



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE QUÍMICA

## ESTUDIO DE TRANSFERENCIA DE MÉTODO ANALÍTICO

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACEÚTICA BIÓLOGA

PRESENTA

SUSANA LECHUGA ALCÁNTARA



MÉXICO, D. F.

2009



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Agradecimientos

Con agradecimiento hoy y siempre a mi familia porque a pesar de la distancia, el amor y apoyo que me brindan me dan fortaleza para seguir adelante.

A mis padres Enrique y María Teresa por darme la vida, una maravillosa formación, por su ternura y su amor, y por contagiarme de sus mayores fortalezas. Mamá, me enseñaste a ser perseverante y paciente. Papá, me enseñaste a ponerme pasos fijos y alcanzar mis metas y a guiarme por la premisa de que “toda disciplina tiene su recompensa”.

Como un testimonio de gratitud ilimitada, a mis hermanos Araceli, Enrique, Josefina y Jorge, a mi cuñado y cuñadas.

Gracias a mis sobrinos y sobrinas por su atinada ayuda en el cumplimiento de este trabajo.

Agradezco infinitamente a la vida el haberme dado la oportunidad de tener a mi lado un ser maravilloso, mi querida hija Ivonne que ha sido el motivo más grande que me ha impulsado a salir adelante y lograr una meta mas en mi vida. Gracias a tu amor y paciencia he aprendido a enfrentar los obstáculos con alegría. Nena, gracias por tu apoyo en la realización de este trabajo.

Gracias por su amor y comprensión a Conradin mi yerno y a mis pequeñas nietecitas Vivian y

Arantza que con su amor y ternura han llenado mi  
vida de felicidad.

Quiero expresar mi agradecimiento a mi asesora de este trabajo, Dra. Josefina Elizalde Torres por su generosidad al brindarme el apoyo y su experiencia científica dentro de un marco de confianza, afecto y amistad, las cuales fueron fundamentales para la creación de este trabajo.

A la Dra. Liliana Virginia Raquel Saldivar y Osorio y a la Dra. María del Socorro Alpizar Ramos por sus valiosas sugerencias y acertados aportes durante el desarrollo de este trabajo.

A la Maestra Teresa Unda Carbot por su gran disposición y ayuda durante el proceso de titulación.

Gracias a todos los profesores que compartieron conmigo sus conocimientos durante todos mis estudios.

En general quisiera agradecer a todas y cada una de las personas que hayan vivido conmigo la realización de este trabajo y que no necesite nombrar porque cada una de ellas sabe que desde lo más profundo de mi corazón agradezco el apoyo que me brindaron y sobre todo el cariño.

# Índice

Lista de Figuras.....	3
Abreviaturas.....	4
Objetivo .....	5
Introducción.....	5
1.0 <b>Metodología</b> .....	7
1.1 Importancia de la transferencia de un método analítico.....	7
1.2 Diseño de un proyecto para la transferencia de un método analítico .....	8
2.0 <b>Desarrollo del estudio</b> .....	11
2.1 Funciones y responsabilidades del laboratorio experto .....	12
2.1.1 Gerente o líder del proyecto .....	12
2.1.2 Líder del laboratorio .....	12
2.1.3 Departamento de Aseguramiento de Calidad.....	15
2.2 Funciones y responsabilidades del laboratorio receptor .....	15
2.2.1 Líder del proyecto del laboratorio receptor .....	15
2.2.2 Analistas .....	16
2.2.3 Supervisor de laboratorio .....	16
2.2.4 Departamento de Aseguramiento de Calidad.....	17
2.3 Criterio de aceptación .....	17
2.4 Preparación de muestras para análisis.....	18
2.5 Familiarización del método .....	19
2.6 Parámetros sugeridos en la evaluación durante la transferencia de métodos analíticos.....	20
2.6.1 Ensayo de Pureza .....	20
2.6.2 Ensayo de Impurezas .....	21
2.6.3 Prueba de Disolución.....	22
2.6.4 Verificación de limpieza de equipo de manufactura.....	23
2.6.5 Otros Métodos.....	23

2.7	Evaluación comparativa .....	24
2.8	Reportar resultados analíticos.....	25
3.0	<b>Discusión</b> .....	25
3.1	Ejemplo de un protocolo para un método por HPLC .....	26
3.1.1	Objetivo .....	27
3.1.2	Introducción.....	27
3.1.3	Protocolo.....	28
3.1.4	Información de la muestra.....	29
3.1.5	Pruebas requeridas y criterio de aceptación.....	29
3.1.5.1	Linealidad <sup>10,16</sup> .....	30
3.1.5.2	Sensibilidad <sup>10,16</sup> .....	31
3.1.5.3	Estudio de adición y recobro de impurezas <sup>10,16</sup> .....	32
3.1.5.4	Precisión del estudio de recobro.....	34
3.2	Desviaciones.....	40
3.3	Experiencias personales obtenidas en transferencias analíticas .....	44
3.3.1	Problemas encontrados durante una transferencia .....	44
3.2.1	Lecciones Aprendidas.....	45
4.0	<b>Conclusiones</b> .....	46
	<b>Referencias</b> .....	47

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1:	Planeación del Proyecto de la Transferencia de Método Analítico .....	9
Tabla 2:	Lista de Actividades Durante la Transferencia Analítica del Método .....	10
Tabla 3:	Lista de Materiales .....	28
Tabla 4:	Pruebas Requeridas en la Transferencia Analítica del Método .....	29
Tabla 5:	Adición de Impurezas en la Prueba de Recobro (preparar en triplicado) .....	34
Tabla 6:	Linealidad de la impureza AB325 .....	36
Tabla 7:	Verificación del Sistema .....	37
Tabla 8:	Recobro de la Impureza AB325 laboratorio originador .....	37
Tabla 9:	Recobro de la Impureza AB325 laboratorio Recibe .....	38
Tabla 10:	Comparación Intra-laboratorios .....	39
Tabla 11:	Reporte de la Investigación .....	42
Tabla 12:	Ejemplo del Plan de Contingencia .....	43

## LISTA DE FIGURAS

Figura 3.1:	Gráfica de las áreas del pico vs concentración .....	36
-------------	--	----

## Abreviaturas

FDA:	Administración de Alimentos y Fármacos (Food Drug Administration)
CEDER:	Centro para el Desarrollo y Evaluación de Fármacos (Center for Drug Evaluation and Research)
BPM/GMP:	Buenas Prácticas de Manufactura (Good Manufacturing Practices)
BPL/GLP:	Buenas Prácticas de Laboratorio (Good Laboratory Practices)
ANOVA:	Análisis de la varianza (Analysis of variance)
ICH:	Conferencia Internacional de Armonización (International Conference Harmonization)
OOS:	Fuera de especificaciones (out of specifications)
MSDS:	Hojas de seguridad y datos de materiales (material safety data sheets)
HPLC:	Cromatografía de líquidos de alta resolución (high performance liquid chromatography)
LQ:	Límite de cuantificación (limit of quantitation)
SOP:	Procedimientos y estándares de operación (standard operation procedure)

## Objetivo

Describir la metodología a seguir durante la transferencia de tecnología analítica de un laboratorio a otro y demostrar que el método es reproducible en ambos laboratorios.

