

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

COMENTARIOS

Con fundamento en el numeral 6.3.3.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2020, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de agosto y hasta el 30 de septiembre de 2024, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sito en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, Ciudad de México.

Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
APÉNDICE III. INFORMATIVO . VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS.		
INTRODUCCIÓN		
1.1 Marco regulatorio		
La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) es el documento legal instituido por la Ley General de Salud donde se establecen los métodos de análisis y los requisitos sobre la identidad, pureza, potencia y otras características de calidad que garanticen que los insumos (fármacos, aditivos, envases primarios) y productos terminados (preparados farmacéuticos, gases medicinales, productos biológicos y dispositivos médicos) sean eficaces y seguros.		
Es responsabilidad del fabricante que todo ingrediente utilizado en una formulación farmacéutica cumpla con las especificaciones establecidas en la FEUM o métodos compendiales oficiales reconocidos por la autoridad sanitaria (COFEPRIS) y cuando no se utilice un método oficial (farmacopeico), el fabricante debe demostrar que el método es comparable en cuestión a exactitud y precisión con el método farmacopeico establecido en la monografía correspondiente. Así mismo, el fabricante debe llevar a cabo los estudios de validación de métodos analíticos no farmacopeicos, así como los estudios de verificación de la aplicabilidad de los métodos farmacopeicos o transferencia de métodos analíticos en el laboratorio		

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>de Control de Calidad previo a su uso de rutina y garantizar su mantenimiento al estado calificado (validado) durante su ciclo de vida.</p> <p>Acorde con la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, <i>Buenas prácticas de fabricación de medicamentos</i>, se establece que deben existir procedimientos escritos que describan los métodos utilizados para el análisis o evaluación de los insumos y productos en las diferentes etapas de fabricación, así mismo, en su capítulo de calificación y validación, indica que los métodos analíticos no farmacopeicos deberán validarse conforme con lo indicado en la FEUM y que cuando se utilicen métodos farmacopeicos, se deberá demostrar la aplicabilidad hacia el producto; por lo tanto, los laboratorios farmacéuticos deben confirmar que los datos generados (valor reportable) por los métodos de análisis son aptos para su propósito previsto a través de estudios, actividades o eventos de su ciclo de vida (véase Anexo C), tomando en cuenta su implementación o desarrollo en el diseño, su respectiva calificación del desempeño, hasta su evaluación en su uso de rutina para verificar el desempeño continuamente mediante su mantenimiento del estado calificado (Figura 1).</p>		
<p>Perfil Analítico Objetivo (PAO)</p> <p>Etapas:</p> <ul style="list-style-type: none"> Etapas 1 y 2: Diseño del proceso analítico y Calificación del desempeño del proceso analítico. Etapas 2 y 3: Verificación continua del proceso analítico. <p>Objetivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Objetivo 1: Establecer la estrategia de control analítica del proceso analítico que asegure su uso previsto. Objetivo 2: Confirmar la estrategia de control analítica del proceso analítico para garantizar su uso previsto. Objetivo 3: Verificar el desempeño del proceso analítico durante su uso de rutina, asegurando su continuo cumplimiento a los criterios de uso previsto. <p>Mejora Continua</p> <p>Gestión de Riesgos de Calidad - Gestión del Conocimiento</p>		
<p>Figura 1. Eventos del método analítico a través de su ciclo de vida.</p>		

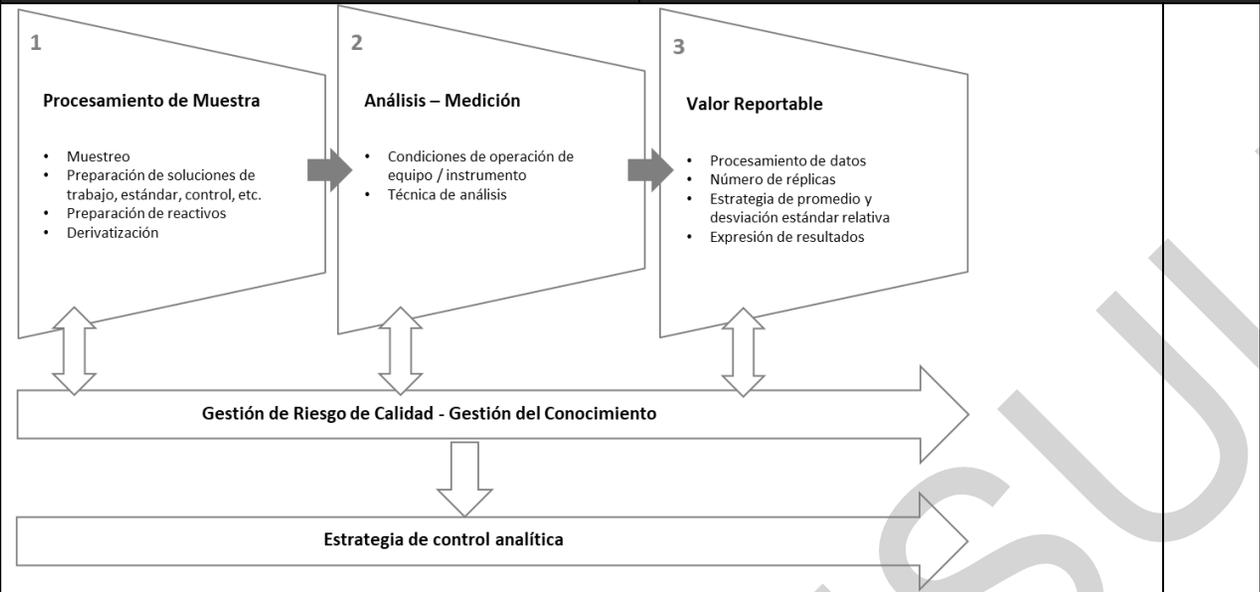
“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Como se muestra en la <i>figura 1</i>, los estudios de la verificación, comparabilidad, validación y la transferencia de métodos analíticos se encuentran dentro de la etapa 2: Calificación del desempeño del proceso analítico en el ciclo de vida y de manera comparativa, bajo un enfoque tradicional, estos estudios han sido ejecutados como eventos aislados en cierto momento en la vida del producto y pueden no haberse considerado como secuenciados y de manera integral para garantizar que el método analítico continúa siendo adecuado para su propósito previsto.</p>		
<p>Los estudios de validación, al ser un evento puntual en el ciclo de vida de los procesos analíticos, se debe integrar con las etapas del ciclo de vida del producto, considerando que la variabilidad en los procesos de fabricación es una característica intrínseca, por lo que es necesario conocer, analizar y controlar dicha variación mediante el uso de métodos analíticos confiables, robustos y aptos para su uso.</p>		
<p>Sólo los resultados obtenidos por métodos de análisis indicados en la FEUM (compendiales) serán concluyentes y deben ser empleados por los laboratorios farmacéuticos para la evaluación de calidad de sus insumos de manera rutinaria, por lo que son un elemento crítico en su Sistema de Gestión y Aseguramiento de Calidad, el cual permitirá garantizar que los pacientes reciban productos seguros y eficaces, con resultados analíticos confiables.</p>		
<p>El uso de cualquier método analítico distinto (alternativo) al indicado en la FEUM debe estar validado y producir resultados comparables al método compendial dentro de los límites permitidos y establecidos, según sea el caso. La evaluación como un posible reemplazo o adición al método general o monografía debe gestionarse acorde con el apartado 8.0 <i>PROPUESTA DE REEMPLAZO O ADICIÓN DE MÉTODO ALTERNATIVO</i>.</p>		
<p>1.2 Calificación del desempeño de procesos analíticos.</p>		
<p>La etapa 2 del ciclo de vida (calificación del desempeño) de los métodos analíticos es un requerimiento normativo [NOM-059-SSA1-2015], implícito en el ciclo de vida del producto, dado que la validación de un método analítico es un elemento esencial para el cumplimiento de la Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), que permite demostrar que la realización de los medicamentos cumplen las características intrínsecas de funcionalidad, consistencia y robustez que aseguran la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos.</p>		
<p>El concepto de <i>calificación</i> se define [ISO 9000] como “...el proceso para demostrar la capacidad de cumplir los requisitos</p>		

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>especificados...”, y acorde con la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, <i>Buenas prácticas de fabricación de medicamentos</i>, la <i>calificación de desempeño</i> es definida como “... evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos se desempeñan cumpliendo los criterios de aceptación previamente establecidos...”; lo que enfatiza que la etapa 2, debe proporcionar la garantía de que el método analítico es adecuado para su propósito previsto en el laboratorio donde se utilizará esta metodología de análisis.</p>		
<p>Por lo anterior, el concepto de <i>calificación de desempeño de un método analítico</i> engloba todas aquellas actividades que confirman que un método es adecuado para el propósito previsto, incluyendo de manera integral aquellos eventos o actividades que se describen en estudios de validación y transferencia de métodos analíticos, la verificación de la aplicabilidad de métodos farmacopeicos o incluso en estudios de comparabilidad de métodos analíticos para demostrar su equivalencia o no inferioridad al método oficial.</p>		
<p>Las actividades que se incluyen en los estudios de calificación de desempeño suelen contener los controles del método analítico (estrategia de control analítica), incluyendo los componentes del método de análisis, donde se contemplan al menos, las especificaciones de aptitud del sistema, la estrategia de réplicas para soluciones muestras y las soluciones estándar, además del esquema para el monitoreo durante su uso de rutina en el laboratorio farmacéutico.</p>		
<p>1.3 Componentes del proceso analítico.</p>		
<p>Los componentes de un método analítico son aquellas etapas donde se lleva a cabo la ejecución del análisis y del cual se espera que el resultado del valor reportable sea acorde con el uso previsto del método analítico. Dichos componentes son considerados como operaciones unitarias que describen el proceso para la ejecución del análisis, como son el tratamiento de la muestra, el tratamiento de la técnica de medición (análisis) y por último el tratamiento de valor reportable derivado del procesamiento estadístico de datos para obtener un resultado (<i>Figura 2</i>).</p>		

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
		
<p><i>Figura 2.</i> Interacción entre los componentes del proceso analítico</p>		
<p>Debido a que los componentes del proceso analítico (método analítico) son secuenciales y algunos de los pasos están vinculados como elementos de entrada-salida, es importante considerar un enfoque de Gestión de Riesgos de Calidad y Gestión de Conocimiento para obtener una estrategia de control analítica que describa los elementos (controles) que tienen un impacto sobre el valor reportable durante su ejecución o uso. A continuación, se describe cada uno de los componentes del proceso analítico:</p>		
<p>Procesamiento de muestra: El objetivo de este componente es convertir la muestra recibida en el laboratorio en una preparación de prueba adecuada para la medición.</p>		
<p>Análisis – Medición: En este componente el objetivo es establecer la relación entre el analito en la muestra de prueba y la señal que se puede detectar o medir. Esta relación puede ser cualitativa o cuantitativa, donde se puede establecer una relación matemática entre la concentración del analito en la solución de prueba o muestra de prueba y la señal medible.</p>		
<p>Valor reportable: El objetivo es obtener y documentar el resultado del análisis, conforme con el tratamiento de los datos acorde con la</p>		

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice		Debe decir	Justificación*
técnica estadística seleccionada para obtener el resultado del análisis ejecutado.			
En la <i>Tabla 1</i> , se expresan las características más relevantes de cada uno de los componentes del proceso analítico, así como su enfoque hacia aquellos aspectos y atributos relevantes, ya que su consecuencia al no cumplir podría dar pie a obtener resultados con sesgo o aumentar la variabilidad y, en última instancia, los resultados se verán comprometidos en su expresión del valor reportable.			
<i>Tabla 1.</i> Elementos y consideraciones de los componentes del método analítico.			
Componente	Elementos	Actividades y consideraciones	
Procesamiento de la muestra	Técnica de muestreo, preparación de muestra, preparación de estándares, preparación de reactivos o soluciones, extracciones, derivatizaciones, estabilidad de soluciones, etc.	Los procedimientos para la manipulación, submuestreo, particiones de muestra, así como los procedimientos de preparación en el pesado, extracciones, diluciones hasta la solución final que se usará en la medición. Se debe tener atención en los pasos para asegurar que el muestreo del lote garantice una muestra representativa.	
Análisis - Medición	Condiciones de operación de equipos, instrumentos, cubriendo todas aquellas características intrínsecas de la operación, como son la calibración, corrección con blancos, etc.	El análisis puede ser instrumental o un análisis clásico y puede emplear una gran variedad de técnicas, según la condición a ser medida. Es importante asegurar que la señal medida u observada es específica del analito, y la respuesta y concentración de la señal está definida por una relación conocida sobre el intervalo de concentración de interés.	
Valor Reportable	Procesamiento e integridad de datos, estrategia de réplicas, estrategia de promedio, así como las Buenas Prácticas de Documentación.	Acorde con el método analítico empleado, el valor reportable debe considerar una estrategia de réplica, incluyendo niveles en inyecciones / lecturas o preparación de muestras que garanticen estadísticamente la precisión de los resultados. El impacto de aumentar las réplicas en la precisión del valor reportable depende de la contribución de varianza correspondiente a cada método analítico.	
2.0 ALCANCE			
Las actividades descritas en este apéndice, establecen las herramientas y principios para llevar a cabo las actividades en los estudios de validación de métodos analíticos fisicoquímicos e instrumentales, de origen no compendial (no farmacopeicos), métodos diseñados o desarrollados internamente por los laboratorios de control analítico, los métodos analíticos normalizados usados fuera de su ámbito de aplicación y aquellas ampliaciones o modificaciones de métodos analíticos compendiales (farmacopeicos), para demostrar su capacidad de cumplir consistentemente con su propósito de uso (Perfil Analítico Objetivo: PAO), como son las categorías de valoración/potencia, pureza, impurezas (cuantitativos o prueba límite),			

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>identidad u otras mediciones de desempeño cuantitativas o cualitativas que son utilizadas para la evaluación de aditivos o insumos, materiales, productos intermedios (proceso), producto terminado, estudios de estabilidad, procesos de limpieza o análisis especiales.</p>		
<p>Las actividades para llevar a cabo los estudios de verificación y comparabilidad de métodos analíticos no tienen alcance en este apéndice y para el caso de estudios de transferencia se sugiere la aplicación del APÉNDICE X. INFORMATIVO. TRANSFERENCIA DE MÉTODOS ANALÍTICOS.</p>		
<p>3.0 VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS</p>		
<p>La validación de un método analítico consiste en una serie de pruebas encaminadas para proveer evidencia que el método analítico cumple con el objetivo para el que fue diseñado. El objetivo del método establece las características de desempeño a evaluar durante la validación del método analítico y cada característica debe relacionarse a su criterio de desempeño o especificación. El objetivo del método analítico se describe adelante en la sección 5.0 CARACTERÍSTICAS DE DESEMPEÑO ANALÍTICO, de acuerdo con la intención de uso.</p>		
<p>Antes de iniciar un estudio de validación, se debe justificar y documentar el objetivo del método, las características de desempeño y sus criterios. Es importante incluir para ello la experiencia previa que se tiene del método analítico, ya sea en la etapa de desarrollo o en un ejercicio de estudio de validación previa.</p>		
<p>Adicionalmente se debe generar un protocolo de validación, el cual involucre el método analítico a validar, el objetivo del método, los pasos a seguir para evaluar cada una de las características de desempeño y el criterio de evaluación asociado a dicha característica. La evaluación de cada una de las características de desempeño, su comparación contra los criterios de aceptación, las conclusiones y aceptación del método analítico debe reflejarse en un reporte / informe de validación.</p>		
<p>Las características de desempeño generales a evaluar son las siguientes:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> • Especificidad / Selectividad. 		
<ul style="list-style-type: none"> • Linealidad e intervalo de trabajo. 		
<ul style="list-style-type: none"> • Límite de detección. 		
<ul style="list-style-type: none"> • Límite de cuantificación. 		
<ul style="list-style-type: none"> • Exactitud (recuperación y sesgo). 		

