



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

FUTUROS DESAFÍOS EN LA VALIDACIÓN DE MÉTODOS

ANALÍTICOS

Trabajo Escrito vía cursos de educación continua

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA

PRESENTA

NATALI MONSERRAT MELGAREJO RIVERO



CIUDAD UNIVERSITARIA CDMX 2024



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: Eduardo Rodríguez de San Miguel Guerrero

VOCAL: Profesor: José Luz González Chávez

SECRETARIO: Profesor: Evangelina Camacho Frías

1er. SUPLENTE: Profesor: Elizabeth Reyes López

2° SUPLENTE: Profesor: Araceli Patricia Peña Álvarez

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

N/A

ASESOR DEL TEMA:

Eduardo Rodríguez de San Miguel de Guerrero



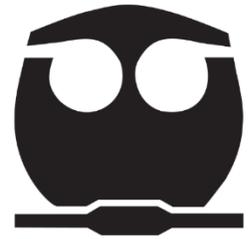
SUSTENTANTE (S):

Natali Monserrat Melgarejo Rivero





UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO



PROTESTA UNIVERSITARIA DE INTEGRIDAD Y HONESTIDAD ACADÉMICA Y PROFESIONAL

De conformidad con lo dispuesto en los artículos 87, fracción V, del Estatuto General, 68, primer párrafo, del Reglamento General de Estudios Universitarios y 26, fracción I, y 35 del Reglamento General de Exámenes, me comprometo en todo tiempo a honrar a la Institución y a cumplir con los principios establecidos en el Código de Ética de la Universidad Nacional Autónoma de México, especialmente con los de integridad y honestidad académica.

De acuerdo con lo anterior, manifiesto que el trabajo escrito titulado Futuros desafíos en la validación de métodos analíticos que presenté para obtener el título/grado de Química, es original, de mi autoría y lo realicé con el rigor metodológico exigido por la Facultad de Química, citando las fuentes de ideas, textos, imágenes, gráficos u otro tipo de obras empleadas para su desarrollo.

En consecuencia, acepto que la falta de cumplimiento de las disposiciones reglamentarias y normativas de la Universidad, en particular las ya referidas en el Código de Ética, llevará a la nulidad de los actos de carácter académico administrativo del proceso de titulación/graduación.

Atentamente

Natali Monserrat Melgarejo Rivero
No. Cuenta: 315249529

Contenido

I	Introducción	5
II	Discusión	8
II.I	Consideraciones regulatorias cambiantes	12
II.II	Garantizar la calidad de los datos generados	14
II.III	Integración de tecnologías emergentes	16
II.IV	Automatización y la validación de métodos de inteligencia artificial (IA)	18
II.V	Introducción de la Calidad por Diseño (QbD)	25
II.VI	Adaptación a nuevos tipos de muestra	30
II.VII	Validación continua	33
III	Conclusión	35
IV	Referencias	37

I Introducción

Un método analítico es un conjunto de procedimientos y técnicas utilizados para realizar análisis químicos, físicos o biológicos con el fin de determinar la composición, concentración, estructura o propiedades de una muestra. Puede involucrar una amplia variedad de técnicas y herramientas, que van desde técnicas básicas de laboratorio, como una valoración o cromatografía, hasta técnicas más avanzadas como la espectroscopía de masas. La elección del método dependerá de varios factores, como la naturaleza de la muestra, la información requerida y los recursos disponibles.

El objetivo de un método analítico es permitir que los laboratorios generen datos consistentes y confiables de la calidad adecuada. Dichos procedimientos deben estar suficientemente bien definidos y ser lo suficientemente sólidos para garantizar el mejor uso de los recursos y minimizar la posibilidad de que costosos ensayos colaborativos a gran escala produzcan resultados insatisfactorios debido a la falta de aplicación de mejores prácticas.

Las mediciones analíticas se deben realizar para satisfacer un requisito específico y a través de métodos y equipos que han sido probados para asegurarse de que son aptos para el propósito para el que están diseñados.

Por lo tanto, se identifica que todo método analítico se crea para tener un fundamento científico verificable. Considerémoslo como nuestro punto de partida. Se requiere una evaluación del método para someterlo a la comprobación de su uso; es decir, se busca corroborar su efectividad, surgiendo la necesidad de **validar**.

La validación de métodos analíticos es el proceso de establecer las características de desempeño y las limitaciones de un método, así como la identificación de las influencias que pueden cambiar esas características, y en qué medida.

Los métodos analíticos *son hechos para su propósito*, en otras palabras, se debe conocer qué es lo que se medirá en éste, qué problemas se podrían presentar, si se busca información cualitativa o cuantitativa, los equipos e instrumentos a usar, los puntos críticos a considerar durante los análisis.

Los métodos analíticos utilizados para evaluar la calidad de los productos farmacéuticos están sujetos a varios requisitos de acuerdo con la normatividad vigente, así como con otros documentos normativos nacionales e internacionales ⁽¹⁾.

En el contexto de la evolución de los estándares regulatorios y el creciente énfasis en la gestión de calidad y la acreditación, la validación se ha convertido en una piedra angular de la industria farmacéutica ⁽²⁾.

La validación de métodos analíticos ha evolucionado a lo largo de varios años, se ha convertido en un proceso formalizado y bien fundamentado. Sin embargo, los procesos de fabricación, así como la forma en la que se están desarrollando los productos farmacéuticos está en constante cambio. Por otro lado, existen algunas prácticas actuales y desafíos futuros en la validación de métodos dentro de la aplicación desde el punto de vista de un organismo de acreditación. Es así como el presente trabajo tiene como objetivo investigar los desafíos futuros de la validación

de métodos analíticos tal que sirvan para tomar acciones y consideraciones pertinentes para la validación de los métodos del mañana.

II Discusión

La validación de métodos analíticos es un proceso importante para garantizar que los resultados obtenidos sean precisos, reproducibles y confiables, y que cumplen con los estándares de calidad, así como con las regulaciones aplicables. Es importante recalcar que es un proceso sistemático y riguroso para demostrar que un método analítico es apto para su uso. ***La Guía Eurachem incluye como requisito la expresión de la necesidad de demostrar que los métodos son aptos para el propósito.*** Se debe asegurar la confiabilidad de la medición analítica derivada del método, contribuir con el buen desarrollo de él, así como el compromiso y ética de los profesionales encargados de llevar a cabo la validación.