## Introducción

Este estudio es una recopilación de guías publicadas por la oficina de la administración de alimentos y fármacos (FDA), por sus siglas en inglés Food Drug Administration, centro de desarrollo y evaluación de fármacos (CEDER), por sus siglas en inglés Center for Drug Evaluation and Research, publicaciones científicas y experiencias profesionales. La recopilación está enfocada a describir los pasos importantes cuando se efectúa la transferencia de un método analítico entre laboratorios. Ayudando a guiar al químico analista a realizar una transferencia de método y maximizar las probabilidades de obtener resultados satisfactorios.

No es común que el laboratorio que desarrolla un método y lleve a cabo su validación y haga el análisis de liberación del fármaco (laboratorio originador o experto). En general los métodos son transferidos a otro sitio para su implementación (laboratorio receptor).

La industria farmacéutica y las agencias regulatorias están preocupadas por la variabilidad en resultados analíticos obtenidos en el mismo producto cuando es analizado entre diferentes laboratorios<sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>.

Es importante demostrar que los métodos analíticos proporcionan resultados fiables y adecuados para su finalidad y propósito, de ahí que, las agencias regulatorias solicitan a los laboratorios pruebas fiables de que los métodos

transferidos son reproducibles en otros sitios de análisis y que permanecen dentro de los parámetros que fueron validados.

El FDA ha liberado una guía oficial de cómo preparar un protocolo de transferencia de método, “ Protocols for the Conduct of Method Transfer Studies for Type C Medicated Feed Assay methods” (protocolo para realizar un estudio de transferencia de un método del ensayo de un tipo C medicinal) Los principios de esta guía pueden ser aplicados a este estudio<sup>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.

Muchos errores y desviaciones durante el estudio de transferencia se pueden minimizar cuando se emplea más tiempo en el desarrollo y validación de un método robusto.

El estudio de robustez en la validación, identifica los factores críticos del método, y estos son normalmente incluidos en el procedimiento de análisis como nota de precaución. La prueba de precisión intermedia en la validación identifica la reproducibilidad del método, usando diferentes equipos, diferentes días de análisis y diferentes analistas. Con toda la información de estas pruebas, se puede garantizar que los resultados analíticos serán reproducibles en diferentes laboratorios.

En el estudio de la transferencia influyen los siguientes factores:

- Diseño del proyecto
- Desarrollo de protocolo
- Funciones y responsabilidades del laboratorio experto.
- Funciones y responsabilidades del laboratorio que recibe.
- Criterio de aceptación
- Ejecutar el protocolo
- Evaluación comparativa

- Resultados y reporte

Por lo que es importante diseñar un proyecto para asignar funciones y responsabilidades de cada paso del proceso.

## 1.0 Metodología

### 1.1 Importancia de la transferencia de un método analítico

El estudio de la transferencia de métodos analíticos es un proceso que califica al laboratorio que recibe para usar el método. Este proceso consta de pruebas que determinan resultados reproducibles entre laboratorios ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.

A continuación se describen pasos importantes que se desarrollan en el estudio de transferencia:

- 1) Entrenamiento: Antes de empezar el estudio se recomienda que el laboratorio receptor se familiarice con el método analítico por medio de un entrenamiento con supervisión del laboratorio experto. El entrenamiento se debe documentar.
- 2) Comunicación: Para facilitar la relación entre las dos partes se da lo siguiente;
  - Flujo de conocimientos
  - Preparación del protocolo de transferencia analítica
  - Definir responsabilidades de cada laboratorio
  - Establecer objetivos y metas
- 3) Ejecución del protocolo: Ambos laboratorios conducen los análisis descritos.

- 4) Evaluación estadística: para comparar los resultados analíticos entre laboratorios.

Si los resultados se encuentran dentro del criterio de aceptación del protocolo, el laboratorio que recibe el método queda calificado para realizar el análisis del mismo.

## **1.2 Diseño de un proyecto para la transferencia de un método analítico**

La complejidad de la transferencia de un método analítico es dictada en gran parte por la planeación del proyecto y del criterio de aceptación de cada prueba descrita en el protocolo. Un diseño gráfico facilita la integración de las partes clave del proceso.

Este esquema optimizará el flujo de trabajo durante las actividades del estudio ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..

- Diseñar los pasos necesarios para la transferencia del método.
- Asegurar que las actividades sean ejecutadas para evitar interferencia con actividades de lanzamiento de nuevos productos
- Intercambio de información
- Establecer e integrar planes de actividades clave y formar grupos de trabajo entre ambos laboratorios.

A continuación se presenta la Tabla 1 con un ejemplo de un diseño de planeación de un proyecto a transferir y en la Tabla 2 se presenta una lista útil de actividades durante la transferencia.

<b>Tabla 1: Planeación del Proyecto de la Transferencia de Método Analítico</b>			
<b>Fase Inicial Fase 0</b>	<b>Fase de Planeación Fase 1</b>	<b>Fase de Ejecución del Plan y Monitoreo Fase 2</b>	<b>Finalización del Proyecto Fase 3</b>
↓ Contrato con el laboratorio externo	↓ <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intercambio de Información</li> <li>• Establecer requerimientos y recursos</li> <li>• Planificación de tiempos del proceso de análisis</li> <li>• Aprobación del proyecto</li> </ul>	↓ <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ordenar materiales y equipo</li> <li>• Entrenamiento</li> <li>• Calibración del equipo</li> <li>• Aprobación del protocolo del método</li> <li>• Ejecución del Protocolo</li> <li>• Reporte preliminar</li> </ul>	↓ <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aprobación de los reportes</li> <li>• Junta de finalización del proyecto</li> </ul>
<b>Salida de la fase 0</b>	<b>Salida de la fase 1</b>	<b>Salida de la Fase 2</b>	<b>Salida de la fase 3</b>
Firmar el contrato	Junta de iniciación del proyecto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisión de resultados</li> <li>• Reporte preliminar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reporte (s) aprobado (s)</li> <li>• Establecer planes de entrenamiento</li> <li>• Junta de finalización del proyecto</li> </ul>

<b>Tabla 2: Lista de Actividades Durante la Transferencia Analítica de Método</b>	
✓	Identificar personal clave en ambas locaciones.
	Temprana identificación de equipo necesario para el análisis.
	Mandar al laboratorio que recibe lo siguiente: métodos analíticos, especificaciones, reportes de validaciones y cualquier otro documento que soporte la transferencia.
	Juntas entre personal involucrado de los laboratorios participantes para deliberar objetivos y metas del proyecto y determinar el tiempo que se llevará esta transferencia.
	El laboratorio experto proporciona un entrenamiento del método al personal del laboratorio que recibe. El entrenamiento debe quedar documentado.
	Identificar muestras suficientes para la transferencia del método (para reproducir 3 veces el análisis completo)
	Mandar al laboratorio que recibe lo siguiente: muestras, estándares de referencia y productos químicos necesarios para la transferencia.
	El laboratorio que recibe conduce una evaluación preliminar del método y verificación del sistema para identificar posibles problemas.
	Revisión y discusión entre personal de ambos laboratorios para formalizar el procedimiento de transferencia incluyendo el criterio de aceptación.
	Firmar el protocolo de aceptación por las personas designadas de ambas partes.
	Establecer tiempos razonables para que los estudios se cumplan.
	El laboratorio que recibe debe mandar los resultados analíticos al laboratorio experto para su revisión. Estos resultados incluyen hojas de trabajo, formatos y cromatogramas espectros o graficas.
	Para resultados fuera del criterio de aceptación del protocolo, ambos laboratorios participan en una investigación y establecen acciones correctivas.
	Generar un reporte final

## **2.0 Desarrollo del estudio**

### **Objetivo**

Esta sección debe exponer claramente el objetivo del estudio e identificar el nombre del producto y el método o métodos que se van a transferir. Así como también el nombre de las empresas participantes<sup>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>

### **Introducción**

Se establece el propósito y los objetivos del contenido, se da una breve explicación o resumen, se incluyen algunos antecedentes relacionados al estudio de transferencia designado a evaluar un método para su análisis<sup>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>

El estudio de transferencia evaluará un método para el análisis de las concentraciones y preparaciones establecidas en el protocolo. Esta evaluación representa la calificación del laboratorio para usar el método.

