados. Se demostrará que ciertos contaminantes identificados como agentes endógenos en el lote de siembra inicial, o como parte del vector, han sido inactivados o extraídos por los procedimientos de purificación empleados en la producción.

5.2 ***Producción en pases limitados***

Deberán describirse en detalle los procedimientos y materiales utilizados para el cultivo de células y para la inducción del producto. Se proporcionarán datos correspondientes a cada ciclo de la producción sobre el alcance y la naturaleza de cualquier contaminación microbiana de los vasos de cultivo inmediatamente antes de efectuarse las suspensiones. Se establecerán límites aceptables para dicha contaminación y se indicará la sensibilidad de los métodos empleados para detectarla.

Se presentarán datos sobre la uniformidad de las condiciones de fermentación y de crecimiento de los cultivos y sobre el mantenimiento del rendimiento del producto. Se establecerán criterios para el rechazo de lotes de cultivo. Se especificará el número máximo de duplicaciones de células o de niveles de pases que se ha de permitir durante la producción, basándose para ello en la información sobre la estabilidad del sistema célula huésped/vector en subcultivos en serie hasta el nivel empleado en la producción o por encima de éste.

Se vigilarán las características de la célula huésped/vector al final de los ciclos de producción, para lo cual puede ser útil tener información detallada sobre el número de copias de plásmidos y el grado de retención del vector de expresión dentro de la célula huésped, así como el mapeo con la enzima de restricción del vector que contiene el inserto génico. Se determinará cuando corresponda la secuencia de nucleótidos del inserto que codifica el producto derivado de ADN_r (véase la sección 5.1) por lo menos una vez después del cultivo completo de cada lote de siembra inicial. Si el vector se halla presente en múltiples copias integradas en el genoma de la célula huésped, puede resultar difícil confirmar directamente la secuencia del ADN_r. En este caso, deberá considerarse la posibilidad de aislar y determinar la secuencia de nucleótidos del ARN_m relacionado con el producto, el análisis de las transcripciones relacionadas con el producto mediante la prueba North, o el análisis de todo el ADN mediante la prueba Southern.

5.3 ***Producción de cultivos continuos***

Tal como se recomienda en la sección 5.2, deberán describirse en detalle todos los procedimientos y materiales utilizados para el cultivo de células y la inducción del producto. También se prestará especial consideración a los procedimientos empleados en el control de la producción. La vigilancia es necesaria durante toda la vida del cultivo, aunque la frecuencia y el tipo de vigilancia requerida dependen de la naturaleza del sistema de producción y del producto.

Se establecerá la integridad molecular del gen que se está expresando y de las características fenotípicas y genotípicas de la célula huésped después de

su cultivo prolongado. También se presentarán datos que demuestren que las variaciones de rendimiento no superan los límites especificados. La aceptación de suspensiones para seguir el proceso de modificación deberá estar claramente ligada al plan de vigilancia en uso, y se requerirá una definición precisa de «lote» del producto que se seguirá modificando. También se establecerán criterios para el rechazo de suspensiones o la terminación del cultivo. Se realizarán las pruebas sistemáticas de determinación de contaminación microbiana que corresponda según la estrategia seguida para las suspensiones.

Se especificará el período máximo de cultivos continuos basándose en la información sobre la estabilidad del sistema y la uniformidad del producto a lo largo y después de este período. En los cultivos continuos de larga duración, la línea celular y el producto deberán volverse a evaluar íntegramente a intervalos determinados por la información sobre la estabilidad del sistema de huésped-vector y las características del producto.

5.4 **Purificación**

Se describirán en detalle los métodos utilizados para la suspensión, extracción y purificación. Se prestará atención especial a la eliminación de virus, ácido nucleico y materiales antigénicos indeseados.

En los procedimientos con cromatografía de afinidad en la que se utilizan sustancias biológicas, como anticuerpos monoclonales, deberán tomarse las medidas necesarias para que estas sustancias u otros posibles contaminantes derivados de su uso, como virus adventicios, no comprometan la inocuidad del producto final.

Deberá investigarse en forma exhaustiva la capacidad del procedimiento de purificación para extraer proteínas indeseadas relacionadas con el producto o con las células huéspedes, ácido nucleico, carbohidratos, virus u otras impurezas, incluidos los componentes derivados de los medios de cultivo y sustancias químicas indeseables introducidas por el proceso de purificación mismo, y de la misma manera deberá investigarse la reproducibilidad del proceso. Probablemente se requieran los datos obtenidos en estudios de validación sobre los procedimientos de purificación para demostrar la eliminación de ADN o virus, tanto en cada paso de la purificación como en su totalidad. En esos estudios piloto se llevarán a cabo pruebas con un grupo cuidadosamente escogido de virus que exhiben una variedad de características fisicoquímicas representativa de los posibles contaminantes, o con ADN radiomarcado, deliberadamente agregado a la preparación cruda. Los resultados indicarán el grado en que estos contaminantes pueden teóricamente extraerse durante la purificación. Cualquiera sea el proceso de inactivación de virus utilizado, habrá que demostrar que es eficaz y que no compromete la calidad del producto.

6. **Caracterización del producto a granel**

Deberá establecerse la identidad, pureza, actividad y estabilidad del producto a granel. El tipo de pruebas necesarias y el grado de pureza esperado dependerán de varios factores como la naturaleza y el uso al que se destina el

producto, el método de producción y purificación y la experiencia con la producción de varios lotes del producto.

6.1 **Caracterización de la sustancia activa purificada**

Será indispensable efectuar una rigurosa caracterización de la sustancia activa por métodos químicos, físicos y biológicos. Será importante utilizar una gran variedad de técnicas analíticas que explotan diferentes propiedades fisicoquímicas de la molécula (tamaño, carga, punto isoeléctrico, composición de aminoácidos e hidrofobicidad). También será necesario realizar pruebas adecuadas para establecer que el producto tiene la conformación y el estado de agregación necesarios. Son técnicas apropiadas para ese fin la electroforesis en gel de poliacrilamida; el enfoque isoeléctrico; la cromatografía de exclusión de tamaño, de fase invertida, de intercambio iónico, de interacción hidrofóbica o de afinidad; el mapeo de péptidos; el análisis de aminoácidos; la dispersión de la luz; y la espectroscopia ultravioleta. Con el dicroísmo circular y otras técnicas espectroscópicas también puede obtenerse valiosa información.

Cuando sea pertinente y posible, se compararán las propiedades del producto con las de la molécula que ocurre en la naturaleza.

Se demostrará que el producto posee la actividad biológica prevista; ésta será de la magnitud esperada, y se determinará la actividad prevista del producto en unidades adecuadas. A esto debe agregarse que la determinación de la actividad específica (unidades de actividad/peso del producto) de material altamente purificado es de especial valor.

Se obtendrá suficiente información de las secuencias para caracterizar el producto. El grado requerido de verificación de las secuencias dependerá del alcance de otras pruebas de caracterización. Para algunos fines, la determinación parcial de la secuencia y el mapeo de péptidos puede bastar; para otros, quizá sea necesaria la determinación completa de la secuencia. Se prestará atención a la posible presencia de metionina de la terminal amino, secuencias señales o líderes y otras posibles modificaciones de las terminales amino y carboxi (como acetilación, amidación o degradación parcial por exopeptidasas). Se identificarán y caracterizarán adecuadamente otras modificaciones posteriores a la traducción, como la glicosilación. Se considerará seriamente la posibilidad de que esas modificaciones tiendan a diferir de las encontradas en el equivalente natural y puedan influir en las propiedades biológicas, farmacológicas e inmunológicas del producto.

6.2 **Pureza**

Deberán suministrarse datos sobre los agentes contaminantes presentes en el producto, inclusive estimaciones de las concentraciones máximas. Se especificará el grado de contaminación considerado aceptable y los criterios para el rechazo de un lote de producción.

Es importante que las técnicas utilizadas para demostrar la pureza se basen en una variedad lo más amplia posible de propiedades fisicoquímicas. Se prestará atención a las pruebas para detectar contaminación por virus y ácido nucleico, así como al material que puede haberse agregado durante los

procesos de producción o de purificación. Se especificarán límites para todas las impurezas detectadas, las que se identificarán y caracterizarán como corresponda.

Las sustancias que se han de administrar de manera reiterada o en grandes dosis deberán someterse a determinaciones de vestigios de constituyentes antigénicos e impurezas relacionadas con el producto, como agregados o productos de degradación que puedan contaminar el producto final, y se especificarán estrictos límites superiores. Los antígenos contaminantes pueden detectarse por medio de pruebas tales como valoraciones de inmunoabsorbencia, radioinmunológicas y de inmunoabsorbencia ligada a enzimas utilizando anticuerpos de alta afinidad producidos contra el producto, lisados de células huésped, fracciones subcelulares apropiadas y constituyentes del medio de cultivo. Puesto que la detección de antígenos estará limitada por la especificidad y sensibilidad de los antiseros utilizados, estas valoraciones inmunológicas complementarán, pero no reemplazarán, otras técnicas tales como la de tinción de geles usada en la electroforesis en gel de dodecilsulfato sódico/poliacrilamida. Los pacientes que reciben grandes o repetidas dosis de un producto durante los ensayos clínicos deberán mantenerse en observación para detectar la producción de anticuerpos contra antígenos contaminantes y contra el producto.

7. Control sistemático de la forma farmacéutica definitiva

Es evidente que no todas las pruebas descritas anteriormente necesitan llevarse a cabo en cada lote de la forma farmacéutica definitiva. Algunas de las pruebas se requieren sólo para establecer la validez o aceptabilidad de un procedimiento, mientras que otras podrían realizarse en una serie limitada de lotes a fin de establecer la uniformidad de la producción. De allí que deba efectuarse un análisis completo de los lotes iniciales de producción para establecer uniformidad en cuanto a identidad, pureza y actividad; después de haberse establecido la estabilidad de la forma farmacéutica final, puede ser apropiado realizar una serie más limitada de pruebas, como se indica a continuación.

7.1 Uniformidad

Se caracterizará tan completamente como sea posible un número aceptable (cinco, por ejemplo) de lotes sucesivos de la forma farmacéutica definitiva para determinar la uniformidad de la composición. Deberá tomarse nota de cualquier diferencia entre un lote y otro. Los datos obtenidos de esos estudios servirán de base para la especificación del producto.

7.2 Identidad

Cada uno de los lotes de la forma farmacéutica definitiva deberá someterse a una selección de pruebas empleadas para caracterizar la sustancia activa purificada a fin de confirmar la identidad del producto. Las pruebas específicas que caractericen adecuadamente cualquier producto particular en un procedimiento de lote por lote depende, sin embargo, de la naturaleza del producto y del método de producción. Según el alcance de las demás pruebas

de identificación, será necesario verificar la secuencia de varios aminoácidos en la terminal amino y carboxi, o recurrir a otros métodos, como el mapeo de péptidos.

7.3 **La pureza**

La pureza de cada lote de la forma farmacéutica definitiva deberá determinarse y estará dentro de ciertos límites. El análisis consistirá en valoraciones sensibles y seguras de ADN originado en células huésped (análisis de hibridación de ADN contaminante inmovilizada, usando sondas apropiadas, por ejemplo) para cada lote del producto preparado a partir de líneas continuas de células de mamíferos (líneas celulares transformadas); se especificarán estrictos límites superiores para el contenido de ADN del producto. La preocupación teórica acerca de la transformación de ADN derivado de sustratos celulares puede minimizarse con la reducción de ácido nucleico contaminante (3). También deberán efectuarse análisis del ADN en cada lote del producto obtenido de otras células eucarióticas, y especificarse límites para el contenido de ADN hasta el momento en que se obtenga más información sobre la inocuidad. Cuando resulte adecuado desde el punto de vista de la calidad e inocuidad del producto, se llevarán a cabo pruebas del ADN de los sistemas de expresión procariótica.

En cuanto a los productos que se han de administrar por un período prolongado o en grandes dosis, también habrá que determinar las proteínas celulares residuales mediante una valoración de la sensibilidad y especificarse estrictos límites superiores.

7.4 **Actividad**

Se establecerá la actividad de cada lote de la forma farmacéutica definitiva, para lo cual se utilizará en lo posible material de referencia nacional o internacional calibrado en unidades de actividad biológica. En ausencia de esas preparaciones, se utilizará una preparación aprobada en el establecimiento como patrón de valoración.

El requisito de biovaloración *in vivo* puede ser menos rígido si se han llevado a cabo suficientes estudios de correlación entre las biovaloraciones fisicoquímicas, o *in vitro*, y las valoraciones biológicas, o *in vivo*, que demuestren que las estimaciones basadas en pruebas *in vitro* son suficientemente precisas y exactas.

8. **Material de referencia**

Los estudios descritos en la sección 6, junto con los de la sección 7, contribuirán a la especificación definitiva del producto.

