



Mikromol[™]

**Control de calidad
farmacéutico:**
El laberinto de los
estándares de referencia

CALIDAD | ISO 17034 | ISO/IEC 17025
ISO 9001 | GMP

lgcstandards.com/mikromol



Resumen Ejecutivo

Un Estándar de Referencia (RS por sus siglas en inglés) Farmacopeico es, en la mayoría de los casos, un estándar primario especializado para un propósito específico. Debe usarse para los fines descritos en su monografía correspondiente, y no es automáticamente adecuado para otros fines. Para cumplir con esto, se debe considerar estándares de referencia de otros orígenes. Esto se aplica tanto a los Ingredientes Farmacéuticos Activos (API por sus siglas en inglés) como a Estándar de Referencia de impurezas.

Los RS secundarios son comparados con los estándares primarios antes del primer uso. La preocupación en la comunidad analítica es que es difícil establecer la trazabilidad de los estándares secundarios cuantitativos a los estándares primarios farmacopeicos. Estos últimos carecen de las cifras de incertidumbre que serían necesarias para realizar una trazabilidad adecuada del estándar secundario al primario.

Los materiales de investigación brindan un valioso apoyo en el desarrollo temprano de métodos; Sin embargo, su uso como estándares de referencia en una etapa posterior en la validación del método y las pruebas de liberación de las formas de dosificación terminadas conlleva riesgos tanto para los pacientes y, desde un punto de vista económico, para los fabricantes.



Los interesados y el contenido

Este documento técnico ha sido preparado para profesionales farmacéuticos que son nuevos en el tema de los estándares de referencia (RS) en el control de calidad farmacéutica (QC) y que trabajan en QC o equipos de pruebas de estabilidad en la industria farmacéutica. También se dirige a los nuevos desarrolladores que trabajan en el desarrollo, validación y transferencia de métodos analíticos para los departamentos de control de calidad y pruebas de estabilidad.

También podría ser útil para el personal experimentado y / o la gerencia de los equipos mencionados anteriormente, que desean actualizar y refrescar sus conocimientos sobre el tema.

Este documento técnico explica los diferentes tipos de RS utilizados en los departamentos farmacéuticos mencionados anteriormente y los usos previstos de dichos estándares. También explora las limitaciones de los RS farmacopeicos y los estándares secundarios basados en ellos. Además, ofrece consejos sobre estándares primarios alternativos que van acompañados de un detallado certificado de análisis. También están cubiertos los RS de impurezas y materiales de investigación.

Los diferentes tipos de estándares de referencia

En el área farmacéutica, existen cuatro tipos principales de estándares de referencia:

- Estándares de referencia primarios
- Estándares de referencia farmacopeicos (para uso en monografías)
- Estándares de referencia secundarios
- Estándares de referencia de impurezas

A diferencia de los estándares farmacopeicos, todos los anteriores vienen con certificados de análisis (CoA por sus siglas en inglés) o, en el caso de los RS secundarios, con una declaración de comparación. La información provista en el CoA debe ser adecuada con respecto al uso específico planeado para el RS correspondiente.

Existe un quinto tipo, los materiales de investigación¹, que a menudo son utilizados en el inicio de la investigación y el desarrollo analítico, pero normalmente no para el desarrollo, validación, transferencia o control de calidad de métodos. Los materiales de investigación vienen con datos de caracterización mínimos, lo que los hace útiles para el trabajo básico de desarrollo e identificación, pero no pueden denominarse estándares de referencia, según lo definido por cualquier organismo regulador o de normalización.

Estándares de referencia primarios

En el contexto farmacéutico, un estándar de referencia primario es un estándar para el cual las propiedades (generalmente identidad, muy a menudo también valores de pureza / ensayo) se han caracterizado por ciertas técnicas analíticas, sin embargo, sin ser comparadas con ningún otro estándar del mismo tipo. La definición de un estándar primario en la directriz Q7 GMP del Consejo Internacional para la Armonización de los Requerimientos Técnicos para Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH) establece² :

Estándar de Referencia, Primario

Una sustancia que ha sido demostrada por un amplio conjunto de pruebas analíticas que es un material auténtico que debe ser de alta pureza. Este estándar puede ser: (1) obtenido de una fuente oficialmente reconocida, o (2) preparado por una síntesis independiente, o (3) obtenido a partir de un material de producción existente de alta pureza, o (4) preparado mediante purificación adicional de material de producción existente.

