



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**REVISIÓN DE LA NORMATIVIDAD DE LOS PAÍSES DE LA REGIÓN
CENTRO Y SUDAMÉRICA, SOBRE LAS EXIGENCIAS DE
VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS PARA LA
AUTORIZACIÓN DE VENTA LOCAL.**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

VIRIDIANA ITZEL MARTÍNEZ BAUTISTA

MÉXICO, D.F.

AÑO 2013



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: Georgina Margarita Maya Ruiz**

VOCAL: **Profesor: María Eugenia Ivette Gómez Sánchez**

SECRETARIO: **Profesor: Francisco García Olivares**

1er. SUPLENTE: **Profesor: Carlos Huesca Rodríguez**

2° SUPLENTE: **Profesor: Jorge Rafael Martínez Peniche**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

FACULTAD DE QUÍMICA

ASESOR DEL TEMA:

Georgina Margarita Maya Ruiz

SUSTENTANTE:

Viridiana Itzel Martínez Bautista

Índice

1.0	ACRÓNIMOS.....	5
2.0	DEFINICIONES.....	8
3.0	INTRODUCCIÓN.....	9
4.0	OBJETIVO.....	11
	4.1 Objetivos particulares.....	11
5.0	MARCO TEÓRICO	
	5.1 Exportación de Medicamentos.....	11
	5.2 Método Analítico	11
	5.3 Validación de Métodos Analíticos.....	13
	5.4 Requerimientos Generales para la Validación de Métodos Analíticos.....	13
	5.5 Regulación en México	15
	5.6 Legislación Internacional sobre Validación de Métodos Analíticos...20	
	5.7 Parámetros de Validación.....	31
	5.7.1 Precisión del sistema	33
	5.7.2 Adecuabilidad del sistema.....	35
	5.7.3 Linealidad del sistema.....	35
	5.7.4 Especificidad.....	36
	5.7.5 Exactitud y repetibilidad del método.....	38
	5.7.6 Linealidad del método.....	38
	5.7.7 Precisión del método.....	42
	5.7.8 Estabilidad del método.....	43
	5.7.9 Límite de detección.....	44
	5.7.10 Límite de cuantificación.....	46
	5.7.11 Robustez.....	48
	5.7.12 Tolerancia.....	49
	5.7.13 Intervalo.....	49
6.0	REGISTROSANITARIO.....	
	50

7.0	DISCUSIÓN.....	52
8.0	CONCLUSIÓN.....	53
9.0	BIBLIOGRAFÍA.....	54

1.0 ACRÓNIMOS

ANVISA	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Brasil)
CGMPs	<i>Current Good Manufacturing Practice</i>
CV	Coefficiente de Variación o desviación estándar relativa
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
ICH	<i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i>
IFA	Ingrediente Farmacéutico Activo
LC	Límite de Cuantificación
LD	Límite de Detección
NOM	Norma Oficial Mexicana
OMS	Organización Mundial de la Salud
PNO	Procedimiento Normalizado de Operación

2.0 DEFINICIONES

1. Analito.- Componente específico de una muestra, a medir en un análisis. (3)
2. Método analítico farmacopeico.- Método que aparece en la literatura oficial reconocida. (3)
3. Método analítico no farmacopeico.- Método que no aparece en la literatura oficial reconocida. (3)
4. Muestra.- Porción de materia a evaluar. (3)
5. Parámetros de desempeño.- Parámetro específico a estudiar en un protocolo de validación. (3)
6. Placebo analítico.- Muestra que contiene todos los componentes de un producto a excepción del analito. (3)
7. Placebo adicionado.- Muestra de un placebo analítico al cual se le adiciona una cantidad conocida del analito. (3)
8. Revalidación.- Comprobación de que un método analítico mantiene su desempeño cuando existen cambios en la composición del producto, en el método analítico, o cambios críticos en los procesos de fabricación. (3)
9. Sustancia de referencia primaria.- Sustancia que es designada o reconocida por tener la más alta calidad metrológica, cuyas propiedades se aceptan sin referencia a otras sustancias. (3)
10. Sustancia de referencia secundaria.- Sustancia cuyas propiedades se asignan por comparación con una sustancia de referencia primaria, o bien, cuando es certificada mediante un procedimiento certificado. (3)

(3) Soberón, E., Rodríguez, R., and Mota, R. (2002). Guía de Validación de Métodos Analíticos (México: Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biológicos Mexico, A.C.).

3.0 INTRODUCCIÓN

Los orígenes de validación en la industria del cuidado de la salud pueden atribuirse a fallas terminales en un proceso de esterilización a principios de 1970. Fue en Estados Unidos cuando se presentaron problemas en el proceso de esterilización de volúmenes grandes parenterales de los laboratorios Abbott y Baxter, mientras que en el Reino Unido hubo un incidente en Devenport. Cada incidente fue el resultado de un fallo no obvio junto con limitaciones inherentes de la prueba de esterilidad del producto final. Como consecuencia de estos hechos, productos no estériles fueron lanzados al mercado y en consecuencia se produjeron muertes, por tanto, se pusieron en marcha investigaciones regulatorias. El resultado fue la introducción por agentes reguladores del concepto de "validación"

Validación es la evidencia documentada que proporciona un alto grado de seguridad de que un proceso específico es consistente y el producto cumple con las especificaciones predeterminadas y con los atributos de calidad (2).

La validación de métodos analíticos es parte fundamental del desarrollo de una nueva formulación y de la técnica de análisis de control de calidad de una forma farmacéutica, ya que es durante esta secuencia de pruebas y análisis, en donde el químico se da cuenta si el estudio, el cual está siendo evaluado, cumple con los propósitos para los cuales fue diseñado.

De acuerdo a las buenas prácticas tanto de fabricación como de laboratorio, es necesario que todos los métodos analíticos que se empleen estén validados. (3)

Debido a la interacción entre los mercados y las empresas surge la necesidad de homogenizar criterios de regulación para garantizar la eficacia, calidad y seguridad de los productos que se venden y consumen.

La validaciones de procesos y analíticos son un requisito reglamentario para los productos farmacéuticos, productos biológicos y dispositivos médicos destinados a

la atención de la salud, porque todo producto farmacéutico debe reunir atributos de identidad, pureza, concentración, potencia, inocuidad y disponibilidad para cumplir con los aspectos normativos oficiales e internos y no menos importantes, los éticos. Un método analítico, es el medidor de las características críticas de calidad del producto, si éste no es confiable, se pone en riesgo la salud del paciente.

Finalmente la validación se ha convertido en una parte integral de requisitos reglamentarios y la vida cotidiana en el entorno mundial de atención de la salud. La validación permite un nivel de la confianza en la calidad de los productos para la salud humana. (3)

4.0 OBJETIVO.

El objetivo de este trabajo es recopilar información sobre las exigencias en lo que refiere a la validación de métodos analíticos y a la normatividad sobre medicamentos para la autorización de venta local en los países de la región centro (México) con las agencias internacionales en Sudamérica, enfocadas a la regulación, control y fomento sanitario (Argentina, Brasil, Colombia, Chile y Perú), para revisar los requerimientos que se establecen en cada entidad.

4.1 OBJETIVOS PARTICULARES

- Realizar la comparación del esquema de validación enfocado a la validación de métodos analíticos para la liberación de producto terminado.
- Revisar la normatividad en materia de validación de métodos analíticos para liberación de producto terminado de los países de América Latina que cuentan con agencia internacional reguladora de medicamentos y productos biológicos encargadas para la obtención de registros sanitarios.

5.0 MARCO TEÓRICO.

5.1 Exportación de medicamentos

En México, conforme a la Ley General de Salud, la Secretaría de Salud ejercerá las atribuciones de regulación, control y fomento sanitario, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios está certificada por la Organización Panamericana de Salud (OPS) por lo que las empresas establecidas en México pueden exportar medicamentos a países latinoamericanos.

La certificación convierte a la COFEPRIS en autoridad reguladora nacional de referencia regional de medicamentos y productos biológicos lo que a su vez acelera la obtención de registros sanitarios en el continente americano.

La COFEPRIS fue evaluada por un grupo de expertos provenientes de las agencias sanitarias de diferentes países: Brasil, Chile, Costa Rica, Cuba y la propia OPS, quienes verificaron el nivel de desempeño en registro de productos, licenciamiento de productores y establecimientos, farmacovigilancia, inspecciones de buenas prácticas de manufactura, autorización y monitoreo de ensayos clínicos, así como actividades de control de calidad y liberación de lotes.

Actualmente, son cinco autoridades reguladoras reconocidas por la OPS como referencia regional la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria en Brasil, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina, el Instituto Nacional de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos de Colombia, el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos en Cuba y la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios en México.

Dentro del marco de competencias de la COFEPRIS se encuentra la formalización de relaciones bilaterales con Agencias Internacionales de competencia similar, con el objeto de desarrollar acciones conjuntas para el intercambio oportuno de

información en los temas relacionados con productos sanitarios. Siendo estas las siguientes:

- **Argentina**

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

- **Brasil**

ANVISA: Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria

- **Canadá**

CFIA: Canadian Food Inspection Agency

- **Colombia**

INVIMA: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos

- **España**

AEMPS: Agencia Española del Medicamentos y Productso Sanitarios

AESAN: Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición

- **Estados Unidos**

FDA: Food and Drug Administration

- **Chile**

MINSAL: Ministerio de Salud de Chile

- **Cuba**

CECMED: Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos

- **India**

Ministry of Health and Family Welfare of India

- **Perú**

MINSA: Ministerio de Salud de Perú

Debido a la globalización surge la necesidad de homogenizar criterios de regulación para garantizar la eficacia, calidad y seguridad de los medicamentos que se venden y consumen, por lo que los países a través de sus agencias regulatorias fijan las condiciones para la exportación/importación de los medicamentos, de ahí la importancia de la validación de procesos y la validación de métodos analíticos de estos productos.

