



Global Expertise
Trusted Standards
Improved Health

February 13, 2017

M. en C. Erika Ramírez Maya
Coordinación de Sustancias y Materiales de Referencia
Dirección Ejecutiva de Control Analítico
Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura (CCAYAC)
Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)
MEXICO

Via email: eramirezm@cofepris.gob.mx

Dear Ms. Ramírez Maya,

In response to your request from the Commission of Analytical Control and Expansion of Coverage (CCAYAC) within Mexico's Federal Commission for the Protection against Sanitary Risk (COFEPRIS), this letter is intended to provide background information on the establishment of reference standards (RS) by the United States Pharmacopeial Convention (USP).

About USP

Founded in 1820, USP is a scientific nonprofit organization that sets standards for the identity, strength, quality, and purity of medicines, food ingredients, and dietary supplements manufactured, distributed and consumed worldwide. USP's drug standards are enforceable in the United States of America by the Food and Drug Administration (U.S. FDA), and these standards are used in more than 140 countries.

As its global counterparts, including the Pharmacopeia of the United Mexican States (FEUM), USP seeks to advance public health by helping to ensure the quality and consistency of medicines through public standards, while also promoting the safe and proper use of medications.

USP–NF Standards

The *United States Pharmacopeia–National Formulary (USP–NF)* contains official documentary standards for official articles recognized in *USP–NF*, including substance (ingredient) and finished dosage form product monographs. It also includes monographs for excipients and compounded preparations. With few exceptions, all articles for which monographs are provided in *USP–NF* are legally marketed in the United States or are contained in legally marketed articles.

USP–NF is recognized by law and custom in many countries throughout the world. In the United States, the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) defines the term "official compendium" as the official USP, the official NF, the official Homeopathic Pharmacopeia of the United States, or any supplement to them. *USP–NF* standards play a role in the adulteration and misbranding provisions of the FD&C Act, which apply as well to biologics, a subset of drugs, under the Public Health Service Act.

USP's Standard-Setting Process

USP–NF standards are recognized widely because they are authoritative and science-based and are established by a public, transparent and credible process. Public input and interaction are vital to the development of these standards. The standards generally originate from sponsors who provide draft documentary standards and supporting data to either create new or revise existing monographs and general chapters. USP's scientific staff and volunteer experts review this input, conduct laboratory tests, as necessary, and forward the new or revised standard to *Pharmacopeial Forum (PF)* for public review and comment.

The public process helps to refine USP standards for publication as official text in the *USP–NF*. Prior to publication as official text, all monograph and general chapter proposals must be approved by a USP Expert Committee. The USP Council of Experts and its Expert Committees currently

USP–U.S.
12601 Twinbrook Parkway
Rockville, MD 20852–1790, USA
+1-301-881-0666

USP–Switzerland
Basel

USP–India
Hyderabad

USP–China
Shanghai

USP–Brazil
São Paulo

USP–Ghana
Accra

USP–Ethiopia
Addis Ababa

USP–Indonesia
Jakarta

comprise about 1000 representatives from industry, academe, regulatory science, healthcare practice and other areas from multiple scientific disciplines, elected on the basis of their knowledge and expertise.

USP Reference Standards

USP Reference Standards (RS) are highly characterized specimens reflective of specified drugs and foods (drug substances, biologics, excipients, dietary supplements, food ingredients, impurities, degradation products, reagents, and performance verification standards). When approved as suitable for use as comparison standards for documentary tests or assays in the *USP-NF*, USP RS also assume official status and legal recognition in the United States. Assessment of the suitability for use in other applications rests with the user.