La descripción del ICH no se refiere a la posición única del RS primario, ya que no es comparado contra ningún otro RS. Pero esto se aclara en la definición de la OMS,³ que menciona que “una sustancia química de referencia primaria designada es aquella que ... [tiene] las cualidades apropiadas dentro de un contexto específico, y cuyo contenido asignado ... es aceptado sin requerir comparación con otra sustancia química”.

Los posibles “conjuntos [s] de pruebas analíticas” (ICH) y las respectivas “calidades apropiadas” (OMS) para caracterizar los estándares primarios se describen más adelante en este mismo documento técnico.

¹ También conocidos como estándares analíticos.

² Guía ICH Q7, del 22 de enero de 2019, bajo https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7_Guideline.pdf

OMS Serie de Reportes Técnicos 943 (2007), accesado en Enero 22, 2019 bajo <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14139e/s14139e.pdf>



¿Cuándo usar un estándar primario?

En el control de calidad farmacéutico, el uso de estándares de referencia para calibrar los procedimientos analíticos es obligatorio cuando las mediciones se realizan con métodos relativos como HPLC, en combinación con un detector UV o MS. Estas mediciones deben ser trazables a un estándar primario. Este requisito se cumple, ya sea usando el estándar primario directamente para propósitos de calibración, o utilizando un estándar secundario (ver más adelante) que es comparado con el primario.

La directriz Q7 de ICH establece:

11.17 Los estándares de referencia primarios deben obtenerse según corresponda para la fabricación de API. Se debe documentar la fuente de cada estándar de referencia primario. Se debe mantener registros del almacenamiento y uso de cada estándar de referencia primario, de acuerdo con las recomendaciones del proveedor⁴. Los estándares de referencia primarios obtenidos de una fuente reconocida oficialmente normalmente son utilizados sin análisis si se almacenan en condiciones consistentes con las recomendaciones del proveedor.

Acetilación de 2,6-dimetilanilina durante la síntesis de lidocaina (Impureza N- (2,6-dimetilfenilo) acetamida, MM0102.08)

Sin embargo, las fuentes oficialmente reconocidas no están especificadas en la Q7. La FDA menciona fuentes en su Guía para la industria sobre procedimientos analíticos y métodos de validación para medicamentos y productos biológicos⁵ pero, curiosamente, no se refiere a estas instituciones como una lista oficial o definitiva:

Los estándares de referencia a menudo pueden obtenerse desde la USP y también pueden estar disponibles a través de la Farmacopea Europea, la Farmacopea Japonesa, la Organización Mundial de la Salud o el Instituto Nacional de Estándares y Tecnología.

En cambio, la FDA declara que *“los materiales de referencia de otras fuentes deben caracterizarse por procedimientos que incluyen pruebas de liberación rutinarias y más allá de la rutina” y que los productores “deben considerar métodos ortogonales para la caracterización del material de referencia”.*

Este enfoque se lee de manera diferente, pero está exactamente en línea con la definición de RS primarios en ICH Q7, discutido anteriormente. Para los RS primarios, tanto la guía de ICH como la guía de la FDA, permiten otras fuentes que no sean las “fuentes oficialmente reconocidas”. Los fabricantes independientes pueden proporcionar tales estándares primarios, idealmente caracterizados por procesos como los descritos en el texto general 5.12. de la Farmacopea Europea (Ph.Eur)⁶.

⁴ El párrafo “uso de acuerdo con las recomendaciones del proveedor” en la directriz Q7 de ICH es de considerable relevancia cuando se trabaja con RS farmacopeicos (vea el próximo capítulo). Las “recomendaciones del proveedor” para esos estándares son usarlos solo en combinación con los métodos farmacopeicos descritos en las monografías. Otros usos no están autorizados automáticamente, y son de responsabilidad exclusiva del usuario.

⁵ Guía de la FDA para procedimientos analíticos de la industria y validación de métodos para medicamentos y productos biológicos, julio de 2015, accedido en Enero 22, 2019 en <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm386366.pdf>

⁶ La novena edición de la Ph.Eur., capítulo 5.12. Este capítulo también establece que los estándares de referencia de la Farmacopea Europea “son en general estándares primarios, excepto aquellos (especialmente antibióticos) que son calibrado en unidades internacionales. Estos últimos son estándares secundarios trazable a la norma internacional”. Como primera aproximación, esto también es válido para estándares de referencia de otras fuentes compendiales.

