

Situación y perspectivas para el desarrollo de materiales de referencia para la Industria Farmacéutica cubana

State and perspectives for reference material for Cuban Pharmaceutical Industry

La necesidad de contar con mediciones exactas es una premisa fundamental del desarrollo científico, tecnológico, económico y comercial de la sociedad moderna. La calidad de las mediciones químicas, físicas y biológicas pueden ser aseguradas mediante el uso de materiales de referencia (MR) fiables. En el caso de la industria farmacéutica, los MR son imprescindibles en el control de la calidad y aseguramiento de sus producciones; constituyen medios para evaluar cuantitativa y cualitativamente diferentes características de la composición de los ingredientes activos, los compuestos relacionados, los productos de degradación, las materias primas y las formas farmacéuticas, y establecen la trazabilidad del resultado obtenido o la asignación del valor de la muestra de ensayo. Además, su empleo es una herramienta esencial en el establecimiento de los sistemas de Gestión de la Calidad; para la evaluación de la conformidad y para la acreditación de laboratorios de ensayos, lo cual ha generado un incremento considerable en su demanda.

Un MR se define como el material o sustancia con una o más propiedades suficientemente bien establecidas para ser usado para la calibración de un equipo, de un método de medición o para la asignación de valores de un material y se le agrega el atributo de certificado cuando viene acompañado de un certificado, donde uno o más de sus valores propios están certificados por un procedimiento que establece su trazabilidad a una realización exacta de la unidad en la que están expresados los valores propios y para los cuales cada valor certificado está acompañado por una incertidumbre para un nivel de confianza establecido.

En la jerarquía metrológica los MR se clasifican como primarios (MRP), secundarios (MRS) y de trabajo (MRT). Un MRP tiene la más alta calidad metrológica, se acepta su valor sin referencia a otros materiales de la misma magnitud y deben ser certificados. El MRS es de calidad inferior al primario, su valor propio es asignado por comparación con el patrón primario de la misma magnitud. El MRT es utilizado para ensayos de rutina en el laboratorio por un tiempo determinado, acompañado de la documentación adecuada y sus valores se asignan o calibran por comparación con un MRP o MRS.

Según su campo de aplicación los MR se clasifican en físicos, químicos o biológicos. Los químicos son sustancias de la que se conoce de forma generalizada que está dotada de las cualidades apropiadas en un contexto especificado y cuyo valor se acepta sin necesidad de comparación con otra sustancia química. Los biológicos son sustancias de origen biológico o sintético por medio de la cual la OMS define en forma general una unidad internacional después de haberse completado un estudio

internacional al respecto. Los físicos pueden ser masas (pesas), longitudes de onda, temperatura y otras propiedades físicas.

Según el territorio que certifica, estos se clasifican en internacional (MRI), regional (MRR) y nacional (MRN). El MRI se establece internacionalmente por parte de organizaciones mundiales (como la OMS), regionales (como la OPS) o de comisiones que rigen las farmacopeas reconocidas (USP, EP y BP). El MRR se establece regionalmente, se prepara con iguales características que el MRI y es reconocido y certificado por un comité regional.

El MRN se establece nacionalmente, se preparan a partir de sustancias de alta pureza y se comparan con un MRI.

En el proceso de obtención de un MR, el primer paso es obtener o seleccionar un material de partida de calidad satisfactoria. Los requisitos de pureza dependen del uso a que se destine el MR, aunque es deseable que sea superior al 98 %. Posteriormente, es importante establecer mediante pruebas individuales la idoneidad de la sustancia propuesta para su uso como referencia. Los métodos utilizados pertenecen a dos grupos amplios: los destinados principalmente a identificar la sustancia y los utilizados para determinar su pureza. Esos métodos analíticos pueden dividirse en absolutos que dependen exclusivamente de una propiedad dinámica intrínseca (por ejemplo, calorimetría diferencial de barrido, análisis de solubilidad por fases, resonancia magnética nuclear y valoraciones potenciométricas) y relativos, que son los que necesitan la comparación con una sustancia química de referencia externa (por ejemplo, métodos cromatográficos, espectrofotométricos, fluorométricos o ensayos de actividad biológica, entre otros).

En el proceso de identificación del MR y de su pureza, los estudios interlaboratorios son un requisito que demandan las autoridades regulatorias. Los laboratorios de análisis que participen en estos ensayos deberán contar con experiencia y capacitación del personal involucrado en la producción de MR; con instalaciones y condiciones ambientales adecuadas tanto para el desarrollo, las mediciones, así como para el almacenamiento de las unidades que constituyen el lote de MR; con métodos validados; equipos e instrumentos calibrados; con métodos adecuados de muestreo; con un sistema de documentación adecuado y con evidencias de participación en comparaciones entre laboratorios a nivel nacional y/o internacional.

En el mundo se producen alrededor de 20 000 MR certificados (MRC) por unos 130 suministradores. Sin embargo, organizaciones como la Eurachem o la ISO alertan sobre el auge de organismos que comercializan MRC de dudosa calidad. Por ello, las empresas farmacéuticas y los laboratorios de ensayo deben evaluar a los proveedores, mantener un registro de dichas evaluaciones y elaborar una lista de los posibles fabricantes y/o suministradores.