Se caracterizará completamente un lote apropiado del producto desde el punto de vista de su composición química, pureza y actividad biológica, prefiriéndose para ello uno que haya sido clínicamente evaluado, y se efectuará en lo posible la secuenciación completa de los aminoácidos; el lote se retendrá para que sirva de material de referencia químico y biológico. Llegado el caso estas propiedades se compararán con las de una preparación altamente purificada de la molécula de origen natural.

9. Evaluación preclínica de la inocuidad

El objetivo general de la evaluación preclínica de la inocuidad es determinar si los nuevos productos medicinales tienen o no la capacidad potencial para causar efectos inesperados e indeseables. Pero las pruebas clásicas de inocuidad y toxicidad recomendadas para las sustancias químicas pueden ser de importancia limitada para los productos derivados del ADN. Estos últimos plantean problemas especiales en relación con las pruebas de toxicidad en animales, y la evaluación de la inocuidad tendrá que tener en cuenta numerosos factores. Ciertas proteínas como los interferones, por ejemplo, son altamente específicas por especie, de modo que las proteínas humanas son mucho más farmacológicamente activas en sujetos humanos que en otras especies animales. Además, las secuencias de los aminoácidos de las proteínas humanas a menudo diferirán considerablemente de las de sus equivalentes naturales de otras especies, y lo mismo ocurrirá con los grupos carbohidratos. Así es como las proteínas humanas suelen producir respuestas inmunológicas en huéspedes extraños que en última instancia pueden modificar sus efectos biológicos y producir toxicidad debido a la formación del complejo inmunitario. Esa toxicidad no tendría, naturalmente, mucho que ver con la inocuidad del producto en el huésped humano al que está destinado.

Por estas y otras razones, es probable que se necesite un criterio flexible para la evaluación preclínica de la inocuidad de los productos derivados del ADN. Aunque no cabe duda de que se requerirán algunas pruebas para determinar la inocuidad de la mayor parte de los productos, la variedad de pruebas que necesitan llevarse a cabo se decidirá en cada caso en consulta con el laboratorio nacional de inspección. Se recurrirá, según corresponda, a una amplia variedad de técnicas de investigación farmacológica, bioquímica, inmunológica, toxicológica e histopatológica para evaluar los efectos de un producto en la debida escala de dosis y durante una exposición aguda y crónica. Pero siempre se tendrá en cuenta lo antedicho acerca de la especificidad por especie y la formación de anticuerpos. Cuando se prevea que los estudios han de tener una duración de más de cuatro semanas, se considerará el empleo de especies que reconocidamente presentan escasa respuesta desde el punto de vista de la producción de anticuerpos contra la sustancia utilizada en las pruebas.

Bibliografía

1. Quality control of biologicals produced by recombinant DNA techniques – WHO Consultation. *Bulletin of the World Health Organization*, 1983, 61: 897-911.
2. Normas generales para fábricas y laboratorios de inspección (Normas para Sustancias Biológicas, N° 1). En: *Normas para Sustancias Biológicas. Informe de un Grupo de Expertos de la OMS*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1966: 11-22 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 323).
3. *Aceptabilidad de los sustratos celulares para la producción de sustancias biológicas*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1987 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 747).

Apéndice

Explicación de términos

Banco celular de fabricación: Suspensión homogénea del material de siembra derivado del banco(s) de siembra inicial en un número limitado de pases, dispensado en partes alícuotas en envases individuales para su almacenamiento. Todos los envases se tratan de manera idéntica y una vez retirados del lugar de almacenamiento no se devuelven a los lotes de siembra.

Forma farmacéutica definitiva: El producto formulado acabado; puede estar liofilizado y contener excipientes que hayan demostrado no afectar la estabilidad de manera adversa.

Lote de siembra inicial: Suspensión homogénea de las células iniciales ya transformadas por el vector de expresión que contiene el gen deseado dispensado en partes alícuotas en envases individuales para su almacenamiento. Todos los envases se tratan de manera idéntica durante el almacenamiento, y una vez retirados del lugar de almacenamiento no se devuelven a los lotes de siembra.

Plásmido: Elemento extracromosómico circular del ADN que se replica de manera autónoma. Generalmente lleva varios genes, algunos de los cuales confieren resistencia a diversos antibióticos; esa resistencia suele servir para distinguir los organismos que contienen el plásmido de los que no lo contienen.

Producción de cultivos continuos: Sistema en el cual se ha comenzado pero no restringido el número de pases o duplicaciones de población. El fabricante debe especificar criterios estrictos para terminar la producción.

Producción en pases limitados: Método de cultivo en el que se efectúa un número limitado de pases de duplicación de la población que no deben superarse durante la producción.

Producto a granel: El producto después de la purificación, pero antes de la formulación definitiva. Se obtiene a partir de una suspensión a granel, se mantiene en un solo recipiente y se utiliza para preparar la forma farmacéutica definitiva.

Suspensión a granel: Agregado homogéneo de suspensiones o lisados individuales preparado en una misma operación.

Vector: Fragmento de ADN que puede dirigir su propia replicación dentro de una célula huésped y al que pueden agregarse otras moléculas de ADN para acrecentarlo. Muchos vectores son plásmidos bacterianos, pero en otros casos el vector puede integrarse en el cromosoma de la célula huésped luego de su introducción en la célula, y se mantiene en esta forma durante el crecimiento y multiplicación del organismo huésped.

Validación de los procedimientos analíticos empleados en el examen de los materiales farmacéuticos

1. ¿En qué consiste la validación analítica?

El control analítico de un producto farmacéutico, o de los ingredientes específicos del producto, es necesario para asegurar la inocuidad y eficacia del producto durante todas las fases de su período de actividad, incluyendo el almacenamiento, la distribución y el uso. Idealmente, dicha vigilancia debe efectuarse de conformidad con especificaciones establecidas y comprobadas durante la elaboración del producto. Con esto se asegura que las especificaciones de calidad sean aplicables al material farmacéutico usado para establecer las características biológicas de las sustancias activas, como también a las formas farmacéuticas comercializadas. Cuando se completa la evaluación biomédica del producto, la aceptabilidad de todos los lotes subsiguientes será juzgada exclusivamente sobre la base de esas especificaciones.

El objetivo principal de la validación analítica es el de asegurar que un procedimiento analítico seleccionado dará resultados reproducibles y confiables que sean adecuados para el propósito previsto. De ahí que sea necesario definir debidamente tanto las condiciones en que el procedimiento ha de emplearse como el objetivo previsto para el mismo. Estos principios se aplican a todos los procedimientos descritos en la farmacopea y también a los procedimientos no incluidos en la farmacopea pero que se utilizan en una fábrica.

Si bien estas pautas son aplicables a los procedimientos usados para examinar atributos químicos y físico-químicos, muchas de ellas son igualmente aplicables a los procedimientos microbiológicos y biológicos.

2. Presentación de datos sobre procedimientos analíticos para el registro de productos o para monografías de la farmacopea

Todos los datos referentes a los procedimientos analíticos presentados en apoyo de una especificación propuesta para un ingrediente determinado (sustancia farmacéutica o excipiente) o formas farmacéuticas deben ser suministrados bajo tres titulares principales, a saber:

- 1. Justificación del procedimiento de análisis propuesto, en comparación con otros procedimientos posibles.* Cuando se propone un procedimiento inusual, debe describirse su base científica. Cuando se propone un procedimiento en reemplazo de uno existente, deben suministrarse datos comparativos.
- 2. Descripción del procedimiento, suministrando tantos detalles como se crea necesario para que trabajadores capacitados puedan ponerlo en práctica en forma confiable.* Deben definirse los reactivos requeridos

(ya sea detalladamente o haciendo referencia a textos publicados a los que se tenga fácil acceso) y proveerse los detalles concernientes a la disponibilidad de las sustancias de referencia requeridas. Si el procedimiento se basa en la aplicación de principios bien establecidos de química analítica, no será necesario suministrar fórmulas para el cálculo de los resultados. Sin embargo, si el método es complejo debe incluirse una fórmula completa para el cálculo de los resultados, definiendo todos los términos.

3. *Datos de la comprobación.* Cada característica de un procedimiento analítico aplicable al procedimiento que se haya definido (véase la sección 4) debe ser descrita y deben presentarse datos experimentales que la apoyen. Cuando los datos presentados con fines de registro se basan en métodos bien establecidos de la farmacopea, entonces puede reducirse considerablemente la necesidad de contar con datos de apoyo para la comprobación, pues se presume que los procedimientos de la farmacopea ya han sido debidamente comprobados. No obstante, podría muy bien ser necesario presentar pruebas de que los procedimientos de la farmacopea son aplicables al material sometido a análisis, especialmente cuando se trate de formas farmacéuticas.

3. Características de los procedimientos analíticos

A continuación se definen (para los fines de este anexo) las características que tal vez sea preciso especificar con respecto a los procedimientos analíticos, con indicación de cómo pueden ser determinadas.

No todas las características son aplicables a cada procedimiento analítico o a cada material. Ello depende en gran medida del propósito al cual se desea aplicar el procedimiento. La sección 4 se refiere a la comprobación.

Exactitud. La exactitud del procedimiento empleado consiste en la proximidad de los resultados obtenidos al valor real. La exactitud puede determinarse aplicando el procedimiento a las muestras del material a examinarse, cuando han sido preparadas con exactitud cuantitativa. Siempre que sea posible, esas muestras deben contener todos los componentes del material, incluyendo el analito. Deben prepararse también muestras en las que el analito haya sido incorporado en cantidades de aproximadamente 10% por encima y por debajo de la gama de valores prevista. También es posible determinar la exactitud comparando los resultados con los obtenidos empleando otro procedimiento ya comprobado.

Precisión. La precisión del procedimiento es el grado de concordancia entre los resultados de los análisis individuales. Se mide por la dispersión de los resultados individuales de la media, y usualmente se expresa como una desviación patrón o como el coeficiente de variación (desviación patrón relativa) cuando el procedimiento completo se aplica repetidas veces a muestras separadas e idénticas, obtenidas del mismo lote de material homogéneo.

Repetibilidad (variación dentro del laboratorio). Es la precisión del procedimiento cuando es repetido por el mismo analista bajo el mismo conjunto de

condiciones (los mismos reactivos, equipos, graduaciones, y laboratorio) y dentro de un lapso breve. La repetibilidad de un procedimiento se evalúa efectuando determinaciones completas y separadas, con muestras separadas e idénticas del mismo lote de material homogéneo, y por lo tanto proporciona una medida de la precisión del procedimiento bajo condiciones normales de operación.

Reproducibilidad. Es la precisión del procedimiento cuando se efectúa bajo condiciones diferentes, usualmente en diferentes laboratorios, con muestras supuestamente idénticas obtenidas del mismo lote de material homogéneo. También se puede obtener información valiosa efectuando comparaciones de los resultados obtenidos por distintos analistas, mediante el uso de diferentes equipos, o llevando a cabo el análisis en diferentes momentos.

Robustez. La robustez, o dureza, es la capacidad del procedimiento de producir resultados analíticos de exactitud y precisión aceptables bajo variadas condiciones. Constituye una medida del grado en que los resultados obtenidos de muestras separadas y supuestamente idénticas del mismo lote de material homogéneo son influenciados por los cambios en las condiciones operacionales o ambientales, pero son concordantes con las especificaciones establecidas para el procedimiento.

Linealidad y alcance. La linealidad de un procedimiento analítico es la posibilidad de que éste produzca resultados que sean directamente proporcionales a la concentración de analito en la muestra. El alcance del procedimiento es una expresión de los niveles más bajo y más alto de analito que, según se haya demostrado, pueden ser determinables con precisión, exactitud, y linealidad aceptables. Estas características son determinadas mediante la aplicación del procedimiento a una serie de muestras que tienen concentraciones de analito que cubren el alcance atribuido al procedimiento. Cuando la relación entre la respuesta y la concentración no es lineal, se puede lograr la normalización por medio de una curva de calibración.

Selectividad. La selectividad o especificidad de un procedimiento es la posibilidad de que éste mida el analito en una forma que esté libre de interferencia de parte de otros componentes de la muestra que se está examinando (por ejemplo, impurezas provenientes de la fabricación o de la degradación, o bien ingredientes que no sean el analito, sean farmacológicamente activos o inertes). La selectividad (o la carencia de la misma) puede expresarse en relación con el sesgo de los resultados analíticos obtenidos cuando el procedimiento se aplica al analito en presencia de niveles previstos de otros componentes, comparado con los resultados obtenidos con el mismo analito sin sustancias agregadas. Cuando los demás componentes son todos conocidos y están disponibles, la selectividad puede determinarse mediante la comparación de los resultados analíticos obtenidos con el analito, con o sin la adición de los materiales que pueden interferir. Cuando dichos componentes no han sido identificados o no están disponibles, a menudo puede medirse la selectividad determinando la recuperación de una adición normal de analito puro a un material que contenga un nivel constante de los otros componentes.