Uso correcto de los estándares de referencia primarios: ¿Qué tener en cuenta?

En esencia, un RS primario necesita ser apto para su propósito previsto. Se ha demostrado que un RS farmacopeico es apto para su propósito compendial, pero no se ha demostrado que sea apto para ningún otro propósito: esto debe ser probado por el usuario. En consecuencia, los desafíos del uso de estándares compendial para fines no compendiales han sido reportados en las inspecciones regulatorias. Otros estándares primarios con los CoA completamente documentados pueden ser usados para la mayoría de las aplicaciones, teniendo en cuenta que hayan sido caracterizado apropiadamente.

Si se usa un RS primario para crear un estándar secundario, entonces el RS secundario solo puede ser usado para el mismo propósito que el primario.



Estándares de referencia farmacopeico

Los estándares de referencia de las farmacopeas, a menudo también denominados RS compendiales, son, en principio, estándares primarios que tienen un estado especial para su uso en conexión con los métodos de la monografía para los que han sido diseñados.

Esta posición se especifica en el capítulo general <11>⁷ de la USP (Farmacopea de los Estados Unidos):

Quando se aprueba como adecuado para su uso como estándares de comparación ... en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) o el Formulario Nacional (NF), USP RS también asume el estatus oficial y el reconocimiento legal en los Estados Unidos. La evaluación de la idoneidad para su uso en otras aplicaciones recae en el usuario.

También se describe en la Farmacopea Europea (Ph.Eur.) En el texto general 5.12.⁶:

Se ha demostrado que los estándares de referencia de la Farmacopea Europea son adecuados para su propósito previsto; no son necesariamente adecuados para otros fines.

Cualquier valor asignado a un estándar de referencia es válido sólo para el uso previsto y no necesariamente para otros usos.

Entonces, estrictamente hablando, el estado especial de un RS farmacopeico sólo puede asumirse cuando los estándares se usan según lo requerido por las monografías. Para cualquier otro fin que no sea el propósito de esta monografía, los RS compendiales se encuentran en el mismo nivel que los RS de otras fuentes. Esto significa que debe probar la idoneidad de un RS compendial para el propósito no compendial deseado, de la misma manera que lo haría con cualquier otro RS.