5.2 Método Analítico

Un método analítico se define como la descripción de la secuencia de actividades, recursos materiales y parámetros que deben cumplir, para llevar a cabo el análisis de un componente específico de la muestra. (3)

5.3 Validación de Métodos Analíticos

La validación de métodos analíticos 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; es decir cumple con su propósito. Los métodos analíticos están definidos como un sistema crítico en el aseguramiento de calidad en una empresa farmacéutica, ya que impactan de manera directa en la calidad de un producto. (3)

5.4 Requerimientos Generales para Validación de Métodos Analíticos

El nivel y extensión de los requerimientos de una validación de métodos analíticos debe tomar en cuenta la etapa de desarrollo de un producto, el tipo de método (impurezas, identificación, potencia, ensayo, etc.) y su uso (investigación, para liberación de procesos, producto terminado o validación de limpieza, estabildades, etc.).

Antes de iniciar con las actividades o experimentos de la validación en el laboratorio, se debe contar con documentación aprobada por los departamentos involucrados. Entre los documentos requeridos están:

- **el plan maestro de validación**, que es una parte integral de un proyecto de validación organizado, especifica el alcance de la validación, las responsabilidades, objetivos generales, procedimientos y parámetros que deben realizarse.
- **el protocolo de validación**, que es el documento que describe el método a ser validado, especifica las pruebas que se van a llevar a cabo y de qué forma serán evaluados los resultados para su aceptación, así como, los pasos a seguir en caso de encontrar resultados atípicos o que no cumplan con los criterios de aceptación establecidos.

Los análisis en el laboratorio deben realizarse en instrumentos y equipos calibrados y calificados y con estándares de referencia certificados. Una vez que se obtienen datos de las pruebas realizadas, se deben hacer análisis de dichos datos con procedimientos estadísticos adecuados. Estos procedimientos también deben ser determinados antes de empezar la validación. Es importante que los programas y hojas de cálculo que se utilicen estén validados.

Una vez que se concluyen los estudios experimentales y se han obtenido datos, se debe realizar un resumen donde se indique si los parámetros cumplen con los criterios de aceptación y se debe concluir si el método está validado. Este resumen forma parte del reporte de validación para el método específico.

5.5 Regulación en México

En México existe la **Ley General de Salud**, que reglamenta el derecho a la protección de la salud que tiene toda persona en los términos del artículo 4o. de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, y que establece las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud y la concurrencia de la federación y las entidades federativas en materia de salubridad general. Es de aplicación en toda la República. Establece que el control sanitario del proceso, importación y exportación de medicamentos, estupefacientes y sustancias psicotrópicas y las materias primas que intervengan en su elaboración, compete en forma exclusiva a la Secretaría de Salud, en función del riesgo potencial para la salud que estos productos representan.

También existe un **Reglamento de Insumos para la Salud** que tiene por objeto reglamentar el control sanitario de los insumos y de los remedios herbolarios, así como el de los establecimientos, actividades y servicios relacionados con los mismos. En el artículo 15 señala que los establecimientos que se destinen a la fabricación de insumos, llevarán el control analítico de éstos.

Dicho control deberá incluir:

- I. Las especificaciones y técnicas para analizar cada uno de los componentes que se empleen en el proceso, incluida la toma de muestras del lote y producto terminado;

- II. Los métodos para comprobar la identidad, pureza, esterilidad y pirogenicidad, cuando se requiera;
- III. La validación de las técnicas empleadas;

Se deberá conservar constancia documental un año después de la fecha de caducidad del producto, de acuerdo con la norma correspondiente.

La industria farmacéutica debe cumplir con la regulación sanitaria y la certificación de Buenas Prácticas de Fabricación, establecidas por la Secretaría de Salud en la norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos (modifica a la NOM-059-SSA1-1993, publicada el 31 de julio de 1998). En dicha norma se señala lo siguiente en relación a la validación de métodos analíticos:(9)

14.5 Validación de métodos analíticos.

14.5.1 Los métodos analíticos que no sean farmacopeicos deben ser validados de acuerdo a un protocolo aprobado y que sean utilizados para:

14.5.1.1 Evaluación de fármacos y aditivos.

14.5.1.2 Evaluación de producto a granel, en proceso y terminado.

14.5.1.3 Validaciones.

14.5.1.4 Estudios de estabilidad.

14.5.2 En el caso de métodos farmacopeicos para producto procesado o producto terminado deberán realizarse pruebas que demuestren la aplicabilidad del método a su producto e instalaciones.

14.5.3 Cualquier cambio en un método analítico validado debe ser sometido al proceso de control de cambios.

Esta documentación debe estar completa, ordenada y disponible para su presentación en caso de requerirse durante alguna auditoría.

Para el registro sanitario de medicamentos, vacunas y hemoderivados, la Secretaría de Salud solicita la validación del o los métodos de control utilizados

para su caracterización y evaluación. El reglamento de la Ley General de Salud en materia de control sanitario de actividades; Insumos Médicos, Estupefacientes y Sustancias Psicotrópicas. CAPÍTULO I, Insumos Médicos. Menciona que los establecimientos que se dedican al proceso de medicamentos, pueden ser: establecimientos para la producción de medicamentos para uso humano, laboratorio de control químico biológico, farmacéutico o de toxicología, para el estudio y experimentación de medicamentos y materias primas, una fábrica, laboratorio, almacén de depósito y distribución o expendio de materias primas para la elaboración de medicamentos para uso humano, y deben contar en su caso, con las instalaciones, equipo necesario y manual de procedimientos para efectuar los controles analíticos de materias primas, productos en proceso, preparados farmacéuticos, productos terminados y material de acondicionamiento, debiéndose conservar constancia de todas las operaciones que se efectúen. Los controles deberán incluir en su caso: La comprobación del resultado y la validación de cualquier técnica empleada. (11)

La norma oficial mexicana NOM-177-SSA1-1998 Intercambiabilidad de medicamentos, establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable y los requisitos a los que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. Establece que el método analítico que se utilice para hacer el perfil de disolución debe estar validado. La validación del método analítico se justifica porque al realizar las pruebas de perfil de disolución se cuantifican concentraciones menores que el valor Q, además se debe evaluar que no haya interferencias por los aditivos. La validación del método para el perfil de disolución comienza a partir de la filtración. La validación del método analítico se realiza con el medicamento de referencia y con el medicamento de prueba, se debe utilizar la misma técnica de validación para ambos medicamentos, ya sea la técnica de porcentaje de recuperación o la técnica de estándar adicionado. La validación del método analítico se realiza con una muestra pulverizada homogénea representativa del producto. Esta misma muestra se utiliza durante toda la validación del método. (8)

La norma oficial mexicana NOM-073-SSA1-1993 Estabilidad de medicamentos, menciona que cuando se cambie el método analítico durante el estudio de estabilidad, se debe demostrar que los métodos son equivalentes mediante el proceso de validación.

En el numeral 4.21 se señala que **Validación**.es la acción de probar que cualquier material, proceso, procedimiento, actividad, equipo o mecanismo empleado en la fabricación o control debe lograr los resultados para los cuales se destina. y en el numeral 4.21.1 señala que la validación de un método analítico debe de cumplir con las características de linealidad, exactitud, precisión, reproducibilidad y/o repetibilidad y especificidad.

Para fines de registro de un medicamento con fármacos nuevos en México, el fabricante del medicamento debe presentar ante la Secretaría de Salud estudios de estabilidad acelerado y/o a largo plazo de tres lotes del (los) fármacos efectuados por el fabricante de los mismos, utilizando métodos analíticos validados. (6)

La norma oficial mexicana NOM-164-SSA1-1998, Buenas prácticas de fabricación para fármacos indica que los controles de laboratorio e inspecciones deben apoyarse en normas, procedimientos normalizados de operación (PNO's) o manuales que contengan las especificaciones para garantizar la confiabilidad de sus resultados. Tales controles deben incluir: validación de métodos analíticos utilizados por la empresa, no farmacopeicos o farmacopeicos que tengan desviaciones frente a la farmacopea de referencia.(7)

Las regulaciones anteriores, determinan la obligación de validar métodos analíticos.

La norma mexicana NMX-CH-5725-2-IMNC-2005 define los ensayos de aptitud como herramienta para las organizaciones de acreditación que les permite conocer el mantenimiento de las condiciones de acreditación de cada laboratorio y

reconocer y vigilar la competencia técnica de los organismos de evaluación de la conformidad para producir resultados validos.

Un ensayo de aptitud permite la determinación del desempeño de un laboratorio en la realización de ensayos por medio de comparaciones interlaboratorios. El ensayo es la operación técnica que consiste en la determinación de una o más características de un producto, proceso o servicio de acuerdo con un procedimiento especificado.

Los insumos para la salud y preparados farmacéuticos están normados por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, esta no establece los pasos a seguir para la validación de métodos analíticos únicamente hace referencia a una revisión de la NOM-177-SSA1-1998, menciona que la validación del método analítico se justifica porque al realizar las pruebas de perfil de disolución se cuantifican concentraciones menores que el valor Q, además se debe evaluar que no haya interferencias por los aditivos.