### **Identificación de participantes de laboratorio**

Establecer equipos de trabajo en ambos laboratorios e información necesaria para mantener una comunicación constante durante la transferencia del método<sup>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>

## **2.1 Funciones y responsabilidades del laboratorio experto**

Entiéndase como laboratorio experto, el laboratorio que origina o desarrolla un método y las responsabilidades de éste se enlistan como sigue:

### **2.1.1 Gerente o líder del proyecto**

- Desarrollar tiempos reales de entrega del proyecto.
- Asegurar que todos los miembros del equipo entiendan el objetivo del proyecto, asignaciones, responsabilidades y tiempos de entrega.
- Llevar a cabo el proyecto y alcanzar objetivos dentro del tiempo especificado.
- Comunicación constante y directa entre laboratorios y organización gerencial.

### **2.1.2 Líder del laboratorio**

- Proveer apoyo en las actividades analíticas de acuerdo al plan de trabajo.
- Proporcionar la siguiente documentación:
  - a) Facilitar copias de todos los métodos analíticos sujetos a la transferencia. Copias de las especificaciones actualizadas de todos los productos que se van a transferir.
  - b) Antes de empezar el estudio, es responsabilidad del laboratorio experto establecer una completa validación de los métodos y procedimientos sujetos a la transferencia. La validación debe cumplir con las guías de la Conferencia

Internacional de Armonización (ICH), por su nombre en inglés International Conference Harmonization Q2A<sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup> y Q2B<sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>. Proveer copia del reporte de validación y documentos que la soporten, incluyendo los estudios de robustez<sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>

- Proporcionar estándares de referencia validados, estándares de impurezas y reactivos que no sean fácil de conseguir. Documentar apropiadamente estos materiales como son los Certificados de Análisis de los estándares de referencia y hojas de seguridad de datos de materiales (MSDs) por su nombre en inglés material safety data sheet, de los reactivos. El laboratorio que recibe debe de ser notificado de cómo y en donde podrán adquirir estos materiales.
- Experiencia técnica y entrenamiento. Por ejemplo:

La sesión de entrenamiento consiste en la demostración del método. El laboratorio originador conduce el análisis en presencia del los analistas que van a recibir el método. Esta demostración incluye la preparación de reactivos, muestra y estándares de referencia, acondicionamiento del equipo que se usara para llevar a cabo el análisis, así como la verificación del sistema antes de usarlo. La integración en su caso de cromatogramas, cálculos y reporte también deben ser incluidos en el entrenamiento, al igual que la limpieza y cuidado de los equipos empleados.

Como ejemplo se presentan los siguientes pasos recomendados en un entrenamiento de un método por HPLC:

- ✓ Preparación de reactivos y de la fase móvil

- ✓ Preparación de las muestras y estándares de referencia
  - ✓ Acondicionamiento del equipo con la columna y la fase móvil
  - ✓ Verificación del sistema
  - ✓ Establecer la secuencia de inyecciones de las muestras y estándares de referencia
  - ✓ Integración de los cromatogramas
  - ✓ Cálculos
  - ✓ El entrenamiento debe de ser formalmente documentado.
- 
- Desviaciones: En caso de alguna desviación o resultados fuera de los límites de aceptación del protocolo, el líder del laboratorio experto debe dirigir una investigación, y si es necesario diseñar experimentos para encontrar la causa/error de los resultados fuera de límites. El protocolo debe establecer pasos a seguir en la investigación y/o resolución de problemas técnicos. Las desviaciones deben ser documentadas y aprobadas por el personal designado de ambos laboratorios.
  - Los líderes del proyecto deben atender a todas las juntas en donde su asistencia sea requerida para revisar y/o solucionar cualquier problema que surgiera.
  - Asegurar el cumplimiento y tiempos de entrega de los laboratorios

### **2.1.3 Departamento de Aseguramiento de Calidad**

Revisa y aprueba los documentos involucrados de la transferencia, realiza una evaluación estadística de los resultados de ambos laboratorios y determina si el laboratorio que receptor está calificado para realizar los análisis del método. Este departamento genera y distribuye entre ambos laboratorios un reporte final.

## **2.2 Funciones y responsabilidades del laboratorio receptor**

El laboratorio receptor debe designar un gerente o líder del proyecto para evaluar recursos y tiempos de liberación del método. Proporcionar recursos y apoyo en los objetivos del proyecto y asegurar los tiempos de entrega. Así como también la revisión del método para identificar problemas que pueden ser resueltos antes de que el protocolo sea aprobado.<sup>Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>

### **2.2.1 Líder del proyecto del laboratorio receptor**

- Proporcionar recursos y apoyo en los objetivos del proyecto así como asegurar los tiempos de entrega.
- Confirmar que el personal del laboratorio reciba un adecuado entrenamiento para cada método que recibe.
- Participar en el desarrollo y aprobación del protocolo mencionado.

- Dirigir y proporcionar soporte técnico a los analistas.
- Asegurar que los análisis se realicen como se establece en el protocolo siguiendo las Buenas Prácticas de Manufactura.
- Revisar resultados analíticos y hojas de trabajo.
- Generar un reporte.

### **2.2.2 Analistas**

- Recibir entrenamiento de los métodos que van a realizar.
- Revisar el método y protocolo, asegurando que no hay ninguna duda para llevar a cabo el análisis.
- Examinar las muestras y estándares de referencia a su llegada para verificar que no exista ninguna alteración y que estén debidamente identificadas. En caso contrario comunicar cualquier desviación al supervisor del proyecto.
- Efectuar los análisis como lo indica el protocolo de la transferencia.

### **2.2.3 Supervisor de laboratorio**

- Verificar que el laboratorio que recibe utilice el mismo equipo (marca y modelo) que fue usado en el desarrollo del método.
- Confirmar que el equipo que se requiere para realizar los análisis esté debidamente acondicionado y calibrado.
- En caso de no contar con el equipo, es necesario notificar al laboratorio experto para considerar el tiempo necesario para la compra y calificación de equipo.

#### **2.2.4 Departamento de Aseguramiento de Calidad**

- Revisa y aprueba los documentos involucrados en la transferencia.
- Asegura que el estudio, se lleve a cabo dentro de las Buenas Prácticas de Manufactura y Buenas Prácticas de Laboratorio<sup>Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>.
- Al término del estudio, el departamento revisa los resultados de la transferencia y envía la documentación necesaria al laboratorio experto para evaluar la reproducibilidad entre ambas partes.

### **2.3 Criterio de aceptación**

El criterio de aceptación estipula la evaluación de los resultados, por lo que es necesario establecerlo razonablemente para demostrar reproducibilidad y también prevenir resultados fuera de especificaciones.