Sensibilidad. La sensibilidad es la capacidad del procedimiento de prueba de registrar pequeñas variaciones de la concentración. Es la inclinación de

la curva de calibración. Se debe evitar usar el término en forma más general, es decir, abarcando límite de detección y/o límite de cuantificación.

Límite de detección. El límite de detección es el nivel más bajo de analito que pueda detectarse, pero no necesariamente determinado en forma cuantitativa, empleando un método específico bajo las condiciones experimentales exigidas. Dicho límite generalmente se expresa en términos de la concentración de analito (por ejemplo, en microgramos por litro) en la muestra. Cuando la medición final se basa en la lectura de un instrumento, se deberá tener en cuenta la respuesta de fondo (la proporción entre señal y ruido).

Límite de cuantificación. El límite de cuantificación es la concentración más baja de analito en la muestra, que puede ser determinada con precisión y exactitud aceptables cuando se emplea el procedimiento exigido. Se mide mediante el análisis de muestras que contengan cantidades conocidas de analito en disminución, y la determinación del nivel más bajo al cual pueden alcanzarse grados aceptables de exactitud y precisión. Cuando la evaluación final se basa en la lectura instrumental, tal vez sea necesario evaluar y tener en cuenta la magnitud de la respuesta de fondo (la proporción entre señal y ruido). En muchos casos el límite de cuantificación es aproximadamente el doble que el de detección.

4. **¿Qué características analíticas son aplicables en casos particulares?**

No es necesario que en todos los casos se consideren todas las características mencionadas en la sección 3; las que son aplicables deben ser identificadas sobre la base de caso por caso. No obstante, las siguientes generalizaciones pueden servir de orientación.

En general los métodos empleados para el examen de los materiales farmacéuticos pueden ser clasificados en forma amplia de la siguiente manera:

- Clase A: Pruebas destinadas a establecer identidad, ya sea de sustancias farmacéuticas a granel o de un ingrediente en particular en una forma farmacéutica acabada.
- Clase B: Métodos destinados a detectar y cuantificar impurezas en una sustancia farmacéutica a granel o en una forma farmacéutica acabada.
- Clase C: Métodos empleados para determinar cuantitativamente la concentración de una sustancia farmacéutica a granel o de un ingrediente principal en una forma farmacéutica acabada.
- Clase D: Métodos empleados para evaluar las características de las formas farmacéuticas acabadas, tales como perfiles de disolución y uniformidad de contenido.

En el Cuadro 1 se presentan pautas referentes a las características que son pertinentes en cada caso. A pesar de estas generalizaciones, sin duda habrá ocasiones en las que ciertas características descritas como no necesarias sí lo son y viceversa. Además, la finalidad con la cual se efectúa la presentación puede tener relación con la elección de las características y el grado en que se especifiquen. Por ejemplo, aunque en el Cuadro 1 se hace referencia a las clases B, C, y D como clases en las que debe considerarse la precisión,

puede ser distinta la rigurosidad aplicada. Tal vez no sea necesario ser tan preciso en la estimación de una impureza como en la evaluación cuantitativa de una sustancia farmacéutica a granel. Asimismo, en la determinación de la exactitud de una prueba para determinar la uniformidad del contenido (Clase D), quizá sea aceptable un grado de sesgo que no lo sería en una evaluación cuantitativa de la concentración de un ingrediente en una forma farmacéutica acabada (Clase C). De igual manera, es probable que una prueba destinada a establecer la identidad de una entidad farmacéutica nueva, para la cual no se han establecido datos previos, tenga que ser considerablemente más exhaustiva que otras pruebas destinadas a verificar la identidad de una sustancia farmacéutica bien establecida a ser incluida en la farmacopea.

Asimismo, puede ser diferente el trato dado a una sustancia farmacéutica si se trata de su inclusión en la farmacopea o de su registro. Por ejemplo, la robustez es una característica de importancia crítica cuando se trata de la metodología de la farmacopea, pero puede ser menos importante en relación con las especificaciones para la autorización de un fabricante.

Cuadro 1
Características que deben considerarse para los diferentes tipos de procedimiento analítico

	Clase A	Clase B		Clase C	Clase D
		Pruebas cuantitativas	Pruebas de límite		
Exactitud		X		X	X ^a
Precisión		X		X	X
Robustez	X	X	X	X	X
Linealidad y alcance		X		X	X
Selectividad	X	X	X	X	X
Límite de detección	X		X		
Límite de cuantificación		X			

^a Puede permitirse algún grado de sesgo.

Lista de Sustancias Químicas Internacionales de Referencia disponibles¹

Las Sustancias Químicas Internacionales de Referencia se establecen atendiendo al asesoramiento del Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. Se suministran principalmente para ser utilizadas en pruebas y valoraciones físicas y químicas descritas en las especificaciones para el control de la calidad de los medicamentos publicados en la *Farmacopea Internacional* o en las monografías propuestas.

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

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

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

La estabilidad de las Sustancias Químicas Internacionales de Referencia mantenidas en el Centro Colaborador es objeto de examen periódico y el material deteriorado se reemplaza, si es necesario, por nuevos lotes. Pueden solicitarse al Centro las listas que éste publica en sus informes anuales, incluyendo los números de control de los lotes.

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

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

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

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

¹ En su versión actualizada durante la 32ª reunión del Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas, 10-15 de diciembre de 1990.

<i>Sustancias de referencia</i>	<i>Contenido del envase</i>
aceclidina, salicilato de	100 mg
<i>p</i> -acetamidobenzalazina	100 mg
acetazolamida	100 mg
alopurinol	100 mg
2-amino-5-nitrotiazol	25 mg
3-aminopirazol-4-carboxamida, hemisulfato de	100 mg
amitriptilina, clorhidrato de	100 mg
ampicilina (anhidra)	200 mg
ampicilina sódica	200 mg
ampicilina, trihidrato de	200 mg
anhidrotetraciclina, clorhidrato de	25 mg
atropina, sulfato de	100 mg
azatioprina	100 mg
befenio, hidroxinaftoato de	100 mg
bencilamina, sulfato de	100 mg
bencilpenicilina potásica	200 mg
bencilpenicilina sódica	200 mg
bendazol, clorhidrato de	100 mg
benzobarbital	100 mg
betametasona	100 mg
betametasona, valerato de	100 mg
betanidina, sulfato de	100 mg
bupivacaína, clorhidrato de	100 mg
cafeína	100 mg
carbamazepina	100 mg
carbenicilina monosódica	200 mg
cloranfenicol	200 mg
cloranfenicol, palmitato de	1 g
cloranfenicol, palmitato de (polimorfo A)	200 mg
5-cloro-2-metilaminobenzofenona	100 mg
2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)benzoico, ácido	50 mg
clorfenamina, maleato hidrogenado de	100 mg
clorpromazina, clorhidrato de	100 mg
clortalidona	100 mg
clortetraciclina, clorhidrato de	200 mg
cimetidina	100 mg
clomifeno, citrato de	100 mg
clomifeno, citrato de, Z-isómero [zuclofifeno]	50 mg
cloxacilina sódica	200 mg
colecalfiferol (vitamina D ₃)	500 mg
cortisona, acetato de	100 mg
dapsona	100 mg
desoxicortona, acetato de	100 mg
dexametasona	100 mg

<i>Sustancias de referencia</i>	<i>Contenido del envase</i>
dexametasona, acetato de	100 mg
diazepam	100 mg
diazóxido	100 mg
dicloxacilina sódica	200 mg
dicolinio, yoduro de	100 mg
dicumarol	100 mg
dietilcarbamazina, citrato dihidrogenado de	100 mg
digitoxina	100 mg
digoxina	100 mg
<i>N,N'</i> -di-(2,3-xilil)antranilamida	50 mg
emetina, clorhidrato de	100 mg
4-epianhidrotetraciclina, clorhidrato de	25 mg
4-epitetraciclina, sal amónica de	25 mg
ergocalciferol (vitamina D ₂)	500 mg
ergometrina, maleato hidrogenado de	50 mg
ergotamina, tartrato de	50 mg
estradiol, benzoato de	100 mg
estrona	100 mg
etacrínico, ácido	100 mg
etambutol, clorhidrato de	100 mg
etinilestradiol	100 mg
etisterona	100 mg
etocarlida	100 mg
etosuximida	100 mg
feneticilina potásica	200 mg
fenitoína	100 mg
fenoximetilpenicilina	200 mg
fenoximetilpenicilina cálcica	200 mg
fenoximetilpenicilina potásica	200 mg
flucitosina	100 mg
flufenazina, clorhidrato de	100 mg
flufenazina, diclorhidrato de decanoato de	100 mg
flufenazina, diclorhidrato de enantato de	100 mg
fluoruracilo	100 mg
fólico, ácido	100 mg
3-formilrifamicina	200 mg
furosemida	100 mg
griseofulvina	200 mg
haloperidol	100 mg
hidroclorotiazida	100 mg
hidrocortisona	100 mg
hidrocortisona, acetato de	100 mg
(-)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2- metilalanina	25 mg

<i>Sustancias de referencia</i>	<i>Contenido del envase</i>
ibuprofeno	100 mg
imipramina, clorhidrato de	100 mg
indometacina	100 mg
<i>o</i> -iodohipúrico, ácido	100 mg
isoniazida	100 mg
lanatósido C	100 mg
levodopa	100 mg
levotiroxina sódica	100 mg
lidocaína	100 mg
lidocaína, clorhidrato de	100 mg
mefanámico, ácido	100 mg
metacualona	100 mg
metazida	100 mg
metilina sódica	200 mg
metildopa	100 mg
metiltestosterona	100 mg
metronidazol	100 mg
naftilina sódica	200 mg
neostigmina, metilsulfato de	100 mg
nicotinamida	100 mg
nicotínico, ácido	100 mg
niridazol	200 mg
niridazol-cloreticarboxamida	25 mg
noretisterona	100 mg
noretisterona, acetato de	100 mg
ouabaína	100 mg
oxacilina sódica	200 mg
oxitetraciclina, dihidrato de	200 mg
oxitetraciclina, clorhidrato de	200 mg
papaverina, clorhidrato de	100 mg
piridostigmina, bromuro de	100 mg
prednisolona	100 mg
prednisolona, acetato de	100 mg
prednisona	100 mg
prednisona, acetato de	100 mg
procaína, clorhidrato de	100 mg
procarbazina, clorhidrato de	100 mg
progesterona	100 mg
propicilina potásica	200 mg
propiltiouracilo	100 mg
propranolol, clorhidrato de	100 mg

Si alguno de estos países no puede participar en el estudio, se llamará a otros. Cabe mencionar que en las etapas iniciales del estudio tal vez no sea posible incluir a todos los países de la lista, debido a razones presupuestarias.

Dado que algunos países no incluidos en el estudio presentan condiciones climáticas y de almacenamiento similares a las de los países participantes, es razonable pensar que los resultados finales podrían aplicarse a los primeros.

Las oficinas del UNICEF en los países se dirigirán a los respectivos servicios nacionales para poner en práctica este estudio, y en cada país se seleccionará una oficina que funcione como enlace con la oficina central del UNICEF.

Selección de los laboratorios de pruebas

Los resultados de las pruebas serán comprobados en dos laboratorios diferentes. Con este propósito, los laboratorios de los países en desarrollo trabajarán en pares con los de los países industrializados. Hasta la fecha, se han ofrecido para participar las Universidades de Bradford (Inglaterra), de Oslo (Noruega), y de Pavía (Italia). Serán invitados a colaborar los laboratorios de los países en desarrollo auspiciados por la OMS, incluyendo los de Bangkok, Harare, y Panamá.

Preparación del informe final

El informe final debe incluir, además de la presentación y examen de los resultados, una introducción que trate brevemente acerca de la literatura existente sobre el tema y una descripción de las medidas preventivas o curativas que podrían adoptarse, como también del papel de los inspectores y la labor de los laboratorios de control de la calidad dentro de un sistema de vigilancia eficiente.

Procedimientos normalizados de operación

Deben elaborarse procedimientos normalizados de operación con el fin de facilitar el trabajo de los investigadores y de establecer prácticas regulares de muestreo.

Una vez que las autoridades nacionales hayan acordado participar en el estudio sobre medicamentos, se designará en cada país una oficina central apropiada que actuará de enlace con el UNICEF y efectuará el muestreo, en forma conjunta con personal experto del gobierno. Los nombres de las oficinas de enlace deben ser comunicados a Essential Drugs Unit, UNICEF, New York. Attention: Essential Drugs Adviser.