El proceso de validación de los métodos analíticos puede comprender, pero no está limitado al estudio de las características de desempeño, como pueden ser la verificación, precisión y linealidad del sistema, especificidad/selectividad del método, exactitud del método, linealidad o intervalo del método, precisión del método, límite de detección del método, límite de cuantificación, robustez del método o tolerancia del método.

La validación de métodos es un requisito importante para cualquier paquete de información presentado a agencias reguladoras internacionales en apoyo de la comercialización de nuevos productos. Se deben validar los métodos analíticos, incluidos aquellos publicados en la farmacopea pertinente u otras referencias estándar reconocidas ⁽³⁾.

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) es un compendio oficial de normas y estándares que establece los requisitos de calidad y seguridad de los medicamentos, productos biológicos, dispositivos médicos y productos sanitarios en México. La FEUM es una referencia importante para la industria farmacéutica. Incluye monografías que describen los ensayos para una amplia gama de productos farmacéuticos, éstas abarcan aspectos como los métodos analíticos recomendados para la determinación de ingredientes activos, impurezas, estabilidad y otros parámetros críticos. Los métodos analíticos de la FEUM no requieren ser validados, sino únicamente se verifica su aplicabilidad al producto, bajo las condiciones de operación del laboratorio y en función del propósito analítico deseado ⁽¹⁾.

Es importante que las empresas farmacéuticas y los laboratorios cumplan con los requisitos establecidos en la FEUM para garantizar la calidad y la seguridad de los productos farmacéuticos y de atención médica en México, así como para cumplir los estándares regulatorios nacionales e internacionales.

El primer paso para realizar una validación es seleccionar el método analítico más apropiado para el análisis requerido. Esto implica revisar la literatura científica, evaluar la disponibilidad de equipos y recursos, considerando factores como la sensibilidad, especificidad, robustez y rendimiento del método. Se debe comprender las capacidades y limitaciones del método analítico, los procedimientos de análisis y parámetros críticos del método en cuestión.

Se debe desarrollar un plan detallado de validación que describa los objetivos, los procedimientos, los criterios de aceptación y los recursos necesarios para llevar a

cabo la validación de manera efectiva. Esto puede incluir la identificación de muestras de prueba representativas, la determinación de las condiciones de prueba y la selección de métodos de análisis de referencia o estándar para comparación.

Posteriormente se ejecuta la validación: se realiza una serie de experimentos y pruebas de acuerdo con el plan de validación para evaluar el rendimiento del método en condiciones controladas. Puede implicar la realización de estudios de precisión, exactitud, linealidad, sensibilidad, especificidad, robustez, estabilidad, entre otros.

Finalmente se analizan los datos obtenidos durante la validación para determinar si el método cumple con los criterios de aceptación predefinidos. Puede incluir una evaluación estadística de la precisión, la certeza, así como la identificación y resolución de posibles problemas o desviaciones. Se debe documentar todos los aspectos de validación, incluidos los procedimientos, resultados y conclusiones, en un informe.

La idoneidad de todos los métodos de prueba utilizados siempre debe verificarse en las condiciones reales de uso y debe estar bien documentada ⁽³⁾.

Los protocolos de validación sólidos son esenciales para verificar la exactitud, precisión y especificidad de los métodos analíticos, infundiendo así confianza en la integridad de los datos analíticos. Esto a su vez, facilita la toma de decisiones informadas y minimiza el riesgo de conclusiones erróneas o incumplimiento regulatorio ⁽⁴⁾.

Una vez validado, el método analítico puede ser implementado para su uso rutinario en el laboratorio. Es importante mantener una supervisión continua del método y realizar actividades de control de calidad periódicas para garantizar que el método mantiene su estado validado. En la industria, las monografías analíticas de producto tienen un periodo de revisión.

En relación con el mantenimiento del estado validado, la FEUM puede proporcionar pautas y requisitos específicos para garantizar la calidad y la consistencia de los métodos analíticos utilizados en la fabricación, control de calidad y desarrollo de productos farmacéuticos y de atención médica. Esto incluiría pautas para la validación inicial de los métodos analíticos, así como recomendaciones para el mantenimiento continuo del estado validado a lo largo del tiempo.

El resultado de una validación es una declaración sobre el cumplimiento, o incumplimiento, de los requisitos para el uso o aplicación dada, sustentada en evidencias, necesariamente objetivas ⁽⁵⁾.

La validación de métodos analíticos es fundamental en áreas como la industria farmacéutica, alimentaria, investigación científica y muchas otras. La naturaleza dinámica de la ciencia requiere innovación y adaptación continuas a tecnologías emergentes y requisitos regulatorios.

A medida que la tecnología avanza, surgen nuevas técnicas analíticas y los requisitos regulatorios cambian, también surgen desafíos en la validación de métodos analíticos. A continuación, hablaremos de cuáles podrían presentarse.

II.I Consideraciones regulatorias cambiantes

Las consideraciones regulatorias cambiantes son un factor importante en el campo de la validación de métodos analíticos. Las regulaciones y estándares en este campo pueden evolucionar con el tiempo debido a avances científicos, cambios en las políticas gubernamentales y nuevas preocupaciones de seguridad y calidad.

Las agencias regulatorias pueden actualizar y modificar las regulaciones existentes relacionadas con la validación de métodos analíticos para abordar preocupaciones emergentes, mejorar la precisión de los métodos o alinear los estándares con las mejores prácticas de la industria. Pueden poner mayor énfasis en la calidad y la integridad de los datos generados por los métodos analíticos, lo que puede requerir la implementación de controles de calidad más rigurosos y la documentación adecuada de todos los procesos analíticos.

A medida que avanza la ciencia y se identifican nuevos riesgos para la salud y el medio ambiente, las agencias reguladoras pueden introducir nuevas regulaciones que requieran la validación de métodos analíticos para abordar estos riesgos de manera efectiva. De igual manera, existe un esfuerzo continuo para armonizar las regulaciones y estándares internacionales relacionados con la validación de métodos analíticos para facilitar el comercio internacional y para garantizar la seguridad y calidad de los productos en todo el mundo.