Official USP RS are primary standards in jurisdictions that so recognize them as such and, when appropriate, are calibrated relative to international reference materials such as those provided by the World Health Organization (WHO). USP RS are never intended for therapeutic use. USP RS are provided for legal metrology purposes and can help ensure comparability of results and traceability to Système International d'Unités (SI) units whether certified or not. USP RS are Reference Materials as defined in the International Vocabulary of Metrology—Basic and General Concepts and Associated Terms (VIM): 3rd Edition 2007.

a) Applications of USP RS

Official applications of USP RS are specified in *USP-NF* monographs and general chapters, and include the following:

- i. Quantitative uses in assays for drug substances and formulations, limit tests, or blanks and controls
- ii. Qualitative uses, (e.g., identification tests, system suitability tests, or chromatographic peak markers)
- iii. Method-specific uses, (e.g., performance verification standards, authentic visual references, melting point standards, and the particle count set)

Unless otherwise directed in the individual monograph or in a general chapter, USP RS are to be used in accordance with the instructions on the label of the RS.

The use of USP RS not only promotes uniform quality of drugs but also supports reliability and consistency by those performing compliance testing and other users of *USP-NF*, including manufacturers, buyers, regulatory and surveillance authorities. *Where USP or NF tests or assays call for the use of a USP RS, only those results obtained using the specified USP Reference Standard are conclusive.*

b) Development of USP RS

USP advances development of reference standards via rigorous characterization studies and collaborative testing, followed by review and approval of the compendial use of the reference material by Expert Committees of the Council of Experts. Developing USP RS involves the concerted efforts of industry donors and experts, regulatory agencies, as well as USP staff and scientific expert volunteers, who work through a collaborative process to produce the highest quality RS and make it readily available to the public.

Mostly sourced from corresponding manufacturers, bulk materials considered as USP RS candidates are subject to rigorous analysis (beyond compendial testing) and review, being collaboratively tested in multiple laboratories. Collaborative testing results are compared and analyzed to determine whether a candidate material is suitable—or not—for use in the associated methods. USP RS scientists conduct a thorough, multi-phase review of the comprehensive raw data package generated in the characterization process before an Expert Committee makes the final decision on the suitability of the RS, and assigns the content value that will be included on the RS container label.

In addition, meticulous packaging, stringent quality control checks, and continued suitability for use testing are conducted to ensure the quality and integrity of current USP RS throughout their lifecycles.

c) Specific test results for a USP RS

All information required for official uses of a USP RS may be found on the label and, when available, in the USP Certificate. Monographs or other USP standards that have specified particular USP RS to be suitable for use may also provide additional information or directions for use. Due to legal and scientific reasons, test results and data that are not included in these sources cannot be shared.

d) Purity/Potency value of USP RS

In most cases, the assigned value can be found on the label of a USP RS. If a value is not provided on the label or accompanying documentation and the RS has a quantitative USP compendial application, a value of 100.0% is used. This applies only to USP RS intended for quantitative use in USP procedures. The purity value is not applicable for qualitative uses.

The method of choice in computing the assigned value of a USP RS is a mass balance analysis using independently determined components such as moisture, solvent residues, inorganic residues, chromatographic impurities and ion content. The mass balance equation used is confidential and cannot be shared due to legal and scientific reasons. The assay results against a previous lot or against another validated standard and the results of the functional group analysis are for confirmatory purposes only.

USP uses the mass balance approach as this provides a more precise determination of the assigned value than assaying versus a previous lot. The assaying versus a previous lot approach inherently causes greater variability and less precision due to the variability of the previous lot being incorporated into the overall variability of the lot under evaluation. The mass balance approach also results in higher accuracy.

Exceptions to the mass balance approach include many biological RS, especially those which define the Unit of Activity.

e) USP RS for Biologicals

For substances that cannot be completely characterized by chemical or physical means or that need confirmation of functionality or tertiary structure, it may be necessary to express quantities of biological activity in units of biological potency, each defined by an authoritative, designated reference standard. In cases where international reference materials have been discontinued, international units of potency may be defined in terms of molecular mass, such as in the cases of vitamins A, D, and E.

Where available, WHO international biological standards define the International Units (IU). USP monographs refer to the units assigned by USP RS either directly as IU or as "USP Units." For some biological products, units of potency are value assigned against a corresponding U.S. Standard established by FDA, whether or not UI or USP Units have been defined.