Qué productos se incluyen en el muestreo

La lista de los productos farmacéuticos a ser recolectados figura en la página 133. Con excepción del co-trimoxazole (sulfametoxazole + trimetoprima),

han sido excluidos de este estudio los fármacos con más de un principio activo. Pueden incluirse en el muestreo productos farmacéuticos de cualquier grado de actividad disponible.

Se considerarán tres fuentes diferentes para cada formulación farmacéutica:

- sustancias farmacéuticas suministradas por el UNICEF (importadas del almacén de Copenhague);
- otras sustancias farmacéuticas importadas;
- sustancias farmacéuticas fabricadas localmente.

Dónde se recolectan las muestras

Las sustancias farmacéuticas serán recolectadas de un lugar en cada uno de los tres niveles siguientes:

- *nivel central*: por ejemplo, almacenes centrales de medicamentos (si están en funcionamiento) o instalaciones de almacenamiento de fármacos, administrados por el UNICEF o la OMS;
- *nivel hospitalario*: por ejemplo, hospitales regionales, provinciales o distritales, siempre que las instalaciones seleccionadas sean representativas de su categoría y estén situadas a 50 km por lo menos de alguna instalación de nivel central;
- *nivel de centro de salud o dispensario*: la instalación escogida debe estar a 50 km por lo menos de alguna instalación de nivel central, siempre que en principio estén disponibles todos los fármacos.

Debe seleccionarse solamente un lugar de cada uno de los niveles.

Cómo se efectúa el muestreo

Para cada fuente de sustancias farmacéuticas (suministradas por el UNICEF, importadas, y fabricadas localmente) deben someterse a muestreo hasta tres lotes de una forma farmacéutica determinada, preferiblemente de diferentes fabricantes. Este procedimiento debe llevarse a cabo en cada uno de los tres niveles de muestreo (central, hospitalario, y centro de salud o dispensario), hasta alcanzar un máximo de 27 muestras (3 × 9).

El muestreo debe reflejar la fuente más común de los productos. No se deben incluir fármacos caducos ni mal etiquetados.¹ Los productos farmacéuticos deben tener cuando menos un período de actividad restante de seis meses. Es preferible que las muestras sean obtenidas de lotes que han estado almacenados por seis meses cuando menos. Se deben notificar los productos etiquetados erróneamente y suministrarse información esencial acerca de los mismos.

El tamaño de la muestra a ser recolectada varía según la forma farmacéutica, como puede apreciarse en el Cuadro 1. Si la cantidad disponible es insuficiente, no debe recolectarse la muestra.

¹ El producto se considera mal etiquetado cuando falta o es ilegible por lo menos uno de los datos siguientes: nombre del fabricante, número del lote, actividad, fecha de fabricación, y fecha de caducidad.

Cuadro 1

Cantidad mínima de productos farmacéuticos a recolectarse

	Almacenes médicos centrales	Hospitales	Centros de salud/ dispensarios
amoxicilina, tableta	200	100	100
amoxicilina, cápsula	200	100	100
amoxicilina, suspensión	200 ml	100 ml	100 ml
ampicilina, tableta	200	100	100
ampicilina, cápsula	200	100	100
ampicilina, suspensión	200 ml	100 ml	100 ml
ampicilina, polvo para inyección	40 contenedores (frascos)	20 contenedores (frascos)	20 contenedores (frascos)
benzilpenicilina, polvo para inyección	40 contenedores (frascos)	20 contenedores (frascos)	20 contenedores (frascos)
cloranfenicol, tableta	200	100	100
cloranfenicol, cápsula	200	100	100
cloranfenicol, suspensión	200 ml	100 ml	100 ml
cloranfenicol, polvo para inyección	40 contenedores (frascos)	20 contenedores (frascos)	20 contenedores (frascos)
cloroquina, tableta	200	100	100
cloroquina, jarabe	200 ml	100 ml	100 ml
cloroquina, inyección	40 contenedores (ampollas)	20 contenedores (ampollas)	20 contenedores (ampollas)
co-trimoxazole, tableta	400	200	200
co-trimoxazole, cápsula	400	200	200
co-trimoxazole, suspensión	400 ml	200 ml	200 ml
mebendazole, tableta	200	100	100
mebendazole, suspensión	200 ml	100 ml	100 ml
paracetamol, tableta	200	100	100
paracetamol, cápsula	200	100	100
paracetamol, suspensión	200 ml	100 ml	100 ml
quinina, tableta	200	100	100
quinina, inyección	40 contenedores (ampollas)	20 contenedores (ampollas)	20 contenedores (ampollas)

De ser posible, las muestras deben enviarse a los laboratorios en sus envases originales con etiquetas legibles, volantes (si corresponde), y marcas. En caso de no poder cumplir estos requisitos, las muestras deben envasarse en recipientes obtenidos de las oficinas del UNICEF en los respectivos países, juntamente con etiquetas autoadhesivas, y en las etiquetas debe consignarse la siguiente información:

- el nombre genérico (Denominación Común Internacional),
- el nombre de la marca (si lo tiene),
- la potencia de la unidad (especifique sales, ésteres, etc.),

- el nombre del fabricante,
- el número del lote,
- la fecha de fabricación,
- la fecha de caducidad,
- el lugar donde se efectúa el muestreo, y
- la fecha del muestreo.

Cuando no se puede usar el recipiente original, las cápsulas, tabletas, y suspensiones deben ser envasadas en recipientes plásticos. Debe usarse algodón en rama para llenar los espacios sobrantes en los recipientes de cápsulas y tabletas. Para proteger los recipientes de vidrio deben suministrarse materiales de envasado apropiados.

Todos los procedimientos de muestreo deben efectuarse con mucho cuidado. Los investigadores deben tener limpias las manos antes de manipular los productos. Además, deben tener consigo herramientas limpias, tales como cuchillos, tijeras, cepillos (para eliminar el polvo de los envases antes de abrirlas), y embudos (para la extracción de los jarabes y suspensiones de los contenedores de gran volumen).¹

Los investigadores que actúan como enlaces deben completar el formulario de descripción de las muestras. La oficina del UNICEF en los respectivos países debe mantener una copia de los formularios debidamente completados.

Si es preciso comprar las muestras, las oficinas del UNICEF en los países adelantarán los fondos necesarios. A solicitud de las oficinas del UNICEF en los países, el dinero les será reembolsado. Como guía para los reembolsos, debe consultarse la lista de precios del UNICEF.

Cómo y adónde deben enviarse las muestras de los fármacos

Los fármacos serán enviados por el UNICEF a la persona responsable, en tres consignaciones diferentes, de conformidad con el procedimiento siguiente:

- a) Todas las formas farmacéuticas de amoxicilina, ampicilina, y benzilpenicilina serán enviadas a:
 - Department of Pharmaceutical Chemistry,
 - School of Pharmacy,
 - University of Bradford,
 - Bradford, West Yorkshire BD7 1DP, Inglaterra.
- b) Todas las formas farmacéuticas de cloranfenicol, co-trimoxazole, y paracetamol serán enviadas a:
 - Department of Pharmaceutical Chemistry,
 - Faculty of Pharmacy,
 - University of Pavia,
 - Via Taramelli 12,
 - 27100 Pavia, Italia.

¹ Los contenedores de gran volumen (más de 500 ml) deben sacudirse bien antes de decantar el líquido, para asegurar la uniformidad de las dosis.

- c) Todas las formas farmacéuticas de cloroquina, quinina, y mebendazole serán enviadas a:

Department of Pharmaceutics,
Faculty of Science,
P.O.Box 1068,
University of Oslo,
0316 Oslo 3, Noruega.

Una vez las consignaciones hayan sido debidamente etiquetadas con la dirección del laboratorio de prueba (se proporcionarán etiquetas ya impresas), las muestras para Pavía se enviarán por correo ordinario a la oficina del UNICEF en Florencia, y las muestras para Bradford y Oslo a la oficina del UNICEF en Copenhague.

Estas oficinas del UNICEF se encargarán del envío de las consignaciones por la vía más rápida a las correspondientes instituciones.



This report contains the collective views of an international group of experts and does not necessarily represent the decisions or the stated policy of the World Health Organization

WHO Technical Report Series

834

**WHO EXPERT COMMITTEE
ON SPECIFICATIONS FOR
PHARMACEUTICAL PREPARATIONS**

Thirty-third Report



World Health Organization

Geneva 1993

WHO Library Cataloguing in Publication Data

WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations
WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations ;
thirty-third report.

(WHO technical report series ; 834)

1. Drug industry 2. Drugs — standards 3. Quality control
I. Series

ISBN 92 4 120834 1
ISSN 0512-3054

(NLM Classification: QV 771)

The World Health Organization welcomes requests for permission to reproduce or translate its publications, in part or in full. Applications and enquiries should be addressed to the Office of Publications, World Health Organization, Geneva, Switzerland, which will be glad to provide the latest information on any changes made to the text, plans for new editions, and reprints and translations already available.

© World Health Organization 1993

Publications of the World Health Organization enjoy copyright protection in accordance with the provisions of Protocol 2 of the Universal Copyright Convention. All rights reserved.

The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the Secretariat of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries.

The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by the World Health Organization in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters.

Printed in Switzerland
93/9592 - Bentel - 6400

Contents

1. Introduction	1
2. <i>The international pharmacopoeia</i> and related activities	1
2.1 Quality specifications for drug substances and dosage forms	1
2.2 Dissolution test for solid oral dosage forms: paddle method	2
2.3 Therapeutic equivalence of multisource products	2
2.4 International nonproprietary names for pharmaceutical substances	3
3. International Chemical Reference Substances and International Infrared Reference Spectra	3
3.1 Establishment of reference substances	3
3.2 Infrared reference spectra	4
4. Quality control methods for medicinal plant materials	5
5. The WHO Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products Moving in International Commerce	5
6. Good manufacturing practices for pharmaceutical products	5
6.1 Biological products	5
6.2 Herbal medicinal products	6
6.3 Process validation	6
6.4 Further developments	6
7. Development of globally acceptable standards for excipients	6
8. Stability of dosage forms	6
8.1 Survey	6
8.2 Guidelines on stability testing of pharmaceutical products containing established drug substances	7
9. Simple test methodology	8
10. Quality assurance in pharmaceutical supply systems	8
11. Pharmaceutical production in developing countries	9
11.1 Small-scale preparation of ophthalmic (eye) drops	9
11.2 Production of hormonal contraceptives	9
12. Training	9
Acknowledgements	10
References	11
Annex 1 List of available International Chemical Reference Substances	13
Annex 2 List of available International Infrared Reference Spectra	18
Annex 3 Good manufacturing practices for biological products	20

WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations

Geneva, 30 November – 4 December 1992

Members*

- Professor I. Addae-Mensah, Head, Department of Chemistry, University of Ghana,
Legon-Accra, Ghana
- Dr A. Artiges, Deputy Director of Scientific and Technical Affairs, Pharmacy and
Drugs Directorate, Ministry of Health, Paris, France
- Dr P. K. Gupta, Pharmaceutical Consultant, New Delhi, India
- Dr Ng Tju Lik, Director, Department of Scientific Services, Institute of Science and
Forensic Medicine, Singapore (*Vice-Chairman*)
- Professor T. L. Paál, Director-General, National Institute of Pharmacy, Budapest,
Hungary (*Chairman*)
- Miss M. L. Rabouhans, Deputy Secretary, British Pharmacopoeia Commission,
London, England (*Rapporteur*)
- Dr M. Rafiee-Tehrani, Associate Professor and Head, Department of Industrial
Pharmacy, and Director, Industrial Pharmacy Laboratory, School of Pharmacy,
Medical Sciences University, Teheran, Islamic Republic of Iran
- Professor Yang Zhong-Yuan, Director, Research Laboratory, Wuhan Municipal
Institute for Drug Control, Wuhan, China

Representatives of other organizations†

- Commonwealth Pharmaceutical Association (CPA) and International Pharmaceutical
Federation (FIP)*
- Mr M. M. Sesay, Vice President CPA, Government Central Medical Stores,
Freetown, Sierra Leone
- Council of Europe*
- Dr J. Miller, Head, Laboratory, European Pharmacopoeia Commission,
Strasbourg, France
- Dr P. J. Schorn, Head, Technical Secretariat, European Pharmacopoeia Commission,
Strasbourg, France
- International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations (IFPMA)*
- Miss M. Cone, Vice-President for Scientific Affairs, Geneva, Switzerland
- United Nations Industrial Development Organization (UNIDO)*
- Mr A. Akpa, Officer-in-Charge, UNIDO Liaison Office, Geneva, Switzerland
- World Federation of Proprietary Medicine Manufacturers (WFPMM)*
- Dr J. A. Reinstein, Director-General, London, England

* Unable to attend: Dr K. Bailey, Director, Bureau of Drug Research, Health Protection Branch,
Health and Welfare Canada, Ottawa, Ontario, Canada.