A medida que surgen nuevas tecnologías analíticas, las agencias reguladoras pueden necesitar actualizar sus regulaciones para abordar la validación de métodos asociados a estas nuevas tecnologías y garantizar su precisión y confiabilidad.

Las consideraciones regulatorias cambiantes pueden tener un impacto significativo en la validación de métodos analíticos al influir en los estándares de calidad, los requisitos de documentación y los enfoques de evaluación de riesgos. Es fundamental que las organizaciones se mantengan actualizadas sobre las regulaciones relevantes en su campo y ajusten sus prácticas de validación en consecuencia de garantizar el cumplimiento y la integridad de datos generados.

II.II Garantizar la calidad de los datos generados

Garantizar la calidad de los datos generados es un aspecto fundamental en la validación de métodos analíticos. La calidad de los datos influye directamente en la precisión, confiabilidad e interpretabilidad de los resultados obtenidos a partir de los métodos analíticos.

Se deben definir criterios claros y específicos para la calidad de los datos, que pueden incluir los parámetros de desempeño como la precisión, exactitud, reproducibilidad, sensibilidad, especificidad, límites de detección y cuantificación, entre otros. Es deber también implementar procedimientos de calibración y control de calidad adecuados para monitorear y mantener el rendimiento del método analítico a lo largo del tiempo, identificar y corregir desviaciones para asegurar la precisión y fiabilidad de los resultados. Posteriormente se deberá realizar la validación del sistema de medición para demostrar que el método analítico es adecuado para su propósito previsto y que éste proporciona resultados consistentes para que finalmente, se comparen los resultados obtenidos con valores de referencia conocidos o resultados obtenidos con métodos alternativos con el fin de verificar la precisión y veracidad de los datos generados.

Para la gestión de datos, se debe implementar un sistema de gestión de datos robustos para garantizar la integridad, trazabilidad y seguridad de los datos generados, incluyendo la documentación completa de los procedimientos analíticos

y trazabilidad de los resultados a las muestras y condiciones de análisis correspondientes.

Sabemos que para que el personal pueda ejecutar cualquier actividad debe estar calificado y capacitado para garantizar el cumplimiento de los procedimientos estándar y la generación de datos de calidad de manera consistente.

Es crucial asegurar la integridad de los datos para mantener la calidad de los productos farmacéuticos. Cualquier error o inconsistencia en los datos podría resultar en defectos, contaminación o riesgos para los pacientes después de la comercialización. Para abordar estos desafíos, se han formulado los principios “ALCOA ++” (**A**tribuible, **L**egible, **C**ontemporáneo, **O**riginal, **P**reciso del inglés **A**ccurate, **C**oherente, **C**ompleto, **D**uradero, **D**isponible y **T**razable). Estos principios aseguran la robustez y accesibilidad de los datos durante todo el proceso, fortaleciendo así las aprobaciones regulatorias para las aplicaciones de productos. Implementar procesos y controles adecuados en todas las etapas del análisis, desde la preparación de muestras hasta la gestión de datos, es fundamental para mantener y mejorar continuamente los estándares de calidad.

II.III Integración de tecnologías emergentes

Con el desarrollo de nuevas tecnologías analíticas, como la espectrometría de masas de alta resolución, la cromatografía de líquidos de ultra alta eficiencia y la tecnología artificial, surge la necesidad de validar métodos para estas plataformas emergentes y combinarlas con los métodos tradicionales de manera efectiva. Esto puede implicar la realización de estudios de equivalencia o la ejecución de pruebas de transferencia de métodos para demostrar que los nuevos enfoques producen resultados comparables o superiores.

Cuando estas tecnologías se vuelvan ampliamente adoptadas, se deberán desarrollar estándares y directrices específicos para la validación de estos métodos. Esto podría implicar una colaboración entre la comunidad científica, los reguladores y la industria para establecer prácticas recomendadas y protocolos estandarizados.

Lo más importante es que se requerirá capacitación adecuada para quienes operarán estas plataformas, ya que sabemos que, para asegurar la confiabilidad de los datos obtenidos, el personal encargado de las actividades debe estar calificado y capacitado para realizarlas. Las capacitaciones pueden ser programas de formación especializados y recursos de desarrollo profesional para garantizar que el personal esté equipado para utilizar estas tecnologías de manera efectiva y que los métodos que se quieran validar se hagan de manera correcta.

La calidad no se puede probar en los productos; debe estar incorporada o debe ser por diseño ⁽⁶⁾. Se busca introducir la Tecnología Analítica de Procesos (PAT por sus siglas en inglés) en el entorno de fabricación con el fin de reducir fallas y

reprocesamiento de lotes, optimizar el proceso de producción, así como establecer pruebas de liberación más rápidas con la oportunidad de tener pruebas de liberación en tiempo real. Se espera un aumento del rendimiento de la producción que irá de la mano con la reducción de los costos de fabricación. Monitorear un proceso en tiempo real y obtener una mejor comprensión de la interacción producto-proceso requiere herramientas apropiadas que puedan rastrear los atributos correctos del producto ⁽⁷⁾.

Por lo tanto, la confiabilidad de un procedimiento PAT para los requisitos de fabricación y la estrategia de control seleccionada está condicionada por su diseño, calificación del desempeño y verificación continua del desempeño dentro de una gestión adecuada del ciclo de vida del producto. PAT constituye una unidad indispensable en las nuevas tecnologías emergentes de fabricación continua y es necesaria para demostrar el estado de control del proceso y detectar variaciones de calidad. Los datos registrados continuamente permiten la detección de desviaciones del proceso y respaldan el análisis de la causa raíz de dichos eventos y la oportunidad de mejora continua ⁽⁸⁾.

En resumen, la integración de tecnologías emergentes en la validación de métodos analíticos presenta oportunidades muy emocionantes para mejorar la precisión, la eficiencia y la capacidad de análisis en una variedad de campos científicos y aplicaciones industriales. Sin embargo, también plantea desafíos únicos que requieren un enfoque demasiado cuidadoso y colaborativo para abordar de manera efectiva.