For historical and other reasons, USP RS for biologicals may diverge in unitage, by definition, or otherwise from other internationally recognized standards. Unless so noted in the documentary standard, international reference standards generally are not interchangeable and the USP RS is required in the tests and assays of *USP-NF*.

f) USP RS for Impurities

RS for impurities may include the following:

- i. Organic impurities that may arise either during the manufacturing process or during the shelf-life storage of an article and may include starting materials, intermediates, by-products, reagents, catalysts, and/or degradation products.

- ii. Inorganic impurities that normally result from a synthesis process and may include reagents, catalysts, heavy metals, or inorganic salts
- iii. Residual solvents that may be either inorganic or organic liquids that are used to prepare solutions or suspensions during the synthesis of an article

Impurity RS may be presented as purified single-component materials or as mixtures of more than one impurity. Other options for controlling impurities may include presenting the official article with a labeled impurity content; using relative chromatographic retention times and response factors; or providing theoretical values such as UV absorptivities at selected wavelengths.

g) USP RS Collection

USP RS collection currently consists of more than 3,800 items ranging from drug substances, related impurities, residual solvents, biologics, excipients, botanicals, polymers, Near-IR and dissolution calibrators, photomicrographs, and melting point standards.

USP RS are closely tied with the documentary standards published in the *USP–NF*, *Food Chemicals Codex*, and *Dietary Supplements Compendium*. Materials based directly on official monographs in the *USP–NF*—whose standards and procedures are enforceable by the U.S. FDA—are recognized for use in official standards in the United States, and their use is effective in demonstrating compliance with statutory requirements.

h) References and additional information

1. *USP 40–NF 35*: Front Matter, General Notices, and <11> Reference Standards
2. USP Web site: <http://www.usp.org/reference-standards>
 - i. USP Reference Standard Development—From Cradle to Catalog
<http://www.usp.org/reference-standards/development-process/steps-cradle-catalog>
 - ii. Frequently Asked Questions: Reference Standards
<http://www.usp.org/frequently-asked-questions/reference-standards>
3. USP brochure: Using USP Reference Standards
http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/referenceStandards/how_to_use_rs.pdf

I hope the information provided above has addressed your questions, and that you will find it useful. Please, do not hesitate to contact me for any clarification or further details.

Sincerely,



Jaap Venema, Ph.D.
Chief Science Officer & Chair, Council of Experts

Enclosure: A translation into Spanish of the original letter in English is provided attached (p. 5-9)

Traducción al español de la carta original en inglés (p. 5-9)

13 de febrero de 2017

M. en C. Erika Ramírez Maya
Coordinación de Sustancias y Materiales de Referencia
Dirección Ejecutiva de Control Analítico
Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura (CCAYAC)
Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)
MEXICO

Vía email: eramirezm@cofepris.gob.mx

Estimada Sra. Ramírez Maya,

En respuesta a su solicitud desde la Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura (CCAYAC) perteneciente a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) de México, por medio de la presente, nos permitimos brindarle información general sobre el establecimiento de estándares de referencia (ER) por la Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP).

Acerca de la USP

Fundada en 1820, la USP es una organización científica sin fines de lucro que establece normas para la identidad, contenido, calidad y pureza de medicamentos, ingredientes alimenticios y suplementos dietéticos fabricados, distribuidos y consumidos alrededor del mundo. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. (U.S. FDA) es el organismo encargado de hacer cumplir las normas USP para medicamentos en los Estados Unidos de América, y estas normas se utilizan en más de 140 países.

Como las demás farmacopeas a nivel global, incluyendo la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), la USP busca fomentar la salud pública, ayudando a asegurar la calidad y uniformidad de los medicamentos a través de normas públicas, al tiempo que promueve el uso seguro y adecuado de los medicamentos.

Normas USP–NF

La *Farmacopea de los Estados Unidos y Formulario Nacional (USP-NF)* contienen normas oficiales para los artículos reconocidos en *USP-NF*, entre los que se incluyen monografías de sustancias (ingredientes) y productos terminados en formas farmacéuticas. También se incluyen monografías de excipientes y preparaciones magistrales. Salvo algunas excepciones, todos los artículos para los cuales se proporcionan monografías en *USP-NF* se comercializan legalmente en los Estados Unidos o están contenidos en artículos legalmente comercializados.