† Unable to attend: Commission of the European Communities (CEC), Brussels, Belgium;
Pharmaceutical Inspection Convention (PIC), Geneva, Switzerland; United Nations
Children's Fund (UNICEF), New York, USA.

Secretariat

- Dr J. F. Dunne, Director, Division of Drug Management and Policies, WHO,
Geneva, Switzerland
- Professor G. Folkers, Pharmaceutical Institute, Swiss Federal Institute of Technology,
Zurich, Switzerland (*Temporary Adviser*)
- Mr J. A. Halperin, Executive Director, The United States Pharmacopeial Convention
Inc., Rockville, MD, USA (*Temporary Adviser*)
- Mr D. Jäkel, Head, Quality Control of Excipients, Ciba-Geigy Ltd, Basel, Switzerland
(*Temporary Adviser*)
- Dr A. Mechkovski, Chief, Quality Assurance, Division of Drug Management and
Policies, WHO, Geneva, Switzerland (*Co-Secretary*)
- Dr E. Njau, General Manager, Tanzania Pharmaceutical Industries Ltd, Arusha,
United Republic of Tanzania (*Temporary Adviser*)
- Dr M. Uchiyama, Director-General, National Institute of Hygienic Sciences, Tokyo,
Japan (*Temporary Adviser*)
- Ms A. Wehrli, Chief, Regulatory Support, Division of Drug Management and Policies,
WHO, Geneva, Switzerland (*Co-Secretary*)
- Mrs M. Westermark, Director, WHO Collaborating Centre for Chemical Reference
Substances, Central Laboratory, National Corporation of Swedish Pharmacies,
Stockholm, Sweden (*Temporary Adviser*)



1. **Introduction**

The WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations met in Geneva from 30 November to 4 December 1992. The meeting was opened on behalf of the Director-General by Dr J.F. Dunne, Director, Division of Drug Management and Policies, who drew attention to some of the major aspects of the Expert Committee's work over the previous 10 years. In so doing, he suggested that the overall objective of this work was to provide a solid foundation on which all interested Member States could build a comprehensive approach to quality assurance of pharmaceutical products. Since the previous meeting of the Committee, important changes had occurred in the world, especially in Europe. New independent states had emerged and many had joined the Organization. Dr Dunne asked the Expert Committee to bear the needs of these Member States in mind during its discussions and in recommending future action.

In May 1992, the World Health Assembly adopted resolution WHA 45.28, which requested the Director-General, *inter alia*, "to further the international harmonization of drug regulatory regimes". Dr Dunne suggested that the aim should be to build on the results of current initiatives involving the countries of the European Communities, Japan and the United States of America to the advantage of the broader constituency of WHO's Member States. He informed the Expert Committee that the administrative structure of the Division of Drug Management and Policies had been modified so as to make it better able to meet the challenges of the times. He was confident that it could provide the help needed by countries in establishing and maintaining appropriate drug regulatory systems.

2. **The international pharmacopoeia and related activities**

2.1. **Quality specifications for drug substances and dosage forms**

The Committee was pleased to note that publication of Volume 4 of *The international pharmacopoeia*, containing additional monographs on pharmaceutical substances, excipients and dosage forms together with supporting test methods and general requirements, was expected in 1993.

The Committee considered, and recommended for inclusion in a future publication, monographs on ophthalmic drops and ointments and on suppositories, and test methods for the disintegration of suppositories and for the sterility of non-injectable preparations. It noted the progress made jointly with experts from the European Pharmacopoeia Commission on developing a test for visible particulate matter in injectable preparations.

The Committee confirmed that the requirements of *The international pharmacopoeia* should continue to be based on reliable methods widely available in small control laboratories. Such a policy is consistent with the

unique role of *The international pharmacopoeia*. However, in some circumstances, the provision of more complex methods as alternatives might be considered.

It was suggested that it would be helpful for WHO to obtain information about users of *The international pharmacopoeia* in order to ascertain more precisely by whom and for what purposes it is currently used.

2.2 Dissolution test for solid oral dosage forms: paddle method

It was agreed that, since the paddle method had been recommended for inclusion in *The international pharmacopoeia* (2), it would be helpful to supplement the description of the method (which has been harmonized with that already published in other pharmacopoeias) with additional information, especially on validation. Consultation on a draft text incorporating such information was recommended before finalization for publication in *The international pharmacopoeia*. Inclusion of other methods might be considered in the future if needed for a particular application.

Meanwhile, publication of the paddle method would permit establishment of dissolution requirements for those preparations included in the WHO Model List of Essential Drugs (1) that had been singled out previously (2) as being of particularly high priority since they were widely considered to present bioavailability problems.¹ It was agreed that the test conditions and the criteria for the acceptance of these preparations would be specified in the relevant monographs. The conditions and criteria would initially be based on existing pharmacopoeial specifications.

2.3 Therapeutic equivalence of multisource products

While the inclusion of dissolution requirements in *The international pharmacopoeia* was considered to be an important step forward, it was recognized that an *in vitro* dissolution test was only one stage in the procedure for ensuring that multisource products were therapeutically equivalent. Information on the interchangeability of conventional-release solid dosage forms from a wide range of sources, all containing the same quantity of the same active ingredient, was essential for those responsible for approving the registration of products.

It was recognized that existing national regulatory requirements varied with respect to multisource products and that a need therefore existed for global guidelines. It was suggested that WHO, among other appropriate activities, might:

- undertake a survey of national legislation and practices with regard to registration requirements, and the prescribing and dispensing in retail pharmacies of multisource products;

¹ Ampicillin, chloroquine, digoxin, erythromycin, furosemide, griseofulvin, isoniazid, levodopa, mebendazole, metronidazole, phenoxymethylpenicillin, phenytoin, tetracycline, tolbutamide.

- compile and review at regular intervals a list of drug substances that may be associated with bioavailability problems (including those of narrow therapeutic index, etc.);
- collect and compile available information on the correlation between activity *in vivo* and *in vitro* for essential drugs presenting problems (reported, for example, via drug monitoring services) of bioavailability and bioequivalence;
- develop WHO guidelines for bioequivalence studies, in the context of the WHO guidelines on good clinical practices currently in course of preparation;
- establish a policy and recommendations with regard to the role of dissolution testing in the quality control of drugs and in determining whether they are therapeutically equivalent.

2.4 International nonproprietary names for pharmaceutical substances

The Committee was informed of the current activities of the programme on international nonproprietary names (INNs) for pharmaceutical substances. It agreed that there was a case for increased protection of INNs, as pointed out in the fifth report of the WHO Expert Committee on the Use of Essential Drugs (1). The difficulty of establishing appropriate names for the wide range of compounds produced by biotechnology was recognized. It was agreed that wide consultation with experts from the relevant disciplines would be advisable to establish policy in this field.

The Committee noted that guidelines for the drawing of graphic formulae for pharmaceutical substances were in preparation, an area where global harmonization is needed.

3. International Chemical Reference Substances and International Infrared Reference Spectra

3.1 Establishment of reference substances

Five new¹ International Chemical Reference Substances were adopted by the Committee according to the procedure described in the thirty-second report. It was noted that replacement batches had been introduced for four² previously established Reference Substances.

The total collection now comprises 152 International Chemical Reference Substances and 13 Melting Point Reference Substances (Annex 1). The Committee took note of information concerning the International

¹ Amphotericin B, erythromycin, nystatin, rifampicin, sulfasalazine.

² *p*-Acetamidobenzalazine, ampicillin (anhydrous), ethinylestradiol, retinol (vitamin A) acetate.

Chemical Reference Substances supplied to different WHO regions and countries. It suggested that, when information was sought on the use of *The international pharmacopoeia*, as mentioned in section 2.1, those questioned should also be asked to comment on the use of reference substances.

The Committee reiterated that, as pointed out at the thirty-second meeting (3), there was a need to revise and extend the recommendations included in the "General guidelines for the establishment, maintenance, and distribution of chemical reference substances" originally issued in 1982 (4).

The Committee recommended that, for those substances where an International Chemical Reference Substance existed in parallel with an International Biological Standard (5), it should be decided on a case-by-case basis whether both reference materials were necessary. Such decisions would need to be taken jointly by the present Committee and the WHO Expert Committee on Biological Standardization. As a first step, discussions should take place between the WHO Collaborating Centre for Chemical Reference Substances, Stockholm, Sweden and the relevant International Laboratory for Biological Standards, taking into account the intended use of the relevant standards.

The Committee expressed its appreciation to the WHO Collaborating Centre for Chemical Reference Substances for its work and to the National Corporation of Swedish Pharmacies for its continued financial support for the WHO programme on International Chemical Reference Substances.

3.2 Infrared reference spectra

Further to the spectra established at the Committee's previous meeting (3), it adopted 18 additional International Infrared Reference Spectra. Those listed in Annex 2 are now available from the WHO Collaborating Centre for Chemical Reference Substances, Stockholm, Sweden. Precise instructions for the preparation of spectra are provided with each reference spectrum. A separate document including recommendations for the preparation and use of infrared spectra in pharmaceutical analysis was provisionally adopted by the Committee subject to further consultation with the participating laboratories. Once finalized, the recommendations would accompany the reference spectra. It was noted that the general interchangeability of instruments had been confirmed during the validation exercise.

The Committee emphasized that the comparison of infrared spectra by means of either a reference spectrum or a reference substance required an appropriate level of expertise.

4. **Quality control methods for medicinal plant materials**

The Committee noted the progress made in developing recommendations concerning this important aspect of control. Subject to rationalization of the terminology and to final comments from experts in the field, the Committee suggested that the recommendations should be issued by WHO.

5. **The WHO Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products Moving in International Commerce**

With respect to the revised guidelines for implementing the expanded Certification Scheme published as Annex 3 of the report on the thirty-second meeting of the Committee (3), it was noted that, in May 1992, the World Health Assembly had adopted resolution WHA 45.29 in which it urged Member States *inter alia* to "issue certificates within five years in a form to be agreed in the light of experience gained in preliminary field testing". The Committee requested that WHO and other international organizations should take every opportunity to promote the use of the Certification Scheme.

As foreshadowed in the previous report, work had been carried out on proposals for the certification of active ingredients. A significant difference between active ingredients and pharmaceutical products was that many Member States did not assess and register the former *per se*. In these circumstances, certification could only attest to the inclusion of the active ingredients in one or more finished dosage forms approved for marketing in the country concerned. The Committee agreed that, in finalizing the draft proposals in consultation with Member States, it should be stressed that certification of an active ingredient was an additional safeguard and not a substitute for analysis of the material by those responsible for the manufacture of the dosage forms.

6. **Good manufacturing practices for pharmaceutical products**

6.1 **Biological products**

Further to the publication of the revised general text on good manufacturing practices in Annex 1 of the Committee's previous report (3), it endorsed the guidelines on good manufacturing practices for biological products prepared jointly with the WHO Expert Committee on Biological Standardization (Annex 3). As emphasized in sections 1 and 2 of these additional guidelines, they are to be used only as a supplement to the main text.

6.2 Herbal medicinal products

The Committee was informed that draft supplementary guidelines on good manufacturing practices for herbal medicinal products were in course of preparation; consultations were in progress in parallel with the finalization of the recommendations on quality control of medicinal plant materials mentioned in section 4.

6.3 Process validation

The Committee noted that consultations were in progress on draft supplementary guidelines on process validation. Account would be taken of the need for the terminology to be the same as that used in pharmacopoeias and in guidelines issued by regulatory authorities.

6.4 Further developments

The suggestion that all the WHO texts on good manufacturing practices should be combined in a single indexed document was strongly supported. The Committee was pleased to note that the revised WHO guidelines were considered to be consistent in all major technical respects with those in use within the countries of the International Conference on Harmonisation (ICH), namely in the European Communities, Japan and the USA.

7. Development of globally acceptable standards for excipients

The Committee recommended that WHO should use its worldwide channels of communication to inform interested parties of the action being taken to harmonize the specifications for certain excipients in the European Pharmacopoeia, the Japanese Pharmacopoeia and the United States Pharmacopoeia. Those so informed should send any comments on the proposed harmonized specifications to whichever of the three pharmacopoeial authorities was taking the lead on the monograph in question. Once such harmonized texts were adopted by the three pharmacopoeias, the need for a monograph in *The international pharmacopoeia* or, where such a monograph existed, for its revision, could be considered.

8. Stability of dosage forms

8.1 Survey

The Committee discussed the results of the survey of products of questionable stability, which had been conducted as agreed at its thirty-second meeting (3). While the qualitative nature of the information received did not permit firm conclusions to be drawn concerning the magnitude of the problems related to the stability of the preparations

surveyed, the following important general observations were made, based on an analysis of the data provided:

1. Over half the 200 reports received related to problems encountered with formulations of only five of the 25 drug substances included in the survey (acetylsalicylic acid, ampicillin, chloramphenicol, paracetamol, and tetracycline).
2. Many of the problems had been encountered with products well before their expiry dates, sometimes within a short time of their date of manufacture (in approximately 70% of cases where shelf-life data were available, the problem had occurred when less than half the shelf-life had elapsed and in approximately 45% of cases when less than one-quarter of the shelf-life had elapsed).