II.IV Automatización y la validación de métodos de inteligencia artificial (IA)

El campo de la ciencia de la ingeniería conocido como la Inteligencia Artificial (IA) se ocupa del desarrollo de máquinas con inteligencia, en particular programadores informáticos inteligentes ⁽⁹⁾. En otras palabras, una computadora es habilitada para procesar información y producir resultados de una manera comparable a la forma en que nosotros los humanos aprendemos, tomamos decisiones y resolvemos problemas.

La automatización y la validación de métodos de inteligencia artificial son áreas cruciales en la aplicación exitosa de la inteligencia artificial en diversos campos.

La automatización en la IA implica el desarrollo de algoritmos y sistemas que pueden procesar grandes cantidades de datos de manera rápida y eficiente, extrayendo patrones y conocimientos relevantes. Como sabemos, los sistemas de IA pueden tomar decisiones basadas en los datos procesados, así como en los modelos entrenados, lo que puede aumentar la eficacia y precisión en un sinnúmero de tareas. La implementación automatizada de modelos de IA implicaría la integración de algoritmos y sistemas en entornos operativos.

Es posible aplicar la IA en diversas tareas dentro de la química, ya que sabemos que a menudo existen relaciones complejas en los datos. Se ha demostrado que las implementaciones de la IA reducen drásticamente el esfuerzo de diseño y experimentación al permitir la automatización del laboratorio ⁽¹⁰⁾.

El descubrimiento de medicamentos que implican encontrar y desarrollar nuevos fármacos, ha sido tradicionalmente un proceso laborioso basado en métodos como la detección de alto rendimiento y la investigación empírica. Sin embargo, las técnicas de inteligencia artificial como el aprendizaje automático (ML) y el procesamiento del lenguaje natural permiten un análisis más preciso y eficiente de grandes cantidades de datos. Esto ofrece el potencial de acelerar y mejorar significativamente el proceso. Como resultado, las estrategias fundamentadas en inteligencia artificial son muy benéficas en diversas etapas del descubrimiento de fármacos, incluyendo la identificación y validación de objetivos farmacológicos, el modelado de medicamentos y la optimización de sus propiedades farmacológicas ⁽¹¹⁾.

Es posible imaginarnos la participación de la IA en el desarrollo de un producto farmacéutico, desde el laboratorio hasta la venta del producto, ya que puede ayudar al diseño racional de medicamentos; ayuda en la toma de decisiones, a determinar la terapia adecuada para un paciente incluyendo los medicamentos que requerirá. También ayuda a gestionar los datos clínicos generados y utilizarlos para el desarrollo futuro de fármacos. El potencial de la IA en este campo, al que se le reconocen múltiples variables (tipo y cantidad de excipientes, eventual combinación de activos, distintos procesos según vía de administración y tipo de liberación requeridas) se manifiesta en las numerosas aplicaciones que se encuentran en la literatura actual (Ver figura 1) ⁽¹¹⁾.

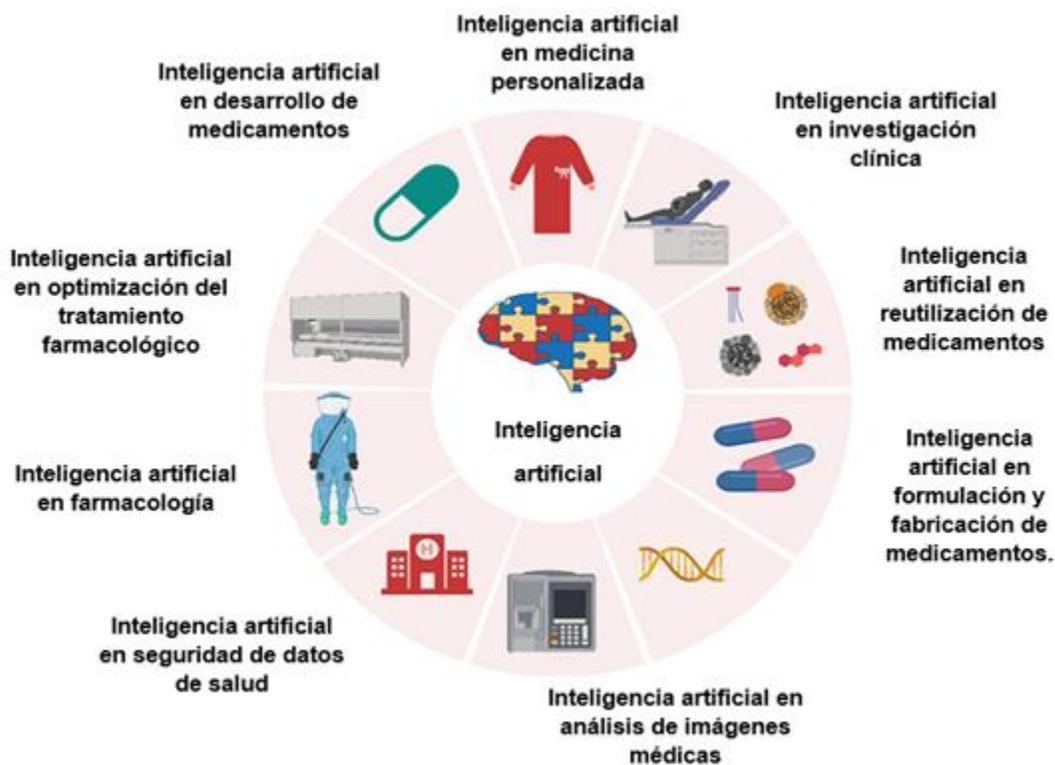


Figura 1. Revolucionando el descubrimiento de fármacos: el impacto de la inteligencia artificial en los avances en farmacología y la industria farmacéutica ⁽¹¹⁾.