Estudios estadísticos se emplean para evaluar la reproducibilidad de los resultados entre laboratorios. Es necesario especificar el número de lotes usados y las réplicas para aplicar dicho estudio.

El criterio de aceptación del método se puede establecer basado en las siguientes consideraciones:

- Límites o especificaciones
- Historia del método basado en resultados analíticos.
- Resultados de la validación del método
- Variabilidad/Reproducibilidad entre analistas

El estudio de la precisión inter-laboratorio es el proceso idóneo para demostrar la reproducibilidad de las pruebas. La diferencia del promedio y desviación estándar dentro del laboratorio y entre ambos laboratorios se usa para los cálculos estadísticos del estudio, tomando en cuenta los diferentes analistas, equipos, días y el número de lotes usados.

La variabilidad durante la transferencia del método no debe ser confundida con la variabilidad del método, el criterio de aceptación debe ser claramente definido en el protocolo de la transferencia.

## 2.4 Preparación de muestras para análisis

El laboratorio experto selecciona y manda las muestras al laboratorio que va a recibir el método. Las muestras seleccionadas para la transferencia deben cubrir el rango de las dosis/concentraciones del producto. Se recomienda usar muestras representativas de tres lotes con fecha de expiración caducada. El laboratorio participante también recibe los estándares de referencia y reactivos o componentes no fáciles de conseguir. La cantidad de muestra debe ser suficiente para repetir por lo menos tres veces todos los análisis.<sup>Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>

Especificar en el protocolo el método de envío y el almacenamiento de las muestras. Las cuales se mandan, con suficiente antelación para ser recibidas antes de la fecha propuesta de inicio de los análisis. Para reducir variabilidad en los resultados es recomendable monitorear la humedad del fármaco.

***Nota: Una selección apropiada de muestras es un factor crítico para facilitar el estudio de la transferencia. Las muestras se seleccionan de manera que la variabilidad entre ambos laboratorios no sea altamente***

***significativa. Sin embargo seleccionar muestras puras no es recomendable. En caso de que las muestras seleccionadas no contengan impurezas que se puedan cuantificar, éstas se pueden adicionar para realizar el estudio de reproducibilidad por medio de la prueba de recobro.***

## **2.5 Familiarización del método**

El método debe estar escrito con claridad para asegurar una sola interpretación, e indicar precauciones a seguir al llevar a cabo los análisis.

La familiarización se lleva a cabo por medio de un entrenamiento proporcionado por el laboratorio experto.

Al finalizar el entrenamiento, el laboratorio receptor podrá identificar los puntos críticos que puedan causar dificultad en el estudio, y estos deben de ser aclarados antes de iniciar los análisis.

A continuación se mencionan algunos factores adversos que pueden ser rastreados cuando se usa un equipo de HPLC para análisis del método, por ser una técnica analítica muy socorrida para estos casos.

- La diferencia en diseño y tiempo de ciclado de los inyectores, los detectores pueden tener diferentes filtros, la precisión de la longitud de onda, el tipo de bombas que liberan el solvente (ejemplo: baja presión versus alta y el sistema de mezclado).
- Otro de los factores adversos es cuando se emplea un método por separación de gradientes, el volumen muerto o de retraso debe ser tomado en cuenta para evitar co-elución de picos<sup>Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>

- Las columnas para el HPLC han sido otro significativo factor de variabilidad en la transferencia. Aunque los fabricantes han mejorado la reproducibilidad entre lote y lote de columnas, es necesario detallar en el protocolo qué tipo de columna debe ser usada, incluyendo la marca.
- La temperatura de la columna que se indica en el procedimiento es otro recurso de variabilidad para alcanzar la exactitud y precisión del método, de ahí que la columna debe estar perfectamente acondicionada antes de inyectar las muestras y asegurar que el equipo cumple con las pruebas de verificación del sistema<sup>Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>.

## **2.6 Parámetros sugeridos en la evaluación durante la transferencia de métodos analíticos**

La evaluación de métodos analíticos para su transferencia se enfoca en la capacidad del equipo para generar resultados equivalentes y reproducibles, por lo cual se recomienda evaluar algunos parámetros de validación como se indica en las pruebas mencionadas a continuación:

### **2.6.1 Ensayo de Pureza**

- Verificación del Sistema
- Linealidad
- Precisión Intermedia (comparación inter-laboratorios). Esta prueba se realiza con tres lotes por triplicado en tres días. Cuando hay múltiples dosis, los lotes seleccionados deben cubrir el intervalo de las

concentraciones del producto, (alta, baja y media). La variabilidad depende de analistas, días e instrumentos por ejemplo:

Corrida 1: analista 1 Día 1 Instrumento 1

Corrida 2: analista 1, Día 2, Instrumento 2

Corrida 3: analista 2, Día 2, Instrumento 1

Las muestras, los estándares de referencia y los reactivos se preparan nuevos en cada corrida.

La estabilidad de las soluciones es opcional. En caso de que el laboratorio receptor tenga condiciones diferentes de almacenamiento al originador o si la estabilidad de la solución analítica no fue previamente establecida, se recomienda efectuar este estudio.

### **2.6.2 Ensayo de Impurezas**

- Verificación del Sistema
- Linealidad
- El límite de cuantificación debe ser confirmado únicamente en el laboratorio que recibe el método
- Precisión Intermedia. Esta prueba se lleva a cabo en tres lotes por triplicado en tres días. Muestras que no contengan impurezas, éstas son adicionadas al fármaco para su análisis como lo indica la prueba de exactitud de la validación del método. Se recomienda preparar tres muestras independientes por triplicado a tres niveles de concentración cubriendo el límite de la especificación al 120% del límite. Ejemplo: Si el límite de impureza es 1.0%, el 120% de 1.0% será 1.2%. La

concentración baja es aleatoria y en este caso es 0.1% de la concentración de la muestra de trabajo.

- Estabilidad de las soluciones de trabajo es opcional.

### 2.6.3 Prueba de Disolución

- Verificación del sistema
- Linealidad
- Comparación inter-laboratorio (perfil de disolución 12 muestras)

Para fármacos con disolución prolongada se realiza un perfil de disolución con doce unidades. Los resultados de ambos laboratorios deben ser comparados por medio del factor de similitud f2 (programa) y el resultado debe estar dentro de las especificaciones f2 (50-100).

Ecuación de similitud f2:

$$f2 = 50 \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{0.5} \times 100 \right\}$$

n : Número de puntos de muestreo en el perfil de disolución

$\sum_{t=1}^n$  Suma de todos los tiempos de muestreo

R<sub>t</sub> : Valor promedio de la muestra del tiempo de laboratorio de referencia en el tiempo t

T<sub>t</sub> : Valor promedio de la muestra del tiempo de laboratorio de referencia en el tiempo t

Para fármacos con disolución inmediata, se sigue usando el nivel L2 (12 unidades) de la prueba en lugar de 6 unidades que es lo típico. El resultado debe cumplir con las especificaciones del método y la diferencia entre laboratorios debe ser  $\leq 5\%$  del valor promedio entre ambos laboratorios.

Cuando se tienen fármacos con múltiples dosis, la prueba de disolución debe cubrir el intervalo de las concentraciones (bajas, altas y medias), dos disoluciones para cada dosis.