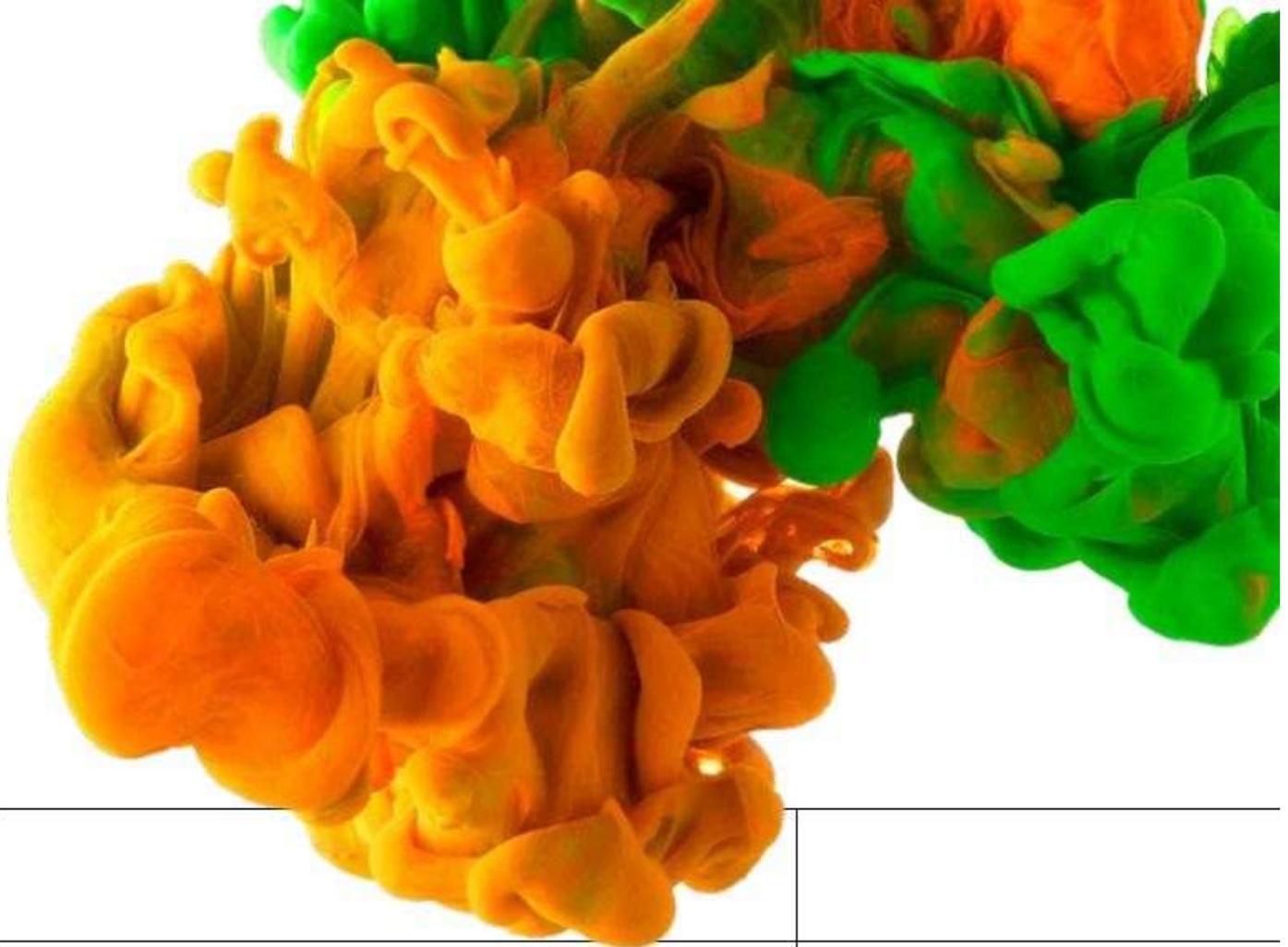
Esto se menciona claramente en el Ph.Eur. capítulo 5.12., y también puede verse como un modelo para otros usos de RS compendiales:

Si un estándar de referencia de la Farmacopea Europea se va a utilizar para cualquier otro propósito que no sea para el que se ha establecido, su idoneidad para el nuevo uso debe demostrarse por completo y, cuando corresponda, describirse en la solicitud de autorización de comercialización.

El uso de RS compendiales para aplicaciones no monográficas también se dificulta por el hecho de que los certificados de análisis, que de otro modo podrían proporcionar un amplio conjunto de datos de resultados de pruebas de caracterización, normalmente no son proporcionados por las instituciones compendiales.

¹ Farmacopea de los Estados Unidos (USP), Capítulo General 11: Estándares de Referencia.





¿Cuándo puedo calcular con un valor de ensayo del 100%? Una de las preguntas más frecuentes para los RS compendiales

En la comunidad analítica, las personas a menudo preguntan qué pureza se puede asumir cuando un estándar de referencia compendial (CRS) no tiene un valor específico. La USP escribe sobre la pureza*: *“A menos que la etiqueta del estándar de referencia establezca una potencia o contenido específico, se debe suponer que el estándar de referencia es 100,0% puro en la aplicación oficial”.*

La palabra crucial en esta instrucción es “oficial”, lo que aquí significa “compendial”. Si el propósito compendial en la(s) monografía(s) adjunta(s) es solo cualitativa (por ejemplo, identificación por IR, identificación de pico o prueba de idoneidad del sistema), entonces el CRS no se puede usar para fines cuantitativos suponiendo un ensayo del 100%.

La Farmacopea Europea tiene una declaración más clara sobre esto**:

Si un CRS no tiene contenido asignado, esto en ningún caso debe interpretarse como si el contenido fuera 100 por ciento. Para fines de análisis, se debe usar el contenido asignado explícitamente y en ningún caso el usuario debe interpretar esto como si el contenido fuera 100 por ciento.

