

Impacto en la validación y la transferencia de los métodos analíticos fisicoquímicos en el proceso de registro de medicamentos





QFB. Lourdes Amelia Molina Rincón.

La Asociación Mexicana de Profesionales en Regulación Sanitaria (AMEPRES) realizó el curso *Impacto en la validación y la transferencia de los métodos analíticos fisicoquímicos en el proceso de registro de medicamentos*, el cual contó con las exposiciones de la Q. Nayeli Terán Gallegos, de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS); el QFB. Humberto Daniel Rodríguez, de Grupo Somar, y la QFB. Adriana Loera, Consultora de la industria farmacéutica.

El curso fue presentado por el Dr. Armando Rogelio Nava Tinoco, vicepresidente de la AMEPRES, y coordinado por la QFB. Lourdes Amelia Molina Rincón, también integrante de la asociación.

La primera exposición *Validación de los métodos analíticos* la realizó la Q. Terán Gallegos, quien informó que con base en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), la validación de un método “es el proceso que establece, mediante estudios de laboratorio, que las características de desempeño del método, satisfacen los requisitos para su aplicación analítica”.



Q. Nayeli Terán Gallegos.

El Protocolo e Informe de la Validación incluyen:

- Título.
- Objetivo.
- Campo de aplicación.
- Descripción detallada del método analítico a validar.
- Equipo y materiales.
- Los reactivos, estándares (pureza) y muestras.
- Desarrollo experimental.
- Las técnicas estadísticas a usar para el análisis de los datos.

Subrayó que en el protocolo se indican las características de desempeño que se evaluarán, las fórmulas explícitas para realizar los cálculos y los criterios de aceptación. Mientras que en el informe se dan a conocer los resultados (que se puedan corroborar), el análisis de resultados, las conclusiones (aprobación), la bibliografía y los anexos.

Y agregó: “Suelen no ingresar validaciones porque indican que usan métodos analíticos farmacopeicos, pero al revisar no coinciden del todo con la monografía, por lo que deberían verificar el método analítico con sus condiciones de operación”.



QFB. Humberto Daniel Rodríguez.

Acto seguido, el QFB. Rodríguez expuso varias definiciones de la validación de los métodos analíticos:

- “La validación es el proceso por el cual se demuestra, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para la aplicación analítica deseada”.
- “Confirmación, a través de la aportación de evidencia objetiva, de que se han cumplido los requisitos para un uso o aplicación específica prevista”.
- “La validación de métodos es el proceso por el cual se demuestra que los procedimientos analíticos son aptos para el uso indicado”.
- “Es el proceso por el cual se establece, por medio de estudios de laboratorio, que las características de desempeño de un procedimiento cumplen con los requisitos para la aplicación analítica prevista”.

Añadió que es preciso validar el desempeño de un método para tener un nivel de confianza de los resultados obtenidos, pues al validar se obtiene: conocimiento sólido, experiencia en los detalles prácticos, conocimiento de las etapas críticas del proceso y mayor confianza en sus propios resultados.

“El laboratorio debe confirmar que pueden operar adecuadamente los métodos normalizados antes de introducir los ensayos o las calibraciones. También es necesaria la verificación cuando hay cambios importantes, como el uso de un equipo nuevo (pero similar), traslado de equipos, etcétera”, indicó.

Señaló que un método se valida cuando es un método no normalizado y cuando es un método diseñado/desarrollado por el laboratorio. “También se valida cuando se trata de métodos normalizados usados fuera de su ámbito de aplicación y en las ampliaciones o modificaciones de éstos”.

La validación por terceros autorizados también es responsabilidad del laboratorio receptor, señaló, así como verificar que el método que se entrega es apto para lo que se diseñó y el producto se hace dentro del mismo.

