

Desarrollo de Estándares de Referencia USP: De la Base Hasta el Catálogo

Para consultar una sección en específico sobre el proceso de desarrollo, seleccionar uno de los vínculos a continuación.

1. Identificación de la necesidad de un Nuevo Estándar de Referencia o un Nuevo Lote
2. Adquisición de Materiales Candidatos
3. El Estudio Colaborativo
4. Revisión de Datos
5. Texto de la Etiqueta
6. Envasado
7. Control de Calidad Posterior al Envasado y Revisión de Garantía de Calidad
8. Incorporación a la Tienda en Línea de la USP y el Catálogo
9. Programa de Aptitud para Uso Continuo (CSU, por sus siglas en inglés)

1. Identificación de la Necesidad de un Nuevo Estándar de Referencia o un Nuevo Lote

- Por lo general, el desarrollo de un nuevo Estándar de Referencia USP (ER) comienza con el uso oficial del ER en una nueva norma o en una nueva aplicación de una norma existente de la USP. En casos limitados, un Estándar de Referencia se puede desarrollar sin contar con un uso oficial farmacopeico de la USP. Tales Estándares de Referencia son desarrollados como un servicio dirigido principalmente a los laboratorios analíticos, clínicos, farmacéuticos y de investigación.
- Por lo general, el desarrollo de un nuevo lote de un estándar de referencia USP existente se desencadena por la disminución de las existencias del lote vigente. Este lote es un lote de reemplazo (nueva numeración de lote a granel) o un lote de continuación (misma numeración de lote a granel). Un nuevo lote también se puede desarrollar como resultado de un nuevo uso farmacopeico USP para el Estándar de Referencia USP.

2. Adquisición de Materiales Candidatos

- La USP se asocia con patrocinadores de normas de la USP y, cuando es necesario, con otros fabricantes de artículos comerciales para obtener materiales candidatos. A los proveedores también se les solicita información esencial como datos de estabilidad, envasado, almacenamiento y condiciones de manipulación. [Descargar la Guía de Donadores de Materiales Candidatos de los Estándares de Referencia USP](#)
- Antes de obtener materiales candidatos, las especificaciones de adquisición se identifican en función de los usos farmacopeicos de la USP asociados. Los materiales candidatos deben:
 - Contar con confirmación estructural.
 - Ser de la más alta pureza disponible.
 - Cumplir con los requisitos farmacopeicos USP aplicables.
 - Cumplir con las especificaciones según se indica en la tabla a continuación.

Uso	Tipo de Uso	Especificaciones Típicas de Pureza Cromatográfica
Cuantitativo	Pruebas de Valoración	$\geq 99,5\%$
Cuantitativo	Pruebas de Límite	$\geq 98\%$
Cualitativo	Identificación, Sonda de Resolución, Aptitud del Sistema, etc.	Caso por caso, pero típicamente $\geq 95\%$

3. El Estudio Colaborativo

- El objetivo del estudio colaborativo es determinar la aptitud del material candidato en las aplicaciones farmacopeicas de la USP del estándar de referencia asociado.
- Por lo general, los estudios colaborativos están diseñados para:
 - Confirmar la identidad.
 - Análisis espectroscópicos (FTIR, RMN, MS, UV/VIS).
 - Análisis cromatográficos (TLC, HPLC, cromatografía de gases).
 - Evaluar la pureza.
 - Pruebas de pureza directas.
 - Pureza cromatográfica.
 - Impurezas inorgánicas.
 - Sustancias volátiles (agua, disolventes residuales).
 - Pruebas de pureza indirectas (algunos ejemplos).
 - Rotación específica.
 - Análisis Elemental.
 - Valoración de grupos funcionales.
 - Proporcionar información para apoyar una asignación de balance de masa y evaluar la continuidad de un lote a otro (es decir, valorar en contraste con otro estándar adecuadamente caracterizado).
 - Evaluar otros atributos.
 - Higroscopicidad usando el análisis de sorción de vapores (apoya el uso con respecto a la sustancia tal como se encuentra, seca o anhidra).
 - Contraíón o verificación sódica (RMN, ICP-OES, cromatografía iónica, etc.).
- Una vez establecido el protocolo de prueba, el material candidato y cualquier Estándar de Referencia adicional que sea necesario para el análisis se envían a los laboratorios colaborativos para que se lleven a cabo los análisis.
 - Los protocolos de prueba se consideran propiedad del programa de Estándares de Referencia USP y no están disponibles a petición del interesado.

- Los laboratorios de la USP están acreditados conforme a la ISO 17025. La USP se esmera en usar laboratorios acreditados en todos los estudios colaborativos. Para más información sobre el compromiso de calidad de la USP, visitar el sitio web de la USP (Sitio en inglés) [Directivas de Calidad y Acreditación ISO](#).
- Para estándares cuantitativos, típicamente se calcula el valor asignado mediante un enfoque de balance de masa usando datos colaborativos.

Ejemplo de Cálculo de Valor:

mg de sustancia química por mg de material = $\frac{100,0\% - I}{100} \times \frac{100,0\% - \text{Agua} - \text{residuo inorgánico} - \text{DR} - X}{100}$

I = Promedio Total del Área Detectada (%) expresado por los picos de impurezas en HPLC o método de cromatografía de gases

DR = Disolventes Residuales (% p/p)

X = Otras contribuciones, para cada caso específico (% p/p).

4. Revisión de Datos

- Los científicos de la USP analizan los resultados de las pruebas de los laboratorios colaborativos. Todos los resultados se cotejan en un informe resumido. El informe también incluye instrucciones de manejo y uso que deben estar incluidas en la etiqueta del Estándar de Referencia y/o el Certificado USP.
- El informe se revisa y se aprueba internamente, incluso por el personal de Garantía de Calidad. Ver la Sección 9.06 de las [Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos](#) para más detalles sobre el papel del Comité de Expertos con respecto a la aprobación de Estándares de Referencia USP.