Por otro lado, la Farmacopea Europea publica una posición ligeramente diferente respecto de los RS de impurezas utilizados cuantitativamente: se supone que estos tienen un contenido del 100%, a menos que estén etiquetados con un valor específico. Se especificará un valor una vez que el ensayo esté por debajo del 95.0%.***

* USP 41, capítulo general <11>

** Veá Ph. Eur. FAQ en <https://www.edqm.eu/en/Helpdesk-1683.html?rubrique=318>, accesado en Enero 22, 2019

*** Ph.Eur. 9ª Edición, capítulo 5.12.

Estándares de referencia de impurezas

Todo lo discutido hasta ahora también se puede aplicar a otro grupo especial de materiales de referencia: Los estándares de referencia de impurezas (IRS por sus siglas en inglés). Aunque el término ‘estándar de impurezas primarias’ realmente no existe, cualquier estándar de impurezas que no sea comparado con otro material de la misma estructura química y que sea adecuado para su propósito designado, puede ser considerado como un material primario.

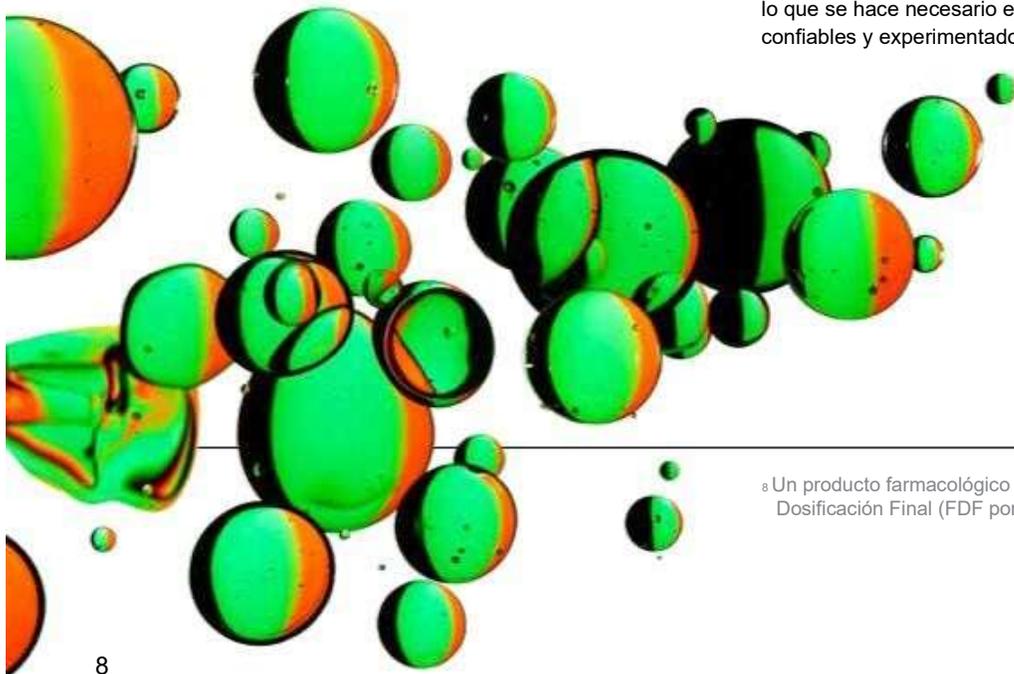
Los IRS están diseñados para detectar, identificar, cuantificar y calificar las impurezas en una sustancia farmacológica de acuerdo con las pautas de la ICH (Q3A a Q3D y Q7). Las Directrices IA 3A a 3D regulan el enfoque de las impurezas en la industria farmacéutica. La ICH no prioriza en ningún momento cualquier rango dado de estándares sobre otro, ya sea oficialmente reconocido o no, para su uso dentro de la industria farmacéutica.

De acuerdo con estas pautas, las impurezas pueden clasificarse principalmente en sustancias farmacológicas o impurezas de productos farmacéuticos, refiriéndose en el primer caso a cualquier componente de la sustancia farmacéutica que no sea la entidad química en sí misma. Mientras tanto, la impureza de un producto farmacéutico es cualquier entidad química presente que no sea la sustancia farmacéutica o un excipiente utilizado para fabricar el producto farmacéutico. En función de la causa que desencadena su aparición, las impurezas se pueden clasificar como materiales de partida, subproductos, productos intermedios, productos de degradación o reactivos / ligandos y catalizadores. Finalmente, por su naturaleza química, las impurezas se pueden clasificar como orgánicas, inorgánicas o solventes.