Parámetros a evaluar en la verificación de métodos analíticos

Categoría				
Parámetro	I Contenido	II Traza	III Límite	IV Física
• Intervalo lineal	SI	SI	NO	NO
• Intervalo de trabajo	SI	SI	NO	NO
• Límite de detección	NO	NO	SI	NO
• Límite de cuatificación	NO	SI	NO	NO
• Recuperación	SI	SI	NO	NO
• Repetibilidad	SI	SI	NO	SI
• Precisión intermedia	SI	SI	NO	SI
• Incertidumbre	SI	SI	NO	SI
• Selectividad	NO	NO	SI	NO

CCAYAC-CR-03/1. Criterios para la validación interna y confirmación de métodos fisicoquímicos. 2017.

Los parámetros a evaluar en la validación de un método analítico son:

- Adecuabilidad del sistema.
- Precisión del sistema.
- Linealidad del sistema.
- Especificidad del método.
- Exactitud y repetibilidad del método.
- Linealidad del método.
- Precisión intermedia.
- Límite de detección.
- Límite de cuantificación.
- Estabilidad analítica.
- Robustez.
- Tolerancia.

Compartió que la información que debe contener un Protocolo de Validación de Método Analítico es la siguiente:

- Nombre y logo de la empresa.
- Nombre del método analítico (prueba a realizar, nombre del producto, forma farmacéutica y dosis).
- Código interno de la validación.
- Objetivo y alcance de la validación.
- Parámetros de desempeño a evaluar.
- Sustancias de referencia, principios activos, productos terminados y/o placebos analíticos a utilizar.
- Materiales, instrumentación y equipos.
- Metodología analítica.
- Plan de pruebas de la validación del método analítico.
- Control de cambios.
- Desviaciones.
- Anexos.

Mientras que la información que contiene un Reporte de Validación de un Método Analítico es:

- Nombre y logo de la empresa.
- Nombre del método analítico (prueba realizada, nombre del producto, forma farmacéutica y dosis).
- Código interno del reporte de validación.
- Introducción.
- Sustancias de referencia, principios activos, productos terminados y/o placebos analíticos utilizados.
- Materiales, reactivos, instrumentación y equipos utilizados.
- Resultados de la validación.
- Análisis de resultados y conclusiones.
- Desviaciones al protocolo.
- Control de cambios.
- Bibliografía.
- Anexos.

Errores comunes en la Validación.

- Cálculos no concuerdan con resultados.
- Falta de trazabilidad.
- Especificaciones no justificadas.
- Falta de BPD en reporte.
- Secuencias combinadas en resultados.
- Faltan controles de cambios y/o documentación de desviaciones.
- Método final incompleto o poco claro.

Para continuar con el tema, el QFB. Loera comentó que la transferencia de métodos analíticos hace referencia a la transferencia de tecnología, tecnológica de la metodología analítica, de métodos y analítica. “La transferencia tecnológica de la metodología analítica es un requisito de la validación y debe estar debidamente documentada”.



QFB. Adriana Loera.

Mencionó los tipos de transferencias analíticas:

- Análisis comparativo. Es el tipo más frecuente, mismo(s) lote(s) del producto a evaluar, lotes estándar/homogéneos del producto o lotes-muestras preparadas, número predeterminado de muestras, criterios preestablecidos y protocolo preaprobado.