- La validación del método para perfiles de disolución comienza a partir de la filtración.
- La validación del métodos analítico se realiza con el medicamento de referencia y con el medicamento de prueba, utilizar la misma técnica de validación para ambos medicamentos, ya sea la técnica de porcentaje de recuperación o estándar adicionado.
- La validación del método se realiza con una muestra pulverizada homogénea y representativa del producto. Esta misma muestra se utiliza durante toda la validación del método analítico.

Por otro lado las autoridades reguladoras han integrado las innovaciones internacionales al ámbito nacional, en relación a procedimientos analíticos existen guías como la de Validación de Métodos Analíticos del Colegio Nacional de QFB (CNQFB), su propósito principal es unificar criterios entre los profesionistas y hacer más fácil y productivo el trabajo de todos los que de alguna manera, están involucrados en ese tipo de actividades.(3)

5.6 Legislación Internacional sobre Validación de Métodos Analíticos

La Organización Mundial de la Salud OMS es la autoridad directiva y coordinadora de la acción sanitaria en el sistema de las Naciones Unidas.

Es la responsable de desempeñar una función de liderazgo en los asuntos sanitarios mundiales, configurar la agenda de las investigaciones en salud, establecer normas, articular opciones de política basadas en la evidencia, prestar apoyo técnico a los países y vigilar las tendencias sanitarias mundiales.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS), es la agencia de salud pública internacional más antigua del mundo. Brinda cooperación técnica y moviliza asociaciones para mejorar la salud y la calidad de vida en los países de las Américas. La OPS es el organismo especializado en salud del Sistema Interamericano y actúa como Oficina Regional para las Américas de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Junto con la OMS, la OPS es miembro del sistema de las Naciones Unidas.

La OMS en su informe técnico 32º traducido por la OPS en el anexo 5 lo que concierne a validación de métodos analíticos, establece las siguientes clases de ensayos analíticos:

- **Clase A:** Pruebas destinadas a establecer identidad, ya sea de sustancias farmacéuticas a granel o de un ingrediente en particular en una forma farmacéutica terminada.
- **Clase B:** Métodos destinados a detectar y cuantificar impurezas en una sustancia farmacéutica a granel o en una forma farmacéutica acabada.
- **Clase C:** Métodos empleados para determinar cuantitativamente la concentración de una sustancia farmacéutica a granel o de un ingrediente principal en una forma farmacéutica terminada.
- **Clase D:** Métodos empleados para evaluar las características de las formas farmacéuticas acabadas, tales como perfiles de disolución y uniformidad de contenido.

En la siguiente tabla se muestran los parámetros que la OMS considera pertinentes en cada caso para los diferentes tipos de procedimiento analítico.

PARÁMETRO	CLASE A	CLASE B		CLASE C	CLASE D
		Cuantitativo	Cuantitativo	Cuantitativo Producto Terminado	
EXACTITUD		SÍ		SÍ	SÍ *
PRECISIÓN		SÍ		SÍ	SÍ
ROBUSTEZ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
LINEALIDAD E INTERVALO		SÍ		SÍ	SÍ
ESPECIFICIDAD ó SELECTIVIDAD		SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
LÍMITE DE DETECCIÓN	SÍ		SÍ		
LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN		SÍ			

*Se puede permitir un grado de desviación (no se establece cual).

Este informe técnico 32º elaborado por el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud, tiene como objetivo establecer las directrices para la validación de métodos analíticos fisicoquímicos y microbiológicos utilizados en el control de calidad de medicamentos. Las directrices del presente reglamento técnico deben ser aplicadas a todos los métodos analíticos no oficiales y oficiales utilizados para el control de calidad de medicamentos con el objetivo de cumplir las normativas vigentes de buenas prácticas de manufactura y buenas prácticas de laboratorio. Los laboratorios de control de calidad que utilizan métodos analíticos oficiales deben únicamente comprobar la competitividad del método analítico, determinando linealidad y precisión del sistema.

Miembros participantes del comité:

Costa Rica: Ministerio de Salud

Guatemala: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

Honduras: Secretaría de Salud Pública

Nicaragua: Ministerio de Salud

El Salvador: Consejo Superior de Salud Pública, Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

Argentina:

En la región Sudamericana existen instituciones como la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) que es un organismo descentralizado de la Administración Pública Nacional de la República de Argentina, creado para protección de la salud humana, asegurando la calidad de los productos de su competencia: medicamentos, alimentos, productos médicos, reactivos de diagnóstico, cosméticos, suplementos dietarios y productos de uso doméstico. En el marco de una iniciativa de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para promover la acreditación de autoridades nacionales de regulación de medicamentos, la ANMAT fue sometida a un proceso de evaluación por parte de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). (10)

Argentina cuenta con una Farmacopea, la define como un texto oficial que codifica los principios activos, excipientes y productos farmacéuticos y contiene las especificaciones que estos deben cumplir para demostrar su calidad y resguardar la calidad de la población; en el apartado 12.26 se habla sobre validación de métodos analíticos, establece que deberán ser validados a menos que la técnica empleada esté incluida en la farmacopea o en algún otro código de referencia conocido. Los métodos analíticos deberán ser validados considerando las características incluidas en la *International Conference on Harmonisation ICH Guideline*, referentes a la validación de métodos analíticos. El grado de validación desarrollado deberá reflejar el propósito del análisis y la etapa de proceso de producción del ingrediente farmacéutico activo. Debe considerarse que los equipos estén adecuadamente calificados antes de comenzar con la validación de los métodos analíticos. Deberán llevarse registros completos de toda modificación hecha sobre un método analítico validado, dichos requisitos deberán incluir la

causa de la modificación y los datos adecuados para verificar que la modificación genera resultados exactos y confiables. (4)

Los parámetros que deben ser considerados durante la validación del método analítico son:

- Especificidad
- Linealidad
- Intervalo
- Precisión
 - Repetibilidad
 - Reproducibilidad
- Límite de detección
- Límite de cuantificación
- Robustez
- Adecuabilidad del método
- Adecuabilidad del sistema

Brasil

La Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) publicó en marzo de 2003, la "Guía para la validación de métodos analíticos y bioanalíticos"

La información contenida en esta guía presenta las características que se deben considerar durante la validación de los procedimientos analíticos. Menciona que el propósito de una validación es demostrar que el método es adecuado para la finalidad prevista, es decir, la determinación cualitativa, semi-cuantitativos y/o cuantitativa de fármacos y otras sustancias en los productos farmacéuticos.

La información contenida aplica a:

- A) Técnicas analíticas que hacen uso de cromatografía de gases (CG) o cromatografía líquida de alta eficiencia (CLAR).
- B) Métodos no cromatográficos, siempre que ofrezcan una selectividad aceptable (por ejemplo titulación, espectrofotometría UV-VIS).
- C) Ensayos inmunológicos o microbiológicos.

La validación debe garantizar, a través de estudios experimentales que el método cumple los requisitos de las aplicaciones analíticas, asegurando la fiabilidad de los resultados. Esto se hace mediante la presentación de especificidad, linealidad, rango, precisión, sensibilidad, límite de cuantificación, adecuados para el análisis. (11)

Se deben utilizar sustancias de referencia oficiales por la Farmacopea Brasileña o, en su defecto, por cualquier otra autoridad habilitada por la ley.

En el caso de la metodología analítica descrita en las farmacopeas o formularios oficiales, debidamente reconocidos por la ANVISA, la metodología se considerará validada.

En caso de la metodología analítica que no está descrita en las farmacopeas o formularios oficiales, debidamente reconocidos por la ANVISA, la metodología se considerará validada si se evalúan los parámetros que se enumeran a continuación, según se especifica en las tablas 1 y 2.

- Especificidad y selectividad
- Linealidad
- Intervalo
- Precisión
- Límite de detección (sensibilidad)
- Límite de cuantificación
- Precisión
- Potencia

En el caso de la transferencia de metodologías de la sede a las filiales en Brasil y/o empresas nacionales con el centro de estudios de equivalencia farmacéutica, la metodología se considerará validada, con sujeción a los parámetros evaluados: precisión, linealidad y especificidad. Copia de toda la documentación original de la validación de la metodología que se añade, como prueba de que la metodología fue validada originalmente y debe contener por lo menos todos los parámetros anteriores (11).

Para asegurar la calidad de los resultados analíticos, todos los equipos utilizados en la validación deben estar debidamente calibrados y los analistas deben ser calificados y entrenados adecuadamente.

Los métodos de análisis deben ser revalidados en las siguientes circunstancias:

- Cambios en la síntesis de la sustancia activa.
- Cambios en la composición del producto terminado.
- Cambios en el procedimiento analítico. (11)

Esta guía clasifica las pruebas de acuerdo a su propósito y de este modo define los parámetros de validación requeridos.

Tabla1 Clasificación de las pruebas, de acuerdo a su propósito

CATEGORÍA	FINALIDAD DE LA PRUEBA
I	Ensayos cuantitativos para la determinación del ingrediente activo en productos farmacéuticos o de materias primas.
II	Las pruebas cuantitativas o el umbral de prueba para la determinación de impurezas y productos de degradación en productos farmacéuticos y materias primas.
III	Las pruebas de rendimiento (por ejemplo, la disolución, la liberación de los activos).
IV	Pruebas de identificación.

Tabla 2. Las pruebas necesarias para validar el método analítico, según su finalidad.