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
<ul style="list-style-type: none"> • Precisión (repetibilidad y precisión intermedia). • Robustez. 		
4.0 REVALIDACIÓN (CAMBIOS EN EL PROCESO ANALÍTICO)		
<p>Los cambios en el proceso analítico pueden ser necesarios durante su uso a través del ciclo de vida y estos cambios pueden ser provocados por diferentes eventos o circunstancias, incluidos aquellos cambios identificados a través del Mantenimiento del Estado Validado del proceso analítico, ya sea bajo el concepto de mejora, por adopción de nuevas tecnologías de análisis o cambios en el <i>Perfil Analítico Objetivo (PAO)</i>, entre otros.</p>		
<p>El nivel de actividades requeridas para confirmar que un proceso analítico que ha sido modificado está produciendo resultados aptos a su propósito previsto, depende de la Gestión de Riesgos asociada con el cambio, el conocimiento disponible sobre el cambio y la efectividad de la Estrategia de Control Analítica calificada (<i>figura 3</i>).</p>		
<p>Figura 3. Nivel de actividades</p>		
4.1 Tipos de cambios.		

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice		Debe decir		Justificación*
Los tipos de cambios deben ser evaluados mediante el uso de herramientas de Gestión de Riesgos de Calidad con la finalidad de conocer el nivel de esfuerzo y actividades requeridas para evaluar su aptitud de uso. El objetivo del uso sistemático de herramientas y procesos de evaluación de riesgos es proporcionar resultados medibles para establecer la cantidad deseada de estudios formales durante la calificación y conocer el nivel de desempeño necesario como se manifiesta en los criterios de aceptación del protocolo durante los ejercicios de calificación.				
A continuación, se integra la clasificación de los tipos de cambios y el nivel de actividades necesarias para la demostración de aptitud de uso del procedimiento:				
Cambio	Motivos del cambio ¹	Evaluación de impacto	Acciones requeridas	
Tipo 1	<p>Mejora en el desempeño del método analítico.</p> <p>Mejora en el control de calidad del método:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grado de reactivos o insumos. Incorporación de muestra control. Incorporación de soluciones blanco. Incorporación de elementos de aptitud del sistema. <p>Cambios en componentes críticos del equipo / instrumento (mantenimientos correctivos o preventivos).</p> <p>Investigación de resultados fuera de especificación debidos al método analítico.</p>	Cambios que se encuentran dentro de los parámetros aprobados en la calificación del método analítico (dentro del espacio de diseño), estos cambios son considerados ajustes.	No requieren estudios de validación adicional, sin embargo, antes de regresar a su uso de rutina, se debe realizar la confirmación del desempeño del método Analítico para entregar el valor reportable acorde con su intención de uso, es decir, se debe realizar las pruebas de aptitud del sistema indicadas en el estudio de calificación.	
Tipo 2	<p>Mejorar la robustez del método.</p> <p>Problemas o adición en la tolerancia de método:</p> <ul style="list-style-type: none"> Equipo / instrumento con mismo principio. Marca de columna -fase equivalente. Tiempos de preparación de muestra (sonicado, agitación, etc.). Marca de estándar / material de referencia. <p>Personal calificado (inclusión de personal nuevo).</p>	Cambios que están fuera de los parámetros aprobados en la calificación del método analítico (fuera del espacio de diseño).	<p>Se requiere confirmación que el proceso analítico continúa generando el valor reportable (sesgo y precisión) en cumplimiento con su propósito de uso, mediante un estudio de comparabilidad / equivalencia o un estudio de calificación parcial.</p> <p>No se requiere un estudio de calificación completo, sólo será necesario incluir la (s) prueba (s) correspondiente (s) de las características de desempeño acorde con la</p>	



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice		Debe decir		Justificación*
Tipo 3	<p>Cambios en la condición autorizada, como son sitio / fórmula / ruta de síntesis / fabricante del fármaco.</p> <p>Problemas de especificidad del método:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nuevas impurezas. Nuevo proceso de síntesis del fabricante del principio activo. <p>Problemas de selectividad del método (nuevas interferencias).</p> <p>Adaptación de método farmacopeico a otro uso al indicado en la monografía.</p> <p>Cambios en parámetros críticos del método analítico:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fase móvil, columna, temperatura de columna, longitud de onda. Composición o concentración de muestras y estándares. Cambios en el tipo de detector. 	<p>Cualquier cambio importante que se haga en el procedimiento analítico, en la composición del producto/ insumo probado o en la síntesis del principio activo.</p> <p>Cambios que involucran la necesidad de operar el método analítico en un ambiente diferente, como son un sitio adicional o sitio nuevo (transferencia de métodos).</p> <p>Cambios que involucran utilizar un procedimiento farmacopeico por primera vez en las instalaciones del laboratorio.</p> <p>Cambios que involucran algunas adaptaciones de un método farmacopeico para un uso diferente.</p> <p>Cambios críticos en un método calificado.</p>	<p>naturaleza del cambio y ésta debe ser anexa al estudio de calificación iniciales.</p> <p>Confirmación que el proceso analítico continúa generando el valor reportable (sesgo y precisión) en cumplimiento con su propósito de uso, mediante un estudio de calificación completa (revalidación).</p>	
Tipo 4	<p>Actualización compendial o farmacopeica:</p> <ul style="list-style-type: none"> Técnica de medición / principio del método (por ejemplo, de titulación a cromatografía). Ajustar una nueva justificación (por ejemplo, impurezas 1 % a no más de 0.05 % individuales). <p>Un cambio en el propósito previsto del procedimiento para medir atributos adicionales (por ejemplo, procedimiento diseñado para Valoración y ahora requiere intención de uso para valoración y sustancias relacionadas).</p> <p>Cambios en componentes de la fórmula.</p> <p>Técnica analítica obsoleta / obsolescencia de equipos – instrumentos.</p>	<p>Cambios que implican ajustar la metodología a una nueva técnica; nueva especificación, atributos adicionales en la medición.</p>	<p>Gestionar actividades de la etapa de Diseño del proceso analítico.</p>	

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice		Debe decir	Justificación*
¹ Motivos del cambio (sin ser limitativo), en caso de presentar un caso diferente, se debe evaluar el impacto mediante uso de herramientas apropiadas y establecer el racional científico de las acciones requeridas.			
5.0 CARACTERÍSTICAS DE DESEMPEÑO ANALÍTICO			
Los métodos analíticos para fines de validación se clasifican en cuatro categorías, ya que requieren diferentes esquemas de estudio:			
Categoría	Prueba Perfil Analítico Objetivo	Objetivo	
I	Valoración o potencia	<p>Cuantificar un componente específico en muestras de preparado farmacéutico, fármaco o aditivo u otros analitos de interés (conservadores, disolventes, etc.).</p> <p>Cuantificar un componente específico de un preparado farmacéutico (incluyendo productos intermedios y conservadores).</p>	
II	Impurezas	Garantizar que todos los métodos analíticos realizados permitan una determinación exacta del contenido de productos de degradación, sustancias relacionadas, isómeros ópticos, etc. en fármacos, preparados farmacéuticos y aditivos. Puede ser una prueba cuantitativa o una prueba límite. Cualquiera de las pruebas pretende reflejar con exactitud las características de pureza de la muestra.	
III	Disolución ²	Evaluar la disolución de un preparado farmacéutico (ejemplo: disolución en cápsulas, liberación controlada en tabletas, etc.).	
IV	Identidad	Garantizar la identidad de un analito en un fármaco, preparado farmacéutico o aditivo. Esto normalmente se logra mediante la comparación de una propiedad de la muestra (por ejemplo: espectro, comportamiento cromatográfico, reactividad química, etc.) contra la de un estándar de referencia.	
² La prueba de Disolución es expresada como categoría de desempeño, y cualquier prueba de desempeño diferente o complemento analítico se sugiere realizar una Gestión de Riesgos de Calidad para establecer las actividades requeridas en su evaluación y acorde con la naturaleza de uso.			
En la siguiente tabla se señalan las características de desempeño requeridas para cada una de estas categorías:			

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice		Debe decir				Justificación*
Característica de desempeño	I Valoración o potencia	II Impurezas		III Disolución		
		Cuantitativo	Prueba límite	Complemento analítico	Procedimiento de disolución	
-Especificidad/Selectividad	-Si	-Si	-Si	-Si	-No	-Si
-Linealidad e intervalo de trabajo	-Si	-No	-No	-Si	-No	-No
-Límite de detección	-No	-No	-Si	-No	-No	-No
-Límite de cuantificación	-No	-Si	-No	-No	-No	-No
-Exactitud (Recuperación y sesgo)	-Si	-Si	-No	-Si	-No	-No
-Precisión (Repetibilidad y precisión intermedia)	-Si	-Si	-No	-Si	-Si	-No

Característica de desempeño	I Valoración o potencia	II Impurezas		III Disolución		IV Identidad
		Cuantitativo	Prueba límite	Complemento analítico	Procedimiento de disolución	
Especificidad/Selectividad	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Linealidad e intervalo de trabajo	Si	Si	No	Si	Si	No
Límite de detección	No	No	Si	No	No	No
Límite de cuantificación	No	Si	No	No	No	No

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice		Debe decir				Justificación*
Exactitud (Recuperación y sesgo)	Si	Si	No	Si	No	
Precisión (Repetibilidad y precisión intermedia)	Si	Si	No	Si	No	
5.1 Especificidad/Selectividad						
Definición						
La especificidad/selectividad, es la capacidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente al analito de interés y no a otros componentes de la muestra, que pueden estar presentes (especificidad) o que se pudieran presentar por efectos ambientales o de interacción con los mismos componentes (selectividad) tales como: impurezas, productos de degradación o componentes de la misma muestra.						
La especificidad/selectividad permite investigar la influencia de otros componentes de la muestra en las determinaciones cualitativas o cuantitativas de un método analítico.						
Esta característica metrológica tiene las siguientes implicaciones dependiendo del tipo de prueba:						
Valoración o potencia: Proporcionar un resultado exacto, que permita una declaración exacta del contenido o potencia del analito en una muestra.						
Impurezas: Garantizar que todos los métodos analíticos efectuados permiten declarar con exactitud el contenido de impurezas de un analito (por ejemplo: prueba de sustancias relacionadas, límite de metales pesados o impurezas orgánicas volátiles).						
Disolución: Demostrar que los resultados no están indebidamente afectados por el medio de disolución usado como blanco, los ingredientes del placebo, otros fármacos activos o potenciales productos de degradación a partir del fármaco disuelto en el medio de disolución.						
Identidad: Garantizar la identidad del analito.						
Determinación						

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice		Debe decir	Justificación*
Prueba	Determinación		
Valoración o potencia	<ul style="list-style-type: none"> Se puede demostrar a través del cumplimiento del requisito metrológico de la Precisión. Se pueden utilizar datos representativos de cromatogramas o espectros. Para pruebas cromatográficas puede demostrarse mediante la resolución de dos componentes que eluyen cercanamente. El uso de técnicas por Detección de Arreglo de Diodos o Espectrometría de Masas pueden resultar útiles para demostrar que el pico cromatográfico del analito no puede atribuirse más que a un solo componente. 		
Impurezas	<ul style="list-style-type: none"> Agregar al fármaco o preparado farmacéutico una cantidad conocida de impurezas o aditivos en concentraciones adecuadas. Si no se dispone de estándares de impurezas o de los productos de degradación, someter las muestras a condiciones forzadas (por ejemplo: luz, calor, hidrólisis ácida/alcalina y oxidación). Para una valoración de contenido o potencia comparar los resultados. En pruebas cromatográficas comparar los perfiles de impurezas. 		
Disolución	<ul style="list-style-type: none"> Pesar muestras de la mezcla del placebo y disolverlas o dispersarlas en el medio de disolución a las concentraciones que se pueden encontrar durante la prueba. Agregar una cantidad conocida del fármaco en solución. Llevar a cabo la prueba y calcular la concentración del analito comparando contra una solución estándar a la concentración que se espera encontrar durante el análisis. Analizar de la misma manera un blanco del medio de disolución (sin la muestra disuelta). Evaluar el efecto de la absorbancia del blanco a la longitud de onda analítica. 		
Identidad	Analizar muestras que contengan el analito (material de referencia o muestra adicionada), muestras que no contengan el analito, un blanco de reactivos y una sustancia de referencia.		
Criterio de desempeño.			
Nota. Se enlistan las técnicas o pruebas más frecuentemente utilizadas, sin embargo, no son limitativas.			
Para la prueba de especificidad/selectividad se recomienda cumplir con los siguientes criterios:			

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
Técnica o prueba		
Cromatografía en Capa Delgada (CCD)	a) El valor de R_f de la mancha principal de la solución de prueba debe corresponder con el obtenido en la solución de referencia. b) No debe aparecer mancha para el blanco de reactivos.	
Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR) y Gases (CG)	El pico del analito de interés: a) Debe eluir al mismo tiempo de retención en la muestra de prueba y en la sustancia de referencia. b) No debe aparecer en el cromatograma del blanco de reactivos.	
Espectroscopía UV-Visible (UV-VIS)	Los espectros de absorción UV de la solución de prueba y de la solución estándar deben exhibir máximos y mínimos de absorbancia en la misma longitud de onda.	
Espectroscopía de Absorción Atómica (EAA)	Se demuestra a través del cumplimiento del criterio para la característica de desempeño de la Exactitud.	
ICP (Espectroscopía de plasma) – (ICP)		
Prueba límite	a) Muestra de prueba: positivo. b) Solución de referencia: positivo. c) Blanco de reactivos: negativo.	
Prueba de Disolución	La interferencia no debe de exceder del 2 %.	
5.2 LINEALIDAD E INTERVALO DE TRABAJO		
Definición		
La linealidad de un procedimiento analítico es su capacidad para obtener resultados de prueba que sean proporcionales, ya sea directamente o por medio de una transformación matemática bien definida, a la concentración de analito en muestras dentro de un intervalo dado. La linealidad se refiere a la relación entre la concentración y la medida de valoración.		

