ARTÍCULO ESPECIAL

El uso de estándares de referencia compendiales como salvaguarda de la calidad de los medicamentos y su impacto en la armonización global

The use of compendial reference standards as a safeguard for the quality of medicines and their impact on global harmonization

Naiffer E Romero [1,a]

[1] U.S. Pharmacopeia, Rockville, MD, USA
[a] Licenciado en química, máster en Ciencias (Ciencia e Ingeniería de Materiales)

RESUMEN

Los estándares de referencia compendiales son herramientas esenciales en la industria farmacéutica para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos. Desarrollados y reconocidos internacionalmente por organismos como la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), la Farmacopea Europea (Ph. Eur.) y otros, estos estándares permiten a los fabricantes cumplir con los requisitos normativos y, cuando se usan correctamente, aseguran la precisión y reproducibilidad de las pruebas de control de calidad. Este artículo examina los beneficios de los estándares compendiales y los riesgos de utilizar estándares secundarios, con un enfoque en las guías regulatorias de América Latina, especialmente de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas de Perú. Además, se explora la importancia de aplicar criterios uniformes de calidad a todos los medicamentos y las implicaciones globales de adoptar estándares internacionales armonizados, según las directrices del Consejo Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano.

Palabras clave: Estándares de referencia; estándares farmacopeicos; control de calidad; preparaciones farmacéuticas; industria farmacéutica.

ABSTRACT

Compendial reference standards are essential tools in the pharmaceutical industry to ensure the quality, safety, and efficacy of medicines. Developed and recognized internationally by organizations such as the United States Pharmacopeia (USP), the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), and others, these standards enable manufacturers to meet regulatory requirements and ensure that quality control tests are accurate and reproducible. This article examines the benefits of compendial standards and the risks of using secondary standards, with a special focus on Latin American regulatory guidelines, particularly those of the General Directorate of Medicines, Supplies, and Drugs of Peru. Furthermore, it explores the importance of applying uniform quality criteria to all medicines and the global implications of adopting harmonized international standards, following the guidelines of the International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use.

Keywords: Reference standards; pharmacopeial standards, quality control; pharmaceutical preparations; drug industry.

Citar como:
Romero NE. El uso de estándares de referencia compendiales como salvaguarda de la calidad de los medicamentos y su impacto en la armonización global. Rev Ciencia, Política y Regulación Farmacéutica. 2024;1(1):38-42.

Recibido: 02-09-2024
Aceptado: 05-11-2024
Publicado: 16-12-2024

Correspondencia: Naiffer Romero.
Correo electrónico: NER@usp.org

Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

Copyright © 2024, Revista Ciencia, Política y Regulación Farmacéutica

INTRODUCCIÓN

La garantía de la calidad de los medicamentos es un pilar esencial en la protección de la salud pública. Las autoridades regulatorias y los fabricantes de medicamentos tienen la responsabilidad de asegurar que los medicamentos que circulan en el mercado cumplan con las especificaciones de seguridad, eficacia y calidad. Estos estándares permiten que los métodos de prueba y evaluación sean consistentes y precisos, asegurando que cada lote de un medicamento se produzca bajo las mismas condiciones y criterios de calidad bien definidos [1]. Para lograrlo, el uso de estándares de referencia en los procedimientos analíticos resulta indispensable.

A nivel internacional, farmacopeas como la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), la Farmacopea Europea (Ph. Eur.), la Farmacopea Japonesa (JP), la Farmacopea Internacional, entre otras, han establecido estándares de referencia oficiales que guían a los laboratorios y a la industria en la validación y verificación de métodos analíticos. Estos estándares, conocidos como estándares de referencia compendiales, son ampliamente reconocidos y utilizados por organismos reguladores de todo el mundo. En América Latina, países como Brasil [2], México [3], Argentina [4] y Perú [5] han adoptado guías y regulaciones que reconocen a la USP y otros estándares internacionales como fuentes oficiales para el control de calidad farmacéutico.

Aunque los estándares de referencia oficiales de las farmacopeas deben utilizarse para demostrar de manera concluyente el cumplimiento de las normas compendiales, muchos fabricantes y otras partes interesadas emplean procedimientos alternativos y materiales de referencia secundarios durante las pruebas para mantener la calidad requerida. Esto ocurre por diversas razones, como el costo, la conveniencia, la garantía de suministro o la falta de disponibilidad pública de estos estándares de referencia [6].