PARÁMETRO	CATEGORÍA I	CATEGORÍA II		CATEGORÍA III	CATEGORÍA IV
		CUANTITATIVO	ENSAYO LÍMITE		
ESPECIFICIDAD	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
LINEALIDAD	SÍ	SÍ	NO	*	NO
INTERVALO	SÍ	SÍ	*	*	NO
PRECISIÓN	REPETIBILIDAD	SÍ	SÍ	NO	SÍ
	REPRODUCIBILIDAD	**	**	NO	**
LÍMITE DE DETECCIÓN	NO	NO	SÍ	*	NO
LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN	NO	SÍ	NO	*	NO
PRECISIÓN	SÍ	SÍ	*	*	NO
ROBUSTEZ	SÍ	SÍ	NO	NO	NO

* Puede ser necesario, dependiendo de la naturaleza de la prueba en particular.

** Si hay una prueba de reproducibilidad no está obligado a probar la precisión intermedia.

Colombia

En materia de validación se menciona a la evaluación farmacéutica como requisito técnico para obtener el registro sanitario para los medicamentos contenidos en normas farmacológicas. La evaluación farmacéutica tiene por objeto conceptuar sobre la capacidad técnica del fabricante del proceso de fabricación y de la calidad del producto.

Para solicitar la evaluación farmacéutica de un medicamento el interesado deberá diligenciar el formulario de solicitud debidamente suscrita, así como para los productos de fabricación local avalados por el Químico Farmacéutico, Director

Técnico del Laboratorio o Industria Fabricante, acompañando la siguiente información y documentación ante el INVIMA:

La Metodología de análisis del producto terminado. Cuando ésta corresponda a una de las farmacopeas aceptadas en el país, el fabricante indicará el nombre de la farmacopea, su edición y la página correspondiente de la misma. Si la metodología del producto terminado no corresponde a ninguna de las farmacopeas oficiales, el fabricante debe presentar los documentos que acrediten los análisis de validación completos.

Especificaciones de calidad y resultados de los controles de calidad para el producto terminado, que deberán incluir el control microbiológico y el fisicoquímico y técnica(s) de las farmacopeas oficiales, bastará con indicarlo.

De lo contrario, al procedimiento deberá anexarse la documentación que compruebe la validación respectiva.

Chile:

El Instituto de Salud Pública de Chile, como Laboratorio Nacional y de Referencia colabora continuamente con la Red de Laboratorios del Ambiente de las SEREMIs de Salud. Tiene una guía llamada “Aspectos generales sobre validación de métodos” que tiene como objetivo, entregar recomendaciones a los laboratorios para realizar la validación de los métodos analíticos e introducir a estos en el concepto de incertidumbre de la medición.

En general, establece que el laboratorio DEBE validar:

- **Métodos no normalizados:** Corresponden a métodos desarrollados por el laboratorio o métodos nuevos (ejemplo: publicado en revista científica), o bien, a métodos que tradicionalmente se han utilizado en el laboratorio pero que no están normalizados.
- **Método normalizado:** con una modificación significativa. (12)

Cuando se trata de un método empleado tradicionalmente por el laboratorio que no esté normalizado, se puede realizar una Validación Retrospectiva, es decir, con

base en los datos experimentales que el laboratorio dispone, para la cual se realizará la recopilación de la mayor cantidad de datos históricos disponibles, para luego realizar un proceso de ordenamiento y selección de los datos recopilados, estos datos pueden ser: curvas de calibración, resultados de ensayos, cartas de control, ensayos de aptitud, etc. A través de estos, se deberán determinar los parámetros de validación, y evaluar si los resultados obtenidos para los fines de la prueba son aceptables.

En caso de ser un método nuevo (o uno antiguo del que no se dispongan de datos suficientes) se debe realizar una Validación Prospectiva, generando a través de análisis datos experimentales.

En algunos casos se puede realizar lo que se conoce como validación menor o verificación cuando se trate de:

- Métodos normalizados.
- Métodos normalizados usados fuera de su alcance propuesto. Ejemplo: uso en otra matriz.
- Ampliaciones y modificaciones menores de métodos normalizados. Ejemplo: uso en otros analitos.
- Cuando se trate de métodos previamente validados, que hayan sufrido alguna alteración significativa por lo cual deben volver a evaluarse. Estas variaciones pueden ser: cambio de equipo, de componentes de equipo como columnas, detectores, de analista, de la matriz que contiene la muestra o del nivel de concentración del analito de interés, entre otros.

La verificación tiene generalmente como objetivo, el comprobar que el laboratorio domina el método de ensayo normalizado y lo utiliza correctamente, en el caso de tratarse de un método normalizado modificado para la verificación se requiere solo realizar aquellas pruebas que indiquen que la variación realizada no afecta el ensayo.

En ocasiones, lo que se busca a través de una validación es demostrar que un método es equivalente a otro. (12)

El objetivo de la validación y la verificación, es demostrar que el método utilizado es adecuado para la aplicación en la que se propone utilizar, así como, demostrar que las modificaciones que pudieron haberse realizado no afectan su desempeño, ni la confiabilidad de los resultados obtenidos. (12).

Perú

En Perú la comisión de reglamentos técnicos y comerciales N° 0008-2003/INDECOPI-CRT aprueban una Guía para la Validación de Métodos de Ensayo.

El documento tiene por objeto ser una guía para los laboratorios de ensayo, otorgándoles criterios de validación de métodos de ensayo, de modo que puedan demostrar que un método de ensayo ejecutado en las condiciones de laboratorio tiene características necesarias para la obtención de resultados confiables, lo cual incluye la calidad del resultado.

Define dos tipos de métodos:

- ensayo normalizado
- no Normalizado

Método de ensayo normalizado: Es aquel método de ensayo desarrollado por un Organismo de Normalización u otras organizaciones reconocidas nacional e internacionalmente y que son aceptados por el sector técnico involucrado.

Método de ensayo no normalizado: es aquel método de en ensayo desarrollado por el propio laboratorio u otras partes no reconocidas.

En relación a la validación de métodos de ensayo lo define como un proceso mediante el cual se definen los requisitos analíticos, que aseguran que el método de ensayo bajo ciertas consideraciones ha desarrollado capacidades consistentes

con la aplicación requerida (EURACHEM Guide. The fitness for purpose of analytical methods).

Especifica que los métodos que son necesarios validar son:

- Los métodos de ensayo no normalizados.
- Los métodos de ensayo normalizados modificados, ampliados o aplicados a alcances diferentes al originalmente establecido en la norma.
- Cuando se requiera demostrar la equivalencia entre dos métodos de ensayo.

Se sugiere una secuencia de trabajo que se muestra a continuación:

- Definir objetivo, campo de aplicación o alcance del método, normas o documentos que le dan origen y las modificaciones efectuadas a dicho documento.
- Definir parámetros de validación y criterios de aceptación de dichos parámetros.
- Desarrollar un procedimiento operacional de validación.
- Definir los experimentos/ensayos/pruebas de validación.
- Verificar si las características de operación de los equipos con los que cuenta el laboratorio son compatibles con las exigencias del método de estudio.
- Características los materiales.
- Ejecutar los experimentos/ensayos/pruebas preliminares de la validación.
- Preparar un procedimiento operacional para la ejecución de métodos de rutina.
- Definir criterios de revalidación.
- Definir tipo y frecuencia de verificación de control de calidad del método de rutina.
- Los experimentos/ensayos/pruebas y los resultados deben ser documentados y registrados.

Los parámetros a evaluar que se sugieren son los siguientes;

- Veracidad.
- Precisión (repetibilidad y reproducibilidad).
- Selectividad/especificidad.
- Rango (intervalo de trabajo).
- Linealidad/función respuesta.
- Límite de detección.
- Límite de cuantificación.
- Incertidumbre.
- Sensibilidad.
- Robustez.

Especifica que el laboratorio debe sustentar técnicamente la aplicación o no de cada uno de los parámetros de validación citados anteriormente.

De manera general en la siguiente tabla se especifican los parámetros a evaluar por cada entidad considerando la clasificación establecida por la OMS con el objetivo de homologar criterios sin embargo es importante verificar cada legislación ya que se manejan diferente tipos de clasificación de métodos y existe diferenciación entre ellos.

Tabla 3. Relación de parámetros entre los países analizado con el objetivo de homologar criterios en la relación a la validación de métodos analíticos.