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
El intervalo de trabajo es el intervalo comprendido entre las concentraciones superior e inferior del analito (incluyendo dichas concentraciones) y para el que se ha demostrado que el analito es cuantificado con un nivel satisfactorio de precisión, exactitud y linealidad, cuando se aplica el método analítico.		
Determinación		
La linealidad y el intervalo de trabajo se determinan por la aplicación del método analítico, a placebos o muestras con diferentes concentraciones del analito de interés, preparado de manera independiente por adición del analito de interés o mediante la dilución de una solución madre estándar. Las muestras o placebos deben contener todos los componentes del producto y además se debe adicionar la concentración del analito que represente el 100 % de éste en la muestra.		
La linealidad se establece en el intervalo completo del método analítico, de inicio mediante un examen visual de un gráfico de respuesta analítica en función de la concentración del analito de interés en la muestra.		
Si existe una relación lineal, los resultados de la prueba pueden establecerse mediante el cálculo de una línea de regresión por el método de los cuadrados mínimos. En algunos casos, para lograr la linealidad, puede ser necesario transformar la concentración o la medida. Las transformaciones pueden incluir el logaritmo, la raíz cuadrada o el recíproco.		
El intervalo de trabajo se valida verificando que el método analítico proporciona una precisión, exactitud y linealidad aceptables cuando se aplica a muestras que contienen el analito en los extremos del intervalo, al igual que dentro del intervalo.		
Para la determinación de la linealidad proceder como sigue:		
<ul style="list-style-type: none"> Preparar por triplicado, placebos o muestras adicionadas a cinco niveles de concentración del analito, considerando los intervalos que se indican a continuación: 		

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice		Debe decir	Justificación*
Prueba	Intervalo		
Cuantificación de un fármaco o preparado farmacéutico.	80 a 120 % del contenido del marbete.		
Cuantificación de una impureza.	50 a 120 % de la especificación.		
Uniformidad de Contenido.	70 a 130 % de la concentración declarada en el marbete, a menos que se justifique un intervalo más amplio, basado en la naturaleza de la forma farmacéutica.		
Disolución.	Mínimo \pm 20 % de la especificación, por ejemplo, si las especificaciones para un producto de liberación controlada, es de máximo 20 % en una hora y mínimo 90 % a las 24 h, el intervalo debe comprender desde un 5 % hasta 110 % de lo declarado en el marbete.		
<ul style="list-style-type: none"> Para la prueba de disolución las soluciones individuales pueden prepararse directamente en el medio de disolución. Para mejorar la solubilidad del fármaco, puede ser apropiado preparar una solución madre disolviendo el fármaco en una pequeña cantidad de disolvente orgánico y diluyendo a la concentración final con el medio de disolución. La cantidad del disolvente orgánico no debe exceder el 5 % de la solución de la muestra y no debe interferir con el análisis. 			
<ul style="list-style-type: none"> Analizar los placebos o muestras aplicando el método analítico, por un mismo analista, utilizando el mismo equipo y mismas condiciones experimentales. 			
<ul style="list-style-type: none"> Graficar la respuesta analítica obtenida (y) contra la concentración de analito en la muestra o placebo (x). 			
<ul style="list-style-type: none"> Evaluar mediante inspección visual la linealidad de los datos. Si existe una relación lineal, calcular una línea de regresión por el método de cuadrados mínimos y realizar un gráfico de residuales. 			
<ul style="list-style-type: none"> Reportar el intervalo lineal obtenido considerando las unidades de concentración establecidas por el método. 			

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
Para la determinación del intervalo de trabajo proceder como sigue:		
<ul style="list-style-type: none"> Calcular la concentración del analito de cada uno de los placebos o muestras adicionadas utilizando los datos obtenidos de respuesta analítica en la evaluación de la linealidad. 		
<ul style="list-style-type: none"> Obtener el porcentaje (%) de recobro aplicando la siguiente fórmula: 		
$\% \text{ Recobro} = \frac{C_r}{C_a} \times 100$		
Dónde:		
C _r = Concentración recuperada en el blanco de muestra o muestra adicionadas.		
C _a = Concentración adicionada al blanco de muestra o muestra.		
<ul style="list-style-type: none"> Calcular para cada nivel de concentración, la media, la desviación estándar y la desviación estándar relativa de cada uno de los valores de recuperación. 		
<ul style="list-style-type: none"> Verificar que los cinco niveles de concentración cumplan con los criterios de aceptación establecidos para la repetibilidad y porcentaje % de recobro. 		
<ul style="list-style-type: none"> Graficar los datos de concentración recuperada (eje y) en función de la concentración adicionada (eje x). 		
<ul style="list-style-type: none"> Calcular una línea de regresión por el método de cuadrados mínimos y determinar el coeficiente de determinación (r²) e intervalo de confianza de la pendiente. 		
Criterios de desempeño.		
Para las pruebas de linealidad e intervalo de trabajo debe cumplirse con lo siguiente:		

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice		Debe decir	Justificación*
Prueba	Criterio		
Gráfico de linealidad.	Verificación visual de comportamiento lineal en el gráfico de respuesta analítica en función de la concentración.		
Gráfico de residuales.	Distribución aleatoria de los puntos alrededor de la recta. No se debe presentar ninguna tendencia.		
Coefficiente de determinación.	$r^2 \geq 0.98$		
Intervalo de confianza de la pendiente.	Debe incluir el valor de la unidad.		
5.3 LÍMITE DE DETECCIÓN			
Definición			
El límite de detección (LD) es la cantidad mínima de analito en una muestra que puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada, bajo las condiciones de aplicación del método. Es una característica de las pruebas límite. Así las pruebas límite solamente indican que la cantidad del analito es superior o inferior a la concentración establecida. El límite de detección se expresa generalmente como la concentración indicada en el método analítico (por ejemplo: porcentaje, mg/kg, µg/kg, mg/g, etc.).			
Determinación			
El límite de detección se estima con un enfoque basado en una evaluación visual:			
Solución estándar	Preparar una solución del analito de interés a la concentración señalada en la monografía		
Solución de muestra adicionada 1	Preparar una solución de la muestra en análisis, a la misma concentración que la solución estándar		
Solución de muestra adicionada 2	Preparar una solución de la muestra en análisis, a una concentración equivalente al 80 % de la solución estándar		

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
Criterios de aceptación		
<ul style="list-style-type: none"> La Solución de muestra adicionada 1 debe proporcionar una señal o intensidad equivalente o mayor que la de la Solución estándar. 		
<ul style="list-style-type: none"> La Solución de muestra adicionada 2 debe proporcionar una señal o intensidad menor que la de la Solución de muestra adicionada 1. 		
<ul style="list-style-type: none"> La señal de cada Solución de muestra adicionada no es menor que la determinación del blanco de muestra. 		
5.4 LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN		
Definición		
<p>El límite de cuantificación (LC) es la cantidad mínima de analito en una muestra que puede ser determinada con exactitud y precisión aceptables, bajo las condiciones de aplicación del método. Las unidades del límite se expresan como se indica en el método analítico (por ejemplo: porcentaje, mg/kg, µg/kg, mg/g, etc.).</p>		
<p>Es una característica de las valoraciones cuantitativas de los analitos que se encuentran en concentraciones bajas en la matriz de la muestra tales como impurezas en fármacos y productos de degradación en preparados farmacéuticos.</p>		
Determinación		
<p>El LC se estima utilizando diferentes enfoques:</p>		
a) Basado en la señal-ruido		
<ul style="list-style-type: none"> Este enfoque sólo aplica a los métodos analíticos instrumentales que exhiben ruido de línea de base. 		
<ul style="list-style-type: none"> Determinar la relación señal ruido de muestras con bajas concentraciones conocidas del analito y blanco de muestra. 		
<ul style="list-style-type: none"> Comparar las señales. Se considera una señal-ruido aceptable en una proporción de 10:1. 		
<ul style="list-style-type: none"> Se pueden usar señales en una región de línea de base apropiada en lugar del blanco de muestras. 		
<ul style="list-style-type: none"> Para los métodos cromatográficos, la relación señal/ruido debe determinarse dentro de una región definida y, si es posible, situada igualmente alrededor del lugar donde se encontraría el pico de interés. 		

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>b) Basado en la desviación estándar de una respuesta lineal y una pendiente</p>		
<ul style="list-style-type: none"> Calcular la pendiente (b1) y la desviación estándar de la regresión (s_{y/x}) utilizando los datos obtenidos en la prueba de linealidad (concentración en función de la respuesta analítica). 		
<ul style="list-style-type: none"> Determinar el LC aplicando la siguiente ecuación: 		
$LC = \frac{10 * s_{y/x}}{b_1}$		
<p>Si el LC se estimó conforme con los enfoques a) y b), el límite debe validarse posteriormente mediante el análisis de un número adecuado de muestras que se sabe están cerca o en el LC. En los casos en que el LC esté muy por debajo (por ejemplo, aproximadamente 10 veces más bajo del valor de la especificación), esta validación confirmatoria puede omitirse con justificación.</p>		
<p>c) Basado en la exactitud y precisión en límites del intervalo inferiores</p>		
<p>En lugar de utilizar valores estimados como se describe en los enfoques anteriores, el LC se puede considerar como el nivel más bajo obtenido en el intervalo de trabajo, el cual cumplió con los criterios establecidos para precisión y exactitud. Esta estimación se conoce como Límite Práctico de Cuantificación.</p>		
<p>5.5 EXACTITUD (RECUPERACIÓN Y SESGO)</p>		
<p>Definición</p>		
<p>La exactitud de un método analítico es la concordancia absoluta entre el resultado obtenido con el método y la cantidad verdadera del analito presente en la muestra, a una cantidad fija.</p>		
<p>La exactitud debe demostrarse en condiciones de prueba regulares, utilizando soluciones de la muestra que contienen el fármaco y cualquier otro ingrediente presente en el preparado farmacéutico (por ejemplo, aditivos, materiales de recubrimiento, cubiertas de cápsulas, etc.) y utilizando los pasos de preparación de la muestra descritos en todo el intervalo de los métodos analíticos cuantitativos.</p>		

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*																																				
A la exactitud también se le relaciona con el concepto de veracidad. La exactitud/recuperación se puede lograr conjuntamente con la determinación de la linealidad.																																						
Determinación																																						
<ul style="list-style-type: none"> Calcular el intervalo de confianza de la recuperación, utilizando los datos de porcentaje de recuperación obtenida en los cinco niveles de concentración del intervalo de trabajo. 																																						
<ul style="list-style-type: none"> Determinar el sesgo de medición a partir del intervalo de confianza del porcentaje de recuperación. 																																						
Criterios de aceptación																																						
Los siguientes criterios de aceptación se presentan sólo como guía y pueden diferir para algunos productos. Los fabricantes deben documentar los criterios de aceptación apropiados para sus productos en los procedimientos pertinentes o en los protocolos de validación.																																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Técnica</th> <th>Fármaco</th> <th>Preparado farmacéutico</th> <th>Impurezas</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Spectroscopía Ultravioleta-Visible (UV-Vis)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Spectrometría de Masas (EM)</td> <td></td> <td></td> <td>80.0 a 120.0 %</td> </tr> <tr> <td>Cromatografía de Líquidos (CLAR)</td> <td>98.0 a 102.0 %</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cromatografía de Gases (CG)</td> <td></td> <td>95.0 a 105.0 %</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Spectroscopía de Infrarrojo (IR)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Métodos volumétricos</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Absorción Atómica (AA)</td> <td></td> <td></td> <td>70.0 a 150.0 %</td> </tr> <tr> <td>Spectroscopía de Plasma (ICP)</td> <td>95.0 a 105.0 %</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Técnica	Fármaco	Preparado farmacéutico	Impurezas	Spectroscopía Ultravioleta-Visible (UV-Vis)				Spectrometría de Masas (EM)			80.0 a 120.0 %	Cromatografía de Líquidos (CLAR)	98.0 a 102.0 %			Cromatografía de Gases (CG)		95.0 a 105.0 %		Spectroscopía de Infrarrojo (IR)				Métodos volumétricos				Absorción Atómica (AA)			70.0 a 150.0 %	Spectroscopía de Plasma (ICP)	95.0 a 105.0 %				
Técnica	Fármaco	Preparado farmacéutico	Impurezas																																			
Spectroscopía Ultravioleta-Visible (UV-Vis)																																						
Spectrometría de Masas (EM)			80.0 a 120.0 %																																			
Cromatografía de Líquidos (CLAR)	98.0 a 102.0 %																																					
Cromatografía de Gases (CG)		95.0 a 105.0 %																																				
Spectroscopía de Infrarrojo (IR)																																						
Métodos volumétricos																																						
Absorción Atómica (AA)			70.0 a 150.0 %																																			
Spectroscopía de Plasma (ICP)	95.0 a 105.0 %																																					
Para la prueba de disolución la recuperación debe estar entre 95.0 y 105.0 % de la cantidad agregada de fármaco.																																						