The above observations together with other information from the survey pointed to the existence of intrinsically unsatisfactory formulations of certain widely used drug substances. The poor quality would appear in many cases to be due to factors other than stability.

The Committee recommended that:

- the introduction to the initial summary report prepared by the Secretariat should be revised to reflect the much broader quality implications of the problems revealed by the survey;
- this initial report should be provided in the first instance to those who had participated in the survey;
- WHO should encourage those national authorities reporting problems to take appropriate action in relation to the suppliers of substandard products;
- in continuing to monitor the quality of products in their territories, all authorities should be encouraged to pay particular attention to the five widely used preparations mentioned in point 1 above;
- the data provided by participants should be analysed further by appropriate experts;
- future WHO action should be taken in the light of this analysis together with the results of the joint WHO/UNICEF study, endorsed by the Committee in its thirty-second report, on the quality of selected products at the point of use in developing countries;
- if it is decided to conduct a further survey, the questionnaire should be revised and refined in consultation with the relevant experts.

8.2 Guidelines on stability testing of pharmaceutical products containing established drug substances

In response to the Committee's earlier request (2), the draft WHO guidelines on stability testing were reviewed. It was emphasized that these guidelines should be consistent with those in course of preparation within the ICH programme, with respect to all technical definitions and other related issues. The focus of the WHO guidelines, however, would be on providing advice on the stability testing of formulations containing

established drug substances intended for use in the more extreme climatic conditions frequently encountered in many developing countries.

9. **Simple test methodology**

Basic tests for verifying the identity of pharmaceutical substances and their associated dosage forms have now been published (6, 7) or are in the course of development for the majority of the substances in the current WHO Model List of Essential Drugs (1). The Committee recommended that the reagents specified for use in such tests should be chosen with care with respect to both their availability and their toxicity. In response to earlier suggestions (4) that complementary tests should be developed to detect gross degradation, a thin-layer chromatographic (TLC) procedure was in the course of evaluation. The Committee agreed that, providing such a procedure was shown to be sufficiently reliable, it could be recommended for use as a basic test.

10. **Quality assurance in pharmaceutical supply systems**

Much of the advice and guidance concerning the quality of pharmaceutical products provided by WHO publications is addressed primarily to drug regulators. It is recognized, however, that many different organizations and individuals are concerned with one or more aspects of the supply of pharmaceutical products and therefore need to understand the concept of quality assurance and its application to pharmaceutical supply systems. The Committee therefore recommended that WHO should consider preparing guidelines for use by organizations and individuals involved in the supply or receipt of purchased or donated pharmaceutical products.

In this context, the Committee took note of guidelines for donors and recipients of pharmaceutical products and guidelines on drug procurement practice prepared respectively by the Christian Medical Commission of the World Council of Churches and the International Pharmaceutical Federation (8,9). These helpful documents, together with others such as the WHO document listing requirements for an emergency health kit (10), could be taken into account in developing authoritative guidance. Appropriate United Nations agencies and nongovernmental organizations should be consulted with the aim of harmonizing policies, for example on the donation of pharmaceutical products.

Within the same general context the Committee endorsed the Secretariat's proposal to develop guidelines on import procedures for pharmaceutical products. Such guidelines would be prepared in consultation with the Customs Co-operation Council, the International Narcotics Control Board and other relevant bodies. It was recognized that the point of entry of products into a country was a key step in the distribution chain. Guidance in this area would complement initiatives such as the joint WHO/UNICEF study referred to in section 8.1.

11. **Pharmaceutical production in developing countries**

11.1 **Small-scale preparation of ophthalmic (eye) drops**

In noting the document (II) containing advice on this topic produced by WHO's Programme for the Prevention of Blindness, the Committee was pleased to learn that the guidance provided on preparation and quality control was proving helpful to pharmacists in hospitals in remote areas. Local, small-scale preparation of a limited number of widely used types of eye drops was meeting an important need in the communities concerned.

11.2 **Production of hormonal contraceptives**

The Committee reviewed preliminary proposals on the production and quality assurance of hormonal contraceptives. Documents had been drafted both because of increasing pressures on several developing countries to manufacture both oral and injectable hormonal contraceptives and because WHO's Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction was concerned about the quality of certain formulations known to it. The Committee urged that the development of such proposals should take full account of all existing WHO documentation on the quality assurance of pharmaceutical products, and in particular of the revised guidelines on good manufacturing practices (3). The Committee was concerned to avoid any suggestion that the basic principles of quality assurance and good manufacturing practice were not applicable to all pharmaceutical products. It stressed that a proliferation of guidelines dealing with different categories of pharmaceutical products should be avoided. However, to the extent that the manufacture and control of hormonal contraceptives presented particular difficulties, these could be addressed in supplementary guidelines.

Recognizing the substantial manufacturing and analytical problems associated with highly potent, low-dosage combination hormonal contraceptives, the Committee recommended that local manufacture of such products should be discouraged in the absence of well established local programmes of drug regulation and quality assurance. Special care is also required to protect workers and the environment from exposure to hormonal contraceptive agents. The Committee further recommended that national drug authorities should be encouraged to carry out post-marketing surveillance to monitor the continuing safety and effectiveness of hormonal contraceptives.

12. **Training**

The Committee was informed of various training activities that had been organized or planned since its previous meeting in December 1990 (3). These included several regional and subregional courses on administrative

aspects of drug control – and particularly on the drug registration process – organized by the German Foundation for International Development. It was agreed that, while training at international level should be continued, it would be useful if some resources could be provided to meet an important and largely unsatisfied need to support postgraduate courses and continuing education. These would provide an opportunity for topics such as the WHO Certification Scheme and the WHO guidelines on good manufacturing practices to be discussed at the national and local level.

The purpose of training, it was agreed, was not only to increase technical competence, but also to develop awareness of the tasks and responsibilities of regulatory officials, particularly with regard to quality assurance. It was also agreed that a comparable need exists in the manufacturing environment. Indeed, training packages for the authorized person in the manufacturing facility, as defined in the WHO guidelines on good manufacturing practices, are already used in some countries.

A model software package designed to support the drug registration process, developed by WHO with financial support from the German and Italian governments, was considered by the Committee to be of great potential value. This package is available in English, French and Spanish and can easily be translated into other languages. It can also be adapted to meet specific local requirements. Both the software and on-the-spot training are available to national drug regulatory authorities on application to WHO.

The Committee commended the various training activities already being carried out and confirmed the recommendations made in its previous report (3), particularly with regard to the training of laboratory technicians. Looking ahead, it underscored the need for further development of computer software packages to support the various aspects of drug regulation and control.

The need for basic training of regulators remains as high as ever, partly as a consequence of the continuing high turnover of such personnel. The losses of well qualified persons from the regulatory environment might well often be decreased at relatively low cost by the provision of more attractive career structures.

The Committee acknowledged with appreciation the generous and sustained support of training activities by the governments of Germany, Italy and Japan and by the German Foundation for International Development, the International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations and the WHO Collaborating Centre for Chemical Reference Substances.

Acknowledgements

Special acknowledgement was made by the Committee to Dr S. Kopp-Kubel, Regulatory Support, and Miss M. Schmid, Quality Assurance, Division of Drug

Management and Policies, WHO, Geneva, Switzerland, who were both instrumental in the preparation and proceedings of the meeting.

The Committee also acknowledged with thanks the valuable contributions made to its work by the following institutions and persons:

WHO Collaborating Centre for Drug Quality Control, Therapeutic Goods Administration Laboratories, Department of Community Services and Health, Woden, Australian Capital Territory, Australia; WHO Collaborative Centre for Drug Quality Assurance, National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, Temple of Heaven, Beijing, China; WHO Collaborating Centre for Biopharmaceutical Aspects of Drug Quality Control, Biopharmacy Laboratory, Faculty of Pharmacy, University of Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France; WHO Collaborating Centre for Stability Studies of Drugs, Regional and University Hospital Centre, Nantes, France; WHO Collaborating Centre for Drug Information and Quality Assurance, National Institute of Pharmacy, Budapest, Hungary; WHO Collaborating Centre for Quality Assurance of Essential Drugs, Central Drugs Laboratory, Government of India, Calcutta, India; WHO Collaborating Centre for Quality Assurance of Essential Drugs, The National Quality Control Laboratory of Drug and Food, Directorate General of Drug and Food Control, Ministry of Health, Jakarta, Indonesia; WHO Collaborating Centre for Chemical Reference Substances, The National Corporation of Swedish Pharmacies, Central Laboratory, Stockholm, Sweden; WHO Collaborating Centre for Quality Assurance of Essential Drugs, Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health, Bangkok, Thailand; WHO Collaborating Centre for Drug Quality Control, State Research Institute for the Standardization and Control of Drugs, Ministry of Health, Moscow, Russian Federation.

Professor J.-M. Aiache, Biopharmacy Laboratory, Faculty of Pharmacy, University of Clermont-Ferrand, France; Dr S. L. Ali, Association of German Pharmacists' Central Laboratory, Eschborn, Germany; Dr H. Altdorfer, Pharmaceutical Institute, Swiss Federal Institute of Technology, Zurich, Switzerland; Professor E. Doelker, University of Geneva, Switzerland; Dr M. A. Kaukinen, Pharmaceutical Chemical Division, National Medicines Control Laboratory, Helsinki, Finland; Dr E. Keller, Ciba-Geigy, Basel, Switzerland; Dr S. Kliouev, Certification Department, Institute of Technology and Safety of Drugs, Moscow, Russian Federation; Dr T. Layloff, Division of Drug Analysis, Food and Drug Administration, St Louis, MO, USA; Dr J. D. Nicholson, PSGB Medicines Testing Laboratory, Edinburgh, Scotland; Professor L. Ogunlana, Lanpharm Laboratory, Lagos, Nigeria; Dr S. Okada, Division of Drugs, National Institute of Hygienic Sciences, Osaka, Japan; Professor J. Richter, Berlin, Germany; Mr J. L. Turner, Medicines Control Agency, Department of Health, London, England; Dr W. Wieniawski, Polish Pharmacopoeia Commission, Warsaw, Poland.

Unfortunately the Committee was not in a position to name all those who contributed to the development of its report but wished to extend its thanks to them for their support.

References

1. *The use of essential drugs. Model List of Essential Drugs (Seventh List). Fifth report of the WHO Expert Committee.* Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO Technical Report Series, No. 825).
2. *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-first Report.* Geneva, World Health Organization, 1990 (WHO Technical Report Series, No. 790).

3. *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second Report.* Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO Technical Report Series, No. 823).
4. *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Twenty-eighth Report.* Geneva, World Health Organization, 1982 (WHO Technical Report Series, No. 681).
5. *Biological substances: International Standards and Reference Reagents 1990.* Geneva, World Health Organization, 1991.
6. *Basic tests for pharmaceutical substances.* Geneva, World Health Organization, 1986.
7. *Basic tests for pharmaceutical dosage forms.* Geneva, World Health Organization, 1991.
8. *Guidelines for donors and recipients of pharmaceutical donations.* Geneva, Christian Medical Commission, 1990 (unpublished document available on request from the Christian Medical Commission, World Council of Churches, 1211 Geneva 2, Switzerland).
9. FIP guidelines for drug procurement. *International pharmacy journal*, 1992, 6(4):203-204.
10. *The new emergency health kit. List of drugs and medical supplies for 10,000 people for approximately 3 months.* Geneva, World Health Organization, 1990 (unpublished document WHO/DAP/90.1; available on request from the Action Programme on Essential Drugs, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland).
11. *The local small-scale preparation of eye drops.* Geneva, World Health Organization, 1990 (unpublished document WHO/PBL/90.20; available on request from the Programme for the Prevention of Blindness, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland).

List of available International Chemical Reference Substances¹

International Chemical Reference Substances are established on the advice of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. They are supplied primarily for use in physical and chemical tests and assays described in the specifications for quality control of drugs published in *The international pharmacopoeia* or proposed in draft monographs.

Directions for use and the analytical data required for the tests specified in *The international pharmacopoeia* are given in the certificates enclosed with the substances when distributed. More detailed analytical reports on the substances may be obtained on request from the WHO Collaborating Centre for Chemical Reference Substances.

International Chemical Reference Substances may also be used in tests and assays not described in *The international pharmacopoeia*. However, the responsibility for assessing the suitability of the substances then rests with the user or with the pharmacopoeia commission or other authority that has prescribed their use.

It is generally recommended that the substances be stored protected from light and moisture and preferably at a temperature of about +5°C. When special storage conditions are required, this is stated on the label or in the accompanying leaflet.