Parámetro	Método de Identidad	Métodos de impurezas		Método de cuantificación de Ingrediente Activo	Método para perfiles de disolución y Uniformidad de Contenido
		Cuantificación	Detección		
Exactitud	NO ¹ NO ² NO ³	SÍ ¹ SÍ ² SÍ ³	NO ¹ NO ²	SÍ ¹ SÍ ² SÍ ³	SÍ ³
Precisión	NO ^{1*} NO ^{2*} NO ³	SÍ ¹ SÍ ² SÍ ³	NO ¹ NO ²	SÍ ¹ SÍ ² SÍ ³	SÍ ³
Robustez	NO ¹ NO ² NO ³	SÍ ¹ SÍ ² SÍ ³	NO ^{1*} NO ^{2*}	SÍ ¹ SÍ ² SÍ ³	NO ³
Linealidad e Intervalo	NO ¹ NO ² NO ³	SÍ ¹ SÍ ² SÍ ³	NO ¹ NO ²	SÍ ¹ SÍ ² SÍ ³	NO ³
Especificidad o Selectividad	SÍ ¹ SÍ ² SÍ ³	SÍ ¹ SÍ ² SÍ ³	SÍ ¹ SÍ ²	SÍ ¹ SÍ ² SÍ ³	SÍ ³
Límite de detección	NO ¹ NO ² NO ³	NO ¹ NO ² NO ³	SÍ ¹ SÍ ²	NO ¹ NO ² NO ³	NO ³
Límite de Cuantificación	NO ¹ NO ² NO ³	SÍ ¹ SÍ ² SÍ ³	NO ¹ NO ²	SÍ ¹ SÍ ² SÍ ³	NO ³
Adecuabilidad del Sistema	NO ¹ NO ² NO ³	NO ¹ NO ² NO ³	NO ¹ NO ²	NO ¹ NO ²	NO ³
Robustez	NO ¹ NO ² NO ³	SÍ ^{1*} SÍ ^{2*} SÍ ³	NO ¹ NO ²	SÍ ^{1*} SÍ ^{2*} SÍ ³	NO ³
Tolerancia	NO ¹ NO ² NO ³	SÍ ^{1*} SÍ ^{2*} SÍ ³	NO ¹ NO ²	SÍ ^{1*} SÍ ^{2*} SÍ ³	NO ³

*Puede ser requerido dependiendo de la naturaleza del método.

¹ Argentina

² México

³ Brasil

Si alguno de los números designados a cada país no aparecen en la tabla significa que ese parámetro no es requerido por dicha entidad. En lo que compete a las entidades de Chile y Colombia establecen que los métodos deben ser validados sin embargo no sugieren como debe realizarse esa validación. Perú establece que

parámetros deben ser validados sin diferenciación de métodos como lo hacen las entidades de Argentina, Brasil y México.

5.7 Parámetros de validación

De manera general los parámetros típicos para ser validados son los siguientes: especificidad y selectividad, linealidad del sistema, exactitud, precisión, linealidad del método, límite de detección, límite de cuantificación, tolerancia, robustez, estabilidad de la muestra y adecuabilidad del sistema. La selección de los parámetros a ser validados requiere, en particular una comprensión para que está destinado el método es decir, de las características del producto (por ejemplo, su propiedad física, biológica, inmunológica así como la estabilidad del mismo). (3)

La siguiente tabla resume los parámetros que deben ser evaluados en función de la aplicación analítica de un método. (3)

PARÁMETRO DE DESEMPEÑO	CONTENIDO/ VALORACIÓN	PRUEBAS DE IMPUREZAS		IDENTIFICACIÓN
		VALORACIÓN /CONTENIDO/ POTENCIA	LÍMITE	
PRECISIÓN/ ADECUABILIDAD DEL SISTEMA	SÍ	SÍ	SÍ	*
LINEALIDAD DEL SISTEMA	SÍ	SÍ	NO	NO
ESPECIFICIDAD ¹	SÍ ³	SÍ	SÍ	NO
EXACTITUD Y REPETIBILIDAD	SÍ	SÍ	NO	NO
LINEALIDAD DEL MÉTODO	SÍ	SÍ	NO	NO
PRECISIÓN DEL MÉTODO O PRECISIÓN INTERMEDIA ²	SÍ	SÍ	NO	NO

ESTABILIDAD ANALITICA DE LA MUESTRA ²	*	*	NO	NO
LÍMITE DE DETECCIÓN	NO	NO	SÍ	NO
LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN	NO	SÍ	SÍ	NO
ROBUSTEZ	*	*	*	NO
TOLERANCIA	*	*	*	NO

*Puede ser requerido dependiendo de la naturaleza del método.

¹ La falta de especificidad de un método analítico, puede ser compensada por otra alternativa analítica de soporte, como por ejemplo cromatografía de capa fina.

² También es definido como un estudio de tolerancia.

³ Un método que es exacto y lineal, por definición es específico al placebo analítico o a los otros componentes de la muestra.

Las definiciones de los parámetros para la validación de métodos analíticos, junto con la metodología a seguir para la evaluación de dicho parámetro se describen a continuación:

5.7.1 Precisión del sistema

Grado de concordancia entre resultados analíticos individuales, cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea del producto o de una referencia. (3)

Metodología: El analista debe preparar por lo menos un sextuplicado de soluciones a la concentración del analito que representa la concentración de la solución de referencia utilizada, o en ciertos casos, la concentración que represente el 100% de la muestra procesada para su medición; preparadas por dilución o pesadas independientemente. Medir la respuesta analítica bajo las mismas condiciones. (3).

Calcular S y CV de la respuesta analítica.

Criterios de Aceptación:

CV \leq 1.5% para métodos físico-químicos

CV \leq 3% para métodos biológicos.

Valores superiores deben ser justificados. Cualquier otro criterio de aceptación debe ser justificado.

5.7.2 Adecuabilidad del sistema (métodos cromatográficos)

Verificación de que el sistema (instrumento, analista, equipo, sustancia de referencia, entre otros) opera con base a criterios preestablecidos, que permiten asegurar la confiabilidad de los resultados de un método analítico. (3)

La evaluación de la adecuabilidad del sistema se recomienda para todos los métodos analíticos, ya que permite verificar que el sistema de medición funciona apropiadamente, independientemente de las condiciones ambientales.

Metodología: inyectar por quintuplicado la solución de adecuabilidad. Reportar la respuesta del analito, calcular el CV y para cada inyección informar cuando proceda;

Factor de Capacidad (K')

Resolución (si procede, R)

Retención relativa (Si procede, Rr)

Factor de Coleo (T)

Número de platos teóricos (N)

Criterios de Aceptación:

CV \leq 2% para la respuesta analítica

5.7.3 Linealidad del sistema

Habilidad para asegurar que los resultados obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática definida, son proporcionales a la concentración del analito dentro de un intervalo determinado.

Metodología: El analista debe preparar por lo menos por triplicado 5 niveles de la concentración (intervalo) de la solución de referencia ya sea por dilución (a partir de una misma solución concentrada) o por pesadas independientes (cuando no seas posible pesarlas por dilución). La concentración central debe ser igual a la que se prepara la solución de referencia en el método o en ciertos casos, la concentración que represente el 100% en la muestra procesada para su medición. El intervalo debe incluir la especificación para el caso de aquellos métodos utilizados para contenido/potencia/valoración. Medir la respuesta analítica bajo las mismas condiciones de medición, reportar la relación concentración vs respuesta analítica.

El intervalo está en función del propósito del método y por lo general se expresa como por ciento de la concentración de la solución de referencia o en función del contenido del analito en la muestra procesada para su medición.

Para contenido/potencia/valoración se sugiere un mínimo de $\pm 20\%$

Para contenido/valoración de impurezas desde un nivel apropiado hasta un 20% por arriba de la especificación. (3)

5.7.4 Especificidad.

Capacidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente al analito de interés y no a otros componentes de la muestra.

Metodología: Partiendo de la experiencia en el análisis de la muestra, se deben establecer las posibles sustancias interferentes, y adicionar cantidades conocidas de éstas, solas o combinadas a la muestra y evaluar su respuesta al método, bajo las mismas condiciones de análisis.

Para métodos de identificación: se deben seleccionar sustancias que potencialmente interfieran en la determinación con base en la estructura molecular del analito, precursores, sustancias relacionadas, vías degradativas, entre otros.

Para métodos de contenido/potencia/valoración: se deben analizar placebos del producto, como lo indica el método, muestras de producto, y cuando proceda; sustancias relacionadas, precursores, homólogos y una mezcla del producto con ellos o cualquiera de ellos.

Para métodos de contenido/valoración de impurezas: si se dispone de las impurezas se deben adicionar éstas al analito y/o a la muestra analítica en niveles que incluya la especificación. Analizar como lo indica el método. Cuando no se dispone de éstas, la muestra que contiene el analito debe someterse a condiciones que generen su inestabilidad química (luz, calor, humedad, hidrólisis ácido-básica y oxidación) y aplicar el método a la muestra resultante.

Para métodos de límite de impurezas: proceder a analizar muestras individuales de la impureza (orgánicas, inorgánicas o solventes residuales), el producto (de pureza aceptable) y la mezcla de estos como lo indica el método.

Para métodos indicadores de estabilidad: en caso de contar con los productos de degradación, preparar muestras con placebo adicionado de éstos, el placebo adicionado de analito y de productos de degradación y analizar con el método.

Si no se cuenta con los posibles productos de degradación se pueden emplear, dependiendo de la naturaleza química del analito y si es posible, las siguientes condiciones para favorecer la inestabilidad del analito en la muestra:

1. Someter el analito, el placebo y la muestra en un horno a una temperatura entre 70° - 120 °C ó a 20 °C por debajo del punto de fusión del analito de 2 a 4 semanas.
2. Exponer el analito, placebo y muestra a la luz UV, fluorescente y/o humedad relativa, por un tiempo apropiado.
3. Hacer soluciones del analito, ajustando el pH de 1 a 2 y/o de 10 a 12 y someterlas a 60°C-80°C por un tiempo apropiado.

4. Para formas farmacéuticas líquidas o semisólidas, adicionar peróxido de hidrógeno para favorecer la oxidación del analito.

Estos estudios no se deben de llevar a cabo para analitos que según la bibliografía, tengan propiedades reactivas que puedan dar lugar a condiciones inseguras al someter las muestras a las condiciones antes mencionadas.

El tiempo y las condiciones se seleccionan con el fin de degradar al analito a niveles de un 15 a 30 por ciento.