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*																																	
El intervalo de confianza del % de recuperación debe incluir el valor de 100 % para establecer que el método no presenta sesgo.																																			
Otros criterios de aceptación que maneja la AOAC en función de la concentración del analito establecida en la especificación y el propósito del análisis son los siguientes:																																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th align="center">Concentración</th> <th align="center">Unidades</th> <th align="center">Recuperación (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td align="center">100 %</td> <td align="center">100 g/100 g o mL</td> <td align="center">98-102</td> </tr> <tr> <td align="center">10 %</td> <td align="center">10 g /100 g o mL</td> <td align="center">95-102</td> </tr> <tr> <td align="center">1 %</td> <td align="center">1 g /100 g o mL</td> <td align="center">92-105</td> </tr> <tr> <td align="center">0.10 %</td> <td align="center">1 mg/g o mL</td> <td align="center">90-108</td> </tr> <tr> <td align="center">100 ppm</td> <td align="center">100 mg/kg o L</td> <td align="center">85-110</td> </tr> <tr> <td align="center">10 ppm</td> <td align="center">10 mg/kg o L</td> <td align="center">80-115</td> </tr> <tr> <td align="center">1 ppm</td> <td align="center">1 mg/g o L</td> <td align="center">75-120</td> </tr> <tr> <td align="center">100 ppb</td> <td align="center">100 µg/kg o L</td> <td align="center">75-120</td> </tr> <tr> <td align="center">10 ppb</td> <td align="center">10 µg/kg o L</td> <td align="center">60-120</td> </tr> <tr> <td align="center">1 ppb</td> <td align="center">1 µg/kg o L</td> <td align="center">40-120</td> </tr> </tbody> </table>	Concentración	Unidades	Recuperación (%)	100 %	100 g/100 g o mL	98-102	10 %	10 g /100 g o mL	95-102	1 %	1 g /100 g o mL	92-105	0.10 %	1 mg/g o mL	90-108	100 ppm	100 mg/kg o L	85-110	10 ppm	10 mg/kg o L	80-115	1 ppm	1 mg/g o L	75-120	100 ppb	100 µg/kg o L	75-120	10 ppb	10 µg/kg o L	60-120	1 ppb	1 µg/kg o L	40-120		
Concentración	Unidades	Recuperación (%)																																	
100 %	100 g/100 g o mL	98-102																																	
10 %	10 g /100 g o mL	95-102																																	
1 %	1 g /100 g o mL	92-105																																	
0.10 %	1 mg/g o mL	90-108																																	
100 ppm	100 mg/kg o L	85-110																																	
10 ppm	10 mg/kg o L	80-115																																	
1 ppm	1 mg/g o L	75-120																																	
100 ppb	100 µg/kg o L	75-120																																	
10 ppb	10 µg/kg o L	60-120																																	
1 ppb	1 µg/kg o L	40-120																																	
Comisión del Codex Alimentarius, 2019. Manual de Procedimiento. Vigésima séptima edición.																																			
5.6 PRECISIÓN (REPETIBILIDAD Y PRECISIÓN INTERMEDIA)																																			
Definición																																			
La precisión de un método analítico es el grado de concordancia relativa entre los resultados obtenidos al aplicar el método analítico, bajo las mismas condiciones analíticas (repetibilidad) o bajo diferentes condiciones analíticas (reproducibilidad), utilizando una muestra homogénea. La precisión de un método analítico generalmente se expresa como la desviación estándar o como la desviación estándar relativa (coeficiente de variación).																																			
La precisión es generalmente dependiente de la concentración del analito, y así debe determinarse en una serie de concentraciones a través del intervalo de interés. Se determina mediante el análisis de un número suficiente de alícuotas de una muestra homogénea o muestras adicionadas (con cantidades del analito equivalentes al 100 % de concentración). Si no se dispone de una muestra																																			

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
homogénea, se pueden utilizar muestras preparadas por adición o una solución de muestra.		
Cuando un método analítico es exacto y lineal, la variabilidad de un resultado analítico se debe a factores aleatorios, como la incertidumbre de las mediciones debidas a: la balanza analítica, material graduado, material volumétrico, instrumento de medición de la respuesta analítica, corridas analíticas, analistas, laboratorios, lotes de reactivos, etc. Estos factores se pueden clasificar en factores aleatorios intramétodo, intralaboratorio e interlaboratorio.		
La precisión del método se mide en términos de:		
a) Repetibilidad , la cual se refiere al uso del método analítico en un laboratorio durante un periodo corto por el mismo analista con el mismo equipo.		
b) Precisión intermedia (reproducibilidad intralaboratorio), la cual expresa la variación dentro de un mismo laboratorio, cuando el método analítico se aplica en diferentes días, con diferentes analistas o con equipos diferentes.		
La repetibilidad en la prueba de disolución se lleva a cabo realizando la etapa de disolución en unidades separadas de una forma farmacéutica bien caracterizada.		
Se puede utilizar un enfoque simultáneo para obtener estimaciones de la repetibilidad y precisión intermedia en un estudio único. Las submuestras del material de ensayo seleccionado se analizan por replicado en condiciones de repetibilidad a través de un número de diferentes series de medida, con una variación máxima en condiciones entre las series de medida (diferentes días, diferentes analistas, diferentes equipos, etc.) y los resultados obtenidos son analizados mediante un Análisis de Varianza (ANOVA).		
Determinación		
Preparar por triplicado, un placebo o muestra adicionada a un nivel cercano o igual al 100 % o una muestra homogénea cuyo contenido esté incluido en el intervalo de trabajo del método y, analizar en dos días diferentes por dos analistas diferentes (4 corridas) en condiciones de repetibilidad. En caso de sólo contar con un analista realizar los análisis en 4 días diferentes.		
<ul style="list-style-type: none"> Determinar el % de recobro o cantidad de analito de cada una de las muestras y con los resultados obtenidos, realizar un Análisis de Varianza de un factor. 		
<ul style="list-style-type: none"> Calcular la desviación estándar de la repetibilidad (s_r) a través de la raíz cuadrada del promedio de los cuadrados 		

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*																											
dentro de los grupos (CM _i) que representa la varianza intragrupo.																													
<ul style="list-style-type: none"> Calcular la desviación estándar de la contribución a la variación total del factor de agrupamiento (si) a través de la raíz cuadrada de la diferencia del promedio de los cuadrados entre grupos (CMe) y el promedio de los cuadrados dentro de los grupos dividido entre 3. 																													
<ul style="list-style-type: none"> Calcular la desviación estándar de la precisión intermedia (spi) a través de raíz cuadrada de la suma de cuadrados de las desviaciones estándar de la repetibilidad y la contribución a la variación total. 																													
<ul style="list-style-type: none"> Calcular la media de todos los resultados y expresar las desviaciones estándar de la repetibilidad y precisión intermedia en términos de porcentajes relativos de desviación estándar. 																													
Criterios de aceptación																													
Los siguientes criterios de aceptación se presentan sólo como guía y pueden diferir para algunos productos. Los fabricantes deben documentar los criterios de aceptación apropiados para sus productos en los procedimientos pertinentes o en los protocolos de validación.																													
	% DERr máximo (repetibilidad)																												
Técnica	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Fármaco</th> <th>Preparado farmacéutico</th> <th>Impurezas</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Espectroscopía Ultravioleta-Visible (UV-Vis)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Espectrometría de Masas (EM)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Espectroscopía de Infrarrojo (IR)</td> <td style="text-align: center;">1.0 %</td> <td style="text-align: center;">2.0 %</td> </tr> <tr> <td>Cromatografía de Líquidos (CLAR)</td> <td></td> <td style="text-align: center;">20.0 %</td> </tr> <tr> <td>Cromatografía de Gases (CG)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Métodos volumétricos</td> <td style="text-align: center;">2.0 %</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Absorción Atómica (AA)</td> <td style="text-align: center;">5.0 %</td> <td style="text-align: center;">5.0 %</td> </tr> <tr> <td>Espectroscopía de Plasma (ICP)</td> <td style="text-align: center;">15.0 %</td> <td style="text-align: center;">15.0 %</td> </tr> </tbody> </table>	Fármaco	Preparado farmacéutico	Impurezas	Espectroscopía Ultravioleta-Visible (UV-Vis)			Espectrometría de Masas (EM)			Espectroscopía de Infrarrojo (IR)	1.0 %	2.0 %	Cromatografía de Líquidos (CLAR)		20.0 %	Cromatografía de Gases (CG)			Métodos volumétricos	2.0 %		Absorción Atómica (AA)	5.0 %	5.0 %	Espectroscopía de Plasma (ICP)	15.0 %	15.0 %	
Fármaco	Preparado farmacéutico	Impurezas																											
Espectroscopía Ultravioleta-Visible (UV-Vis)																													
Espectrometría de Masas (EM)																													
Espectroscopía de Infrarrojo (IR)	1.0 %	2.0 %																											
Cromatografía de Líquidos (CLAR)		20.0 %																											
Cromatografía de Gases (CG)																													
Métodos volumétricos	2.0 %																												
Absorción Atómica (AA)	5.0 %	5.0 %																											
Espectroscopía de Plasma (ICP)	15.0 %	15.0 %																											
	Para la prueba de disolución la repetibilidad debe ser % DERr < 2 %.																												

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice			Debe decir		Justificación*
Técnica	% DERpi máximo (Precisión intermedia)				
	Fármaco	Preparado farmacéutico	Impurezas		
Espectroscopía Ultravioleta-Visible (UV-Vis)					
Cromatografía de Líquidos (CLAR)	1.5 %				
Cromatografía de Gases (CG)		3.0 %			
Espectrometría de Masas (EM)			25.0 %		
Espectroscopía Infrarrojo (IR)	1.0 %				
Métodos volumétricos	2.0 %	2.0 %			
Absorción Atómica (AA)	8.0 %	8.0 %			
Espectroscopía de Plasma (ICP)	15.0 %	15.0 %			
Para la prueba de disolución la precisión intermedia el % DERpi debe ser % DERr < 10 % para un Q < 85 % disuelto y un % DERr < 5 % para un Q > 85 % disuelto.					
Otros criterios de aceptación que maneja la AOAC con respecto a la concentración establecida en la especificación son los siguientes:					
Concentración	Unidades	% DER máximo			
100 %	100 g/100 g o mL	2			
10 %	10 g /100 g o mL	2			
1 %	1 g /100 g o mL	4			
0.10 %	1 mg/g o mL	6			
100 ppm	100 mg/kg o L	8			

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice			Debe decir	Justificación*
10 ppm	10 mg/kg o L	12		
1 ppm	1 mg/kg o L	16		
100 ppb	100 µg/kg o L	22		
10 ppb	10 µg/kg o L	22		
1 ppb	1 µg/kg o L	22		
Comisión del Codex Alimentarius, 2019. Manual de Procedimiento. Vigésima séptima edición.				
6.0 PREPARACIÓN DE MUESTRAS Y SOLUCIONES DE REFERENCIA				
Debido a que los métodos analíticos se validan con el objetivo de generar confianza en los datos obtenidos de los análisis realizados por un laboratorio y demostrar que el resultado es el esperado y por tanto correcto, para lograr este propósito es de suma importancia la obtención y preparación de las muestras a analizar. Asimismo, el personal debe estar capacitado en el manejo y preparación de muestras, soluciones y soluciones reactivo; éstas deben ser preparadas siguiendo los métodos compendiales y cumpliendo con las Buenas Prácticas de Laboratorio.				
Las muestras que se utilizan durante los estudios de validación son las siguientes:				
Blanco de reactivo: Generalmente son disolventes, y que se preparan para determinar la contribución de éstos en la señal de la medición.				
Blanco de muestra: Se trata de la matriz de la muestra sin presencia del analito y se prepara con el objetivo de tener una estimación más cercana a las interferencias que puedan presentarse en un análisis de rutina.				
Muestras de rutina: Son muestras de trabajo diario, que favorecen la determinación de la precisión o posibles interferencias, en ocasiones se logra respaldar la medición del sesgo, y finalmente se puede tener una estimación precisa del contenido del analito.				
Muestra adicionada: En estas muestras siempre se deberá identificar la naturaleza de la adición. Son muestras o soluciones, en donde se han adicionado cantidades exactamente conocidas del analito a cuantificar, en la preparación de éstas es importante que la concentración del analito se encuentre dentro del intervalo de trabajo del método. La preparación de estas muestras incrementa la respuesta del analito en cuestión, y los valores se cuantifican como				

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
cantidad añadida, aun cuando el valor absoluto del analito presente no se conozca ni antes ni después de la adición.		
Es importante analizar que la adición del analito puede no tener el mismo comportamiento en la matriz que el analito en comparación ya presente en la preparación. La adición no es limitativa, se pueden adicionar otros componentes con el objetivo de medir el efecto de la misma adición, y se pueden adicionar cantidades variables de algún interferente particular para evaluar la concentración de éste que puede interferir en la cuantificación del analito de interés.		
Se debe considerar que el cálculo del sesgo con estas muestras cargadas puede ser demasiado optimista.		
Muestras pre-adicionadas: Son muestras en donde se desconoce el analito adicionado, y ha sido integrado en la muestra antes del muestreo, con el objetivo de que esté más estrechamente ligado a la matriz que en el caso de las muestras adicionadas, el valor del analito dependerá de la cantidad de éste que esté en contacto con el material, la tasa de absorción y la pérdida del mismo que puede deberse a la interacción propiamente con la matriz o cualquier otra pérdida debida a procesos físicos o químicos. Su empleo en la validación dependerá de en qué medida el analito adicionado es caracterizado.		
Preparaciones de referencia: Se deben de utilizar, sustancias de referencia farmacopeicas, siempre que se encuentren disponibles y que sean apropiadas para el análisis, en todo caso si se utilizaran materiales de referencia comerciales, éstos deben ser estables y homogéneos, con un alto grado de caracterización, trazabilidad metrológica, incertidumbre, así como la documentación como Material de Referencia Certificado (MRC), en el cual su control es más riguroso.		
En el caso de la evaluación del sesgo es importante considerar el uso de un Material de Referencia Certificado (MCR) y debe contar con la misma matriz y concentración del analito que la muestra.		
7.0 FÓRMULAS ESTADÍSTICAS		
A continuación, se presentan algunas fórmulas estadísticas que se utilizan en algunos cálculos de la validación (manual o con apoyo de paquetes estadísticos).		