The stability of the International Chemical Reference Substances kept at the Collaborating Centre is monitored by regular re-examination, and materials that have deteriorated are replaced by new batches when necessary. Lists giving control numbers for the current batches are issued in the annual reports from the Centre and may be obtained on request.

Orders for International Chemical Reference Substances should be sent to:

WHO Collaborating Centre for Chemical Reference Substances
Apoteksbolaget AB
Centrallaboratoriet
S-105 14 Stockholm
Sweden

Telex: 115 53 APOBOL S
Fax: 46 8 740 60 40

International Chemical Reference Substances are supplied only in the standard packages indicated in the following list.

¹ As updated at the thirty-third meeting of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 30 November–4 December 1992.

<i>Reference substance</i>	<i>Package size</i>
aceclidine salicylate	100 mg
<i>p</i> -acetamidobenzalazine	100 mg
acetazolamide	100 mg
allopurinol	100 mg
2-amino-5-nitrothiazole	25 mg
3-aminopyrazole-4-carboxamide hemisulfate	100 mg
amitriptyline hydrochloride	100 mg
amphotericin B	400 mg
ampicillin (anhydrous)	200 mg
ampicillin sodium	200 mg
ampicillin trihydrate	200 mg
anhydrotetracycline hydrochloride	25 mg
atropine sulfate	100 mg
azathioprine	100 mg
bendazol hydrochloride	100 mg
benzobarbital	100 mg
benzylamine sulfate	100 mg
benzylpenicillin potassium	200 mg
benzylpenicillin sodium	200 mg
bephenium hydroxynaphthoate	100 mg
betamethasone	100 mg
betamethasone valerate	100 mg
betanidine sulfate	100 mg
bupivacaine hydrochloride	100 mg
caffeine	100 mg
carbamazepine	100 mg
carbenicillin monosodium	200 mg
chloramphenicol	200 mg
chloramphenicol palmitate	1 g
chloramphenicol palmitate (polymorph A)	200 mg
5-chloro-2-methylaminobenzophenone	100 mg
2-(4-chloro-3-sulfamoylbenzoyl)benzoic acid	50 mg
chlorphenamine hydrogen maleate	100 mg
chlorpromazine hydrochloride	100 mg
chlortalidone	100 mg
chlortetracycline hydrochloride	200 mg
cimetidine	100 mg
clomifene citrate	100 mg
clomifene citrate <i>Z</i> -isomer (zuclomifene)	50 mg
cloxacillin sodium	200 mg
colecalciferol (vitamin D ₃)	500 mg
cortisone acetate	100 mg

<i>Reference substance</i>	<i>Package size</i>
dapsone	100 mg
desoxycortone acetate	100 mg
dexamethasone	100 mg
dexamethasone acetate	100 mg
diazepam	100 mg
diazoxide	100 mg
dicloxacillin sodium	200 mg
dicolinium iodide	100 mg
dicoumarol	100 mg
diethylcarbamazine dihydrogen citrate	100 mg
digitoxin	100 mg
digoxin	100 mg
<i>N,N'</i> -di-(2,3-xylyl)anthranilamide	50 mg
emetine hydrochloride	100 mg
4-epianhydrotetracycline hydrochloride	25 mg
4-epitetracycline ammonium salt	25 mg
ergocalciferol (vitamin D ₂)	500 mg
ergometrine hydrogen maleate	50 mg
ergotamine tartrate	50 mg
erythromycin	250 mg
estradiol benzoate	100 mg
estrone	100 mg
etacrynic acid	100 mg
ethambutol hydrochloride	100 mg
ethinylestradiol	100 mg
ethisterone	100 mg
ethosuximide	100 mg
etocarlide	100 mg
flucytosine	100 mg
fluorouracil	100 mg
fluphenazine decanoate dihydrochloride	100 mg
fluphenazine enantate dihydrochloride	100 mg
fluphenazine hydrochloride	100 mg
folic acid	100 mg
3-formylrifamycin	200 mg
furosemide	100 mg
griseofulvin	200 mg
haloperidol	100 mg
hydrochlorothiazide	100 mg
hydrocortisone	100 mg
hydrocortisone acetate	100 mg
(-)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-methylalanine	25 mg

Annex 2

List of available International Infrared Reference Spectra

International Infrared Reference Spectra are established on the advice of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Full-scale reproductions of spectra produced from authenticated material on a suitable instrument are supplied for use in identification tests described in the specifications for quality control of drugs published in *The international pharmacopoeia* or proposed in draft monographs.

Precise instructions for the preparation of spectra are given on the label of each reference spectrum. All International Infrared Reference Spectra are distributed together with a document giving further details on the use of such spectra, entitled "General recommendations for the preparation and use of infrared spectra in pharmaceutical analysis".

Orders for International Infrared Reference Spectra should be sent to:

WHO Collaborating Centre for Chemical Reference Substances
Apoteksbolaget AB
Centrallaboratoriet
S-105 14 Stockholm
Sweden

Telex: 115 53 APOBOL S

Fax: 46 8 740 60 40

The following International Infrared Reference Spectra are currently available from the Centre:¹

aceclidine salicylate
acetazolamide
allopurinol
amitriptyline hydrochloride
ampicillin trihydrate
benzylpenicillin potassium
biperiden
biperiden hydrochloride
bupivacaine hydrochloride
caffeine (anhydrous)
chlorphenamine hydrogen maleate
clofazimine
cloxacillin sodium
cytarabine

¹ Spectra for several other substances are still being validated and are not yet available for distribution.

dextromethorphan hydrobromide
diazepam
dicolinium iodide
dicoumarol
diethylcarbamazine dihydrogen citrate
diphenoxylate hydrochloride
erythromycin ethylsuccinate
etacrynic acid
ethionamide
ethosuximide
furosemide
gallamine triethiodide
haloperidol
hydrochlorothiazide
ibuprofen
imipramine hydrochloride
indometacin
isoniazid
lidocaine
lidocaine hydrochloride
lindane
metronidazole
miconazole nitrate
niclosamide
nicotinamide
noscapine
oxamniquine
papaverine hydrochloride
phenobarbital
phenoxymethylpenicillin calcium
phenytoin
primaquine phosphate
propylthiouracil
protionamide
pyrimethamine
sulfadimidine
sulfamethoxazole
sulfamethoxyipyridazine
tiabendazole
trihexyphenidyl hydrochloride
trimethoprim
verapamil hydrochloride

Annex 3

Good manufacturing practices for biological products¹

1. Scope of these guidelines	20
2. Principles	21
3. Personnel	21
4. Premises and equipment	23
5. Animal quarters and care	25
6. Production	26
7. Labelling	26
8. Lot processing records (protocols) and distribution records	27
9. Quality assurance and quality control	28
Authors	29
Acknowledgements	29
References	29

1. Scope of these guidelines

These guidelines are intended to complement those provided in "Good manufacturing practices for pharmaceutical products" (1).

The regulatory procedures necessary to control biological products are in large part determined by the sources of products and methods of manufacture. Manufacturing procedures within the scope of these guidelines include:

- growth of strains of microorganisms and eukaryotic cells,
- extraction of substances from biological tissues, including human, animal and plant tissues (allergens),
- recombinant DNA (rDNA) techniques,
- hybridoma techniques,
- propagation of microorganisms in embryos or animals.

Biological products manufactured by these methods include allergens, antigens, vaccines, hormones, cytokines, enzymes, human whole blood and plasma derivatives, immune sera, immunoglobulins (including monoclonal antibodies), products of fermentation (including products derived from rDNA) and diagnostic agents for *in vitro* use.

¹ Previously published in: *WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-second Report*. Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO Technical Report Series, No. 822).

2. Principles

The manufacture of biological products shall be undertaken in accordance with the basic principles of good manufacturing practices (GMP). The points covered by these guidelines should therefore be considered supplementary to the general requirements set out in "Good manufacturing practices for pharmaceutical products" (1), and relate specifically to the production and control of biological products. In drawing up these guidelines, due consideration was given to the draft "Guidelines for national authorities on quality assurance for biological products", the final version of which appears as Annex 2 to the forty-second report of the WHO Expert Committee on Biological Standardization (2).

The way in which biological products are produced, controlled and administered makes some particular precautions necessary. Unlike conventional pharmaceutical products, which are normally produced and controlled using reproducible chemical and physical techniques, biological products are manufactured by methods involving biological processes and materials, such as cultivation of cells or extraction of material from living organisms. These processes display inherent variability, so that the range and nature of by-products are variable. For this reason, in the manufacture of biological products full adherence to GMP is necessary for all production steps, beginning with those from which the active ingredients are produced.

Control of biological products nearly always involves biological techniques that have a greater variability than physicochemical determinations. In-process controls take on a great importance in the manufacture of biological products because certain deficiencies may not be revealed by testing the finished product.

The present guidelines do not lay down detailed requirements for specific classes of biological products, and attention is therefore directed to other guidance issued by WHO, and in particular to the Requirements for Biological Substances, which include requirements for vaccines (2, Annex 7).

3. Personnel

3.1 The manufacturing establishment and its personnel shall be under the authority of a person who has been trained in the techniques used in manufacturing biological substances and who possesses the scientific knowledge upon which the manufacture of these products is based. The personnel shall include specialists with training appropriate to the products made in the establishment.

3.2 Personnel required to work in clean and aseptic areas should be selected with care, to ensure that they may be relied upon to observe the appropriate codes of practice and are not subject to any disease or condition that could compromise the integrity of the product

microbiologically or otherwise. High standards of personal hygiene and cleanliness are essential. Staff should be instructed to report any conditions (e.g. diarrhoea, coughs, colds, infected skin or hair, wounds, fever of unknown origin) that may cause the shedding of abnormal numbers or types of organisms into the working environment. Health checks on personnel for such conditions should be required before employment and periodically thereafter. Any changes in health status that could adversely affect the quality of the product shall preclude the person concerned from working in the production area.

3.3 Only the minimum number of personnel required should be present in clean and aseptic areas when work is in progress. Inspection and control procedures should be conducted from outside these areas as far as possible.

3.4 During the working day, personnel shall not pass from areas where live microorganisms or animals are handled to premises where other products or organisms are handled unless clearly defined decontamination measures, including a change of clothing and shoes, are followed. Persons not concerned with the production process should not enter the production area except for essential purposes, and in that case they shall be supplied with sterile protective clothing.

3.5 The staff engaged in the manufacturing process should be separate from the staff responsible for animal care.

3.6 The names and qualifications of those responsible for approving lot processing records (protocols) should be registered with the national control authority.

3.7 To ensure the manufacture of high-quality products, personnel should be trained in good manufacturing and laboratory practices in appropriate fields such as bacteriology, virology, biometry, chemistry, medicine, immunology and veterinary medicine.

3.8 Training records should be maintained and periodic assessments of the effectiveness of training programmes should be made.

3.9 All personnel engaged in production, maintenance, testing and animal care (and inspectors) should be vaccinated with appropriate vaccines and, where appropriate, be submitted to regular testing for evidence of active tuberculosis. Apart from the obvious problem of exposure of staff to infectious agents, potent toxins or allergens, it is necessary to avoid the risk of contamination of a production batch with these agents.

3.10 Where BCG vaccines are being manufactured, access to production areas shall be restricted to staff who are carefully monitored by regular health checks. In the case of manufacture of products derived from human blood or plasma, vaccination of workers against hepatitis B is recommended.

4. Premises and equipment

4.1 As a general principle, buildings must be located, designed, constructed, adapted and maintained to suit the operations to be carried out within them. Laboratories, operating rooms and all other rooms and buildings (including those for animals) that are used for the manufacture of biological products shall be designed and constructed of materials of the highest standard so that cleanliness, especially freedom from dust, insects and vermin, can be maintained.

4.2 Interior surfaces (walls, floors and ceilings) shall be smooth and free from cracks; they shall not shed matter and shall permit easy cleaning and disinfection. Drains should be avoided wherever possible and, unless essential, should be excluded from aseptic areas. Where installed they should be fitted with effective, easily cleanable traps and with breaks to prevent back-flow. The traps may contain electrically operated heating devices or other means for disinfection. Any floor channels should be open, shallow and easily cleanable and be connected to drains outside the area in a manner that prevents ingress of microbial contaminants.

4.3 Sinks shall be excluded from aseptic areas. Any sink installed in other clean areas shall be of suitable material such as stainless steel, without an overflow, and be supplied with water of potable quality. Adequate precautions shall be taken to avoid contamination of the drainage system with dangerous effluents. Airborne dissemination of pathogenic microorganisms and viruses used for production and the possibility of contamination by other types of viruses or substances during the production process, including those from personnel, shall be avoided.