Para poder observar más de cerca cómo la IA está involucrada en diferentes áreas de investigación relacionadas con la química, se han clasificado aproximadamente 70 000 revistas y 17 500 publicaciones; se normalizó el número de publicaciones relacionadas con la IA en cada área con respecto al volumen total de publicaciones anuales de esa área y se obtuvo lo siguiente (Ver Figura 2) ⁽¹²⁾:

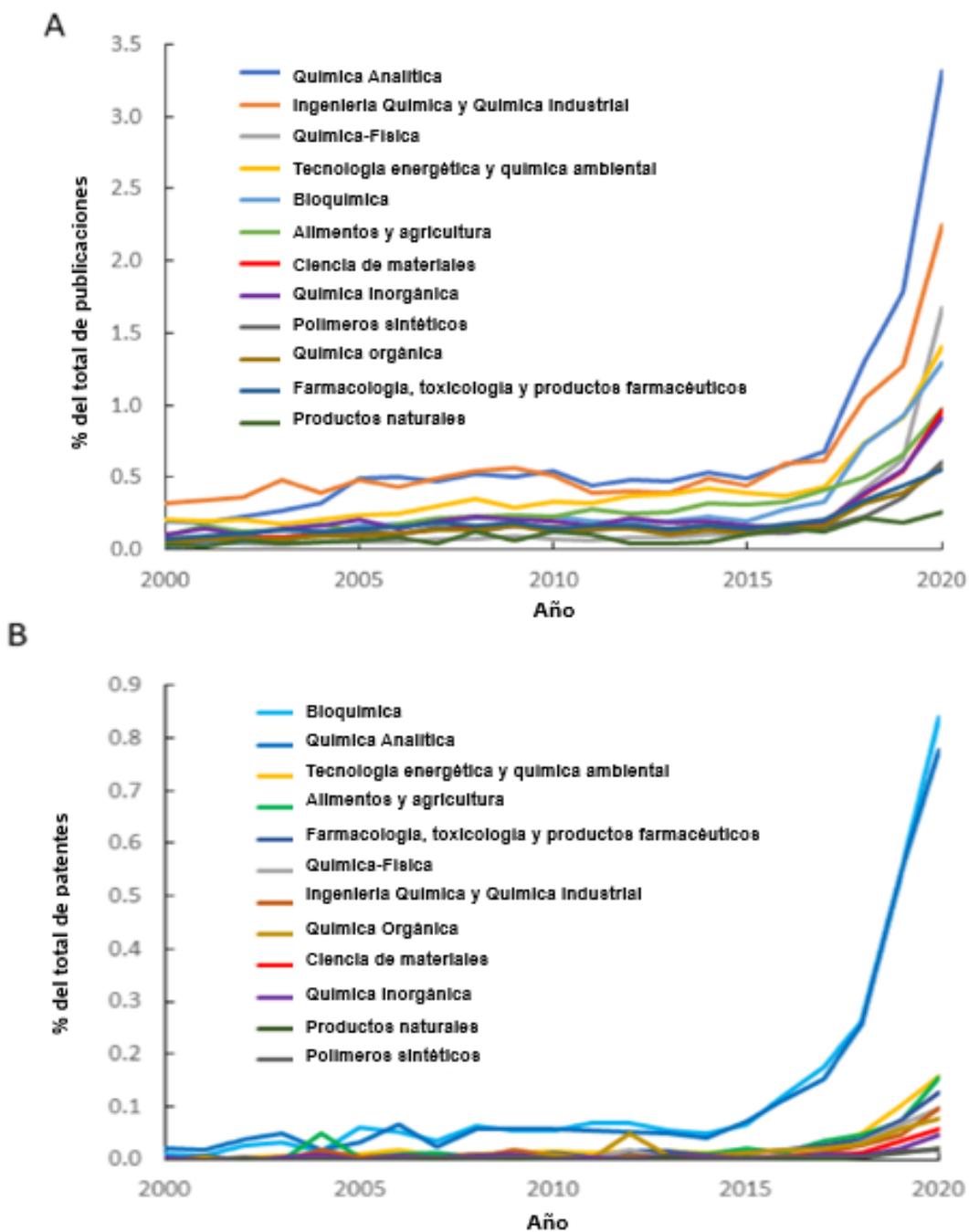


Figura 2. Tendencias de publicación de IA en áreas de investigación específicas de 2000 a 2020: (A) publicaciones en revistas y (B) publicaciones de patentes ⁽¹²⁾.

Aunque la bioquímica es prominente en las publicaciones de patentes relacionadas con la inteligencia artificial (Figura 2B), su representación en las publicaciones de

revistas es moderada en comparación con otras áreas de investigación (Figura 2A). Esto sugiere un interés significativo en patentar tecnologías de IA en bioquímica, posiblemente debido a su aplicación en la investigación y desarrollo de fármacos ⁽¹⁰⁾. Es crucial destacar que en este momento existen varios desafíos significativos, entre los cuales se destaca la dependencia de datos experimentales para el entrenamiento y, por supuesto, la validación. Es esencial impulsar una innovación constante y adaptada a la inteligencia artificial para abordar los desafíos específicos que enfrenta la química, especialmente en lo que respecta a la complejidad de los datos en el descubrimiento de fármacos y el desarrollo de nuevos productos ⁽¹³⁾.

La industria química y farmacéutica está a la vanguardia en la adopción de IA para validar métodos analíticos y optimizar procesos. Emplean IA para analizar extensas bases de datos de compuestos químicos y datos biológicos con el fin de identificar potenciales fármacos. Esto implica el uso de técnicas como el aprendizaje automático para predecir la actividad biológica de nuevos compuestos y la simulación computacional para diseñar moléculas con propiedades específicas.

El efecto de la IA está cambiando la forma en que se diseñan y producen los medicamentos, desde la racionalización de los procedimientos de fabricación hasta la garantía de una calidad confiable del producto y la mejora del diseño de la formulación de medicamentos ⁽¹⁴⁾.

La validación de métodos de inteligencia artificial implicaría evaluar la precisión y el rendimiento de los modelos de IA en conjuntos de datos independientes para los cuales se requerirá el uso de parámetros de desempeño como la precisión, la

sensibilidad, la especificidad, entre otros, para evaluar el rendimiento de dichos modelos. Además de validar los modelos en sí, también es importante validar los resultados generados por estos modelos en entornos del mundo real, lo cual implicaría comparar los resultados predichos por los modelos con datos observados o resultados conocidos con el fin de verificar la precisión y confiabilidad de éstos. A su vez, implicaría probar la robustez y capacidad de generalización de los modelos. En otras palabras, implicaría evaluar cómo es que se comportan los modelos frente a datos atípicos, resultados fuera de especificación o cambios en el entorno operativo.