Los IRS farmacopeicos, como todos los materiales compendiales, están diseñados para los propósitos específicos de la monografía. Para otros fines, se deben preferir los IRS de otras fuentes adecuadas para el propósito previsto, por dos razones principales:

- El uso de un IRS farmacopeico fuera de la monografía puede ser cuestionado por las autoridades reguladoras. Hemos sido informados por algunos clientes que las autoridades han insistido en solicitar un CoA para los IRS farmacopeicos utilizados con fines no compendiales. Las fuentes farmacopeicas no proporcionan un CoA, lo que hace que el material no sea apto para su uso sin una caracterización interna detallada por separado.
- Además, el suministro de IRS farmacopeicos puede ser inseguro. Por ejemplo, ha habido ocasiones en que un cambio en una monografía ha dado como resultado que un estándar puro (neat) de impurezas sea reemplazado por uno de idoneidad del sistema o una mezcla de identificación de peaks, lo que generalmente consiste en una mezcla de API, con trazas de una o más impurezas. Tal reemplazo no es un problema si se trabaja de acuerdo con los métodos de la monografía. Pero si se trabaja con un material farmacopeico para fines no compendiales, podría enfrentarse al desafío de tener que reemplazar el IRS puro si ya no está disponible. Si ha declarado el uso de ese material específico en su dossier, incluso podría necesitar informar dicho cambio a las autoridades. El cese del suministro también es un riesgo con cualquier estándar de referencia del catálogo proporcionado por un tercero, pero el cambio entre proveedores es significativamente más fácil cuando los materiales son “primarios” y están acompañados por un CoA.

Además, la situación regulatoria actual, especialmente para las formas de dosificación terminadas, explicadas en la directriz Q3B de la ICH, a menudo requiere análisis adicionales de impurezas, además de los requisitos de las monografías farmacopeicas. También suele darse el caso de que no hay estándares de impurezas adecuados disponibles de fuentes compendiales, por lo que se hace necesario el apoyo de fabricantes comerciales confiables y experimentados de IRS.



« Un producto farmacológico a menudo también se denomina Forma de Dosificación Final (FDF por sus siglas en inglés).

Fundamentos de los estándares secundarios

Los estándares de referencia secundarios son, como su nombre indica, materiales de segunda línea. Consisten en cada instancia de un material que se compara con el material primario y se usa en lugar de aquél.

No importa si el estándar secundario se compara con un estándar primario farmacopeico, o con un estándar primario obtenido internamente o de una tercera fuente¹⁰. Como consideración de particular interés, un estándar secundario solo puede usarse para los mismos propósitos que el estándar primario. Por lo tanto, si un estándar primario se diseñó únicamente para un propósito cualitativo (es decir, identificación a través de IR, prueba de idoneidad del sistema o identificación de peak), entonces usar el estándar secundario correspondiente para fines cuantitativos no es válido. Por ejemplo, una gran cantidad de estándares de referencia de la Ph.Eur. para API se han establecido solo para comparaciones de IR, y no deben usarse como base para estándares secundarios cuantitativos.

Además, la EDQM (Dirección Europea para la Calidad de los Medicamentos) no recomienda medir estándares secundarios incluso contra sus materiales cuantitativos¹¹. Esto debido a que:

- Si bien los RS farmacopeicos primarios tienen una determinada incertidumbre de medición (MU por sus siglas en inglés), en línea con los requisitos de la monografía farmacopeica pertinente, el valor de esta incertidumbre generalmente no se especifica.
- La comparación de un material candidato para un RS secundario con el RS farmacopeico dará como resultado – por el principio de propagación de incertidumbre – una MU más grande pero no cuantificable para el estándar secundario, en virtud del hecho de que la MU para el material farmacopeico no se ha publicado.
- Esta MU desconocida pero ampliada para el RS secundario podría ya no ser apropiada para el intervalo de aceptación especificado en la monografía pertinente.

Por la misma razón, el uso de un RS farmacopeico con un método no compendial puede ser difícil de justificar sobre la base de que se desconoce la incertidumbre del valor asignado.

Materiales de investigación

Los materiales de investigación a menudo se utilizan al comienzo de la investigación y el desarrollo analíticos, pero no deben emplearse cuando los métodos ya están completamente desarrollados. Durante la validación e implementación en el laboratorio de QC (Control de Calidad por sus siglas en inglés) o pruebas de estabilidad, generalmente se reemplazan con materiales mejor caracterizados, especialmente cuando cualquier propósito cuantitativo está relacionado con sus usos.