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice		Debe decir		Justificación*
Concepto	Fórmula estadística			
Media (\bar{x})	$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$ = PROMEDIO (número 1, número 2, ...)			
Desviación estándar (s)	$s = \sqrt{\frac{(\sum x - \bar{x})^2}{(n - 1)}}$ =DESVEST. M (número 1, número 2, ...)			
Desviación estándar relativa (DER)	$\% \text{ DER} = \frac{s}{\bar{x}} * 100$			
Pendiente	$b_1 = \frac{n \sum xy + \sum x \sum y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2}$ = PENDIENTE (conocido y, conocido _x)			
Coefficiente de determinación	$r^2 = \frac{(n \sum xy) - (\sum x)(\sum y))^2}{(n(\sum x^2) - (\sum x)^2)(n \sum y^2) - (\sum y)^2}$ =COEFICIENTE. R ² (conocido y, conocido_x_x)			
Desviación estándar de la repetibilidad	$s_r = \sqrt{CM_d}$			
Desviación estándar de la variación total	$s_i = \sqrt{\frac{CM_e - CM_d}{n}}$			
Desviación estándar de la precisión intermedia (s _{pi})	$s_{pi} = \sqrt{s_r^2 + s_i^2}$			

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
Desviación estándar relativa de la precisión intermedia (DER _{pi})	$\% DER_{pi} = \frac{S_{pi}}{\bar{x}} * 100$	
Intervalo de confianza	$IC = \bar{x} \pm t_{(0.025, n-1)} * \frac{s}{\sqrt{n}}$ =INTERVALO.CONFIANZA.T (alfa, desv_ estándar, tamaño)	
Desviación estándar de la pendiente	$sb_1 = s_{y/x} \sqrt{\frac{1}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$	
Desviación estándar de la regresión	$s_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - b_1 \sum xy - b_0 \sum y}{n - 2}}$	
Intervalo de confianza de la pendiente	$IC_{b_1} = b_1 \pm t_{(0.025, n-2)} * sb_1$	
8.0 PROPUESTA DE REEMPLAZO O ADICIÓN DE MÉTODO ALTERNATIVO		
Un método o procedimiento alternativo se define como cualquier método o procedimiento distinto del método o procedimiento compendial para el insumo en cuestión.		
Se pueden desarrollar métodos o procedimientos alternativos con diferentes finalidades (sin ser limitativo), ya sea por simplificación en la preparación de la muestra, mejorar la exactitud y precisión, mejorar el tiempo de ejecución (reducirlo), o ser más adecuado mediante la automatización que el método o procedimiento compendial. Para proponer un método analítico se pueden considerar dos casos:		
<ul style="list-style-type: none"> Método revisado que pretenda sustituir a un método publicado por la FEUM, con cambios mayores o menores, ya sea en las características o condiciones de operación, aspectos instrumentales o reactivos, entre otros. 		
<ul style="list-style-type: none"> Método nuevo, cuando se trate de un método analítico no publicado en la FEUM. 		
El proceso que sigue la FEUM para aceptar un método analítico propuesto comprende las siguientes etapas:		

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
1. Propuesta del método por una organización, que incluya una base racional.		
2. Revisión de la fundamentación técnica que incluya la documentación necesaria para que la Comisión Permanente de la FEUM (CPFEUM) pueda tomar la decisión respecto a la posible aceptación del método, en función de los resultados de la validación del método propuesto.		
3. Validación del método propuesto. A criterio de la CPFEUM se revisará parcial o totalmente la documentación de la validación del método propuesto y se realizará un estudio colaborativo.		
4. Evaluación del método.		
Aceptación para publicación en consulta pública, análisis de las observaciones realizadas y su publicación en la FEUM.		
8.1 Base racional del método		
Los métodos analíticos que se propongan por una organización para ser incluidos en la FEUM deben presentarse por medio de una solicitud dirigida a la Dirección Ejecutiva de la CPFEUM, indicando el área de aplicación farmacopeica (métodos generales de análisis, preparados farmacéuticos, fármacos, aditivos, radiofármacos o productos biológicos) y su base racional, donde se identifique la necesidad del método, su factibilidad y en su caso, el porqué es preferido sobre el método farmacopeico. Para los métodos revisados se debe proporcionar una comparación de las limitaciones del método farmacopeico en uso y las ventajas que ofrece el método analítico propuesto, por medio del análisis estadístico correspondiente.		
8.2 Fundamentación técnica		
En esta etapa, la organización debe presentar a la FEUM la documentación necesaria con la descripción completa del método analítico lo suficientemente detallada como para permitir que expertos en la técnica puedan repetirlo y que permita su evaluación. La descripción del método puede incluir, entre otros, título, fundamento, objetivos, materiales, reactivos, instrumentos, características operacionales importantes, instrucciones específicas, tales como: pruebas de verificación, preparación de las muestras y de reactivos, realización de pruebas de aptitud del sistema, uso de sustancias de referencia, soluciones, blancos utilizados; precauciones que deben tomarse en cuenta y las fórmulas explícitas para realizar los cálculos requeridos.		

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
8.3 Verificación de la aplicación analítica deseada de acuerdo con su propósito de uso		
La verificación de la aplicabilidad es la confirmación mediante la aportación de evidencia de que se han cumplido los requisitos especificados. La confirmación puede comprender acciones tales como la realización de valoraciones/pruebas y demostraciones. La CPFEUM llevará a cabo la revisión documental de los resultados completos de la validación del método analítico propuesto, que presente la organización solicitante. Dependiendo del resultado emitido por la CPFEUM la verificación de la aplicabilidad del método analítico puede ser parcial o total.		
8.4 Evaluación del método		
Si la documentación de la validación del método presentado es satisfactoria, la FEUM puede verificar parcial o totalmente la validez del método y además llevar a cabo un estudio colaborativo coordinado por la CPFEUM.		
8.5 Aceptación para publicación		
Una vez que la CPFEUM haya dictaminado favorablemente la aceptación de la validación del método analítico, en función del estudio colaborativo y de las observaciones recibidas durante la consulta pública, éste podrá ser publicado en la FEUM.		
9.0 VERIFICACIÓN (APLICABILIDAD) DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
La verificación de un método analítico consiste en una serie de pruebas encaminada a demostrar que, en las condiciones reales de uso en los laboratorios individuales, un método validado es aplicable al producto bajo las condiciones del laboratorio y en función del método analítico.		
Los métodos analíticos descritos en una monografía (métodos compendiados) se consideran validados. El laboratorio debe verificar que todos los materiales de referencia necesarios estén disponibles y que se realicen las pruebas de adecuabilidad aptitud del sistema requeridas antes de realizar el análisis. El requerimiento de adecuabilidad aptitud del sistema que se aplique dependerá del procedimiento que se emplee.		
La verificación del método analítico debe realizarse conforme con un protocolo aprobado para demostrar que el laboratorio puede ejecutar exitosamente el método y que éste es adecuado para la muestra que se está analizando.		
Los usuarios deben contar con la experiencia, conocimiento y capacitación adecuados para entender y estar en condiciones de llevar a cabo los métodos compendiados o validados externamente,		

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*																																													
tal y como fueron escritos. Deben realizar la verificación de manera que los resultados proporcionen suficiente confianza de que el método será llevado a cabo con la aptitud requerida.																																															
En particular el laboratorio debe verificar que:																																															
<ul style="list-style-type: none"> Para un producto farmacéutico terminado que se analiza por primera vez, no surgen interferencias a partir de los aditivos presentes. 																																															
<ul style="list-style-type: none"> Para un ingrediente farmacéutico activo, las impurezas provenientes de la ruta de síntesis están adecuadamente diferenciadas. 																																															
<ul style="list-style-type: none"> Los requisitos para la adecuabilidad aptitud del sistema se cumplen de forma satisfactoria. 																																															
<ul style="list-style-type: none"> Se alcanza el umbral de notificación para sustancias relacionadas. 																																															
<ul style="list-style-type: none"> La recuperación y precisión del método están dentro de límites predefinidos. 																																															
En la siguiente tabla se señalan las características de desempeño requeridas para la verificación de cada una de las categorías:																																															
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Característica de desempeño</th> <th rowspan="2">I Valoración o potencia</th> <th colspan="2">II Impurezas</th> <th>III Disolución</th> <th rowspan="2">IV Identidad</th> </tr> <tr> <th>Cuantitativo</th> <th>Prueba límite</th> <th>Complemento analítico</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Especificidad/Selectividad</td> <td>Si</td> <td>Si</td> <td>Si</td> <td>Si</td> <td>Si</td> </tr> <tr> <td>Linealidad e intervalo de trabajo *</td> <td>Si</td> <td>No</td> <td>No</td> <td>Si</td> <td>No</td> </tr> <tr> <td>Límite de detección</td> <td>No</td> <td>No</td> <td>Si</td> <td>No</td> <td>No</td> </tr> <tr> <td>Límite de cuantificación</td> <td>No</td> <td>Si</td> <td>No</td> <td>No</td> <td>No</td> </tr> <tr> <td>Exactitud (Recuperación **)</td> <td>Si</td> <td>Si</td> <td>No</td> <td>Si</td> <td>No</td> </tr> <tr> <td>Precisión (Repetibilidad***)</td> <td>Si</td> <td>Si</td> <td>No</td> <td>Si</td> <td>No</td> </tr> </tbody> </table>	Característica de desempeño	I Valoración o potencia	II Impurezas		III Disolución	IV Identidad	Cuantitativo	Prueba límite	Complemento analítico	Especificidad/Selectividad	Si	Si	Si	Si	Si	Linealidad e intervalo de trabajo *	Si	No	No	Si	No	Límite de detección	No	No	Si	No	No	Límite de cuantificación	No	Si	No	No	No	Exactitud (Recuperación **)	Si	Si	No	Si	No	Precisión (Repetibilidad***)	Si	Si	No	Si	No		
Característica de desempeño			I Valoración o potencia	II Impurezas			III Disolución	IV Identidad																																							
	Cuantitativo	Prueba límite		Complemento analítico																																											
Especificidad/Selectividad	Si	Si	Si	Si	Si																																										
Linealidad e intervalo de trabajo *	Si	No	No	Si	No																																										
Límite de detección	No	No	Si	No	No																																										
Límite de cuantificación	No	Si	No	No	No																																										
Exactitud (Recuperación **)	Si	Si	No	Si	No																																										
Precisión (Repetibilidad***)	Si	Si	No	Si	No																																										
* Para evaluar la linealidad e intervalo de trabajo, preparar por triplicado, placebos o muestras adicionadas a tres niveles de concentración del analito.																																															

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
** La recuperación se evalúa a partir del cálculo del intervalo de confianza de la recuperación, utilizando los datos de porcentaje de recuperación obtenida en los tres niveles de concentración del intervalo de trabajo.		
*** La repetibilidad se evalúa a partir de la desviación estándar o desviación estándar relativa de los porcentajes de recobro obtenidos en la linealidad e intervalo de trabajo.		
No se requiere la verificación de métodos de prueba compendiados para características físicas tales como aspecto de la solución, color de la solución, conductividad, temperatura de solidificación, cristalinidad, densidad relativa, temperatura de ebullición, residuo de la evaporación, temperatura de fusión, licuefacción, osmolaridad, pérdida por ignición, pérdida por secado, polarografía, residuo a la ignición, índice de refracción, rotación óptica, desintegración, friabilidad, resistencia a la ruptura (dureza), etc., ni para pruebas de química húmeda como el índice de acidez, agua por Karl Fischer, índice de peróxido, índice de yodo y determinaciones como las mediciones de pH.		
10.0 ANEXOS		
10.1 ANEXO A: Diseño de Placket Burman para estudios de Robustez		
Se tiene el ejemplo para un método por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución y para el cual se seleccionan 5 factores:		
1. pH de la fase móvil (pH)		
2. Porcentaje de composición de un reactivo en la fase móvil (% reactivo)		
3. Volumen de inyección (volumen)		
4. Flujo de la fase móvil (flujo)		
5. Temperatura del horno de columna (temperatura)		
<ul style="list-style-type: none"> Los factores son codificados con letras. Las letras no asignadas se denominan factor falso. 		