A continuación, se presentan algunos casos de aplicación de la IA para la validación de métodos en diferentes sectores industriales, contribuyendo a mejorar la eficiencia, precisión y competitividad de las operaciones:

- A. Control de calidad en producción:** inspección visual automatizada de productos, análisis de calidad de productos en tiempo real, así como la detección de defectos en línea de ensamblaje. Puede validar métodos para el control de calidad automatizado, identificando defectos o anomalías en productos de manera rápida y precisa.
- B. Optimización de procesos de fabricación:** algoritmos de control avanzado y sistemas de optimización de la cadena de suministro para mejorar la eficiencia, reducir los costos y minimizar los desperdicios en la producción industrial. Esto lo haría analizando grandes volúmenes de datos del proceso.

C. Diseño y desarrollo de productos: utilizaría técnicas de simulación y modelado computacional para optimizar el desarrollo de productos, reducir el tiempo de desarrollo y mejorar la calidad y funcionalidad de los productos.

D. Predicción de mantenimiento preventivo: la IA puede validar métodos para predecir fallos de equipos industriales y recomendar acciones de mantenimiento preventivo para evitar tiempos de inactividad no planificados

¿El uso de Inteligencia artificial implicaría condiciones de ética o seguridad?

Sí, implicaría consideraciones como la equidad y transparencia en los resultados de los modelos, así como la protección de la privacidad y la seguridad de los datos utilizados.

En resumen, la automatización y la validación de métodos de inteligencia artificial son fundamentales para asegurar la eficacia, precisión y confiabilidad de los sistemas en diversas aplicaciones. Estos campos seguirán siendo prioritarios en investigación y desarrollo a medida que la IA se incorpore más profundamente en nuestra vida diaria.

II.V Introducción de la Calidad por Diseño

Se ha observado un cambio sustancial en la forma en que se desarrollan los productos farmacéuticos, así como los procesos de fabricación. Se busca incorporar una filosofía de "*Calidad por diseño*" (QbD por sus siglas en inglés); puesto que el enfoque tradicional de demostrar y sancionar la calidad del producto mediante pruebas de laboratorio del producto terminado ya no se considera del todo apropiado ⁽¹⁵⁾.

Se pretende superar las deficiencias identificadas en el enfoque actual del desarrollo y fabricación farmacéuticos, es decir, que las pruebas del producto terminado sólo pueden revelar problemas relacionados con la calidad del producto, pero poco pueden hacer para rectificar o evitar que se produzcan dichos problemas. Por ejemplo, probar un lote de un Principio Activo Farmacéutico (API por sus siglas en inglés) de acuerdo con una especificación de la farmacopea revelará que, tal vez, el proceso de secado no haya podido lograr la homogeneidad química, pero, aunque el lote sí se puede impedir que llegue al público, sigue siendo insatisfactorio en términos de calidad y seguridad y será necesario desecharlo, destruirlo o re-trabajarlo. Por lo tanto, las pruebas del producto terminado pueden considerarse como una "red de seguridad", que está ahí para atrapar al desafortunado que cae, pero que hace poco para prevenir la caída en primer lugar ⁽¹⁵⁾.

En contraste, el concepto de "Calidad por diseño" se centra en asegurar que el producto final cumpla con un nivel de calidad adecuado y predefinido. Esto se logra mediante la aplicación de un proceso de fabricación sólido y científicamente

fundamentado, junto con la garantía de la calidad y la idoneidad de las materias primas utilizadas. Este enfoque sistemático hacia el desarrollo farmacéutico parte de objetivos claramente definidos, poniendo un fuerte énfasis en el conocimiento del producto y en la comprensión y control exhaustivo de los procesos involucrados.

¿Cómo se podría lograr esto? Sabemos que para el uso de una materia prima ésta debe ser liberada y analizada con su respectiva monografía analítica vigente, pero a su vez se busca establecer la idoneidad para el procesamiento posterior; por ejemplo, confirmar las propiedades de flujo cuando la transferencia de materia durante el procesamiento es inevitable.

El proceso de fabricación debe ser capaz de adaptarse a las variaciones inherentes a la calidad o características de la materia prima para ser considerado "robusto". Aunque los parámetros de especificación pueden incluir intervalos permitidos (por ejemplo, una pureza entre 98 y 102% en base seca), la variabilidad en la calidad sigue siendo inevitable. El proceso de fabricación en sí mismo debe ser lo suficientemente flexible pero controlado. Aplicar un proceso estrictamente fijo a insumos variables, como materias primas variables, solo resultará en una producción variable del producto terminado.

¿Cuándo se puede establecer tal flexibilidad? Durante el desarrollo del proceso de fabricación, es fundamental lograr una comprensión completa de la compleja interacción entre los parámetros operativos del proceso y los atributos de calidad del producto final. El uso eficaz de la tecnología analítica de procesos (PAT por sus siglas en inglés) permite monitorear las tendencias del proceso, mientras que el

control de calidad juega un papel crucial en los procesos basados en riesgos para minimizar la probabilidad de fallos en los lotes.

Esto nos lleva al concepto de medición analítica en tiempo real, es decir, una medición que nos permita obtener información dentro de un tiempo muy corto (en relación con el proceso), de modo que los cambios en los parámetros operativos del proceso puedan verse fácilmente en términos de su impacto en los atributos de calidad del producto terminado.

El elemento de “tiempo real” de tales mediciones es la clave para establecer la comprensión del proceso y posteriormente, el control del proceso, necesarios para implementar una filosofía de desarrollo y fabricación con “Calidad por diseño”.

¿Cómo aplicaría una validación para tales métodos analíticos en tiempo real?

Parte integral del proceso de validación implica una revisión exhaustiva de los datos atípicos generados durante el desarrollo del método en tiempo real. Esto asegura el establecimiento de especificaciones significativas y criterios de aceptación que reflejen la idoneidad del método para su aplicación y control rutinario. Es importante reconocer que es probable que surjan datos atípicos durante la aplicación rutinaria, especialmente en entornos de producción analíticamente desafiantes. Por lo tanto, establecer una especificación de rendimiento estadísticamente fundamentada para el método en tiempo real, utilizando el conocimiento adquirido durante su desarrollo, es crucial para abordar esta cuestión de los datos atípicos de manera efectiva.