Un estándar de referencia primario es una sustancia ampliamente reconocida por tener características adecuadas en un contexto específico y cuyo contenido asignado se admite sin necesidad de comparación con otra sustancia química, como ocurre con el estándar de referencia compendial. En contraste, un estándar de referencia secundario (*in-house* o comercial) es un compuesto cuyas propiedades son atribuidas y/o ajustadas en comparación con una sustancia de referencia primaria [7].

BENEFICIOS DEL USO DE ESTÁNDARES DE REFERENCIA COMPENDIALES

1. **Garantía de calidad y precisión analítica:** Los estándares de referencia compendiales, como los proporcionados por la USP, son el resultado de rigurosos procesos de desarrollo, caracterización y validación, los cuales incluyen estudios colaborativos entre múltiples laboratorios a nivel mundial. Este proceso garantiza que los estándares sean altamente precisos, reproducibles y fiables. A diferencia de los estándares secundarios o comerciales, los estándares compendiales están sujetos a evaluaciones exhaustivas por parte de comités de expertos en áreas clave de la ciencia farmacéutica, lo que asegura su cumplimiento con los más altos requisitos de calidad. Esto es especialmente relevante en medicamentos críticos, como productos biológicos o de alta sensibilidad, donde la variabilidad en los métodos analíticos podría comprometer la seguridad y eficacia del producto [8].

   El uso de estos estándares también simplifica el proceso de desarrollo de productos farmacéuticos al eliminar la necesidad de validar nuevamente los métodos analíticos. En lugar de realizar validaciones largas y costosas, los fabricantes pueden simplemente verificar los métodos basados en estándares compendiales, tal como se indica en el Capítulo General <1226> de la USP. Este ahorro de tiempo y recursos contribuye a que el desarrollo de nuevos medicamentos sea más eficiente y rentable, sin comprometer la calidad [9].

2. **Facilidad en la aprobación regulatoria:** Los estándares compendiales no solo garantizan la calidad de los productos, sino que también facilitan el proceso de aprobación regulatoria. Las agencias reguladoras de medicamentos, incluidas la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), aceptan los estándares de la USP como base válida para la liberación de productos. En Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) también reconoce la USP como una fuente oficial de estándares, lo que permite a los fabricantes locales y extranjeros seguir los mismos criterios de calidad, reduciendo las barreras regulatorias y facilitando el comercio internacional de productos farmacéuticos [5].

   Esta aceptación internacional de los estándares de la USP y otros compendios oficiales es fundamental para asegurar que los productos farmacéuticos se desarrollen y comercialicen bajo normativas armonizadas. Las guías del Consejo Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH), como la Q6A sobre especificaciones de productos farmacéuticos, refuerzan esta armonización al enfatizar la importancia de utilizar estándares de

referencia reconocidos para garantizar la calidad en todo el ciclo de vida de un producto [10].

3. **Contribución a la competitividad global:** La adopción de estándares compendiales internacionales no solo mejora la calidad de los medicamentos, sino que también proporciona una ventaja competitiva a los fabricantes que los utilizan. En un mercado globalizado, las compañías farmacéuticas necesitan cumplir con los requisitos regulatorios de múltiples jurisdicciones. Al utilizar estándares de referencia compendiales, los fabricantes pueden evitar la necesidad de cumplir con normativas divergentes en diferentes países. Esto les permite acceder a múltiples mercados con mayor facilidad, agilizando el tiempo de comercialización y reduciendo los costos asociados con la duplicación de pruebas y validaciones [11].

RIESGOS ASOCIADOS AL USO DE ESTÁNDARES SECUNDARIOS O COMERCIALES FRENTE A COMPENDIALES

A pesar de las ventajas y seguridad que ofrecen de los estándares compendiales, algunos fabricantes optan por utilizar estándares secundarios o comerciales. Sin embargo, estos estándares pueden presentar varios riesgos que comprometer la calidad de los medicamentos si no demuestran:

1) Trazabilidad idónea a estándares primarios reconocidos.
2) Caracterización rigurosa en términos de pureza, identidad y estabilidad.
3) Implementación de protocolos claros para su manejo, almacenamiento y uso.
4) Verificaciones periódicas de la consistencia con los estándares primarios, especialmente ante cambios de lote, y demostrar su idoneidad para el uso previsto, garantizando su conformidad con los límites de especificación [6].