Por otra parte, los MR para la industria farmacéutica son caros. En dependencia del productor, el costo de una muestra típica puede oscilar entre los 60 y 1 000 Euros. En general, la diferencia de precio entre agencias y entre materiales está directamente vinculada a sus formas y pesos; al número de parámetros certificados; al número de técnicas utilizadas; a las condiciones de almacenamiento y a la estabilidad del producto, entre otros.

Teniendo en cuenta lo anterior y el acelerado desarrollo de la industria farmacéutica cubana, que ha permitido garantizar una amplia distribución de medicamentos en Cuba e iniciar la exportación de sus producciones, se hace necesario establecer un programa para el desarrollo de MR propios. Entre las fortalezas para implementar este programa, se encuentran la prioridad del Estado cubano a los problemas de la

industria farmacéutica para garantizar la salud del pueblo con la calidad requerida; el disponer de recursos humanos competentes para desarrollar los MR; la existencia de una regulación relacionada con la elaboración y certificación de los MR para medicamentos y la reciente certificación por la autoridad regulatoria cubana: Centro Estatal para el Control de Medicamentos (CECMED), de la mangiferina como primer MR primario cubano. Los altos precios de los MR en el mercado internacional; el bloqueo económico y comercial al que está sometido nuestro país; el crecimiento de la exportación de productos farmacéuticos cubanos y la demanda de los clientes del MR correspondiente; así como la posibilidad de convertirnos en proveedores de MR a nivel regional o mundial son motivaciones adicionales para potenciar en Cuba el desarrollo de los MR para fármacos.

La producción de MR para la industria farmacéutica y biotecnológica cubana se inició hace más de 10 años. Varios trabajos publicados avalan los resultados alcanzados en esta dirección.¹⁻⁶ Los centros de investigación que marchan a la vanguardia en este campo son el Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos, el Centro de Química Farmacéutica, el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, el Instituto Finlay y el Centro de Inmunología Molecular.

Otro aspecto importante es el relacionado con los asuntos regulatorios para el desarrollo de los MR. El CECMED aprobó recientemente la Regulación 22-2007⁷ con el objetivo de establecer los requisitos mínimos necesarios para la certificación de MR. Estos requisitos están relacionados con la elaboración, caracterización, almacenamiento, documentación, evaluación, aprobación, certificación y control de los MR. La regulación se complementa con la Regulación 37-2004 «Buenas Prácticas de Laboratorio de Control de Medicamentos», Regulación 16-2006 «Buenas Prácticas de Producción» y los lineamientos establecidos por las Organizaciones Internacionales como son las series de informes técnicos emitidos por la OMS (SIT No 800 parte B, 1990 y SIT No 885, 1999, para materiales de referencia biológicos y las ISO guías relacionadas con los materiales de referencia [ISO GUIAS 30-35/1998]).

Recientemente se constituyó el Grupo Nacional para el Desarrollo de MRN en Cuba. Entre las prioridades estratégicas para el trabajo se definieron las siguientes: garantizar la disponibilidad de los MR necesarios para la industria farmacéutica y biotecnológica; obtener en el país los MR; acreditar ensayos y certificar los sistemas de gestión de la calidad en los laboratorios vinculados al programa de MRC, que permita crear la red de laboratorios para la realización de estudios colaborativos; fortalecer la política de certificación de los MR secundarios e incorporar a Cuba a los organismos regionales e internacionales en el tema de certificación de MR.

En suplemento especial de la *Revista Cubana de Farmacia*, de este año 2010, se publicarán varios trabajos que muestran resultados recientes en el desarrollo de MR y aspectos de aseguramiento de la calidad y regulatorios, relacionados con este proceso tan importante para la industria farmacéutica.

Dr. Ulises J. Jáuregui Haza. Instituto Superior de Tecnologías y Ciencias Aplicadas
Dr. Armando Paneque Quevedo. Centro de Química Farmacéutica
M.Sc. Marlene Porto Verdecia. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Herrera L, Perojo AM, Abreu S, Bolaños G, Quintero R, Pardo G, et al. Obtención de un patrón de referencia del virus del sarampión para su utilización en laboratorio. *VacciMonitor*. 1999;8(11):7-10.
2. Abrahantes MC, Reyes J, Reyes B, Sosa R, González EM, Vega M, et al. Procurement of reference materials against recombinant HBsAG surface antigen. *VacciMonitor*. 2002;11(4):1.
3. Iglesias N, Martínez I, Abreu J, Fajardo EM, de Cárdenas G, González D. Preparación y caracterización de un material de referencia de trabajo de acetil colina para determinar grupos Oacetilo en polisacáridos vacunales. *VacciMonitor*. 2003;12(1):18-22.
4. Vega M, Gorrín K, García G, Jerónimo H, Moya G, Quintana M, et al. Establecimiento de un material de referencia de trabajo para interleucina-2 recombinante. *Rev Cubana Farm*. 2005;39(2):21-9.
5. Vega M, Valderrama S, Moya G, Ferrero J, Castiñeira M, Quintana M. Establecimiento de un material de referencia para interferón gamma humano recombinante. *Rev Cubana Farm*. 2005;39(2):30-7.
6. Alberto-Pizarro N, Nuevas-Paz L, Jáuregui-Haza U. Análisis por solubilidad de fases del lobenzarit disódico. *Rev CENIC Ciencias Quím*. 2008;39(1):7-10.
7. Regulación No. 22-2007. Materiales de referencia para medicamentos. La Habana: CECMED; 2007. p. 1-17.