#### **2.6.4 Verificación de limpieza de equipo de manufactura**

- Verificación del sistema
- Linealidad (se conduce en principios activos y agentes de limpieza)
- Recobro de la superficie (acero inoxidable, vidrio etc.). El muestreo de las superficies debe ser realizado por personal calificado que hace el muestreo de rutina en la verificación de limpieza.

#### **2.6.5 Otros Métodos**

Se recomienda transferir métodos con procedimientos diferentes a los de las farmacopeas.

- Identificación
- Pérdida al secado
- Color
- pH
- XRD ( difracción de rayos X )
- Rotación específica
- Karl Fischer
- Tamaño de partícula

- Metales pesados

***Nota: Los métodos microbiológicos no se transfieren, así que deben ser validados por el laboratorio receptor.***

## **2.7 Evaluación comparativa**

El estudio comparativo es lo más común en el proceso de transferencia de un método. La evaluación se realiza cuando dos o más laboratorios efectuar los mismos análisis en el mismo lote del fármaco. Los resultados de ambos laboratorios son comparados por un simple estudio estadístico (promedio, desviación estándar y %RSD) o por el análisis de la varianza (ANOVA) que permite medir la variación entre los resultados de los laboratorios

A continuación se describen los métodos de análisis y las pruebas seleccionadas que se usan con más frecuencia para su evaluación comparativa.

- Pureza: Prueba de precisión intermedia <sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>
- Impurezas: Prueba de adición/recobro (exactitud) <sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>
- Disolución: Comparación estadística usando el factor de similitud f2.
- El método de la verificación de limpieza del equipo de fabricación se lleva a cabo por medio del estudio de adición/recobro de la superficie.

Los resultados estadísticos de las pruebas son comparados entre ambos laboratorios y estos deben cumplir con el criterio de aceptación establecido en el protocolo de la transferencia.

## 2.8 Reportar resultados analíticos

Con el objeto de que los laboratorios documenten los resultados analíticos de la misma forma, el protocolo debe de incluir un formato de reporte que contenga los siguientes puntos:

- Instrucciones de cómo redondear resultados numéricos
- Anexar copias de todo el estudio de la transferencia incluyendo curvas y hojas de cálculo
- Resultados comparativos en forma tabular de registros individuales y promedios de ambos laboratorios
- Documentar resultados individuales
- En caso de alguna desviación, reportar la investigación, resolución y acción correctiva
- Firmas de los que participaron en los análisis

El departamento de Aseguramiento de Calidad del laboratorio experto revisa los datos generados por ambos laboratorios. Cuando los resultados cumplen con el criterio de aceptación se genera un reporte indicando que el laboratorio que recibe está entrenado y calificado para realizar el método transferido.

### **3.0 Discusión**

Hay varios pasos involucrados en el desarrollo de un método analítico. Primero escribir el método y llevar a cabo la validación del mismo, la cual puede ser conducida dentro del mismo laboratorio donde se desarrollo el método o con un laboratorio externo. El siguiente paso es transferir el método a un laboratorio externo para su implementación.

Las variantes que influyen en la transferencia del método para obtener resultados reproducibles entre laboratorios son:

- Diseño del estudio
- Similitud de equipos
- Equipo de laboratorio calibrado
- Método validado
- Entrenamiento para el laboratorio receptor del procedimiento analítico
- Discusión del método para esclarecer dudas antes de realizar el estudio
- Comunicación abierta entre ambos laboratorios
- Criterio de aceptación adecuado Buenas prácticas de documentación entre laboratorios

### 3.1 Ejemplo de un protocolo para un método por HPLC

El ejemplo en este caso es sobre la transferencia de un método (nombrado AB325) para la determinación de impurezas por HPLC en las tabletas nombradas ZZZ 86 mg/tableta.

El proceso de manufactura y los métodos analíticos fueron validados como lo indican las guías de validación ICH<sup>1</sup> y el método deberá ser transferido a otro laboratorio para su implementación. El laboratorio que recibe el método cuenta con instrumentos idénticos a los del laboratorio originador, así como también con personal altamente calificado y entrenado para recibir este método.

El protocolo describe en detalle cómo se ejecutan cada una de las pruebas, condiciones de análisis y los criterios de aceptación. Se incluye también información de las muestras que se usan para la transferencia del método.

***Nota:** Las pruebas sugeridas en el ejemplo del protocolo y el criterio de aceptación son recomendaciones basadas en una práctica común*

***Protocolo de la Transferencia Analítica de un Método de Impurezas “AB325” en las tabletas ZZZ de 86 mg/tableta de activo.***

#### 3.1.1 Objetivo

El laboratorio de Control de Calidad será calificado para realizar el análisis de la determinación de la impureza **AB325** por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en el producto ZZZ de 86 mg/tableta

### **3.1.2 Introducción**

El método ha sido desarrollado y validado para determinación de impurezas en las tabletas de ZZZ de 86 mg/tableta. El siguiente protocolo describe las pruebas analíticas y el criterio de aceptación necesarios para efectuar la transferencia.

El departamento de Desarrollo Analítico transfiere el método de HPLC al laboratorio de Control de Calidad. Este proceso califica al laboratorio de Control de Calidad para realizar el análisis de la determinación de impureza **AB325** en el producto ZZZ de 86 mg/tableta.

La calificación del laboratorio consta de pruebas analíticas que son comparadas entre el originador y receptor del método. La comparación se hace en base al criterio de aceptación por medio de una simple evaluación estadística. Las pruebas seleccionadas son linealidad, sensibilidad, precisión inter-laboratorios por medio del estudio de adición y recobro.

Aseguramiento de Calidad del laboratorio experto revisa los resultados de ambos laboratorios y efectúa una comparación estadística. Hasta entonces el laboratorio de Control de Calidad queda calificado para llevar a cabo el método y reportar resultados dentro de las Buenas Prácticas de Manufactura.

### **3.1.3 Protocolo**

La lista siguiente puede servir de ayuda para verificar si se tiene lo necesario para realizar los análisis.

<b>Tabla 3: Lista de Materiales</b>	
✓	Entrenamiento del procedimiento
	Equipo
	Columnas HPLC
	Materiales y reactivos
	Estándares de referencia
	Muestras
	Certificados de análisis y MSDS
	Protocolo aprobado

### **3.1.4 Información de la muestra**

Para propósito de la transferencia del método se usan lotes que hayan expirado. Nombre del producto: XXX de 86 mg/tableta. Peso por tableta 160 mg

- Lote: 532A fecha de caducidad: 2 Abril 2005
- Lote: 533B fecha de caducidad: 19 Junio2005
- Lote: 534C fecha de caducidad: 17 Diciembre 2005

### **3.1.5 Pruebas requeridas y criterio de aceptación**

Tabla 4 describe las pruebas requeridas, el criterio de aceptación para la transferencia del método analítico y el laboratorio responsable de hacer la prueba.

<b>Tabla 4: Pruebas Requeridas y Criterio de Aceptación</b>		
<b>Prueba</b>	<b>Laboratorio Responsable del análisis</b>	<b>Criterio de Aceptación</b>
Linealidad	Laboratorio receptor	$r \geq 0.990$
Sensibilidad	Laboratorio receptor	Señal de Ruido $\geq 10 @ 0.1\%$
Precisión Intermedia adición/recobro	Ambos laboratorios	Para 0.1% = 70-130% Para 1% = 80-120% Para 1.5% = 80-120%
Precisión (RSD de las pruebas de recobro)	Ambos laboratorios	$RSD \leq 20\% @ 0.5 \text{ y } 1.0 \%$

### 3.1.5.1 Linealidad<sup>Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup><sup>Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>

Evaluar la linealidad del pico del área de la respuesta de la impureza (AB 325) en el rango de 0.05 µg/mL (0.1%) a 7.5 µg/mL (equivalente 150% del límite reportado), usando seis puntos igualmente espaciados.