Los compendios *USP-NF* son reconocidos por la legislación y costumbre de muchos países en todo el mundo. En los Estados Unidos, la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (Ley FD&C) define el término "compendio oficial" como la USP oficial, el NF oficial, la Farmacopea Homeopática oficial de los Estados Unidos o cualquier suplemento de los mismos. Las normas *USP-NF* tienen relevancia con respecto a las disposiciones sobre adulteración y rotulación incorrecta (*misbranding*) de la Ley FD&C, que se aplican también a los productos biológicos –un subgrupo de medicamentos– de conformidad con la Ley de Servicios de Salud Pública (Ley PHS).

Proceso de establecimiento de las normas USP

Las normas *USP-NF* cuentan con amplio reconocimiento debido a su carácter de normas autorizadas y basadas en la ciencia, y se establecen mediante un proceso público, transparente y veraz. El aporte y la interacción pública son vitales para el desarrollo de estas normas. Las normas generalmente provienen de patrocinadores, quienes proveen versiones preliminares de

normas y datos de respaldo para el desarrollo de nuevas monografías y capítulos generales o la revisión de normas existentes. El personal científico y los expertos voluntarios de la USP revisan esta información, realizan pruebas de laboratorio, según se requiera, y envían la propuesta de norma nueva o revisada al *Foro Farmacopeico (PF)*, por sus siglas en inglés) para su revisión y comentarios públicos.

El proceso público ayuda a refinar las normas USP para su publicación como texto oficial en los compendios *USP-NF*. Antes de su publicación como texto oficial, todas las propuestas de monografías y capítulos generales deben ser aprobadas por un Comité de Expertos de la USP. En la actualidad, el Consejo de Expertos de la USP y sus Comités de Expertos están compuestos por aproximadamente 1000 representantes de la industria, la academia, la ciencia reglamentaria, la práctica de cuidados de la salud y otras áreas de múltiples disciplinas científicas, quienes son elegidos teniendo en cuenta sus conocimientos y experiencia.

Estándares de Referencia USP

Los Estándares de Referencia (ER) USP son especímenes altamente caracterizados de medicamentos y alimentos específicos (fármacos, productos biológicos, excipientes, suplementos dietéticos, ingredientes alimentarios, impurezas, productos de degradación, reactivos y estándares de verificación de desempeño). Cuando se aprueban como adecuados para su uso como estándares de comparación en las pruebas o valoraciones documentales de *USP-NF*, los ER USP también adquieren carácter oficial y reconocimiento legal en los Estados Unidos. La evaluación de la aptitud para uso en otras aplicaciones recae en el usuario.

Los ER USP oficiales son estándares primarios en las jurisdicciones que los reconocen como tales y, cuando corresponde, están calibrados con respecto a los materiales de referencia internacionales, como los proporcionados por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los ER USP nunca están destinados para uso terapéutico. Los ER USP se proveen con fines de metrología legal y pueden ayudar a asegurar la comparabilidad de los resultados y la rastreabilidad a las unidades del Sistema Internacional de Unidades (SI), así estén o no certificados. Los ER USP son Materiales de Referencia tal como se definen en el Vocabulario Internacional de Metrología—Conceptos Básicos y Generales y Términos Asociados (VIM): 3a Edición 2007.

a) Aplicaciones de los ER USP

Las aplicaciones oficiales de los ER USP se especifican en las monografías y capítulos generales *USP-NF* e incluyen lo siguiente:

- i. Usos cuantitativos en valoraciones de fármacos y formulaciones, pruebas de límite, o blancos y controles
- ii. Usos cualitativos (p. ej., pruebas de identificación, pruebas de aptitud del sistema o marcadores de picos cromatográficos)
- iii. Usos específicos del método (p. ej., estándares de verificación de desempeño, referencias visuales auténticas, estándares de punto de fusión y sets para recuento de partículas)

A menos que se indique algo diferente en la monografía individual o en un capítulo general, los ER USP deben utilizarse de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta del ER.

