

Primera versión: 15 de junio de 2006

Versión definitiva: 19 de julio de 2006

Aceptado: 27 de julio de 2006

Mario
González-Pacheco

Armonización y legislación de la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

RESUMEN

En México, los requisitos y especificaciones de productos farmacéuticos están reglamentados por la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, un documento legal de la Secretaría de Salud preparado por un Comité de Expertos voluntarios, enrolados por invitación no remunerada. Un Comité especial redacta requisitos para derivados de plasma humano. La industria de derivados de plasma en nuestro país es pequeña y la mayoría de los productos llegan por importación procedente de naciones desarrolladas con buenos sistemas de garantía de calidad. Las regulaciones nacionales de nuestro país se basan en la experiencia de los Expertos del Comité y se apoyan en parte en requisitos internacionales, principalmente en la farmacopea europea, la *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA)* de Europa, la *United States Pharmacopeia (USP)* y el *Code of Federal Regulations (CFR)* de los Estados Unidos, tomando además orientaciones generales de la *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* y la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se mantiene informados a los productores y se toman en cuenta sus opiniones para la preparación de los documentos.

El descubrimiento de enfermedades infecciosas transmisibles por el plasma ha introducido un importante componente para el reforzamiento de precauciones para lograr la seguridad de estos productos y se ha integrado en los requisitos para mejorar la garantía de calidad.

SUMMARY

In Mexico, requirements of quality control and specifications of pharmaceutical products are regulated by the national pharmacopeia, a legal document of the Ministry of Health, prepared by an expert committee enrolled by invitation, working as unpaid volunteers. A special committee has been devoted to regulations of human plasma products. The industry of plasma derivatives in the country is small, and most of the products are imported from developed countries with good systems for quality assurance. National regulations in Mexico are written on the basis of experience of the committee experts and are partly based on international regulations, mainly the European Pharmacopoeia, EMEA, the USP and CFR from the USA with general guidance from ICH and WHO. Manufacturers are kept abreast of the development of regulations and their opinions are taken into account when preparing the documents. The discovery of infectious diseases transmitted by plasma has introduced an important component to strengthen the precautions for safety and have been integrated in the regulations for improving the assurance of quality.

Profesor de Producción y
Control de Biológicos
Escuela Nacional de
Ciencias Biológicas
Instituto Politécnico
Nacional, México

Comunicación con:
Mario
González-Pacheco
Tel.: 5629 6300,
extensión 62384
Dirección electrónica:
mariogpacheco@yahoo.com.mx

Palabras clave:

- ✓ farmacopea
- ✓ armonización
- ✓ normas de calidad
- ✓ serología
- ✓ validación
- ✓ garantía de calidad
- ✓ enfermedades infecciosas
- ✓ plasma humano

Key words:

- ✓ pharmacopeia
- ✓ harmonization
- ✓ quality norms
- ✓ serology
- ✓ validation
- ✓ quality assurance
- ✓ infectious diseases
- ✓ human plasma

Quisiera aprovechar esta oportunidad que se me brinda, a través de la honrosa invitación de la Asociación Mexicana de Medicina Transfusional, para abordar el tema sobre lo que se ha

hecho en México en relación a normatividad de productos industrializados fabricados a partir de plasma humano. No me referiré a bancos de sangre como fuente de obtención de

plasma; aunque éstos son una fuente de obtención de plasma usado para fraccionamiento, sabemos que la fuente principal son los centros de acopio en países industrializados en proporción de 9 a 1, en volumen.

La industria de derivados de plasma en México, se redujo al mínimo por problemas en el abastecimiento de plasma de buena calidad sanitaria que condujeron a las autoridades de la Secretaría de Salud acertadamente a prohibir la donación remunerada de sangre y plasma. Por esta razón, los hemoderivados que se aplican son en gran medida importados.