Hacer tres inyecciones de cada nivel y usar el promedio de las áreas.

Verificar el sistema antes de iniciar las inyecciones.

### Procedimiento de la linealidad<sup>Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup><sup>Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>

- **Solución patrón de referencia:** Pesar con precisión aproximadamente 25 mg del estándar de referencia de la impureza y transferir el material a un matraz volumétrico de 50 mL. Disolver en 20 mL de disolvente

(mezclar 145 volúmenes de tetrahidrofurano y 255 volúmenes de acetonitrilo), agitar el matraz por 30 segundos para disolver. Después de que el material esté completamente disuelto, adicionar agua hasta el aforo y mezclar bien (0.5 mg/mL)

- **Solución A:** Transferir 10 mL de la solución patrón de referencia a un matraz volumétrico de 200 mL y diluir con la fase móvil al aforo. (0.025 mg/mL).
- **Solución estándar (~0.10%):** Transferir 2.0 mL de la solución **A** en un matraz volumétrico de 100-mL y diluir al aforo con la fase móvil.
- **Solución estándar (~0.25%):** Transferir 2.5 mL de la solución **A** en un matraz volumétrico de 50-mL, y diluir al aforo con la fase móvil.
- **Solución estándar (~0.50%):** Transferir 5.0 mL de la solución **A** en un matraz volumétrico de 50-mL, y diluir al aforo con la fase móvil.
- **Solución estándar (~0.75%):** Transferir 15.0 mL de la solución **A** en un matraz volumétrico de 100-mL, y diluir al aforo con la fase móvil.
- **Solución estándar (~1.0%):** Transferir 10.0 mL de la solución **A** en un matraz volumétrico de 50-mL, y diluir al aforo con la fase móvil.
- **Solución estándar (~1.5%):** Transferir 15.0 mL de la solución **A** en un matraz volumétrico de 25-mL, y diluir al aforo con la fase móvil.

Calcular la regresión lineal con el promedio de las áreas del pico principal del componente. Reportar el coeficiente de correlación.

Los resultados de la prueba de linealidad se presentan en la Tabla 6 y Figura 3.1

**Criterio de aceptación:  $r \geq 0.99$**

### **3.1.5.2 Sensibilidad**<sup>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>

El límite de cuantificación (LC) del método es determinado usando la solución de 0.1% de la solución de la linealidad y como blanco usar la fase móvil.

Medir la señal de ruido (S/N) como está indicado en la guía de validación de la Conferencia Internacional de Armonización ICH<sup>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>

**Criterio de aceptación:  $S/N \geq 10$**

### **3.1.5.3 Estudio de adición y recobro de impurezas**<sup>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>

El estudio de adición y recobro de impurezas será conducido a tres niveles de concentración. Cada nivel se prepara en triplicado en dos diferentes días, usando diferente analista, equipo de HPLC (la misma marca, diferente equipo) y diferente lote de la columna.

La fase móvil, la preparación de la soluciones de referencia y de muestras se preparan nuevas en cada corrida<sup>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>. Se llenan las Tablas 7,8, 9 y 10 con los resultados obtenidos de las inyecciones del equipo de HPLC.

**Procedimiento de recobro**<sup>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>

- **Solución patrón de referencia de impureza (solución A)**

Pesar con precisión aproximadamente 25mg del estándar de referencia y transferir el material a un matraz volumétrico de 50 mL.

Disolver en 20 mL de disolvente (mezclar 145 volúmenes de tetrahidrofurano y 255 volúmenes de acetonitrilo), para disolver agitar el matraz por 30 segundos. Después de que el material esté completamente disuelto, adicionar agua hasta el aforo y mezclar bien (0.5 mg/mL).

- **Solución de impureza para adicionar a la muestra**

Transferir 10 mL del patrón de referencia **A** en un matraz volumétrico de 200 mL y diluir al aforo con fase móvil.

- **Preparación de la muestra adicionada con la impureza**

Moler 20 tabletas, pesar con exactitud el equivalente a una tableta (160 mg), y transferir el material a un matraz volumétrico de 50 mL, adicionar 20 mL de disolvente, agitar en el Vortex por 30 segundos, adicionar la impureza como se describe en la Tabla 5 y diluir al aforo con agua. Mezclar bien y filtrar una porción de la solución usando una membrana de Nylon de 0.45 $\mu$  de 25 mm.

- **Preparación de la muestra sin adición de impureza como muestra control**

Esta solución se usa como control de referencia para cuantificar las impurezas presentes en la muestra original y hacer la substracción para los cálculos de recobro de impurezas.

Pesar con exactitud el equivalente a una tableta, transferir el material a un matraz volumétrico de 50 mL, adicionar 20 mL de disolvente, agitar en el Vortex por 30 segundos y diluir al aforo con agua.

Mezclar bien. Filtrar una porción de la solución usando una membrana de Nylon de 0.45 $\mu$  de 25 mm.

Para facilitar la preparación de las soluciones ver como ejemplo la Tabla 5.

**Criterio de aceptación:** Para la concentración adicionada de 0.1%, el promedio del recobro debe estar en el rango de 70-130% para cada analista.

Para las concentraciones adicionadas de 0.5% y 1%, el promedio del recobro debe estar en el rango de 80-120% para cada analista.

<b>Tabla 5: Adición de Impurezas en la Prueba de Recobro (preparar en triplicado)</b>					
% adicionado de impureza	Impureza cantidad adicionada (mL)	Granulado de tableta 160mg = 86 mg activo	Diluyente (mL)	Agua (mL)	Matraz Volumétrico (mL)
(control de referencia) 0%	0 mL	160	20	30	50
0.10%	1 mL	160	20	30	50
0.5 %	5 mL	160	20	30	50
1.0 %	10 mL	160	20	30	50

Verificar el sistema antes de iniciar las inyecciones

#### 3.1.5.4 Precisión del estudio de recobro

¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.,¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.

Preparar seis veces la solución que contiene el 1% de impureza como lo indica el procedimiento de recobro e inyectar la solución.

**Criterio de aceptación:** El % de la desviación estándar relativa del recobro (n=6) debe de ser  $\leq 10\%$

### **Cálculos para % de recobro**

Impureza encontrada en el ensayo

a) Impureza encontrada  $\mu\text{g/mL} = A/B \times C/100 \times (\text{diluciones}) \times 1000$

b) Impureza en la muestra control + cantidad de impureza adicionada = cantidad teórica

c) Impureza adicionada en la muestra encontrada / cantidad teórica  $\times 100 = \%$ recobro

Donde:

A = área del pico de impureza

B = área del pico del estándar de referencia.