Los materiales de investigación vienen solo con datos de caracterización básicos (por ejemplo, identidad y pureza cromatográfica) lo que los hacen útiles para el trabajo básico de desarrollo e identificación. No pueden considerarse estándares de referencia. Los materiales de investigación se pueden distinguir de los estándares de referencia por su CoA relativamente simple.

El uso de materiales de investigación en métodos implementados no se observa muy frecuentemente, y si es así, se limita principalmente a fines de identificación. Como su pureza es a menudo exagerada, el uso para aplicaciones cuantitativas conlleva el riesgo de sobreestimar la cantidad de analito. Para aplicaciones cuantitativas, se prefiere un estándar de referencia completamente caracterizado sobre un material de investigación que se acompaña de niveles inadecuados de datos de medición como apoyo.

⁹ El ICH Q7 también establece en la sección de definiciones: *“Estándar de referencia Secundario: “Una sustancia de calidad y pureza conocidas, como se indica en comparación a un estándar de referencia primario, utilizado como un estándar de referencia rutinario en el análisis de laboratorio”*. La FDA GFI hizo referencia bajo la nota al pie 4, la que se dirige a los usuarios del Q7 también.

¹⁰ Algunas fuentes (por ejemplo, Ph.Eur., Capítulo 5.12., Véase la nota a pie de página 6) establecen que los RS secundarios deben compararse contra el RS primario compendial, siempre que esto sea posible. Esto puede confirmarse, por supuesto, solo cuando el RS primario compendial se ha utilizado dentro de los propósitos del compendio, o se ha demostrado que es adecuado por otros métodos.

¹¹ Presentación de A. Lodi, en el entrenamiento de EDQM “Estándares de Referencia de la Farmacopea Europea”, 19 de abril de 2016, Estrasburgo.

Conclusiones

Los estándares de referencia primarios (RS) pueden provenir de farmacopeas o de otras fuentes. Deben ser adecuados para su propósito previsto.

Un RS farmacopeico es – en la mayoría de los casos – un estándar primario especializado para un propósito compendial específico. No es automáticamente adecuado para otros fines.

Los RS secundarios se comparan con los estándares primarios antes del primer uso.

Los materiales de investigación brindan un valioso apoyo en el desarrollo temprano de los métodos. Sin embargo, su uso como estándares de referencia en una etapa posterior a la validación del método y las pruebas de liberación de las formas de dosificación terminadas conlleva riesgos tanto para los pacientes como para los fabricantes, desde un punto de vista económico.

Acerca del autor



Martina Christiane Kotthaus recibió su doctorado en química orgánica de la Universidad Westphalian Wilhelms en Münster, Alemania, y realizó su investigación postdoctoral en los laboratorios del Prof. M. Schlosser en la Universidad de Lausana, Suiza. Tiene más de 20 años de experiencia en la industria farmacéutica, comenzando su carrera como químico investigador en el descubrimiento de nuevos fármacos en Hoechst Roussel Vet / Intervet, luego pasando a la fabricación de APIs para clientes, antes de varios puestos en I+D en DSM y Patheon (Thermo Fisher Scientific). Desde enero de 2019 Martina ha trabajado como directora de planta de LGC GmbH en Luckenwalde, Alemania, y ha publicado muchos artículos en revistas internacionales, también es inventora de diversas patentes.





Acerca de Mikromol

lgcstandards.com/mikromol

En Mikromol combinamos una incomparable profundidad de conocimiento farmacéutico, con 25 años de experiencia en la fabricación y la precisión científica para garantizar que nuestra cartera de más de 5,000 Estándares de Referencia de Impureza, Ingredientes Farmacéuticos Activos (APIs) y Excipientes sea de la más alta calidad. Vamos más allá del estándar, sustentándolo en la más alta acreditación de la pureza en los estándares de referencia y un Certificado de Análisis integral, para ayudarlo a lograr una mayor certeza analítica.