Entre los principales riesgos relacionados al uso de estándares secundarios o comerciales incorrectamente establecidos, tenemos:

1. **Mayor incertidumbre en las mediciones:** Los estándares secundarios o comerciales no siempre pasan por el mismo proceso riguroso de validación que los estándares compendiales. Esto incrementa la incertidumbre en las mediciones, lo que a su vez aumenta el riesgo de obtener resultados analíticos no reproducibles o imprecisos. En el control de calidad farmacéutico, cualquier variabilidad en los resultados puede tener graves consecuencias, como la liberación de productos fuera de especificación o el rechazo innecesario de productos que cumplen los estándares [6]. Además, el uso de estándares secundarios introduce un "eslabón adicional" en la cadena de medición, lo que aumenta aún más la incertidumbre, con impacto negativo en el intervalo de confianza del resultado final. Esto podría derivar en decisiones erróneas sobre el cumplimiento de calidad. La falta de trazabilidad y la variabilidad en los resultados analíticos pueden generar problemas de cumplimiento normativo, retrasos en la aprobación de productos y, en última instancia, pérdidas económicas significativas para los fabricantes [12].

2. **Dependencia de proveedores comerciales:** El uso de estándares secundarios también puede generar una dependencia de proveedores comerciales, que podrían discontinuar productos o cambiar las especificaciones sin previo aviso. Por ejemplo, si un proveedor cambia la ruta de síntesis del fármaco podría modificar completamente el perfil de impurezas esperado y establecido para dicho estándar, tanto a nivel cualitativo como cuantitativo. Esta falta de continuidad pone en riesgo la estabilidad de los procesos de control de calidad y puede obligar a los fabricantes a repetir las validaciones analíticas, lo que genera costos adicionales y retrasos en la producción. Los estándares compendiales están diseñados para ofrecer continuidad y consistencia, lo que asegura que los fabricantes puedan contar con ellos a largo plazo [13].

3. **Riesgo regulatorio y de cumplimiento:** El mayor riesgo asociado al uso de estándares secundarios es que los productos desarrollados con ellos podrían no cumplir con los requisitos regulatorios en ciertos mercados. Reguladores como la DIGEMID en Perú exigen el uso de estándares reconocidos internacionalmente para garantizar la calidad de los productos farmacéuticos. El incumplimiento de estas normativas puede resultar en rechazos regulatorios, retiros de productos del mercado o incluso sanciones legales [5].

GUÍAS INTERNACIONALES Y SU INFLUENCIA EN LA ADOPCIÓN DE ESTÁNDARES COMPENDIALES

Las directrices internacionales, como las emitidas por el ICH y la Organización Mundial de la Salud (OMS), desempeñan un papel clave en la armonización de los estándares de calidad en la industria farmacéutica global. El ICH, a través de sus guías Q6A y Q2(R1), promueve el uso de estándares de referencia confiables y robustamente establecidos para garantizar que los productos farmacéuticos cumplan con los mismos criterios de calidad en todas las etapas de su ciclo de vida [14].

Estas guías no solo son adoptadas por las autoridades reguladoras de los países miembros del ICH, como Estados Unidos, la Unión Europea y Japón, sino que también son reconocidas en muchas otras jurisdicciones, incluidas las de América Latina.

En Perú, la DIGEMID ha adoptado varias de las recomendaciones del ICH, exigiendo que los fabricantes utilicen estándares de referencia reconocidos para garantizar la calidad de los productos farmacéuticos que se comercializan en el país. Esto refleja una tendencia general en América Latina hacia la adopción de normativas armonizadas, que facilitan el acceso a medicamentos seguros y eficaces [8,11].

REFLEXIONES SOBRE LA IMPORTANCIA DE LA UNIFORMIDAD EN LOS ESTÁNDARES DE CALIDAD

La necesidad de garantizar la calidad de los medicamentos mediante la aplicación de estándares uniformes es fundamental para proteger la salud pública. La variabilidad en los métodos analíticos o en los criterios de aceptación puede comprometer la seguridad de los pacientes y generar desconfianza en el sistema de salud. Por lo tanto, es crucial que todos los medicamentos, independientemente de su origen o destino, sean evaluados bajo los mismos estándares rigurosos de calidad [15,16].

El uso de estándares de referencia compendiales asegura que los medicamentos sean sometidos a pruebas consistentes y precisas en todos los mercados. Esto no solo garantiza que los productos cumplan con las especificaciones de calidad, sino que también proporciona una base común para que reguladores y fabricantes colaboren en la mejora continua de los estándares de seguridad y eficacia.

En última instancia, la adopción de estándares internacionales armonizados, como los promovidos por la USP, el ICH y la OMS, es esencial para garantizar que todos los medicamentos sean medidos con los mismos criterios de calidad, protegiendo a los pacientes en todo el mundo. La armonización de los estándares de calidad también facilita la exportación e importación de ingredientes farmacéuticos activos y productos terminados entre países, ya que todos aplicarán los mismos criterios de evaluación.