Muchas técnicas en tiempo real generan un conjunto de datos que contienen información relacionada con una serie de atributos de calidad. El procesamiento de

dichos conjuntos de datos requiere el uso de técnicas estadísticas multivariadas para comprender la relación entre las mediciones analíticas y los atributos de calidad del sistema bajo investigación.

La validación de la metodología en tiempo real implicará la demostración de que se están empleando técnicas multivariadas apropiadas.

La transición hacia la medición basada en procesos en tiempo real representa una oportunidad significativa en la fabricación farmacéutica para implementar sistemas automatizados de retroalimentación y avance. Los verdaderos beneficios del enfoque de Calidad por Diseño se materializan cuando la medición analítica se combina con algoritmos de toma de decisiones adecuados y sistemas de control de automatización de procesos. Esto permite ajustar el proceso en tiempo real para mantenerlo bajo control, según lo determinado por la tecnología de monitoreo analítico, o restaurarlo a condiciones operativas definidas si se desvía.

Esto representaría un gran avance hacia las ideas de procesos de fabricación continuos para la producción farmacéutica rutinaria y la capacidad de sancionar la calidad del producto basándose en datos de proceso en lugar de datos de laboratorio o pruebas del producto final. Sin embargo, existe un conjunto de relaciones complejas donde el algoritmo es complicado o incluso puede incorporar elementos de lógica difusa o relaciones empíricas.

La demostración de la validez, precisión y reproducibilidad del algoritmo mediante el cual se garantiza (y tal vez, sanciona) la calidad del producto es de vital

importancia y representa un avance significativo en las practicas actuales de validación de métodos.

En resumen, los procesos que emplean análisis en tiempo real tienden a optimizarse de manera más rápida y frecuentemente más confiable que aquellos que utilizan análisis fuera de línea ⁽¹⁶⁾.

La aplicación de diversas técnicas es crucial para optimizar rápidamente los parámetros y lograr un control efectivo del rendimiento del proceso, especialmente en transformaciones que involucran múltiples etapas. Las herramientas PAT en línea en tiempo real más utilizadas son Espectroscopia Ultravioleta-Visible (UV/Vis), Raman, Espectroscopia de Infrarrojo (IR) y Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

II.VI Adaptación a nuevos tipos de muestra

La adaptación a nuevos tipos de muestras representa un desafío significativo, dado que cada tipo puede presentar características únicas que requieren enfoques específicos para su análisis. Con el avance de la tecnología y la innovación en diversas industrias, surgen nuevos tipos de muestras con características únicas. Estas muestras pueden variar en composición química, matriz, estado físico y otras propiedades, lo que requiere el desarrollo y validación de métodos analíticos específicos para cada tipo de muestra.

Es crucial comprender tanto la composición química como la matriz de la muestra para seleccionar los métodos analíticos adecuados y optimizar los protocolos de preparación de ellas. Además, el estado físico de la muestra puede tener un impacto considerable en los métodos de análisis disponibles y en los procedimientos de preparación. Adaptarse eficazmente a estas variabilidades es fundamental para garantizar resultados precisos y confiables en el análisis de muestras.

Al enfrentar nuevos tipos de muestras, los métodos analíticos existentes pueden no ser directamente aplicables debido a la necesidad de adaptar protocolos de preparación de muestras, técnicas de análisis y criterios de validación. Adaptar métodos analíticos existentes para satisfacer las necesidades de la nueva muestra puede requerir ajustes en parámetros de desempeño como la sensibilidad, la selectividad y la resolución. En algunos casos, puede ser necesario desarrollar nuevos métodos analíticos específicamente diseñados para abordar las

características únicas de la muestra en cuestión. Esto podría implicar la modificación de técnicas existentes o el desarrollo completo de métodos desde cero.

Será fundamental validar la precisión y certeza de los métodos analíticos adaptados para garantizar los resultados obtenidos. Identificar los límites de detección y cuantificación del método adaptado también es algo crucial para establecer su sensibilidad y capacidad de análisis.

Además, es crucial evaluar la aplicabilidad de los métodos adaptados en diversos campos como la industria, la investigación científica o el análisis ambiental, para asegurar su utilidad efectiva. Comparar los resultados obtenidos con métodos adaptados frente a métodos de referencia establecidos, siempre que sea posible, permite validar la confiabilidad y precisión de los nuevos enfoques.

En cuanto a consideraciones regulatorias, se deberá asegurar que los métodos adaptados cumplan con los requisitos regulatorios y normativos aplicables en el área específica de aplicación, así como mantener registros detallados de los procesos de desarrollo y validación de métodos para cumplir con los estándares de calidad y regulaciones pertinentes.

Las regulaciones y normativas en industrias como la farmacéutica, alimentaria y ambiental exigen que los métodos analíticos sean validados adecuadamente para garantizar la seguridad y la calidad de los productos. La adaptación a nuevos tipos de muestras implica cumplir con estos requisitos regulatorios, lo que puede ser

complejo debido a la falta de estándares establecidos para algunos tipos de muestras emergentes.

La adaptación a nuevos tipos de muestras en el análisis analítico implica varios pasos clave: comprender las características únicas de la muestra, desarrollar o adaptar métodos analíticos específicos, validar y verificar la precisión y certeza de los resultados y asegurarse de cumplir con los requisitos regulatorios y normativos aplicables. Adaptarse efectivamente a estos nuevos desafíos demanda una integración cuidadosa de la innovación tecnológica y el cumplimiento regulatorio para garantizar la calidad y la seguridad en diferentes aplicaciones industriales y científicas.

II.VII Validación continua

La validación continua es un enfoque sistemático y dinámico para garantizar la calidad y la conformidad de los procesos, sistemas y métodos a lo largo del tiempo. A diferencia de la validación tradicional o puntual, la validación continua del proceso implica una evaluación constante para asegurar que el proceso permanezca en un estado controlado y validado. Esto implica una evaluación continua y en curso de los procesos y sistemas para asegurar que cumplan con los estándares y requisitos establecidos. Incluye identificar posibles desviaciones y, si es necesario, aplicar acciones correctivas o preventivas.