El uso de los ER USP no sólo promueve la calidad uniforme de los medicamentos sino que también respalda la confiabilidad y uniformidad por parte de quienes realizan pruebas de cumplimiento normativo y demás usuarios de *USP-NF*, incluidos fabricantes, compradores, autoridades reglamentarias y de vigilancia. *Cuando las pruebas o valoraciones de USP o NF exigen el uso de un ER USP, sólo los resultados obtenidos usando el Estándar de Referencia USP especificado son concluyentes.*

b) Desarrollo de los ER USP

La USP lleva a cabo el desarrollo de estándares de referencia a través de rigurosos estudios de caracterización y pruebas colaborativas, seguidos de la revisión y aprobación del uso

farmacopeico del material de referencia por los Comités de Expertos del Consejo de Expertos. El desarrollo de los ER USP involucra los esfuerzos conjuntos de donantes y expertos de la industria, agencias reglamentarias, así como del personal de la USP y expertos científicos voluntarios que trabajan a través de un proceso de colaboración para producir el ER de la más alta calidad y ponerlo a disposición del público.

Procedentes en su mayoría de los fabricantes correspondientes, los materiales a granel considerados como candidatos a ER USP se someten a un análisis y revisión rigurosos (más allá de las pruebas farmacopeicas), siendo analizados en forma colaborativa en múltiples laboratorios. Los resultados de las pruebas colaborativas se comparan y analizan para determinar si un material candidato es adecuado o no para su uso en los métodos asociados. Los científicos a cargo de los ER USP llevan a cabo una revisión exhaustiva y multifacética del amplio paquete de datos crudos generados en el proceso de caracterización antes de que un Comité de Expertos tome la decisión final sobre la aptitud del ER y asigne el valor de contenido que se incluirá en la etiqueta del envase del ER.

Además, para asegurar la calidad e integridad de los ER USP vigentes a lo largo de sus ciclos de vida, se llevan cabo un envasado meticuloso, verificaciones estrictas de control de calidad y pruebas de continuidad en la aptitud de uso de los mismos.

c) Resultados de pruebas específicas de un ER USP

Toda la información requerida para los usos oficiales de un ER USP puede encontrarse en su etiqueta y, cuando esté disponible, en el Certificado USP. Las monografías u otras normas USP que hayan especificado que un ER USP es apto para su uso también pueden proporcionar información adicional o instrucciones para su empleo. Debido a razones legales y científicas, los resultados de las pruebas y los datos que no estén incluidos en estas fuentes no pueden ser compartidos.

d) Valor de pureza/potencia de los ER USP

En la mayoría de los casos, el valor asignado se puede encontrar en la etiqueta de un ER USP. Si no se proporciona un valor en la etiqueta o en la documentación adjunta y el ER tiene una aplicación farmacopeica cuantitativa de USP, se utiliza un valor de 100,0%. Esto se aplica solamente a los ER USP de uso cuantitativo en los procedimientos USP. El valor de pureza no es aplicable para usos cualitativos.

El método de elección para el cálculo del valor asignado a un ER USP es el análisis de balance de masa utilizando componentes determinados independientemente tales como humedad, residuos de disolventes, residuos inorgánicos, impurezas por cromatografía y contenido de iones. La ecuación del balance de masa usada es confidencial y no puede ser compartida por razones legales y científicas. Los resultados de la valoración en función de un lote anterior o en función de otro estándar validado y los resultados del análisis de grupos funcionales se realizan sólo con fines confirmatorios.

La USP utiliza el método de balance de masa ya que éste proporciona una determinación más precisa del valor asignado que la valoración contra un lote anterior. El método de valoración contra un lote previo genera una mayor variabilidad y menor precisión debido a que la variabilidad del lote anterior se incorpora a la variabilidad general del lote en evaluación. El método de balance de masa además provee una mayor exactitud.