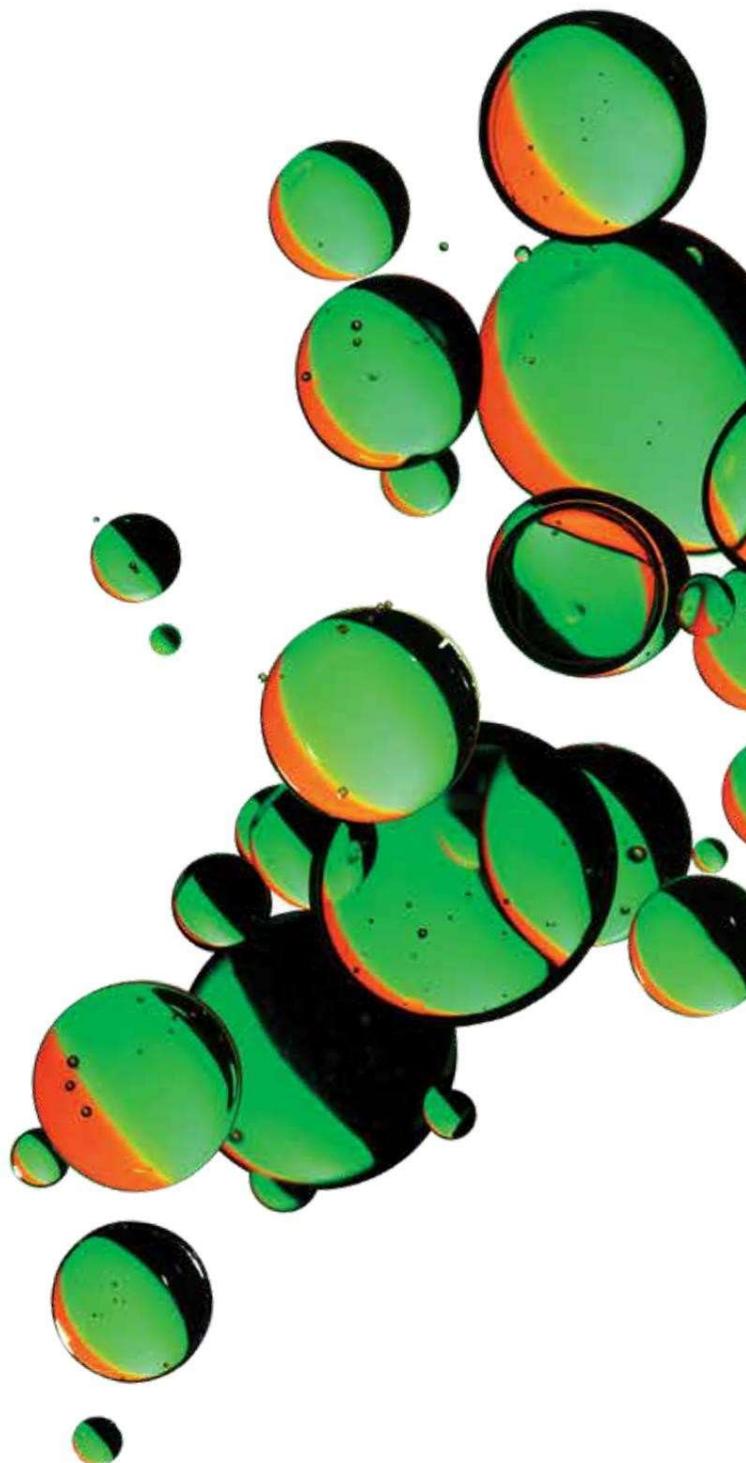
Mikromol: haciendo una diferencia positiva y medible.

Acerca de LGC

lgcgroup.com

LGC es un líder internacional en el sector de ciencias de la vida extendida, que ofrece una amplia gama de materiales de referencia, esquemas de pruebas de aptitud (Test de Proficiencia), reactivos genómicos e instrumentación, así como servicios de investigación y medición. Tenemos experiencia de vanguardia en las ciencias de la medición, actuando como el Laboratorio Nacional de Medición del Reino Unido y como Instituto Designado para la medición química y biológica. Operando en 19 países en todo el mundo, nuestra capacidad de fabricación de materiales de referencia incluye cinco instalaciones acreditadas según ISO 17034 o su predecesora ISO Guide 34, asegurando que nuestros productos sigan siendo los mejores en su clase.

Mikromol™



Separación de fases durante la extracción líquido-líquido de
Enalapril Maleato. (Impureza del imidazol, MM0015.02)

Copyright © LGC Limited 2020 Todos los derechos reservados.