En el caso de métodos no selectivos, como por ejemplo los métodos que utilizan sistemas de medición volumétricos, la especificidad para los componentes de una muestra, es sustentada con los resultados de exactitud y linealidad del método, si el método cumple con los criterios de aceptación.

Criterios de Aceptación

La respuesta del método únicamente debe ser debida al analito.

5.7.5. Exactitud y repetibilidad del método

Exactitud: La exactitud del procedimiento empleado consiste en la proximidad de los resultados obtenidos al valor real. La exactitud puede determinarse aplicando el procedimiento a las muestras del material a examinarse, cuando han sido preparadas con exactitud cuantitativa. Siempre que sea posible, esas muestras deben contener todos los componentes del material, incluyendo el analito. Deben prepararse también muestras en las que el analito haya sido incorporado en cantidades de aproximadamente 10% por encima y por debajo de la gama de valores prevista. También es posible determinar la exactitud comparando los resultados con los obtenidos empleando otro procedimiento ya comprobado.

Repetibilidad: Es la precisión de un método analítico, expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizada por diferentes laboratorios.

Metodología

A) Se conocen los componentes de la muestra y es posible preparar un placebo analítico.

El analista debe preparar el placebo analítico con el tipo de componentes que generalmente están presentes en la muestra. A la cantidad de placebo analítico equivalente a una muestra analítica por sextuplicado, adicionarle la cantidad de analito (puede ser una sustancia de referencia secundaria) correspondiente al 100% de éste en la muestra. Los placebos adicionados deben ser analizados por un mismo analista bajo las mismas condiciones, utilizando como referencia, la sustancia empleada en la adición al placebo analítico. Determinar la cantidad recuperada del analito. (3)

B) No se conocen los componentes de la muestra.

El analista debe analizar la muestra con el método, para determinar el contenido del analito. El mismo analista debe preparar por lo menos seis muestras analito, por ejemplo utilizando la mitad de la muestra analítica que originalmente requiere el método y adicionar el analito (puede ser una sustancia de referencia secundaria) hasta completar lo que represente el 100% de este en la muestra. Las muestras adicionadas deben ser analizadas por un mismo analista bajo las mismas condiciones utilizando como referencia la sustancia empleada en la adición de la muestra. Determinar la cantidad recuperada del analito.

Cuando no sea posible adicionar de manera directa el analito a la muestra, la adición puede efectuarse en alguna etapa del método. Se recomienda que la adición se lleve a cabo en las primeras etapas, para poder asegurar que las etapas posteriores no den lugar a resultados incorrectos. (3)

Calcular el porcentaje de recobro de cada placebo analítico o muestra adicionada, al obtener el cociente de la cantidad recuperada respecto de la cantidad adicionada expresada en porcentaje.

Calcular el promedio aritmético (\bar{y}), la desviación estándar (S), el coeficiente de variación (CV) y el intervalo de confianza para la media poblacional IC (μ) del porcentaje de recobro.

Criterios de Aceptación

El IC (μ) debe incluir el 100% ó que el promedio aritmético del por ciento de recobro se incluya en el intervalo:

98-102% si el método es cromatográfico.

98-102% si el método es volumétrico.

97-103% si el método es químico o espectrofotométrico.

95-105% si el método es microbiológico.

El CV del porcentaje de recobro:

No debe ser mayor de 2% si el método es cromatográfico.

No mayor de 2% si el método es volumétrico.

No mayor de 3% si es químico o espectrofotométrico.

No mayor del 5% si es microbiológico.

No mayor a una magnitud preestablecida, acorde a la especificación del analito de la muestra.

Cualquier otro criterio de aceptación, debe ser justificado.

5.7.6. Linealidad del método

Habilidad para asegurar que los resultados obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática definida, son proporcionales a la concentración del analito dentro de un intervalo determinado.

Metodología:

- A) Se conocen los componentes de la muestra y es posible preparar un placebo analítico.

El analista debe preparar el placebo analítico con el tipo de componentes que generalmente están presentes en la muestra. A la cantidad de placebo analítico equivalente a una muestra analítica por triplicado, adicionarle la cantidad de analito (puede ser una sustancia de referencia secundaria) correspondiente al 100% de éste en la muestra.

Seleccionar al menos dos niveles, superior e inferior de la cantidad del analito (intervalo) y preparar el placebo adicionado al menos por triplicado a cada nivel, manteniendo constante la cantidad de placebo analítico en los tres niveles, los placebos adicionados deben ser analizados por un mismo analista bajo las mismas condiciones, utilizando como referencia, la sustancia empleada en la adición al placebo analítico.

Determinar la cantidad recuperada del analito.

B) No se conocen los componentes de la muestra.

El analista debe analizar la muestra con el método, para determinar el contenido del analito. El mismo analista debe preparar por lo menos 3 muestras adicionadas, por ejemplo utilizando la mitad de la muestra analítica que originalmente requiere el método y adicionar el analito (puede ser una sustancia de referencia secundaria) hasta completar lo que represente el 100% de éste en la muestra.

Seleccionar al menos dos niveles, superior e inferior de la cantidad del analito (intervalo) y preparar la muestra adicionada al menos por triplicado a cada nivel, manteniendo constante la cantidad de muestra en los tres niveles. Las muestras adicionadas deben ser analizadas por un mismo analista bajo las mismas condiciones utilizando como referencia la sustancia empleada en la adición de la muestra. Determinar la cantidad recuperada del analito.

Reportar la relación cantidad adicionada vs cantidad recuperada. Calcular el porcentaje de recobro de cada placebo adicionado o muestra adicionada expresada en porcentaje.

Criterios de Aceptación

Cantidad adicionada vs cantidad recuperada:

$$r^2 \geq 0.98$$

El CV del porcentaje de recobro:

No debe ser mayor de 2% si el método es cromatográfico.

No mayor de 2% si el método es volumétrico.

No mayor de 3% si es químico o espectrofotométrico.

No mayor del 5% si es microbiológico.

No mayor a una magnitud preestablecida, acorde a la especificación del analito de la muestra.

No mayor a una magnitud preestablecida, acorde a la especificación del analito en la muestra.

Porcentaje de recobro

El intervalo de confianza debe incluir el 100%

98-102% si el método es cromatográfico.

98-102% si el método es volumétrico.

97-103% si es químico o espectrofotométrico.

95-105% si es microbiológico.

El CV del porcentaje de recobro:

No debe ser mayor de 2% si el método es cromatográfico.

No mayor de 2% si el método es volumétrico.

No mayor de 3% si es químico o espectrofotométrico.

No mayor del 5% si es microbiológico.

No mayor a una magnitud preestablecida, acorde a la especificación del analito de la muestra.

No mayor a una magnitud preestablecida, acorde a la especificación del analito en la muestra.

5.7.7. Precisión del método

La precisión es el grado de concordancia entre los resultados de los análisis individuales. Se mide por la dispersión de los resultados individuales de la media,

y usualmente se expresa como una desviación patrón o como el coeficiente de variación (desviación patrón relativa) cuando el procedimiento completo se aplica repetidas veces a muestras separadas e idénticas, obtenidas del mismo lote de material homogéneo.

Metodología: Analizar por triplicado una muestra homogénea del producto que tenga un nivel cercano o igual al 100% (en el caso de contenido/potencia/valoración) o, una muestra homogénea cuyo contenido esté incluido en el intervalo lineal de la concentración de linealidad de método (para el caso de impurezas), en dos días diferentes y por dos analistas diferentes.

Utilizar de referencia la misma sustancia de referencia y los mismos instrumentos y/o equipos. Reportar el contenido/potencia/valoración del analito de todas las muestras.

Criterios de Aceptación:

CV \leq 2% para métodos cromatográficos y volumétricos.

CV \leq 3% para métodos químicos o espectrofotométricos.

CV \leq 5% para métodos biológicos.

No mayor a una magnitud preestablecida, acorde a la especificación del analito en la muestra.

5.7.8. Estabilidad del método.

Propiedad de una muestra, preparada para su cuantificación, de conservar su integridad fisicoquímica y la concentración del analito, después de almacenarse durante un tiempo determinado bajo condiciones específicas.

Metodología: El analista debe establecer la etapa de análisis en la cual se desea evaluar la estabilidad, además de determinar si en dicha etapa es posible fraccionar (muestras dependientes) o no (muestras independientes) y las condiciones de almacenaje.

Para determinar la estabilidad analítica para muestras dependientes, el analista debe procesar hasta la etapa preestablecida por lo menos por triplicado una muestra homogénea. Fraccionar cada una de las preparaciones de acuerdo a las condiciones de almacenaje de interés. Terminar el análisis de una de las fracciones de cada fracción (contenido/potencia/valoración inicial) proseguir el análisis de cada una de las fracciones al término de cada condición de almacenaje, utilizando una solución de referencia recientemente preparada, si el método contempla el uso de una solución de referencia. Reportar el contenido/potencia/valoración de cada fracción. (3)

Para determinar la estabilidad analítica para muestras independientes, a partir de una muestra homogénea, el analista debe analizar por triplicado (contenido/potencia/valoración inicial). Simultáneamente y de la misma muestra, procesar el número de muestras necesarias para cada condición de almacenaje hasta la etapa preestablecida (preparaciones) al menos por triplicado. Proseguir el análisis de cada una de las preparaciones al término de cada condición de almacenaje. Utilizando una solución de referencia recientemente preparada, si el método contempla el uso de una solución de referencia. Reportar el contenido/potencia/valoración de cada preparación. (3)

Criterios de Aceptación:

Diferencia absoluta de la media aritmética de cada condición de almacenaje respecto de la media aritmética del análisis inicial;

CV \leq 2% para métodos cromatográficos y volumétricos.