Esto ha conducido a tratar de contar con requisitos sanitarios adecuados para comprobar la calidad de estos productos. La farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos¹ es uno de los instrumentos en operación para este propósito. Está constituida por un conjunto de Comités de Expertos, químicos y médicos especializados en diversas áreas científico-técnicas, que participan sin remuneración, por invitación de las autoridades sanitarias, con base en su experiencia profesional. Los Comités se apoyan en un equipo técnico administrativo formado por profesionales funcionarios de la Secretaría de Salud (SSA), con experiencia en los diversos campos de trabajo y mantienen la continuidad del proceso de elaboración de normas y requisitos, para su publicación y aplicación.

El trabajo consiste en establecer normas de calidad para estos productos conforme a las necesidades de aplicación médica, basándonos en la reglamentación internacional, tomando en cuenta las normas a veces un tanto diferentes de los laboratorios productores, que se encuentran ubicados en diferentes países. Para esto se requiere una labor de armonización que permita lograr la máxima calidad de productos, conforme a las necesidades del paciente, lo que indica el médico para su atención, y las características del producto que ofrecen productores de diferentes lugares de origen. Un marco general de referencia es la *International Conference of Harmonization* (ICH),² en la que participan autoridades de Estados Unidos, Europa y Japón. Los lineamientos de este gran conjunto se revisan cuidadosamente en nuestro medio y han servido de gran ayuda en el establecimiento de nuestras propias normas. Una fuente de

gran valor es la farmacopea europea³ y EMEA⁴ en Europa, que no sólo indican los requisitos de los productos elaborados en su presentación final para aplicación, sino que además señalan, en el caso de estos biológicos, los requisitos para el producto en diversas etapas clave del proceso de fabricación. También se toma en cuenta la normatividad de USP⁵ y del *Code of Federal Regulations* (CFR) de la FDA⁶ de los Estados Unidos, especialmente tomando en cuenta los elevados niveles de calidad que señalan, además del hecho de que los productos utilizados en México provienen de esas dos partes del mundo. En general no se observa discordancia entre normas europeas y americanas, sólo con diferencias de menor importancia.

En este campo es de interés histórico y todavía vigente, la aportación de los métodos de Cohn y Oncley⁷ al principio usado para obtención de albúmina y otros hemoderivados a mitad del siglo XX. Estos métodos creados inicialmente por necesidades de guerra, rápidamente alcanzaron gran aplicación en el campo médico civil. Estos métodos han sufrido modificaciones a través del tiempo, que permiten aumentar la calidad y confiabilidad de los derivados de plasma obtenidos. Sin embargo, después de los primeros años de entusiasmo apareció el fantasma de las enfermedades infecciosas transmitidas por la sangre, y especialmente la hepatitis B, que introdujo la preocupación en el campo médico. Nuestro país fue uno de los primeros en el mundo en introducir los métodos de fraccionamiento alcohólico fuera de los Estados Unidos, y también de sufrir accidentes en algunos casos con consecuencias fatales para algunos trabajadores de laboratorios de producción. La industria de hemoderivados se ha desarrollado en el mundo para constituir una de las más importantes que apoyan al campo médico, creando tecnologías de alta sofisticación para la obtención de muy diversos productos; también ha crecido el reto de lograr una garantía de calidad satisfactoria que cubra el uso terapéutico y la seguridad.

El riesgo ha crecido al comprobar que existe una lista creciente de agentes infecciosos que pueden ser transmitidos por el plasma usado como materia prima. La aparición del SIDA a principio

de los ochenta ha aumentado el interés por evitar el riesgo de la presencia de agentes infecciosos y llegar a un nivel aceptable de garantía de calidad. Este concepto, que inicialmente se refería sobre todo a la aplicación de métodos de laboratorio para la obtención de proteínas de alta pureza y eficacia terapéutica, ha tenido que crear métodos que permitan reducir al mínimo el riesgo de infección en los pacientes. El concepto de Garantía de Calidad se apoya en por lo menos las siguientes acciones:

- **Control de calidad de la materia prima**, que se inicia por un control riguroso del donante de plasma en centros de aco-gio, control serológico incluyendo pruebas de anticuerpos y antígenos virales transmisibles por el plasma.
- **Control de las donaciones** en series de muestras de alícuotas de plasma de cada donación (sistema de mezclas llamado de mini, midi y maxipool de muestras del plasma) para tamizaje de donaciones, previo a su mezclado para fraccionamiento. En estos casos se repiten las pruebas serológicas y se añade NAT (*Nucleic Acid Technology*), para detectar ácidos nucleicos virales, ya sea como componentes de virus, o como fragmentos de ácido nucleico viral que pudieran encontrarse flotando en el plasma. La técnica de NAT más empleada es la PCR. Aunque el uso de PCR representa gran incremento en la detectabilidad de virus, así como una reducción muy significativa del periodo de ventana en la infección viral, queda todavía un lapso, incluyendo desde la etapa de eclipse por infección viral inicial de las células, hasta el periodo de ventana del propio PCR en que los virus o sus ácidos nucleicos pudieran pasar inadvertidos. Estos "pools" incluyen generalmente mezclas de 1,200 donaciones; la presencia de un número por lo general sumamente reducido de donaciones positivas que pudieran haberse introducido por accidente en la mezcla, puede ser detectada gracias a que la técnica de PCR es una forma de amplificación de la presencia de ácidos nucleicos, con alta detectabilidad.
- **Control del proceso de fraccionamiento y purificación de proteínas plasmáticas.** Con objeto de obtener excelente calidad del producto en sus aspectos físico químicos y para aplicación médica, y además eliminar la presencia de posibles virus que pudieran quedar no detectados, durante la purificación se aplican tratamientos físicos y químicos para eliminar virus: a) Tratamiento con mezclas solvente-detergente (S-D), para virus con cubierta lipídica, y b) pasteurización a diversas temperaturas para toda clase de virus.
- Además, se ha introducido a nivel internacional un estudio de "Validación virológica".⁴ En un modelo del proceso a escala de laboratorio, se contaminan experimentalmente el plasma inicial y los productos de etapas intermedias con cantidades excesivas de virus y se determina mediante análisis de laboratorio la eficiencia de las diversas etapas para reducir la carga viral; los resultados se extrapolan al proceso para determinar así su eficiencia para eliminar virus que pudieran haberse introducido accidentalmente en el material en proceso.
- **Vigilancia en el campo del producto aplicado** mediante reportes de accidentes de toda índole que pudieran presentarse, reacciones secundarias, etcétera, que permitan detectar fallas de actividad terapéutica específica, o de presencia de agentes infecciosos.

La farmacopea mexicana está atenta a las diversas aportaciones al conocimiento de requisitos de eficacia y seguridad que aparecen en la literatura científica y normativa, que contribuyan a mejorar nuestros conocimientos a este respecto e introducirlos como parte de los requisitos de los productos aceptados por la SSA.

En la actualidad, la farmacopea tiene normas de calidad de los productos aprobados por la SSA que se están aplicando. Se tiene en estudio para su aprobación productos nuevos que están a punto de ser aprobados. Se mantiene un contacto constante con productores para captar sus opiniones sobre las monografías en estudio, a fin de aprovechar su experiencia y lograr que la farmacopea sea un instrumento vigente, aceptado por todas las partes involu-

Mario González-Pacheco.
Farmacopea de los
Estados Unidos
Mexicanos

cradas y lograr niveles óptimos de garantía de calidad.

Referencias

1. SSA. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Octava edición. México: SSA; 2005.
2. ICH of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use. Recommended for adoption at Step 4 of the ICH process on 10 March 1999 by the ICH Steering Committee.
3. European Pharmacopoeia. Fourt edition. Monograph Nr; 2005. p. 853
4. EMEA. Evaluation of Medicines for human use EMEA/CHMP/VEG/134716/2004.
5. United States Pharmacopoeia (USP). Twenty-ninth edition; 2006.
6. US Code of Federal Regulations. Title 21 Blood Products.
7. Kistler P, Friedli H. Etanol precipitation. En: Curling M: Methods of plasma protein fractionation. New York: Academic Press; 1980. 