CONCLUSIONES

El uso de estándares de referencia compendiales es esencial para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos en la industria farmacéutica. Los beneficios de los estándares compendiales, como la reducción de la incertidumbre en las mediciones y la facilidad en la aprobación regulatoria, superan ampliamente cualquier ventaja económica a corto plazo que puedan ofrecer los estándares alternativos. Además, reducen los riesgos asociados al uso de estándares secundarios o comerciales mal calificados o no trazables.

La adopción de guías internacionales, como las del ICH, ha facilitado la armonización de las normativas farmacéuticas en América Latina, permitiendo que reguladores, como DIGEMID en Perú, confíen en los estándares de referencia internacionales para asegurar la calidad de los medicamentos.

En definitiva, la uniformidad en los criterios de calidad es clave para proteger la salud pública y garantizar que todos los pacientes tengan acceso a medicamentos seguros y eficaces.

Contribución de autores. El autor declara que cumplió los criterios de autoría recomendados por el ICMJE.

Roles según CRediT. NER: conceptualización, metodología, investigación, validación, análisis formal, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.

Declaración de conflictos de intereses: El autor declara que no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiación de los sectores público, comercial o sin fines de lucro. El autor es empleado de su respectiva afiliación.

Financiamiento: autofinanciado

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. US Pharmacopeia, USP General Notices 5.80. In: USP-NF 2021. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 2021.
2. Ministério da Saúde da Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 511 de 26/05/2021. Dispõe sobre a admissibilidade de códigos farmacêuticos estrangeiros. Brasilia: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA; 2021. [citado el 21 de agosto de 2024]. Disponible en: https://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/451681
3. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Generalidades. 13 edición. México: Secretaría de Salud, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2021.
4. Boletín Oficial de la República de Argentina. Disposición 4159/2023. Guía de Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos de Uso Humano. Anexo. Buenos Aires: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica – Anmat; 2023 [citado el 21 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/288518/20230616
5. Ministerio de Salud. Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos médicos y Productos

Sanitarios. Decreto Supremo N° 016-2011-SA [Internet]. Lima: MINSA; 2011 [citado el 21 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/243290-016-2011-sa
6. USP Council of Experts; USP Reference Standards Committee; Hauck WW. Primary and secondary reference materials for procedures to test the quality of medicines and foods. Pharm Res. 2012 ;29(4):922-31. doi: 10.1007/s11095-012-0687-7.
7. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. WHO good practices for pharmaceutical quality control laboratories. Annex 1. Geneva: WHO; 2010 Jun.
8. Warthin IK, Berik J, Podolsky D, Raghavendran V, Reddy R, Chang J, Porter N, Garito N. Commentary on the benefits of US pharmacopeial standards: a generic pharmaceutical industry survey. J Pharm Sci. 2020;109(2):944-49. doi: 10.1016/j.xphs.2019.10.008.
9. Food and Drug Administration. CFR-code of federal regulations Title 21. Washington, DC: US Food and Drug Administration; 2018.
10. International Conference on Harmonization. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products Q6A [Internet]. Geneva: ICH; 1999 [citado el 24 de agosto de 2024]. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/Q6A%20Guideline.pdf
11. Murimi-Worstell IB, Ballreich JM, Seamans MJ, Alexander GC. Association between US Pharmacopeia (USP) monograph standards, generic entry and prescription drug costs. PLoS One. 2019 Nov 12;14(11):e0225109. doi: 10.1371/journal.pone.0225109
12. Zeine C, Podolsky D, Weitzel J, Reddy R, Walfish SL. The value of pharmacopeial reference standards. Pharm Technol. 2021;45(2):36-42.
13. Food and Drug Administration. Analytical procedures and methods validation for drugs and biologics. Guidance for Industry. US Department of Health and Human Services; 2015 Jul [citado el 24 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.fda.gov/files/drugs/published/Analytical-Procedures-and-Methods-Validation-for-Drugs-and-Biologics.pdf
14. International Conference on Harmonization. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1) [Internet]. Geneva: ICH; 2005 [citado el 24 de agosto de 2024]. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/Q2%28R1%29%20Guideline.pdf
15. WHO International Meeting of World Pharmacopoeias (IMWP). White Paper for the WHO International Meeting of World Pharmacopoeias. Value of Pharmacopoeial Standards for Access to Quality Medicines [Internet]. Geneva: WHO; 2020 Oct [citado el 23 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/value-of-pharm-stds-updated-final-oct-2020.pdf?sfvrsn=2d4e5052_4
16. International Conference on Harmonization. ICH Q6A: Specifications for Drug Substances and Products. Geneva: ICH; 1999.