En el contexto industrial y farmacéutico, la validación continua implica monitorear y verificar de manera constante que los procesos de fabricación, los sistemas de control de calidad y otros procedimientos operativos mantengan su capacidad para producir resultados consistentes y de alta calidad. Esto se logra mediante la recolección y análisis de datos en tiempo real, la implementación de controles de procesos efectivos, y la realización de ajustes y mejoras continuas según sea necesario.

En resumen, la validación continua busca asegurar que los procesos y sistemas operativos se mantengan validados y en conformidad a lo largo del ciclo de vida del producto o servicio, proporcionando así una garantía continua de calidad y seguridad.

La validación continua no es un concepto nuevo, pero su implementación completa y generalizada sigue siendo un desafío en la industria. Aunque muchas empresas han adoptado prácticas de validación continua, aún existen obstáculos como la adaptación a regulaciones cambiantes, la integración con sistemas existentes y la capacitación del personal.

A medida que las tecnologías y las expectativas de calidad evolucionan, también lo hacen las demandas sobre los métodos analíticos utilizados en diversas industrias, como la farmacéutica, la alimentaria y la ambiental.

La validación continua de métodos analíticos no solo es un desafío futuro, sino también una necesidad para mantener la precisión, la confiabilidad y la eficiencia en la generación de datos analíticos en diversos campos industriales y científicos.

III Conclusión

Los retos futuros en la validación de métodos analíticos representan un panorama complejo y dinámico que exige adaptabilidad frente a las nuevas tecnologías y la complejidad creciente de los datos. En este sentido, la integración de sistemas de validación continua en tiempo real emerge como una necesidad crucial para mantener la precisión y la fiabilidad en la generación de datos analíticos. Esto implica no solo la implementación de herramientas analíticas avanzadas, sino también la capacidad de estos sistemas para ajustarse dinámicamente a las evoluciones normativas y regulatorias que marcan los estándares de calidad y seguridad en diversos sectores industriales y científicos.

La evolución hacia métodos analíticos que puedan manejar la creciente complejidad de los datos generados por tecnologías avanzadas requiere un enfoque interdisciplinario y colaborativo. La integración de herramientas sofisticadas de análisis de datos, como el aprendizaje automático y la inteligencia artificial, se convierte en un componente esencial para enfrentar estos retos. Estas tecnologías no solo permiten una mayor automatización y precisión en el análisis de datos, sino que también facilitan la identificación de patrones y tendencias que pueden ser difíciles de discernir mediante métodos tradicionales.

Además, la sostenibilidad y ecoeficiencia emergen como imperativos en la validación de métodos analíticos. La optimización de procesos para reducir el consumo de recursos y minimizar el impacto ambiental se integra cada vez más en los criterios de validación. Esto no solo responde a las demandas éticas y

regulatorias actuales, sino que también fortalece la competitividad empresarial al reducir costos operativos y mejorar la reputación corporativa.

Abordar los desafíos futuros en la validación de métodos analíticos requiere una combinación de innovación tecnológica constante, adaptabilidad normativa y un enfoque colaborativo entre diferentes disciplinas. Solo mediante esta integración se podrán alcanzar estándares cada vez más altos de precisión, confiabilidad y eficiencia en la generación y análisis de datos, esenciales para el progreso continuo en campos tan diversos como la química analítica, la investigación farmacéutica, la industria alimentaria y más allá.

IV Referencias

1. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 13.0 Ed. 2021
2. Pawar, R., Adhude, S., & Rajurkar, V. (2024). Exploring the Evolution of Analytical Method Validation: Current Perspectives. *Journal of Drug Delivery and Biotherapeutics*, 2(03), 27-33.
3. Shabir, G. (2004). Step-by-step analytical methods validation and protocol in the quality system compliance industry. *Journal of Validation Technology*, 10, 314-324.
4. McDowall, R. D. (1999). The role of laboratory information management systems (LIMS) in analytical method validation. *Analytica Chimica Acta*, 391(2), 149-158.
5. Martínez, R. J. L., & Gutiérrez, I. H. LA VALIDACIÓN DE MÉTODOS: UN ENFOQUE PRÁCTICO. Simposio de metrología, 2004.
6. US FDA. *Guidance for Industry Guidance for Industry PAT—A Framework for Innovative Pharmaceutical*. US FDA; Rockville, MD, USA: 2004.
7. Ever N.E., Warman M., Mackey S., Dziki W., Jiang M. *Developing Solid Oral Dosage Forms*. Elsevier; Amsterdam, The Netherlands: 2009. Process Analytical Technology in Solid Dosage Development and Manufacturing; pp. 827–841
8. Ferreira A.P., Menezes J.C., Toba M., editors. *Multivariate Analysis in the Pharmaceutical Industry*. Academic Press; Cambridge, MA, USA: 2018.

9. Chen W, Liu X, Zhang S, Chen S. Artificial intelligence for drug discovery: resources, methods, and applications. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2023;31(March): 691–702.
10. Mullin, R. (2021). The lab of the future is now. *Chem. Eng. News*, 28.
11. Seema Yadav, Abhishek Singh, Rishika Singhal, Jagat Pal Yadav, Revolutionizing drug discovery: The impact of artificial intelligence on advancements in pharmacology and the pharmaceutical industry, *Intelligent Pharmacy*, Volume 2, Issue 3, 2024, Pages 367-380
12. Baum, Z. J., Yu, X., Ayala, P. Y., Zhao, Y., Watkins, S. P., & Zhou, Q. (2021). Artificial intelligence in chemistry: current trends and future directions. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 61(7), 3197-3212.
13. Green, C. P., Engkvist, O., & Pairaudeau, G. (2018). The convergence of artificial intelligence and chemistry for improved drug discovery. *Future Medicinal Chemistry*, 10(22), 2573-2576.
14. Xu Y, Liu X, Cao X, et al. Artificial intelligence: a powerful paradigm for scientific research. *Innovation*. 2021;2(4).
15. Rudd, D. (2005). Future Trends in Analytical Method Validation. *Method Validation in Pharmaceutical Analysis: A Guide to Best Practice*, 387-397
16. Sagmeister, P., Williams, J. D., Hone, C. A., & Kappe, C. O. (2019). Laboratory of the future: a modular flow platform with multiple integrated PAT tools for multistep reactions. *Reaction Chemistry & Engineering*, 4(9), 1571-1578.