C = peso del estándar de referencia

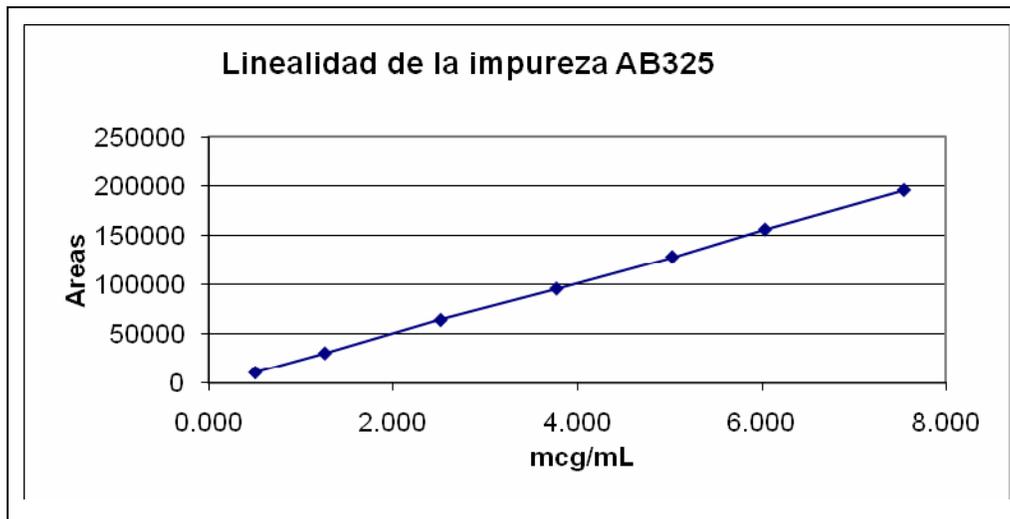
Llenar las siguientes Tablas con los resultados obtenidos durante el estudio de la transferencia analítica, anexar cromatogramas, y copias del cuaderno de trabajo.

Ejemplo: Resultados de la prueba de linealidad

<b>Tabla 6: Linealidad de la impureza AB325</b>					
Concentración (µg/mL)	Concentración de la muestra de trabajo (%)	Área del Pico			
		Inyección 1	Inyección 2	Inyección 3	Mean
0.50	0.10	13131	13478	13304.5	13305
1.25	0.25	33578	33568	33573.0	33573
2.5	0.50	67123	67147	67135.0	67135
3.75	0.75	100796	100800	100798.0	100798
5.00	1.0	133780	133441	133610.5	133611
15.00	1.5	400394	400697	400545.5	400546

Coefficiente de correlación  $r = 0.999$

**Figura 3.1 Grafica de las áreas del pico Vs concentración**



<b>Tabla 7: Verificación del Sistema</b>		
<b>Pruebas</b>	<b>Especificaciones</b>	<b>Resultados</b>
<b>Factor de coleo:</b> NMT 1.5	NMT 1.5	
<b>Replica de 6 inyecciones:</b> % Desviación estándar relativa del pico de impureza AB325	RSD ≤ 5.0%	
<b>Resolución:</b> Determinación de la resolución entre el pico de impureza AB325 y el pico del principio activo	R ≥ 4.0	

<b>Tabla 8: Recobro de la Impureza AB325 laboratorio originador</b>					
<b>Concentración teórica de la impureza adicionada (%)</b>	<b>áreas de las muestras adicionadas</b>	<b>Cantidad de impureza encontrada en las muestras adicionadas <math>\mu\text{g/mL}</math></b>	<b>Cantidad adicionada <math>\mu\text{g/mL}</math></b>	<b>Control + cantidad adicionada = teórico <math>\mu\text{g/mL}</math></b>	<b>% Recobro = Cantidad encontrada / teórico adicionado x 100</b>
0.1					
0.50					
1.0					
Muestra control					NA

<b>Tabla 9: Recobro de la Impureza AB325 laboratorio receptor</b>						
<b>Concentración teórica de la impureza adicionada (%)</b>	<b>Conc <math>\mu\text{g/mL}</math></b>	<b>área de las muestras adicionadas</b>	<b>Cantidad de impureza encontrada en las muestras adicionadas <math>\mu\text{g/mL}</math></b>	<b>Cantidad adicionada <math>\mu\text{g/mL}</math></b>	<b>Control + cantidad adicionada = teórico <math>\mu\text{g/mL}</math></b>	<b>% Recobro = Cantidad encontrada / teórico adicionado x 100</b>
0.1						
0.50						
1.0						
Muestra control	NA					NA

<b>Tabla 10: Comparación Intra-laboratorios</b>					
		<b>Laboratorio Originador</b>		<b>Laboratorio Receptor</b>	
<b>Analista</b>	<b>Conc (%) w/w</b>	<b>% Recobro</b>	<b>Media y % RSD</b>	<b>% Recobro</b>	<b>Media y % RSD</b>
1	0.10%		Media = %RSD =		Media = %RSD =
		Media=		Media=	
2	0.10%		Media = %RSD =		Media = %RSD =
		Media=		Media=	
1	0.50%		Media = %RSD =		Media = %RSD =
		Media=		Media=	
2	0.50%		Media = %RSD =		Media = %RSD =
		Media=		Media=	
1	1.00%		Media = %RSD =		Media = %RSD =
		Media=		Media=	
2	1.00%		Media = %RSD =		Media = %RSD =
		Media=		Media=	
		Media=		Media=	

## 3.2 Desviaciones

Los laboratorios deben de tener procedimientos de operación estándar (SOP, por sus siglas en ingles) para resultados fuera de especificaciones o fuera del criterio de aceptación. Cuando los resultados de análisis se encuentran fuera del criterio de aceptación del protocolo, se debe llevar a cabo una investigación así como también una comunicación inmediata con el líder del proyecto<sup>14</sup>.

El propósito de la investigación es encontrar la causa de los resultados fuera de límites establecidos en el protocolo. Las agencias regulatorias solicitan un reporte escrito de la investigación, incluyendo conclusiones, seguimiento y acción correctiva<sup>15</sup>.

Los resultados generados fuera del criterio de aceptación del protocolo son difíciles de investigar debido a que se usan procedimientos y materiales idénticos con instrumentos similares, sin embargo, la investigación debe de ser mancomunada entre ambos laboratorios y detallada para encontrar la causa del error. Los siguientes puntos son de utilidad en la investigación:

- Revisar el método analítico con el analista para confirmar el conocimiento y desarrollo del procedimiento.
- Revisar los resultados analíticos incluyendo cromatogramas y espectros, así como identificar anomalías.
- Verificar los cálculos usados hasta llegar al resultado final.
- Confirmación de que el equipo está debidamente calibrado y trabajando correctamente.

- Verificar que las soluciones de referencia, soluciones de muestra, reactivos y otras soluciones usadas en el análisis fueron preparadas como lo indica el procedimiento.

Se debe analizar la hipótesis que pudo haber causado la falla (ejemplo: error en diluciones, malfuncionamiento del equipo, etc).

Basado en los resultados de investigación se determinará si es necesario un re-análisis.

Es importante que cada paso de la investigación se documente formalmente y se siga una acción correctiva.

A continuación se presenta un formato de un reporte de investigación y un plan de contingencia en caso de desviaciones o retrasos durante el proceso de la transferencia, Tabla 11 y 12 respectivamente.