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice		Debe decir			Justificación*																																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Letra</th> <th>Factor</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>pH</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Factor falso</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>% reactivo</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Volumen</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>Factor falso</td> </tr> <tr> <td>F</td> <td>Flujo</td> </tr> <tr> <td>G</td> <td>Temperatura</td> </tr> </tbody> </table>		Letra	Factor	A	pH	B	Factor falso	C	% reactivo	D	Volumen	E	Factor falso	F	Flujo	G	Temperatura																					
Letra	Factor																																					
A	pH																																					
B	Factor falso																																					
C	% reactivo																																					
D	Volumen																																					
E	Factor falso																																					
F	Flujo																																					
G	Temperatura																																					
<ul style="list-style-type: none"> Se fijan los niveles para cada factor. 																																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Letra</th> <th rowspan="2">Factor</th> <th colspan="3">Nivel</th> </tr> <tr> <th>Bajo (-)</th> <th>Normal</th> <th>Alto (+)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>pH</td> <td>5.8</td> <td>6.0</td> <td>6.2</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>% reactivo</td> <td>9.5</td> <td>10.0</td> <td>10.5</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Volumen (µL)</td> <td>45</td> <td>50</td> <td>55</td> </tr> <tr> <td>F</td> <td>Flujo (mL/min)</td> <td>0.75</td> <td>0.80</td> <td>0.85</td> </tr> <tr> <td>G</td> <td>Temperatura (°C)</td> <td>25</td> <td>30</td> <td>35</td> </tr> </tbody> </table>		Letra	Factor	Nivel			Bajo (-)	Normal	Alto (+)	A	pH	5.8	6.0	6.2	C	% reactivo	9.5	10.0	10.5	D	Volumen (µL)	45	50	55	F	Flujo (mL/min)	0.75	0.80	0.85	G	Temperatura (°C)	25	30	35				
Letra	Factor			Nivel																																		
		Bajo (-)	Normal	Alto (+)																																		
A	pH	5.8	6.0	6.2																																		
C	% reactivo	9.5	10.0	10.5																																		
D	Volumen (µL)	45	50	55																																		
F	Flujo (mL/min)	0.75	0.80	0.85																																		
G	Temperatura (°C)	25	30	35																																		
<ul style="list-style-type: none"> Considerando los niveles de los factores y la matriz de tratamientos, se fijan las condiciones de las ocho corridas analíticas y se calcula la concentración del analito en mg/g para cada corrida. Se establece la matriz para cada caso: 																																						

"2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab"

Dice		Debe decir						Justificación*																									
Corrida analítica	Nivel de factor							Resultado																									
	A	B	C	D	E	F	G																										
	pH	Factor falso	% reactivo	Volumen (µL)	Factor falso	Flujo (mL/min)	Temperatura (°C)	mg/g																									
	1	6.2	-	9.5	55	-	0.85	35		y ₁	828.13																						
	2	6.2	+	9.5	45	+	0.75	35		y ₂	745.26																						
	3	6.2	+	10.5	45	-	0.85	25		y ₃	681.37																						
	4	5.8	+	10.5	55	-	0.75	35		y ₄	865.82																						
	5	6.2	-	10.5	55	+	0.75	25		y ₅	842.78																						
	6	5.5	+	9.5	55	+	0.85	25		y ₆	755.62																						
	7	5.8	-	10.5	45	+	0.85	35		y ₇	739.54																						
8	5.8	-	9.5	45	-	0.75	25	y ₈	633.47																								
<ul style="list-style-type: none"> Con base en los resultados obtenidos se calculan los contrastes de cada factor y de los factores falsos y la suma de cuadrados de cada factor: 																																	
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Factor</th> <th>Contraste (C)</th> <th>Suma de cuadrados (SC_c)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>103.09</td> <td>1 328.443 51</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>4.15</td> <td>No aplica</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>167.03</td> <td>3 487.377 61</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>492.71</td> <td>30 345.393 01</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>74.41</td> <td>No aplica</td> </tr> <tr> <td>F</td> <td>-82.67</td> <td>854.291 11</td> </tr> <tr> <td>G</td> <td>265.51</td> <td>8 811.945 01</td> </tr> </tbody> </table>		Factor	Contraste (C)	Suma de cuadrados (SC _c)	A	103.09	1 328.443 51	B	4.15	No aplica	C	167.03	3 487.377 61	D	492.71	30 345.393 01	E	74.41	No aplica	F	-82.67	854.291 11	G	265.51	8 811.945 01						
Factor	Contraste (C)	Suma de cuadrados (SC _c)																															
A	103.09	1 328.443 51																															
B	4.15	No aplica																															
C	167.03	3 487.377 61																															
D	492.71	30 345.393 01																															
E	74.41	No aplica																															
F	-82.67	854.291 11																															
G	265.51	8 811.945 01																															
		Se calculan la suma de cuadrados y la media de cuadrados del error																															
		Suma de cuadrados del error (SC _e)		694.258 825																													
		Media de cuadrados del error (MC _e)		347.129 413																													
		Se calcula la F _{calc} para cada factor y se toma la decisión respecto al efecto de cada uno de ellos:																															

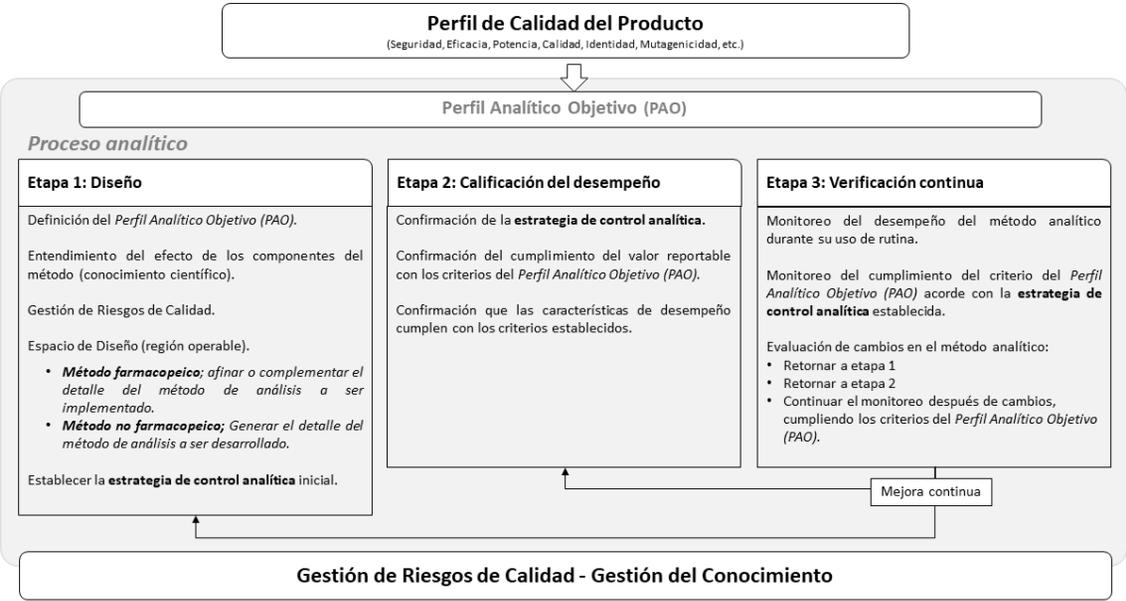
“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice		Debe decir		Justificación*																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Factor</th> <th>F_{calc}</th> <th>F_{0.05,1,2}</th> <th>Decisión</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>pH</td> <td>3.83</td> <td>18.513</td> <td>No se presenta efecto</td> </tr> <tr> <td>% reactivo</td> <td>10.05</td> <td>18.513</td> <td>No se presenta efecto</td> </tr> <tr> <td>Volumen</td> <td>87.42</td> <td>18.513</td> <td>Se presenta efecto</td> </tr> <tr> <td>Flujo</td> <td>2.46</td> <td>18.513</td> <td>No se presenta efecto</td> </tr> <tr> <td>Temperatura</td> <td>25.39</td> <td>18.513</td> <td>Se presenta efecto</td> </tr> </tbody> </table>					Factor	F _{calc}	F _{0.05,1,2}	Decisión	pH	3.83	18.513	No se presenta efecto	% reactivo	10.05	18.513	No se presenta efecto	Volumen	87.42	18.513	Se presenta efecto	Flujo	2.46	18.513	No se presenta efecto	Temperatura	25.39	18.513	Se presenta efecto
Factor	F _{calc}	F _{0.05,1,2}	Decisión																									
pH	3.83	18.513	No se presenta efecto																									
% reactivo	10.05	18.513	No se presenta efecto																									
Volumen	87.42	18.513	Se presenta efecto																									
Flujo	2.46	18.513	No se presenta efecto																									
Temperatura	25.39	18.513	Se presenta efecto																									
<ul style="list-style-type: none"> Considerando el análisis de resultados se informa la robustez del método a los factores: 																												
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Factor</th> <th>Conclusión</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>pH</td> <td>El método analítico es robusto en el intervalo de 6.0 ± 0.2</td> </tr> <tr> <td>% reactivo</td> <td>El método analítico es robusto en el intervalo de $10 \pm 0.5 \%$</td> </tr> <tr> <td>Volumen</td> <td>El método analítico no es robusto, por lo tanto, el volumen de inyección siempre debe ser de 50 μL</td> </tr> <tr> <td>Flujo</td> <td>El método analítico es robusto en el intervalo de 0.80 ± 0.05 mL/min</td> </tr> <tr> <td>Temperatura</td> <td>El método no es robusto, por lo tanto, la temperatura del horno de columna siempre debe ser de 30 °C</td> </tr> </tbody> </table>					Factor	Conclusión	pH	El método analítico es robusto en el intervalo de 6.0 ± 0.2	% reactivo	El método analítico es robusto en el intervalo de $10 \pm 0.5 \%$	Volumen	El método analítico no es robusto, por lo tanto, el volumen de inyección siempre debe ser de 50 μ L	Flujo	El método analítico es robusto en el intervalo de 0.80 ± 0.05 mL/min	Temperatura	El método no es robusto, por lo tanto, la temperatura del horno de columna siempre debe ser de 30 °C												
Factor	Conclusión																											
pH	El método analítico es robusto en el intervalo de 6.0 ± 0.2																											
% reactivo	El método analítico es robusto en el intervalo de $10 \pm 0.5 \%$																											
Volumen	El método analítico no es robusto, por lo tanto, el volumen de inyección siempre debe ser de 50 μ L																											
Flujo	El método analítico es robusto en el intervalo de 0.80 ± 0.05 mL/min																											
Temperatura	El método no es robusto, por lo tanto, la temperatura del horno de columna siempre debe ser de 30 °C																											
10.2 ANEXO B: Análisis de varianza (ANOVA)																												
Se tiene el ejemplo para un método de valoración por Espectrometría de UV-Visible. Se analizaron tabletas por triplicado por dos analistas diferentes en dos días diferentes y se reportó el contenido del analito de cada muestra en %.																												
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Réplica</th> <th colspan="4">Corrida</th> </tr> <tr> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>97.8</td> <td>97.5</td> <td>97.5</td> <td>98.1</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>97.9</td> <td>97.3</td> <td>97.2</td> <td>98.4</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>98.0</td> <td>96.9</td> <td>97.8</td> <td>99.0</td> </tr> </tbody> </table>					Réplica	Corrida				1	2	3	4	1	97.8	97.5	97.5	98.1	2	97.9	97.3	97.2	98.4	3	98.0	96.9	97.8	99.0
Réplica	Corrida																											
	1	2	3	4																								
1	97.8	97.5	97.5	98.1																								
2	97.9	97.3	97.2	98.4																								
3	98.0	96.9	97.8	99.0																								

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice				Debe decir			Justificación*
Análisis de varianza de un factor							
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F	
Entre grupos	3.213333333	3	1.071111111	6.72949389	0.01403013	4.06618055	
Dentro de los grupos	1.273333333	8	0.159166667				
Total	4.486666667	11					
Media	97.9						
sr	0.40						
spi	0.51						
% DER _r	0.41						
% DER _{pi}	0.52						
10.3 ANEXO C. Enfoque de Ciclo de Vida de los Procesos Analíticos							
El ciclo de vida es un concepto coherente con el enfoque de Calidad por Diseño (CpD), que ha sido descrito en guías internacionales como ICH, y es necesario establecer las conexiones entre cada una de las etapas, mediante la integración de actividades para la Gestión de Riesgos de Calidad y un soporte científicamente sólido en los laboratorios farmacéuticos durante su ciclo de vida para llevar a cabo actividades del desarrollo, control, establecimiento y uso del método analítico.							
Los elementos del ciclo de vida de un método analítico (véase Figura 4) integra la definición del Perfil Analítico Objetivo (PAO) vinculado al Perfil de Calidad del Producto (seguridad, eficacia, potencia, calidad, identidad, mutagenicidad, etc.), y tres etapas del proceso analítico: Etapa 1 (diseño), Etapa 2 (calificación del desempeño) y Etapa 3 (Verificación continua), conectadas por la Gestión de Riesgos de Calidad y Gestión del Conocimiento a través de la mejora continua.							

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
 <p>Figura 4. Elementos del Ciclo de Vida del Método Analítico.</p>		
<p>El enfoque del ciclo de vida debe aplicarse a todos los tipos de métodos analíticos, ya sean farmacopeicos o no farmacopeicos y el alcance del esfuerzo debe ser consistente con la complejidad, objetivo y categoría del método de análisis en cuestión y su relación con la criticidad del atributo de calidad a medir.</p>		
<p>Etapa 1: Diseño</p> <p>La etapa de Diseño del proceso analítico puede ser ejecutada tanto para el desarrollo de un método nuevo, como para la implementación por primera vez de un método compendial (farmacopeico) en las instalaciones del laboratorio. En esta etapa se pretende evaluar el impacto de aquellos factores o fuentes de variabilidad de los componentes del método analítico, a través de un proceso sistemático para recopilar conocimiento, ejecutar experimentos asociados a la valoración de riesgos y establecer una estrategia de control analítica inicial.</p>		

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
Los entregables esperados (no limitativos) son los siguientes:		
1. Las condiciones del procedimiento que minimizan los errores (sesgo) al ser utilizado, donde se incluye una precisión adecuada que sustente el cumplimiento con los criterios del Perfil Analítico Objetivo (PAO).		
2. La comprensión del efecto de los parámetros del procedimiento a través de estudios de robustez (p. ej., temperatura, longitud de onda, tiempo de agitación, etc.) en el desempeño del método analítico.		
3. Reporte de optimización de aquellas características de desempeño del método analítico tales como exactitud, precisión, la adecuada selección del modelo de calibración, selectividad y sensibilidad; además de incluir una estrategia de réplicas preliminar para muestras y estándares.		
4. Definición de la estrategia de control analítica inicial donde se reflejen aquellos controles necesarios para garantizar el desempeño adecuado del procedimiento.		
5. Criterio para banda de seguridad (reglas de decisión).		
Estudios de Robustez		
La robustez es una medida de la capacidad de un proceso analítico para no verse afectado por variaciones pequeñas pero deliberadas en los parámetros y para mantener el desempeño durante el uso de rutina. En algunos casos, es útil demostrar la robustez del proceso analítico mediante el desarrollo de modelos que describan el efecto de los parámetros de operación de los componentes del método, ya sea mediante la evaluación del valor reportable u otros criterios sustitutos. Este conocimiento también permite la determinación de regiones de operación robustas para los parámetros del proceso analítico y, si se desea, una región de diseño operable del método (RDOM).		
El RDOM es el espacio multivariante de parámetros de proceso analítico que aseguran que se cumpla el PAO y, por lo tanto, proporcionan garantía de la calidad del valor reportable. La región de diseño operable del método idealmente debe obtenerse a través de experimentos bien diseñados que consideren interacciones multivariadas de los componentes del proceso analítico con la finalidad de minimizar el sesgo o la variabilidad (precisión) en el desempeño final del valor reportable.		
Los resultados de los métodos analíticos pueden ser afectados por una serie de factores relacionados con las condiciones instrumentales o inherentes a éste, (por ejemplo: temperatura de la columna, presión en la columna, velocidad de flujo, pH de fases, volúmenes de		