4.4 Lighting, heating, ventilation and, if necessary, air-conditioning should be designed to maintain a satisfactory temperature and relative humidity, to minimize contamination and to take account of the comfort of personnel working in protective clothing. Buildings shall be in a good state of repair. The condition of the buildings should be reviewed regularly and repairs carried out when and where necessary. Special care should be exercised to ensure that building repair or maintenance operations do not compromise products. Premises should provide sufficient space to suit the operations to be carried out, allowing an efficient flow of work and effective communication and supervision. All buildings and rooms shall be clean and sanitary at all times. If rooms intended for the manufacture of biological substances are used for other purposes, they shall be cleaned thoroughly and, if necessary, sanitized before the manufacture of biological substances is resumed. Areas used for processing animal tissue materials and microorganisms not required for the current manufacturing process and for performing tests involving animals or microorganisms must be separated from premises used for manufacturing sterile biological products and have completely separate ventilation systems and separate staff.

4.5 If certain products are to be produced on a campaign basis, the layout

and design of the premises and equipment shall permit effective decontamination by fumigation, where necessary, as well as cleaning and sanitizing after the production campaign.

4.6 Seed lots and cell banks used for the production of biological products should be stored separately from other material. Access should be restricted to authorized personnel.

4.7 Live organisms shall be handled in equipment that ensures that cultures are maintained in a pure state and are not contaminated during processing.

4.8 Products such as killed vaccines, including those made by rDNA techniques, toxoids and bacterial extracts may after inactivation be dispensed into containers on the same premises as other sterile biological products, providing that adequate decontamination measures are taken after filling, including, if appropriate, sterilization and washing.

4.9 Spore-forming organisms shall be handled in facilities dedicated to this group of products until the inactivation process is accomplished. For *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum* and *Clostridium tetani*, strictly dedicated facilities should be utilized for each individual product. Where campaign manufacture of spore-forming organisms occurs in a facility or suite of facilities, only one product should be processed at any one time.

4.10 Dedicated facilities and equipment shall be used for the manufacture of medicinal products derived from human blood or plasma.

4.11 All containers of biological substances, regardless of the stage of manufacture, shall be identified by securely attached labels. Cross-contamination should be prevented by adoption of some or all of the following measures:

- processing and filling in segregated areas;
- avoiding manufacture of different products at the same time, unless they are effectively segregated;
- containing material transfer by means of airlocks, air extraction, clothing change and careful washing and decontamination of equipment;
- protecting against the risks of contamination caused by recirculation of untreated air, or by accidental re-entry of extracted air;
- using "closed systems" of manufacture;
- taking care to prevent aerosol formation (especially by centrifugation and blending);
- excluding pathological specimens sent in for diagnosis from areas used for manufacturing biological substances;
- using containers that are sterilized or are of documented low "bioburden".

4.12 Positive-pressure areas should be used to process sterile products, but negative pressure is acceptable in specific areas where pathogens are

processed. In general, any organisms considered to be pathogenic should be handled within specifically designed areas under negative pressures, in accordance with containment requirements for the product concerned.

4.13 Air-handling units should be dedicated to the processing area concerned. Air from operations involving pathogens shall not be recirculated and, in the cases of organisms in a group above Risk Group 2 (3), shall be exhausted through sterilizing filters that are regularly checked for performance.

4.14 Specific decontamination systems should be considered for effluent when infectious and potentially infectious materials are used for production.

4.15 Pipework, valves and vent filters shall be properly designed to facilitate cleaning and sterilization. Valves on fermentation vessels shall be completely steam-sterilizable. Air-vent filters shall be hydrophobic and shall be validated for their designated use.

4.16 Small stocks of substances that have to be measured or weighed during the production process (e.g. buffers) may be kept in the production area, provided that they are not returned to the general stocks. Otherwise, dry materials used to formulate buffers, culture media, etc. should be weighed and put into solution in a contained area outside the purification and aseptic areas in order to minimize particulate contamination of the product.

5. **Animal quarters and care¹**

5.1 Animals are used for the manufacture and control of a number of biological products. Animals shall be accommodated in separate buildings with self-contained ventilation systems. The buildings' design and construction materials shall permit maintenance in a clean and sanitary condition free from insects and vermin. Facilities for animal care shall include isolation units for quarantine of incoming animals and provision for vermin-free food storage. Provision shall also be made for animal inoculation rooms, which shall be separate from the postmortem rooms. There shall be facilities for the disinfection of cages, if possible by steam, and an incinerator for disposing of waste and of dead animals.

5.2 The health status of animals from which starting materials are derived and of those used for quality control and safety testing should be monitored and recorded. Staff employed in animal quarters must be provided with special clothing, changing facilities and showers. Where monkeys are used for the production or quality control of biological products, special consideration is required, as laid down in the revised Requirements for Biological Substances No. 7 (Requirements for Polio-myelitis Vaccine (Oral)) (5).

¹ General requirements for animal quarters, care and quarantine are given in reference 4.

6. Production

6.1 Standard operating procedures shall be available and maintained up to date for all manufacturing operations.

6.2 Specifications for starting materials should include details of their source, origin and method of manufacture and of the controls applied, in particular microbiological controls, to ensure their suitability for use. Release of a finished product is conditional on satisfactory results being obtained in the tests on starting materials.

6.3 Media and cultures shall be added to fermenters and other vessels under carefully controlled conditions to avoid contamination. Care shall be taken to ensure that vessels are correctly connected when cultures are added.

6.4 If possible, media should be sterilized *in situ*. In-line sterilizing filters for routine addition of gases, media, acids, alkalis, defoaming agents, etc. to fermenters should be used where possible.

6.5 Careful consideration should be given to the validation of sterilization methods.

6.6 When an inactivation process is performed during manufacture, measures should be taken to avoid the risk of cross-contamination between treated and untreated products.

6.7 A wide variety of equipment is used for chromatography; in general such equipment should be dedicated to the purification of one product and should be sterilized or sanitized between batches. Problems of decontamination and purification may arise through repeated use of the same equipment at the same or different stages of processing. The life span of columns and the sterilization method shall be defined. Particular care should be given to monitoring microbial loads and endotoxins.

7. Labelling

7.1 All products shall be clearly identified by labels. The labels used must remain permanently attached to the containers under all storage conditions and an area of the container should be left uncovered to allow inspection of the contents. If the final container is not suitable for labelling (for example a capillary tube), it should be in a labelled package.

7.2 The information given on the label on the container and the label on the package shall be approved by the national control authority.

7.3 The label on the container shall show:

- the name of the drug product;
- a list of the active ingredients and the amount of each present, with a statement of the net contents, e.g. number of dosage units, weight or volume;

- the batch or final lot number assigned by the manufacturer;
- the expiry date;
- recommended storage conditions or handling precautions that may be necessary;
- directions for use, and warnings and precautions that may be necessary;
- the nature and amount of any substance used in the preparation of the biological product that is likely to give rise to an adverse reaction in some recipients;
- the name and address of the manufacturer or the company and/or the person responsible for placing the drug on the market.

7.4 The label on the package shall, in addition to the information shown on the label on the container, show at least the nature and amount of any preservative or additive in the product.

7.5 The leaflet in the package should provide instructions for the use of the product, and mention any contraindications or potential adverse reactions.

8. Lot processing records (protocols) and distribution records

8.1 Processing records of regular production lots must provide a complete account of the manufacturing history of each lot of a biological preparation, showing that it has been manufactured, tested, dispensed into containers and distributed in accordance with the licensed procedures.

8.2 A separate processing record should be prepared for each lot of biological product, and should include the following information:

- the name and dosage of the product;
- the date of manufacture;
- the lot identification number;
- the complete formulation of the lot, including identification of seed or starting materials;
- the batch number of each component used in the formulation;
- the yield obtained at different stages of manufacture of the lot;
- a duly signed record of each step followed, precautions taken and special observations made throughout the manufacture of the lot;
- a record of all in-process control tests and of the results obtained;
- a specimen of the label;
- identification of packaging materials, containers and closures used;
- a dated signature of the expert responsible for approving the manufacturing operations;
- an analytical report, dated and signed by the responsible expert, showing whether the lot complies with the specifications described in the standard operating procedure registered with the national control authority;
- a record of the decision regarding the release or rejection of the lot by the quality control department and, if the lot is rejected, a record of its disposal or utilization.

8.3 The records shall be of a type approved by the national control authority. They shall be retained for at least two years after the expiry date of a lot or batch of a biological product and be available at all times for inspection by the national control authority.

8.4 Records must make it possible to trace all steps in the manufacture and testing of a lot, and should include records of sterilization of all apparatus and materials used in its manufacture. Distribution records must be kept in a manner that permits rapid recall of any particular lot, if necessary.

9. **Quality assurance and quality control**

9.1 The quality assurance and/or quality control department should have the following principal duties:

- to prepare detailed instructions for each test and analysis;
- to ensure adequate identification and segregation of test samples to avoid mix-up and cross-contamination;
- to ensure that environmental monitoring and equipment validation are conducted as appropriate for evaluating the adequacy of the manufacturing conditions;
- to release or reject raw materials and intermediate products, if necessary;
- to release or reject packaging and labelling materials and the final containers in which drugs are to be placed;
- to release or reject each lot of finished preparation;
- to evaluate the adequacy of the conditions under which raw materials, intermediate products and finished biological preparations are stored;
- to evaluate the quality and stability of finished products and, when necessary, of raw materials and intermediate products;
- to establish expiry dates on the basis of the validity period related to specified storage conditions;
- to establish and, when necessary, revise control procedures and specifications; and
- to be responsible for the examination of returned preparations to determine whether such preparations should be released, reprocessed or destroyed; adequate records of the distribution of such preparations should be maintained.

9.2 A manufacturer's quality control laboratory shall be separated from the production area and ideally should be in a separate building. The control laboratory should be designed and equipped and of such a size as to be a self-contained entity, with adequate provision for the storage of documents and samples, preparation of records and performance of the necessary tests.

9.3 In-process controls play a specially important role in ensuring the consistent quality of biological products. Tests that are crucial for quality control but that cannot be carried out on the finished product shall be performed at an appropriate stage of production.

9.4 Performance of all qualitative and quantitative tests mentioned in the specifications for starting materials may be replaced by a system of certificates issued by the producer of the starting material, provided that:

- there is a history of reliable production,
- the producer is regularly audited, and
- at least one specific identity test is conducted by the manufacturer of the final product.

9.5 Samples of intermediate and final products shall be retained in sufficient amount and under appropriate storage conditions to allow the repetition or confirmation of a batch control. However, reference samples of certain starting materials, e.g. components of culture media, need not necessarily be retained.

9.6 Certain operations require the continuous monitoring of data during a production process, for example monitoring and recording of physical parameters during fermentation.

9.7 Special consideration needs to be given to the quality control requirements arising from production of biological products by continuous culture.

Authors

The first draft of "Good manufacturing practices for biological products" was prepared in January 1991 by Dr V.P. Grachev, Scientist and Dr D.I. Magrath, Chief, Biologicals, WHO, Geneva, Switzerland.

Acknowledgements

Acknowledgements are due to the following experts for their comments and advice on the draft of "Good manufacturing practices for biological products": Professor I. Addae-Mensah, Chemistry Department, University of Ghana, Accra, Ghana; Professor H. Blume, German Pharmacists' Central Laboratory, Eschborn, Germany; Dr A. Fenyves, Paul Ehrlich Institute, Langen, Germany; Dr C. Guthrie, General Manager, Blood Products Division, CSL Ltd., Parkville, Australia; Dr U. Ihrig, German Pharmacists' Central Laboratory, Eschborn, Germany; Mr K. Kawamura, Takeda Chemical Industries Ltd., Nihonbashi, Chuo-ku, Tokyo, Japan; Mr L. G. Kinnander, Chief Pharmaceutical Inspector, Medical Products Agency, Uppsala, Sweden; Mrs S. F. Langlois, Director, Regulatory Affairs, Connaught Laboratories Ltd., A Pasteur Mérieux Company, Willowdale, Ontario, Canada; Mr P. Lemoine, Institute of Hygiene and Epidemiology, Brussels, Belgium; Mr J. Lyng, State Serum Institute, Copenhagen, Denmark; Professor N. V. Medunitsin, Director, Tarasevich State Institute for the Standardization and Control of Medical Biological Preparations, Moscow, USSR; Dr R. Netter, Paris, France; Professor A. A. Olaniyi, Pharmaceutical & Chemistry Department, Faculty of Pharmacy, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria.

References

1. Good manufacturing practices for pharmaceutical products. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second Report*. Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO Technical Report Series, No. 823), Annex 1.

2. *WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-second Report.* Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO Technical Report Series, No. 822).
3. *Laboratory biosafety manual*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 1993.
4. *Quality management for chemical safety testing.* Geneva, World Health Organization, 1992 (Environmental Health Criteria, No. 141).
5. *WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fortieth Report.* Geneva, World Health Organization, 1990 (WHO Technical Report Series, No. 800), Annex 1.