Las excepciones al método de balance de masa incluyen muchos ER biológicos, especialmente aquellos que definen la Unidad de Actividad.

e) ER USP para productos biológicos

Para sustancias que no pueden ser completamente caracterizadas por medios químicos o físicos o que necesitan confirmación de funcionalidad o estructura terciaria, puede ser necesario expresar las cantidades de actividad biológica en unidades de potencia biológica, cada una definida por un estándar de referencia designado y autorizado. En los casos en que se hayan discontinuado los materiales de referencia internacionales, las unidades internacionales de

potencia pueden definirse en términos de masa molecular, como en el caso de las vitaminas A, D y E.

Cuando están disponibles, los estándares biológicos internacionales de la OMS definen las Unidades Internacionales (UI). Las monografías de la USP refieren a las unidades asignadas por el ER USP directamente como UI o como "Unidades USP". Para algunos productos biológicos, las unidades de potencia son valores asignados en función del Estándar de EE.UU. (*U.S. Standard*) establecido por la FDA, independientemente de que se hayan definido o no las UI o las Unidades USP.

Por razones históricas y otros motivos, los ER USP para productos biológicos pueden diferir de otros estándares internacionalmente reconocidos con respecto a las unidades, por definición, o de otra manera. A menos que se indique en la norma, los estándares de referencia internacionales generalmente no son intercambiables y se requiere del ER USP en las pruebas y valoraciones de *USP-NF*.

f) ER USP para impurezas

Los ER para impurezas pueden incluir lo siguiente:

- i. Impurezas orgánicas que pueden surgir durante el proceso de fabricación o durante el almacenamiento durante la vida útil de un artículo y pueden incluir materiales de partida, intermedios, subproductos, reactivos, catalizadores y/o productos de degradación.
- ii. Impurezas inorgánicas que normalmente resultan de un proceso de síntesis y pueden incluir reactivos, catalizadores, metales pesados o sales inorgánicas
- iii. Disolventes residuales que pueden ser líquidos inorgánicos u orgánicos que se usan para preparar soluciones o suspensiones durante la síntesis de un artículo

Los ER de impurezas pueden presentarse como materiales purificados de un solo componente o como mezclas de más de una impureza. Otras opciones para controlar las impurezas pueden incluir la presentación del artículo oficial con un contenido de impurezas declarado; el uso de los tiempos de retención relativos y factores de respuesta cromatográficos; o la provisión de valores teóricos tales como absorptividades UV a longitudes de onda seleccionadas.

g) Colección de ER USP

La colección de ER USP actualmente consta de más de 3800 artículos entre los que se incluyen fármacos, impurezas relacionadas, disolventes residuales, productos biológicos, excipientes, productos botánicos, polímeros, calibradores de IR cercano y de disolución, fotomicrografías y estándares de punto de fusión.

Los ER USP están estrechamente vinculados con las normas publicadas en *USP-NF*, *Food Chemicals Codex* y *Dietary Supplements Compendium*. Los materiales basados directamente en las monografías oficiales de *USP-NF*—cuyas normas y procedimientos son ejecutables por la FDA de los EE.UU.—están reconocidos para su uso en las normas oficiales de los Estados Unidos y su uso es efectivo para demostrar el cumplimiento con los requisitos legales.

h) Referencias e información adicional

1. *USP 40-NF 35*: Sección Introductoria, Advertencias Generales, y <11> Estándares de Referencia
2. Sitio Web de la USP: <http://www.usp.org/reference-standards>
 - i. USP Reference Standard Development—From Cradle to Catalog
<http://www.usp.org/reference-standards/development-process/steps-cradle-catalog>
 - ii. Frequently Asked Questions: Reference Standards
<http://www.usp.org/frequently-asked-questions/reference-standards>
3. Folleto de la USP: Using USP Reference Standards
http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/referenceStandards/how_to_use_rs.pdf

Esperando que la información proporcionada en la presente haya respondido a su consulta y sea de utilidad, quedo de usted para cualquier aclaración o más detalles.

Atentamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J. Venema', written in a cursive style.

Jaap Venema, Ph.D.
Director Científico & Presidente del Consejo de Expertos