<b>Tabla 11: Reporte de Investigación</b>	
Numero del Proyecto:	Nombre del Producto:
Forma Farmacéutica:	Analista:
Lote:	Fecha:
<p>_____ Número de método usado</p> <p>_____ El analista está calificado y entendió el procedimiento</p> <p>_____ Los cálculos fueron revisados</p> <p>_____ Materiales, reactivos estándares usados</p> <p>_____ Preparación de la muestra (solución patrón)</p> <p>_____ Almacenamiento de la muestra</p> <p>_____ Extracción/Filtración</p> <p>_____ Diluciones</p> <p>_____ Verificación del Sistema</p> <p>_____ Historial analítico del método</p> <p>_____ Re-análisis de la solución de prueba</p>	

Comentarios: \_\_\_\_\_

Basado en la información acumulada se determina:

Ensayo válido: \_\_\_\_\_ Re-análisis requerido: \_\_\_\_\_

Firma del Supervisor: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

<b>Tabla 12: Plan de Contingencia</b>	
<b>Riesgo</b>	<b>Plan de Contingencia</b>
Problema no esperado (problema técnico o nueva asignación).	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ El líder del proyecto en conjunto con los participantes del equipo revisarán el impacto del problema versus el tiempo de finalizar el proyecto.</li> <li>○ Revisar alternativas y recursos disponibles para minimizar retrasos en el plan de trabajo.</li> <li>○ Se requiere de una junta con los líderes e integrantes del proyecto para revisar y aprobar modificaciones al plan de trabajo.</li> </ul>
La revisión de la documentación toma más tiempo de lo establecido.	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Estar de acuerdo con el tiempo necesario para el proceso de revisión de cada paso de los documentos.</li> <li>○ En caso de que el tiempo de revisión no sea suficiente para cumplir la fecha señalada, el gerente revisará los retrasos con los miembros del equipo para un posible ajuste de tiempo.</li> </ul>
Un miembro del equipo deja el grupo o un nuevo participante se une al proyecto.	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Se llevará a cabo una junta con los miembros del equipo y se revisará el progreso del proyecto con el nuevo miembro informándole de los problemas en caso de haberlos.</li> <li>○ Cuando un participante sale del grupo, se revisa el progreso del proyecto con los integrantes del equipo y en caso necesario se ajustarán los tiempos de entrega.</li> </ul>

### **3.3 Experiencias personales obtenidas en transferencias analíticas**

A continuación se describen algunas experiencias profesionales durante 8 años en transferencia de métodos analíticos.

#### **3.3.1 Problemas encontrados durante una transferencia**

- Inexactitud de la estimación del tiempo necesario para llevar a cabo la transferencia de un método analítico.
- Las responsabilidades no son claras y precisas, por lo que no están bien establecidas para los integrantes del grupo.
- Recursos insuficientes para realizar las actividades de la transferencia.
- El instrumento para efectuar los análisis no es equivalente.
- El laboratorio receptor no cuenta con personal calificado para llevar a cabo los análisis.
- No existe buena coordinación para el entrenamiento.
- Insuficiente evaluación del método antes de la calificación del laboratorio.
- No existe una apropiada evaluación de los resultados analíticos.
- Los métodos no son suficientemente robustos.
- No hay suficiente comunicación entre los laboratorios.
- Inconsistencia de los miembros de los equipos para alcanzar sus objetivos.

### **3.2.1 Lecciones Aprendidas**

- Debe existir una secuencia de objetivos y tiempos necesarios en cada paso de la transferencia.
- Detallar el calendario de actividades del proyecto y asignaciones con duración del trabajo.
- Revisar frecuentemente el progreso del proyecto para alcanzar los objetivos en el tiempo señalado.
- Aclarar cualquier duda del estudio.
- Incrementar contacto directo entre las compañías.
- Practicar el método antes de iniciar el protocolo de la transferencia.
- Limitar el cambio de los participantes del equipo de la transferencia.
- Asignar un líder del proyecto en los laboratorios participantes.
- El laboratorio que recibe está de acuerdo en comprar el equipo equivalente al laboratorio originador para minimizar variabilidad en los resultados.
- Los analistas deben trabajar dentro de las buenas prácticas de manufactura y buenas prácticas de laboratorio.
- El método debe estar escrito con detalles para preparar las muestras de trabajo, estándares de referencia con gráficas explicativas y cálculos.
- Se debe identificar riesgos y contar con un plan de contingencia.
- Monitorear el progreso y proveer actualizaciones.
- No insistir en hacer que un mal método funcione.

## 4.0 Conclusiones

Este estudio describe la importancia y necesidad de obtener resultados reproducibles cuando se analiza un mismo fármaco en diferentes laboratorios. Los laboratorios participantes en la transferencia deben de ser capaces de generar resultados similares con precisión y exactitud debido a que usan lotes idénticos del fármaco y sistemas similares.

Siguiendo lo anterior, este estudio demuestra que los factores importantes para generar resultados analíticos similares entre laboratorios son:

- Un método robusto
- Buen diseño del proyecto
- Detallado entrenamiento al laboratorio que recibe el método
- Comparación de los resultados obtenidos entre laboratorios.
- Uso eficiente de recursos.
- Comunicación abierta entre laboratorios participantes
- Crear una positiva impresión y buena relación entre grupos, departamentos y organizaciones

Queda establecido que para obtener una exitosa transferencia de método deben existir bases claras y comunicación abierta entre los laboratorios participantes.

## Referencias

1. Michael E. Swartz, Ira Krull. Analytical Method Transfer Nov 1, 2006. LCGC North America. Volume,24,Issue11
2. Matsumoto Luz Hermida, Grochulski Anita, George Sam. Expediting the Technical Transfer of Biopharmaceutical Products. Supplement to Biopharm International September 19, 2006
3. Huber Ludwing. Transfer of Analytical Methods and Procedures. Labcompliance seminars 176 October 25,2008
4. Protocols for the Conduct of Method Transfer Studies for Type C Medicated Feed Assay Methods. Draft Guidance. US Department of health and Human Service, FDA, Center of Veterinary Medicine November 13, 2006.
5. Smith Daniel C. Handling a Risk Business: How to Ensure Successful Technology Transfer. BioPharm International Supplements Apr 2, 2009.
6. Krause Stephan. Qualifying Release Laboratories in Europe and United States. BioPharma International. March 1, 2004.
7. Adam Mott, Managing an Effective Analytical Technology Transfer Process. Lonza Biologics, Pittcon 2007.
8. Good Manufacturing Practices (GMP) Guidelines y Good Laboratory Practices (GLP).  
[www.fda.gov/drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/guidance/ucm](http://www.fda.gov/drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/guidance/ucm)  
[www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm)

9. Mahoney Scott J, Qureshi Anser F. Technology Transfer: How to Make It a Competitive Advantage. BioPharm International. Nov 1, 2006.
10. ICH. Validation of Analytical Procedures. Q2A, March 1995.
11. ICH. Validation of Analytical Procedures: Methodology. Q2B, November 1996.
12. Vinod P. Shah, Yi Tsong, Pradeep Sathe and Williams Roger L. Dissolution profile Comparison Using Similarity Factor (f<sub>2</sub>). CEDER, FDA
13. Kirk Adrian. Benefits of Effective Communication with a Contract Analytical Laboratory. BioPharm International Supplements April 2, 2009.
14. Investigating Out-of-Specifications (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production. Guidance for Industry , US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CEDER), October 2006
15. Investigating Out-of-Specifications (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production. Guidance for Industry , US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CEDER), October 2006
16. Technology transfer protocol of HPLC method for determination of impurities in megestrol acetate tablets PAS-08032-01 Apr 12, 2008