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
disolventes orgánicos para una extracción, etc.), los cuales se presentan normalmente durante una corrida analítica.		
A continuación, se muestran algunos modelos (sin ser limitativo) con sus respectivos ejemplos para identificar factores con efectos significativos en estudios de robustez:		
Modelo de robustez para investigación de tres factores como máximo.		
<ul style="list-style-type: none"> Establecer un nivel inferior (Y_i) y uno superior (Y_s) con respecto del nivel normal (Y_n) de operación, por ejemplo, si el pH de la fase móvil de la condición normal es 5, el nivel superior puede ser 5.2 y el inferior 4.8. 		
<ul style="list-style-type: none"> Evaluar por triplicado una misma muestra a cada nivel, incluyendo el nivel normal. Esto debe ser realizado para cada uno de los factores a investigar. 		
<ul style="list-style-type: none"> Calcular la media aritmética de los tres niveles (inferior, normal y superior) y la diferencia absoluta porcentual de la media aritmética de los niveles superior e inferior, comparada con el nivel normal; estos valores no deben exceder el criterio establecido, de acuerdo con las siguientes ecuaciones: 		
$ d_s = \frac{\bar{Y}_s - \bar{Y}_n}{\bar{Y}_n} * 100$		
$ d_i = \frac{\bar{Y}_i - \bar{Y}_n}{\bar{Y}_n} * 100$		
Investigación de cuatro a siete factores (Diseño Placket Burman, véase anexo A)		
<ul style="list-style-type: none"> Seleccionar entre 4 y 7 factores a estudiar. 		
<ul style="list-style-type: none"> Codificar con letras mayúsculas cada uno de los factores seleccionados. 		
<ul style="list-style-type: none"> Fijar los niveles de cada factor, en la cual para cada factor se consideren tres columnas denominadas nivel bajo, nivel normal y nivel alto. El nivel normal es el valor del factor reportado y ejecutado en el método analítico, lo que se conoce como condiciones normales de operación. La selección de los niveles bajo (-) y alto (+) deben ser fijados bajo el concepto de “cambios pequeños y deliberados”. 		

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice		Debe decir							Justificación*
Determinar las corridas analíticas utilizando la siguiente tabla de matriz de tratamientos:									
Corrida analítica	Nivel de factor								
	A	B	C	D	E	F	G		
1	+	-	-	+	-	+	+		
2	+	+	-	-	+	-	+		
3	+	+	+	-	-	+	-		
4	-	+	+	+	-	-	+		
5	+	-	+	+	+	-	-		
6	-	+	-	+	+	+	-		
7	-	-	+	-	+	+	+		
8	-	-	-	-	-	-	-		
<ul style="list-style-type: none"> Ejecutar las 8 corridas por un mismo analista y con la misma muestra homogénea bajo un orden previamente establecido, siendo esencial que las corridas sean independientes. Las condiciones establecidas en el método (materiales, equipos, reactivos, soluciones, etc.) se mantienen constantes. 									
<ul style="list-style-type: none"> Reportar los resultados utilizando el formato siguiente, donde es el resultado del contenido, valoración o potencia del analito en la muestra según el método analítico: 									

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice		Debe decir							Justificación*
Corrida analítica	Nivel de factor							Resultado	
	A	B	C	D	E	F	G		
1	+	-	-	+	-	+	+	y ₁	
2	+	+	-	-	+	-	+	y ₂	
3	+	+	+	-	-	+	-	y ₃	
4	-	+	+	+	-	-	+	y ₄	
5	+	-	+	+	+	-	-	y ₅	
6	-	+	-	+	+	+	-	y ₆	
7	-	-	+	-	+	+	+	y ₇	
8	-	-	-	-	-	-	-	y ₈	
<ul style="list-style-type: none"> Calcular los contrastes de cada factor y de los factores falsos como sigue: 									
$C_A = (y_1 + y_2 + y_3 + y_5) - (y_4 + y_6 + y_7 + y_8)$									
$C_B = (y_2 + y_3 + y_4 + y_6) - (y_1 + y_5 + y_7 + y_8)$									
$C_C = (y_3 + y_4 + y_5 + y_7) - (y_1 + y_2 + y_6 + y_8)$									
$C_D = (y_1 + y_4 + y_5 + y_6) - (y_2 + y_3 + y_7 + y_8)$									
$C_E = (y_2 + y_5 + y_6 + y_7) - (y_1 + y_3 + y_4 + y_8)$									
$C_F = (y_1 + y_3 + y_6 + y_7) - (y_2 + y_4 + y_5 + y_8)$									
$C_G = (y_1 + y_2 + y_4 + y_7) - (y_3 + y_5 + y_6 + y_8)$									
<ul style="list-style-type: none"> Calcular la suma de cuadrados de cada factor conforme a la siguiente ecuación: 									
$SC_{ci} = \frac{c_i^2}{8}$									
Donde: Ci= Cada uno de los factores									
<ul style="list-style-type: none"> Calcular la suma de cuadrados del error al sumar la suma de cuadrados de todos los factores falsos: 									

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
$SC_e = \frac{C_B^2}{8} + \frac{C_E^2}{8}$		
<ul style="list-style-type: none"> Calcular la media de cuadrados del error: 		
$MC_e = \frac{SC_e}{2}$		
<ul style="list-style-type: none"> Calcular la F para cada factor: 		
$F_{calc} = \frac{SC_{ci}}{MC_e}$		
<ul style="list-style-type: none"> Tomar la decisión respecto al efecto de cada factor con base en la siguiente regla: 		
a) Si $F_{calc} \geq F_1$, g_{le} , se presenta efecto del factor		
b) Si $F_{calc} < F_1$, g_{le} , no se presenta efecto del factor		
Considerando el análisis de los resultados, el método se considera robusto con respecto al factor investigado, si la toma de decisión indica que éste no presenta efecto; por lo que el método proporcionará resultados estadísticamente equivalentes, dentro de los niveles investigados del factor. Por lo tanto, es importante informar el intervalo de operación o ejecución del factor, donde se obtendrán resultados similares al aplicar el método analítico. Si se presenta efecto del factor, el método analítico no es robusto a dicho factor y, por lo tanto, es importante informar que el nivel normal de operación o ejecución para este factor no puede ser modificado, ya que el método proporcionará resultados incorrectos.		
Etapla 2: Calificación del desempeño		
Una vez que la etapa 1 del diseño del proceso analítico ha concluido, y se cuenta con una estrategia de control analítica inicial completa, se puede establecer que el método analítico está listo para someterse a la calificación de desempeño. El objetivo de la etapa 2 del ciclo de vida es evaluar que dicho proceso analítico es capaz de generar consistentemente un valor reportable que cumpla con el PAO que ha sido definido y es adecuado para su propósito previsto en el laboratorio.		
Las actividades que deben ser ejecutadas en esta etapa son 2 principalmente, la primera es la emisión de un protocolo donde se establece el diseño del estudio y la segunda es el informe/reporte de la calificación y su respectiva documentación.		
1. El diseño del estudio bajo el cual se debe estructurar el protocolo depende de diversos factores, incluyendo el tipo de tecnología y el uso intencionado que tendrá el procedimiento y el grado de pruebas o		

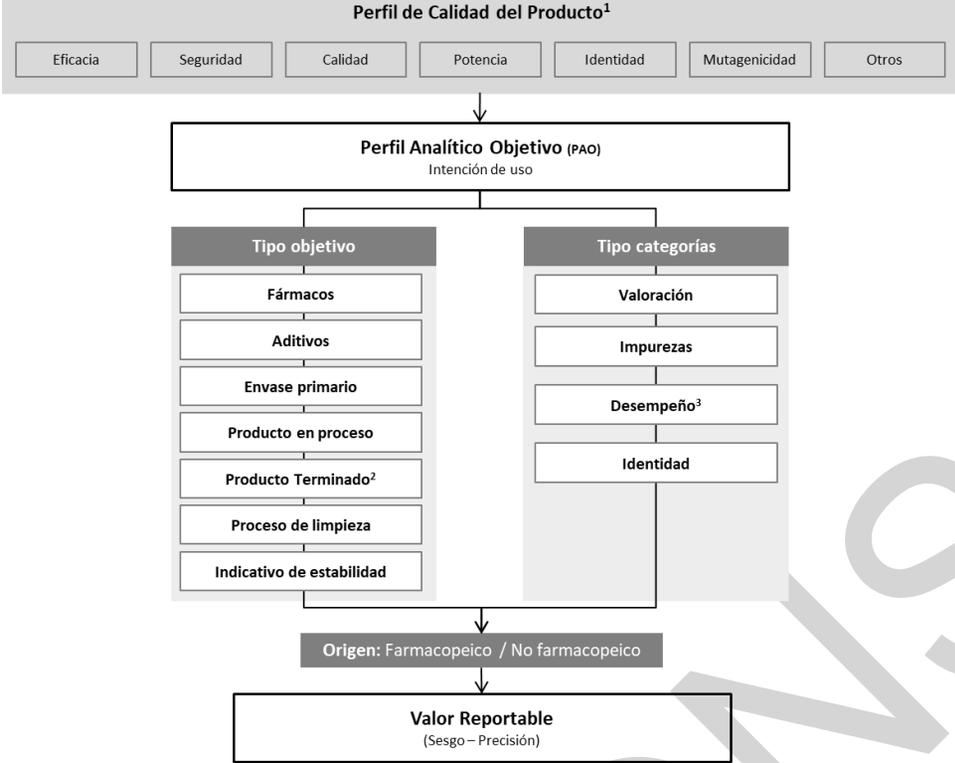
“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
características de desempeño a ser realizadas, debe ser justificado bajo los principios de gestión de riesgos de calidad y el nivel de conocimiento que se tenga sobre los componentes del método analítico: preparación de muestra, análisis / medición y su transformación en el Valor Reportable.		
Por su parte el protocolo para la calificación generalmente debe incluir (sin ser limitativo):		
a. La descripción del objetivo de su medición a través de la definición del PAO.		
b. Criterios necesarios para el cumplimiento del objetivo del procedimiento (PAO) como son el sesgo y precisión, así como el procedimiento para la evaluación de cada una de las características de desempeño a evaluar (especificidad, linealidad, etc.).		
Dependiendo de la información y conocimiento obtenido de la etapa 1, puede ser incluida la referencia de estos estudios, en lugar de repetir los experimentos.		
c. Una descripción del método analítico, donde se indique claramente la estrategia de control analítica incluyendo las características para los requerimientos de aptitud del sistema.		
d. Una descripción de los experimentos de calificación que serán realizados y el enfoque estadístico para la evaluación de los resultados.		
Puede ser adecuado un diseño experimental que incluya la variación de factores críticos en el desempeño del procedimiento, en orden de demostrar el desempeño adecuado bajo los análisis de rutina.		
e. Referencia a métodos analíticos generales para una gama de productos o presentaciones que permitan la reducción de experimentos basados en la gestión del conocimiento de calificaciones de desempeño previos.		
Etapa 3: Verificación continua		
El objetivo de la etapa es asegurar continuamente que el método analítico permanezca bajo su estado de control (mantenimiento del estado validado) durante el uso de rutina y, por lo tanto, continúe cumpliendo con los criterios definidos en el Perfil Objetivo Analítico (PAO).		
Esta etapa incluye tanto el concepto de monitoreo de rutina de atributos de control analítico ligados al desempeño del método analítico, como la revisión periódica del desempeño para evaluar el estado de control (evaluación de métricos de calidad o prueba de adecuabilidad aptitud y desempeño) y para determinar si los cambios		

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
(cuando aplique) tienen impacto o constatar que el método analítico mantiene su propósito de uso.		
Dado que se puede realizar una gran cantidad de análisis a lo largo del tiempo durante la aplicación del método analítico, el monitoreo (por ejemplo, de gráficos de control) brinda una excelente oportunidad para obtener datos de desempeño confiables durante su aplicación de rutina. Esto, a su vez, brinda la oportunidad de identificar comportamientos inusuales o fallas del desempeño inesperadas y con esto poder gestionar la mejora continua.		
Perfil Analítico Objetivo (PAO)		
Un componente fundamental del enfoque del ciclo de vida es tener un objetivo predefinido, que estipule los requisitos deseados para el desempeño del método analítico vinculado a la medición y expresión del Valor Reportable del atributo de calidad evaluado (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.)		
Por lo que el Perfil Analítico Objetivo (PAO) se puede definir como la descripción de calidad requerida del Valor Reportable obtenido a partir del uso del método analítico, y éste proporcionará la base para la toma de decisiones que están relacionadas con el cumplimiento de un insumo contra los límites regulatorios, compendiales (farmacopeicos) o especificaciones de liberación en los procesos de manufactura.		
Los aspectos que deben considerarse para realizar la definición del Perfil Analítico Objetivo (PAO) acorde con su intención de uso, su objetivo y su categoría:		
<ul style="list-style-type: none"> Objetivo: Tipo de muestra a ser evaluada, Matriz en la cual el analito está presente y su intervalo de concentración en el insumo. 		
<ul style="list-style-type: none"> Categorías: Error permisible para la medición del Valor Reportable (sesgo y precisión), riesgo permisible de que no se cumplan los criterios (proporción de resultados que se espera que estén dentro de los criterios de aceptación) y Confianza en que se cumplen los criterios de riesgo e incertidumbre de la medición. 		