5. Texto de la Etiqueta

- El material del etiquetado consta de una etiqueta adherida al envase del Estándar de Referencia USP y el Certificado USP del lote específico. Ambos se deben revisar antes de manipular o usar un Estándar de Referencia USP debido a que en algunos casos la etiqueta adherida no cuenta con suficiente espacio para incluir toda la información necesaria. Los Certificados USP corresponden a lotes específicos y son de dominio público en la tienda en línea de la USP (<http://store.usp.org>). Se pueden proporcionar documentos adicionales, como un Cromatograma Típico, con los Estándares de Referencia USP según sea necesario con base a las correspondientes aplicaciones farmacopeicas de la USP.
- La etiqueta adherida del Estándar de Referencia USP típicamente incluye el nombre del Estándar de Referencia, número de catálogo, número de lote, tamaño aproximado del envase (si aplica), valor asignado, (si aplica), condiciones de almacenamiento, instrucciones de manipulación y país de origen. Para Estándares de Referencia de componentes múltiples, también existen envases y etiquetas externas.

- El tamaño del envase (si aplica), el valor asignado (si aplica), las condiciones de almacenamiento, las instrucciones de manipulación y el país de origen son específicos para cada lote y pueden cambiar de un lote a otro. Con la excepción del país de origen, estos componentes se determinan de manera independiente durante el estudio colaborativo de cada lote con base a las aplicaciones farmacopeicas de la USP previstas al momento de su desarrollo.
- La etiqueta adherida también incluye las indicaciones de peligro y los consejos de prevención exigidos por la Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (OSHA, por sus siglas en inglés) de los EE.UU. bajo la revisión vigente del Estándar de Indicaciones de Peligro (Hazard Communication Standard) (29 CFR 1910.1200). Los términos utilizados en estas indicaciones no necesariamente reflejan las definiciones específicas en USP-NF. Las Hojas de Datos de Seguridad de todos los Estándares de Referencia USP son de dominio público en la tienda en línea de la USP (<https://store.usp.org>).
- Además de la copia de la etiqueta del Estándar de Referencia USP, el Certificado USP por lo general incluye el nombre químico del Estándar de Referencia, estructura o secuencia, número de CAS, fórmula molecular y peso molecular. Se puede incluir información adicional como instrucciones de manipulación especial o información necesaria para el uso del Estándar de Referencia USP. El Certificado USP también incluye una serie de instrucciones generales que son aplicables a todos los Estándares de Referencia USP.

6. Envasado

- La USP utiliza muchas configuraciones de envasado diferentes. El sistema de envase-cierre de cada Estándar de Referencia USP es seleccionado por su facilidad de uso y para mantener la integridad del material de la mejor manera. Los sistemas de vial-cierre se han sometido a una validación para garantizar el rendimiento de calidad. Ver las configuraciones de envasado más comúnmente usadas indicadas a continuación.
 - Viales de vidrio ámbar con tapones recubiertos con teflón - envase típico para Estándares de Referencia USP
 - Viales de vidrio Erlenmeyer transparentes con tapones recubiertos con teflón - para Estándares de Referencia con un tamaño de envase pequeño (p. ej., 10-15 mg)
 - Ampollas de vidrio ámbar – principalmente para líquidos.

7. Control de Calidad Posterior al Envasado y Revisión de Garantía de Calidad

- La USP se apega a un sistema de gestión de calidad ISO 9001, así como a principios de calidad de buenas prácticas de fabricación vigentes (BPFv). Los Estándares de Referencia USP se envasan y etiquetan con despeje de líneas entre cada lote. Las pruebas de control de calidad posterior al envasado, la conciliación de etiquetas y las auditorías finales de garantía de calidad del registro de lotes se llevan a cabo en todos los lotes antes de ser liberados al inventario.

8. Incorporación a la Tienda en Línea de la USP y el Catálogo

- Después de pasar la garantía de calidad, el lote de los Estándares de Referencia USP es incorporado al [Catálogo de Estándares de Referencia USP](#) y a la [Tienda en Línea de la USP](#) donde se pone en venta. Los lotes de Reemplazo y de Continuación se podrán ver como lotes vigentes una vez agotado el lote vigente, el cual se convertiría en el lote anterior más reciente.
- Las Fechas de Uso Válidas de todos los lotes anteriores se encuentran disponibles en la tienda en línea de la USP (<https://store.usp.org>).

9. Programa de Aptitud para Uso Continuo (CSU)

- La USP reevalúa periódicamente los Estándares de Referencia USP durante sus ciclos de vida mediante el Programa de Aptitud para Uso Continuo (CSU, por sus siglas en inglés). El objetivo del programa CSU es confirmar la aptitud continua del material para uso como un Estándar de Referencia USP en las aplicaciones farmacopeicas de la USP asociadas durante su periodo de uso válido.
- Los intervalos de prueba de CSU se establecen con base a los datos del estudio colaborativo, datos del fabricante o proveedor, resultados de las pruebas y tendencias y proyecciones de los datos de CSU.
- Siempre y cuando sea aplicable, puede realizarse un estudio de degradación acelerada para proporcionar información adicional sobre la estabilidad del Estándar de Referencia USP y apoyar los intervalos de prueba de CSU.
- Los intervalos de prueba y datos de CSU no se pueden compartir ya que se consideran propiedad del programa de Estándares de Referencia USP.

Preguntas Frecuentes sobre Estándares de Referencia USP:

<https://www.usp.org/preguntas-frecuentes/estandares-de-referencia>