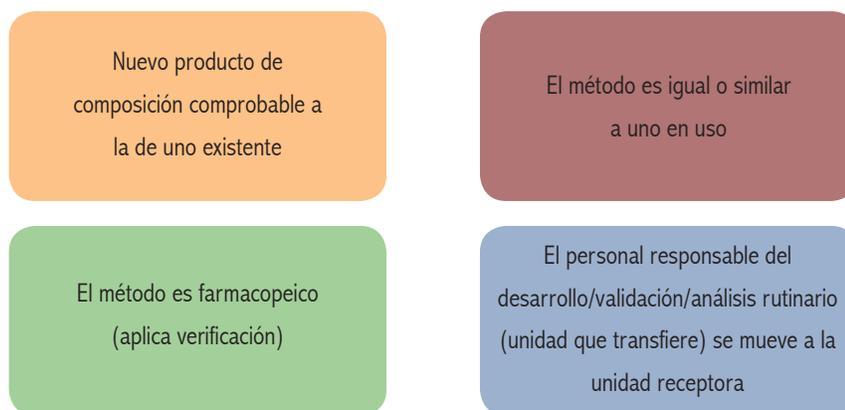
- Co-validación, dos o más laboratorios. Entre dos o más laboratorios, validación por la Unidad que transfiere, Unidad receptora participa en la validación (reproducibilidad), protocolo preaprobado de validación: propósito o razón del protocolo, descripción del método analítico, procedimiento detallado, parámetros, muestras y criterios de aceptación.

- Re-validación. Procedimiento, protocolo preaprobado, establecer/justificar criterios, validación parcial (cambio menor), por ejemplo cambio de proveedor de excipientes, mantener control de cambios (ejemplos de cambios y su impacto en la validación, en la siguiente tabla).

Cambio	Impacto	Parámetro a revalidar
Sistema de medición	Variación en el sistema de medición	Precisión y adecuabilidad del sistema
Concentración de la solución de referencia	Exactitud del método	Exactitud del método y linealidad del sistema
Formulación del producto	Exactitud del método	Exactitud y repetibilidad del método, linealidad del método y especificidad
Equipos Proveedor de columnas	Variación del método	Tolerancia

“Se requiere validación completa para cambios mayores/importantes/críticos en el procedimiento o método analítico, la composición del producto analizado y la síntesis del ingrediente farmacéutico activo”, señaló la QFB. Loera.

- Exención/omisión. Justificación apropiada, Unidad receptora calificada, sin la generación de datos comparativos entre laboratorios, se puede adoptar un enfoque basado en el riesgo.



Dentro de los errores comunes en la calidad documental de la transferencia de métodos analíticos, la QFB. Loera indicó los siguientes:

- No se cumplen los requerimientos previos, por ejemplo, la revisión de métodos analíticos contra el *dossier*.
- El soporte de la validación no está disponible, por ejemplo, co-validación. Inicio de pruebas (previas o de transferencia), sin la revisión y/o evaluación o sin la aprobación correspondiente.

- Documentación de soporte no revisada o revisada parcialmente.
- No se documentan las desviaciones o se documentan parcialmente. Cualquier desviación debe justificarse y discutirse.
- La capacitación o entrenamiento (previa o durante) no se documenta o se documenta parcialmente. Cambios realizados a los métodos, por ejemplo, filtros empleados, condiciones de trabajo, etc., no se resuelven dudas, consideraciones al ejecutar la metodología, forma de realizar los cálculos.
- Generalmente, una sola persona recibe el entrenamiento.
- No se documentan las investigaciones ocurridas o se documentan parcialmente. Evaluación “incompleta” de las causas de la investigación o la causa raíz no determinada adecuadamente. Conclusiones que no están bien soportadas por la investigación.
- Se establece el uso de un sólo equipo.

Para finalizar, afirmó que los retos de la transferencia de métodos analíticos son:

- Proceso que incluya los requerimientos previos.
- Concientizar a todas las partes involucradas de la importancia que tiene documentar adecuadamente el proceso.
- Resolución de problemas debidos a diferentes:
- Analistas (habilidades, conocimientos).
- Condiciones ambientales o de trabajo, por ejemplo, temperatura ambiente. [A](#)



APE Editorial, S.A. de C.V. Patricio Sanz 1582, Col. Del Valle, C.P. 03100, México, D.F. Tel: 5634 • 9472

Directora general: Acacia Tejedo; Coordinación Editorial: Carolina Tovar; Corrección de estilo: Marisol Toriz; Diseño: Rocío Becerra;

Fotografía: Georgina Piña.