CV \leq 3% para métodos químicos o espectrofotométricos.

CV \leq 5% para métodos biológicos.

No mayor a una magnitud preestablecida, acorde a la especificación del analito en la muestra.

5.7.9 Límite de detección. (LD)

Concentración mínima del analito en una muestra, que puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada, bajo las condiciones de operación establecidas.

(3)

Para la estimación del límite de detección se sugieren los siguientes procedimientos:

5.7.9.1 Límite de detección con base en señal de ruido.

Metodología: Este procedimiento aplica a métodos que utilizan instrumentos para medir la respuesta analítica y que presentan una señal de ruido basal. Un analista debe determinar las respuesta de muestras blanco (reactivos, placebos analíticos, etc., según proceda) y la respuesta de muestras analíticas (analito, placebos adicionados, según proceda) en un intervalo de concentraciones del analito que incluya la especificación de la prueba de impurezas límite. Determinar aquella cantidad del analito que genere una respuesta con respecto a la muestra blanco en un proporción de por lo menos de 3 a 1, lo que corresponde a la concentración asociada al límite de detección. Este procedimiento se utiliza para verificar el límite de detección estimado por otros procedimientos. (3)

Criterio de aceptación

El LD debe ser menor a la especificación de la prueba de impurezas límite.

5.7.9.2 Límite de detección con base en curva de calibración y desviación estándar de los blancos.

Metodología: Este procedimiento aplica tanto a métodos instrumentales como no instrumentales. Un analista prepara por lo menos tres concentraciones de la sustancia de interés (analito, placebos adicionados, según proceda) a valores menores o que incluya la especificación de la prueba de impurezas límite; ya sea por dilución o por pesada independiente del analito. Simultáneamente, prepara por lo menos 5 blancos (reactivos, placebos analíticos, etc; según proceda). Medir las respuestas analíticas. Para la curva de calibración, sin incluir los blancos. (3)

Criterio de aceptación:

$$r^2 \geq 0.98$$

El LD debe ser menor a la especificación de la prueba de impurezas límite.

5.7.9.3 Límite de detección con base en curva de calibración y desviación estándar de regresión.

Metodología: Este procedimiento aplica tanto a métodos instrumentales como a no instrumentales. Un analista debe preparar por lo menos tres concentraciones de sustancia de interés (analito, placebos adicionados, etc, según proceda) a valores menores o que incluya la especificación de la prueba de impurezas límite; ya sea por dilución o por pesada independiente del analito. (3)

El LD debe ser verificado utilizando el procedimiento de señal de ruido.

Criterio de aceptación:

$$r^2 \geq 0.98$$

El LD debe ser menor a la especificación de la prueba de impurezas límite.

5.7.9.4 Límite de detección con base en curva de calibración y desviación estándar de la ordenada al origen.

Metodología: Este procedimiento aplica tanto a métodos instrumentales como a no instrumentales. Un analista debe preparar por lo menos tres concentraciones de sustancia de interés (analito, placebos adicionados, etc, según proceda) a valores menores o que incluya la especificación de la prueba de impurezas límite; ya sea por dilución o por pesada independiente del analito. (3)

El LD debe ser verificado utilizando el procedimiento de señal de ruido.

Criterio de aceptación:

$$r^2 \geq 0.98$$

El LD

debe ser menor a la especificación de la prueba de impurezas límite.

5.7.10 Límite de cuantificación. (LC)

Concentración mínima del analito, que puede ser determinada con precisión y exactitud aceptables, bajo las condiciones de operación establecidas. (3)

5.7.10.1 Señal de Ruido

Metodología: Este procedimiento aplica a métodos que utilizan un instrumento para medir la respuesta analítica y que presentan una señal de ruido basal. El analista debe determinar la señal de muestras blanco y la señal analítica de muestras a concentraciones conocidas del analito, inferiores o que incluya la especificación del contenido/valoración de la prueba de impurezas. Determinar aquella cantidad del analito cuya señal sea similar o mayor a la de la muestra blanco en una proporción de 10 a 1, lo que corresponde a la cantidad asociada al límite de cuantificación. Es necesario verificar que dicha cantidad corresponde al límite de cuantificación, evaluando la exactitud y repetibilidad del valor estimado.

Criterio de Aceptación:

El LC debe ser menor a la especificación del contenido/valoración de la prueba de impurezas.

5.7.10.2 Límite de cuantificación con base en la curva de calibración y la desviación estándar de los blancos.

Metodología: Este procedimiento aplica tanto a métodos instrumentales como a no instrumentales. El analista debe preparar por los menos 3 concentraciones de la sustancia de interés a valores menores o que incluya la especificación de contenido/ valoración de la prueba de impurezas, ya sea por dilución o por pesada independiente del analito. Simultáneamente, preparar por lo menos 5 blancos. Medir las respuestas analíticas.

Criterio de Aceptación:

$$r^2 \geq 0.98$$

El límite de cuantificación debe ser menor a la especificación del contenido/valoración de la prueba de impurezas.

5.7.10.3 Límite de cuantificación con base en la curva de calibración basada en la desviación estándar de regresión.

Metodología: Este procedimiento aplica tanto a métodos instrumentales como a no instrumentales. El analista debe preparar por lo menos tres concentraciones de la sustancia de interés a valores menores o que incluya la especificación de contenido/valoración de la prueba de impurezas, ya sea por dilución o por pesada independiente del analito. Medir respuestas analíticas.

Criterio de Aceptación:

$$r^2 \geq 0.98$$

El límite de cuantificación debe ser menor a la especificación del contenido/valoración de la prueba de impurezas

5.7.10.4 Límite de cuantificación con base en la curva de calibración y la desviación estándar de la ordenada al origen.

Metodología: Este procedimiento aplica tanto a métodos instrumentales como a no instrumentales. El analista debe preparar por lo menos 3 concentraciones de la sustancia de interés a valores menores o que incluya la especificación de contenido/ valoración de la prueba de impurezas, ya sea por dilución o por pesada independiente del analito. Medir las respuestas analíticas.

Criterio de Aceptación:

$$r^2 \geq 0.98$$

El límite de cuantificación debe ser menor a la especificación del contenido/valoración de la prueba de impurezas

5.7.11 Robustez

Capacidad del método analítico para mantener su desempeño al presentarse variaciones pequeñas pero deliberadas, en los parámetros normales de operación del método. (3)

Metodología: Se deben establecer aquellos factores instrumentales por ejemplo en CLAR (temperatura de la columna, presión en la columna, velocidad de flujo, etc.) y/o factores no instrumentales (pH de fases, volúmenes de solventes orgánicos para una extracción, etc.), relacionados al propio método, que se consideren críticos. En cada condición de operación distinta, así como a la condición normal, analizar la misma muestra por lo menos por triplicado. Reportar potencia /contenido/ valoración del analito para las muestras de condición normal de operación y para las muestras de las otras condiciones de operación, expresada como por ciento.

Criterios de Aceptación

Diferencia absoluta de la media aritmética de cada condición de almacenaje respecto de la media aritmética del análisis inicial;

CV \leq 2% para métodos cromatográficos y volumétricos.

CV \leq 3% para métodos químicos o espectrofotométricos.

CV \leq 5% para métodos biológicos.

No mayor a una magnitud preestablecida, acorde a la especificación del analito en la muestra.

5.7.12. Tolerancia

Reproducibilidad de los resultados analíticos obtenidos, por el análisis de la misma muestra bajo diferentes condiciones normales de operación como puede ser: equipos, columnas. La robustez y la tolerancia son conceptos diferentes ya que el primero se refiere a la influencia de factores internos del método, mientras que la tolerancia, se refiere a factores externos al método. (3)

5.7.13. Intervalo

El alcance especificado es el intervalo entre los límites de cuantificación superior e inferior de un método analítico. Por lo general se deriva del estudio de linealidad y depende de la aplicación prevista del método (11)

6.0 REGISTRO SANITARIO

Los países incluidos en el presente análisis son Argentina, México, Brasil, Colombia y Chile y Perú. En relación al tema de registro sanitario se muestra un recuadro comparativo de las legislaciones.

La OMS establece que la primera responsabilidad de una autoridad regulatoria nacional es el registro de productos farmacéuticos; la legislación farmacéutica de los países estudiados contempla la exigencia del registro de medicamentos, observándose requisitos comunes, en el punto 7 y 8 se relaciona lo referente a la validación de métodos analíticos para liberación de producto terminado lo cual indica que se debe realizar las especificaciones y método analítico del producto y de la(s) sustancia(s) activa(s) terminado para la obtención de registro sanitario. En general sí el método de análisis no es farmacopeicos, se debe presentarse la validación del método. Para el registro de moléculas nuevas, se requiere la validación de método analítico.

Registro Sanitario

	Argentina	México	Brasil	Colombia	Chile	Perú
Documento	Decreto 150 de 1992 (Modificado por Decretos 1.890/92 y 177/93. Decreto 177/93	Secretaria de Salud. Cofepris	Ley 6360 del 23 de Septiembre de 1976. Decreto 79.094 del 5 de enero de 1977	Ministerio de Salud. Decreto N° 677 de 26/04/95, Decreto N° 219 de 30/01/98 y Decreto N° 1545 de 4/08/98.	Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos , Alimentos de uso Médico y Cosméticos, Decreto Supremo 1876/1995	Ley General de Salud No. 26.842 publicada el 20.08.97. Decreto Supremo 010-97-SA del 23.12.97
Requisitos						
1. Representante Legal	SI	SI	SI	SI	SI	SI
2. Certificado de Calidad de Producto	Solo de países importados	SI	SI	SI	SI	Certificado de Libre

Farmacéutico (Certificado de Libre Venta)						Comercialización y Certificado de Consumos
3. Certificado de BMP del país de origen	SI	SI	SI	SI	SI	SI
4. Formula Cualitativa y cuantitativa completa.	SI	SI	SI	SI	SI	SI
5. Especificaciones y método analítico del producto terminado.	SI	SI	SI	SI	SI	SI
6. Especificaciones y método analítico de la(s) sustancia (s) activa(s).	SI	SI	SI	SI	SI	NO
7. Certificado de BMP del laboratorio que fabricara el producto.	SI	SI	SI	SI	SI	SI
8. Estabilidad del producto.	SI	SI	SI	SI	SI	SI
9. Vigencia del registro	5 años	5 años	5 años	10 años	5 años	5 años

INFORMACIÓN DE CALIDAD (México)

1.1 Fármaco (que integra el medicamento y el diluyente si aplica).

1.1.1 Información de fabricación

1.2 Información general

1.3 Control del fármaco

1.3.1 Especificación con su justificación

1.3.2 Monografía

1.3.3 Métodos Analíticos

1.3.4 Validación de Métodos Analíticos

1.3.5 Certificado analítico

1.4 Información del sistema contenedor-cierre

1.5 Estabilidad

1.5.1 Información de estabilidad

1.6 Aditivos (del medicamento y diluyente si aplica)

1.6.1 Control de aditivos

1.6.1.1 Monografía

1.6.1.2 Especificaciones

1.6.1.3 Función de los aditivos

1.6.1.4 Métodos analíticos

1.6.1.5 Validación de los métodos que no sean correctos

1.7 Aditivo nuevo: Información de seguridad de uso

1.8 Producto terminado (medicamento y diluyente si aplica)

1.8.1 Desarrollo farmacéutico

1.8.2 Formula cuali-cuantitativa

1.9 Información de fabricación

1.9.1 Descripción del proceso de fabricación

1.9.2 Diagrama de flujo del proceso

1.9.3 Controles en proceso

1.9.4 Carátulas de las ordenes de producción/acondicionamiento

1.10 Controles del producto terminado.

1.10.1 Monografía

1.10.2 Especificaciones

1.10.3 Métodos analíticos

1.10.4 Validación de los métodos de análisis cuando no sean farmacopeicos

1.10.5 Certificados analíticos

1.10.6 Métodos analíticos, referencia y resultados de las pruebas de hermeticidad o la que aplique

1.11 Estudios de estabilidad

1.11.1 Protocolo de estabilidad

1.11.2 Resultados tabulados

1.11.3 Evidencia analítica generada al inicio y final del estudio
1.11.4 Estudio de estabilidad de la mezcla
1.11.5 Conclusiones

1.12 Sistema contenedor cierre.

1.12.1 Descripción y capacidad del envase primario
1.12.2 Descripción y capacidad del envase secundario
1.12.3 Descripción y capacidad de dispositivos anexos

7.0 DISCUSIÓN

En este trabajo escrito se han presentado los diferentes requerimientos solicitados por las distintas autoridades regulatorias relacionadas con medicamentos destinados al cuidado de la salud, todos los métodos deben ser validados. No se ha establecido concretamente en alguna norma o ley la manera en que debe realizarse la validación de un método analítico sin embargo existen guías en algunos países con el objetivo de unificar criterios entre los profesionistas y hacer más fácil y productivo el trabajo de todos los que de alguna manera, están involucrados en este tipo de actividades. Básicamente la validación de un método analítico debe de cumplir con las directrices especificadas en este trabajo de acuerdo al país donde se pretende exportar el medicamento de interés antes de su comercialización.

Colombia y Chile no establecen que parámetros deben ser validados para la obtención del registro sanitario sin embargo estipulan que el método debe ser validado para la obtención del registro sanitario, en nuestro país la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) está certificada por la Organización Panamericana de Salud (OPS) por lo que las empresas establecidas en México pueden exportar medicamentos a países latinoamericanos.

Perú únicamente menciona que parámetros deben validarse tampoco menciona la manera en que debe realizarse pero sí especifica que se debe cumplir con dichos rubros basados en las guía de la EURACHEM.

México y Argentina sí establecen una clasificación similar de métodos, estos Países están alineados a las guía ICH Q2 y manejan la clasificación especificada

por la OMS a excepción de la clasificación enfocada a perfiles de disolución uniformidad de contenido. Finalmente Brasil es el más apegado a la categoría establecida por la OMS y establece los parámetros a validar por cada tipo de método, esta entidad no menciona algún apego a guías internacionales como los mencionados.

8.0 CONCLUSIÓN

Los parámetros típicos de validación de un método analítico son los siguientes: exactitud, precisión (repetibilidad y precisión intermedia), especificidad, límite de detección, límite de cuantificación, linealidad y rango. Las definiciones de estos parámetros y directrices se presentan en documentos tales como guías de validación. En cualquier caso la validación de un método analítico debe cumplir con los requisitos regulatorios establecidos en cada entidad ya que son necesarios para que un producto pueda ser comercializado.

Este trabajo toma en cuenta la legislación existente sin embargo al realizar el esquema de comparación enfocada a la validación de métodos analíticos para la liberación de producto terminado se observa que en materia de validación no existe ningún modelo ni estructura de política farmacéutica que resulte aplicable en todos y cada uno de los países analizados durante esta revisión, es decir, que no hay ninguna metodología que se pueda prescribir para todos los países.

Gran parte de la legislación farmacéutica en América Latina en la actualidad, apunta a la armonización de las normativas sanitarias.

Un país que exporta medicamentos debe participar en el plan de certificación de la OMS sobre la calidad de los productos farmacéuticos que entran en el comercio internacional, quedando obligado a adoptar varias medidas destinadas a garantizar la calidad, inocuidad y eficacia de los medicamentos.

De acuerdo a la normatividad en materia de validación de métodos analíticos para liberación de producto terminado de los países México, Argentina, Colombia, Brasil y Chile se debe realizar las especificaciones y método analítico del producto y de la(s) sustancia(s) activa(s) terminado para la obtención de registro sanitario, este documento es el registro de producto farmacéutico y la OMS lo establece

como responsabilidad de la autoridad regulatoria nacional. En general sí el método de análisis no es farmacopeicos, se debe presentarse la validación del método. Para el registro de moléculas nuevas, se requiere la validación de método analítico.

Sobre este tema las autoridades sanitarias de los países, adoptan las medidas necesarias y actúan dentro de un marco armonizado mediante un organismo Internacional o mediante las agencias regulatorias de cada país para garantizar la inocuidad y seguridad del uso de los medicamentos sin embargo existe un área de oportunidad en la validación de métodos analíticos ya que las autoridades lo han estructurado como un requisito pero no definen la manera en que debe realizarse, generalmente se toma como guía la manera en que los países desarrollados lo realizan.

Con lo anterior se logró analizar el panorama regional en materia de validación de métodos analíticos para la liberación de medicamentos, parámetro fundamental a considerar en la firma de acuerdos de equivalencia entre México y otros países en el proceso de registros internacionales.

9.0 BIBLIOGRAFIA

- (1) Chapman, K. (1991). A history of validation in the United States part I. Pharm Technol Validation Comput Relat Syst 15.
- (2) Agalloco, J., and Carleton, F.J. (2008). Validation of Pharmaceutical Processes, 3° edn (London: Informa Healthcare).
- (3) Soberón, E., Rodríguez, R., and Mota, R. (2002). Guía de Validación de Métodos Analíticos (México: Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos Mexico, A.C.).
- (4) Ministerio de Salud de la Nación, ANMAT, and INAME (2011). Farmacopea Argentina, Vol 1, 8° edn (Argentina).
- (5) Organización Panamericana de la Salud. Validación de Métodos Analíticos: Buenas Prácticas para Laboratorios Nacionales de Control Farmacéutico Anexo 3 informe 36, 2002. Consultado el 10 de Febrero del 2013 www.paho.org
- (6) Secretaría de Salud (1993). NOM-073-SSA1-1993 Estabilidad de Medicamentos. Diario Oficial de la Federación (México, Secretaría Salud y Asistencia).
- (7) Secretaría de Salud (1998a). NOM-164-SSA1-1998 Buenas prácticas de fabricación para fármacos. Diario oficial de la Federación (México, Secretaría de Salud).
- (8) Secretaría de Salud (1998b). NOM-177-SSA1-1998 Intercambiabilidad de medicamentos, establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable y los requisitos a los que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. Diario Oficial de la Federación (México, Secretaría de Salud).
- (9) Secretaría de Salud (2006). NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. Diario Oficial de la Federación (México, Secretaría de Salud).
- (10) Secretaría de Salud y Asistencia (1988). Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario de actividades, establecimientos, productos y servicios. Diario Oficial de la Federación (México, Secretaria de Salud).

(11) Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (2011). Guía para Validación de Métodos Analíticos y Bioanalíticos. (Brasil).

(12) Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (2011). Guía para Validación de Métodos Analíticos y Bioanalíticos. (Brasil).

(13) *www.cofepris.gob.mx*