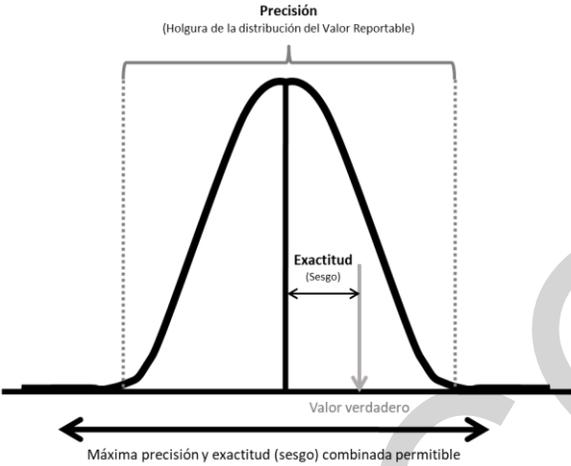
“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
 <p>¹ Perfil de Calidad del Producto, concepto QTTP (Quality Target Product Profile) indicado en guías ICHQ8</p> <p>² Producto terminado, concepto referido a preparados farmacéuticos, gases medicinales, dispositivos médicos que son indicados en FEUM</p> <p>³ Cualquier determinación que exprese una condición para evaluar el desempeño de un producto o proceso, como por ejemplo, Disolución, Uniformidad de Contenido, etc.</p> <p>Figura 5. Esquema para obtener el Perfil Analítico Objetivo</p>		
<p>La definición apropiada del Perfil Analítico Objetivo (PAO), debe ser mediante la implementación de un proceso con el enfoque de precisión y exactitud (sesgo) combinadas para las mediciones del Valor Reportable; guías internacionales establecen varias prácticas o modelos para su obtención, ya sea de manera empírica o de manera racional, ya sea basado en la información (data) del estudio de validación del método analítico o el uso de estadística. Para ejemplificar la definición del Perfil Analítico Objetivo (POA), a</p>		

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>continuación, se establecen 2 estructuras conforme con el modelo empírico, es decir bajo el enfoque del conocimiento previo y las expectativas del desempeño del procedimiento en su validación.</p>		
<p>Nota: Estos dos ejemplos no son definitivos y se pueden utilizar otros enfoques para definir un POA.</p>		
<p>Estructura 1 (criterio de sesgo y precisión independientes)</p>		
<p>El método analítico debe ser capaz de cuantificar exactamente (“analito”) en un intervalo de (unidades a unidades) en el (“insumo”) en presencia de (“matriz x, y, z”) con una exactitud = 100 % (D %) y una precisión $\leq [E \%$] del (“valor reportable”).</p>		
<p><i>Ejemplo 1, POA para la determinación de valoración: El método analítico de valoración debe ser capaz de cuantificar exactamente (Analito sódico) en un límite de (90 -110 %) en el (preparado farmacéutico) en presencia de (aditivos A, B, C) con una exactitud = 100 % \pm (2 %) y una precisión $\leq [2.00 \%$] del (Valor Reportable 40.0 mg Analito sódico / tableta).</i></p>		
<p>Estructura 2 (criterio de sesgo y precisión combinada, Incertidumbre objetivo de la medición)</p>		
<p>El método analítico debe ser capaz de cuantificar (“analito”) en un intervalo de (unidades a unidades) en (descripción del “insumo”) en presencia de (“matriz x, y, z”) y la distribución del error total analítico del Valor Reportable se encuentre dentro del intervalo del error analítico permisible de \pm (C %).</p>		
<p><i>Ejemplo 2, POA para la determinación de valoración: El método analítico de valoración debe ser capaz de cuantificar (Analito sódico) en un intervalo de (90 - 110 %) en el (producto terminado) en presencia de (aditivos A, B, C) y la distribución del error total analítico del Valor Reportable se encuentre dentro del intervalo del error analítico permisible de \pm (2 %).</i></p>		
<p>Valor Reportable (Sesgo y precisión)</p>		
<p>Como se indicó en la sección anterior, el Perfil Analítico Objetivo (PAO) debe estar sustentado en su intención de uso y bajo el enfoque racional, el POA de procedimientos cuantitativos o semicuantitativos considera un nivel aceptable de riesgo al utilizar dicho procedimiento, además de incorporar conceptos de incertidumbre de la medición “precisión”, el cual representa los errores aleatorios y por otro lado, el sesgo “exactitud”, este último utilizado tradicionalmente para representar errores sistemáticos de la medición.</p>		

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>En ambos casos, ya sea procedimientos cuantitativos o semicuantitativos, se deberá incluir límites apropiados al definir el Perfil Analítico Objetivo (PAO) sobre el Valor Reportable, basados en algunos factores como son los siguientes:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> • La criticidad del atributo de calidad a ser medido. 		
<ul style="list-style-type: none"> • El riesgo de cometer un error inaceptable (reglas de decisión). 		
<ul style="list-style-type: none"> • La amplitud del intervalo de aceptación en la especificación para la calidad del atributo medido por el procedimiento. 		
<ul style="list-style-type: none"> • El impacto potencial de seguridad clínica o eficacia (si se conoce) que puede tener un error analítico. 		
<p>Después de considerar estos factores, se puede determinar un sesgo y precisión combinados máximos permitidos que proporcionen un desempeño adecuado del procedimiento. Una vez que esto se ha determinado, la distribución del valor reportable debe estar dentro del intervalo combinado. Con este enfoque, el sesgo y la precisión estarán dentro de una especificación combinada para los valores probables de la medición (Figura 6).</p>		
		
<p>Figura 6: Relación de la máxima precisión y exactitud combinada permitida</p>		
<p>Los términos de precisión y el sesgo (exactitud) al ser integrados en el PAO de manera integral representan la incertidumbre máxima</p>		

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

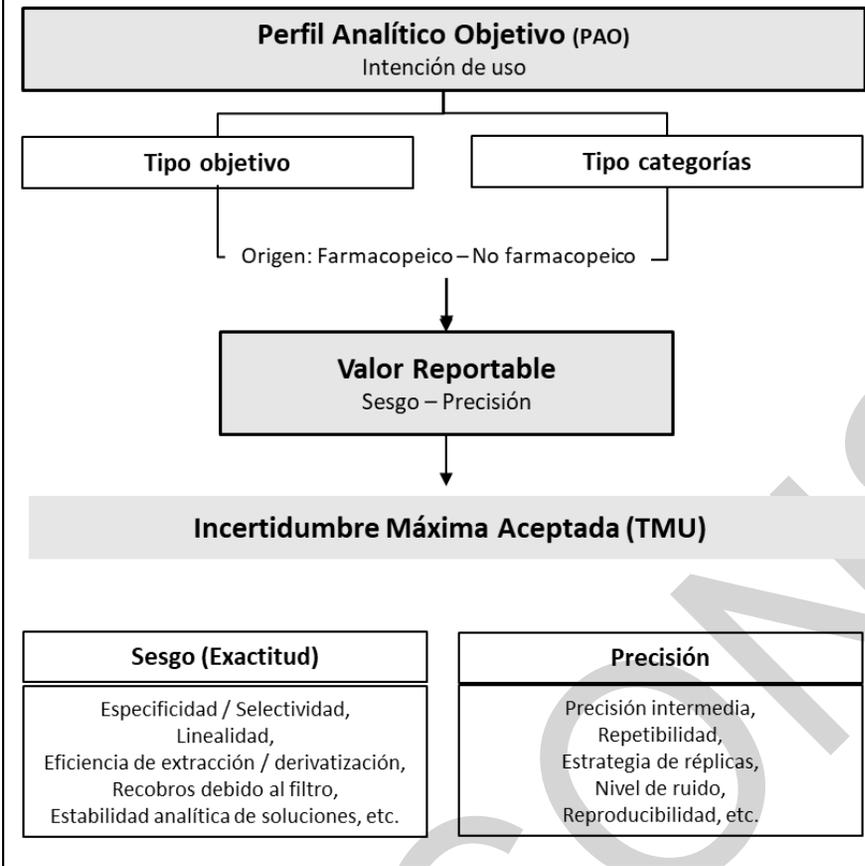
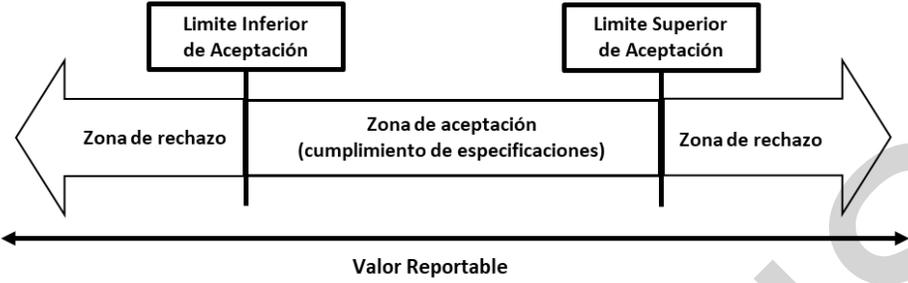
Dice	Debe decir	Justificación*
<p>aceptada (TMU), y ayuda a definir la calidad requerida del valor reportable con el método analítico y cumplir con su propósito de uso, tal como se muestra en la <i>Figura 7</i>.</p>	<div data-bbox="147 418 1012 1284" data-label="Diagram">  <pre> graph TD PAO[Perfil Analítico Objetivo (PAO) Intención de uso] --> TO[Tipo objetivo] PAO --> TC[Tipo categorías] TO --> OR[Origen: Farmacopeico - No farmacopeico] TC --> OR OR --> VR[Valor Reportable Sesgo - Precisión] VR --> TMU[Incertidumbre Máxima Aceptada (TMU)] </pre> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div data-bbox="170 1049 573 1255" data-label="Text"> <p>Sesgo (Exactitud)</p> <p>Especificidad / Selectividad, Linealidad, Eficiencia de extracción / derivatización, Recobros debido al filtro, Estabilidad analítica de soluciones, etc.</p> </div> <div data-bbox="604 1049 1008 1255" data-label="Text"> <p>Precisión</p> <p>Precisión intermedia, Repetibilidad, Estrategia de réplicas, Nivel de ruido, Reproducibilidad, etc.</p> </div> </div> </div>	
<p>Reglas de decisión – Especificaciones</p>		
<p>Un impulsor importante para adoptar el enfoque de ciclo de vida de un método analítico es garantizar que el Valor Reportable sea apto</p>		

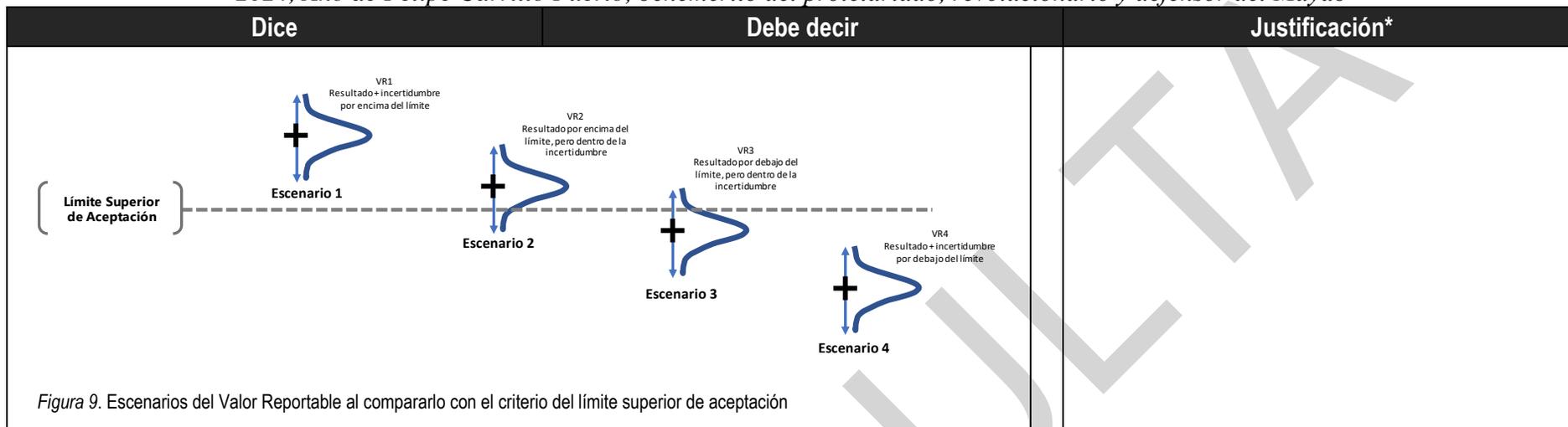
Figura 7. Relación entre Valor Reportable y la incertidumbre objetivo de la medición



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

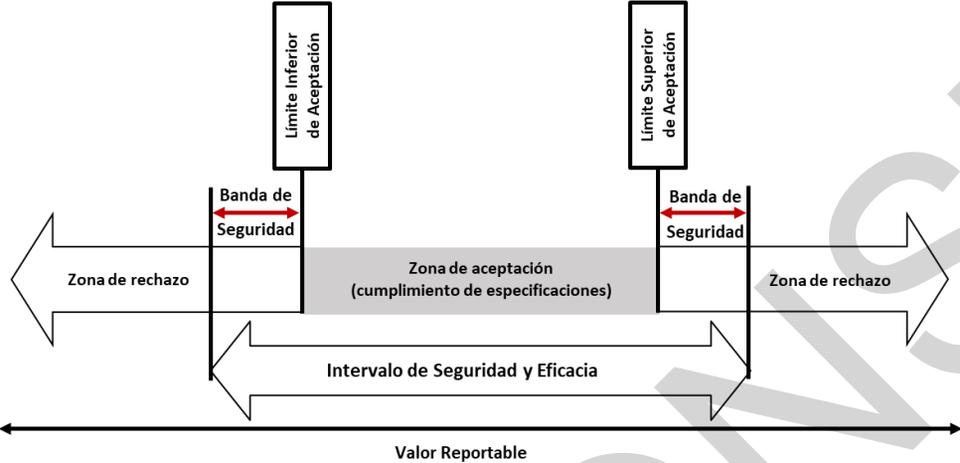
Dice	Debe decir	Justificación*
<p>para su uso. Por lo tanto, es importante comprender para qué se usará el resultado y tener una forma de definir los criterios para evaluar el grado con que se cumple su propósito de uso, es decir, el desafío es establecer cómo un insumo se ajusta a la especificación, en función del uso de estrategias o reglas de decisión.</p>		
<p>Hay varios tipos de reglas de decisión, siendo la más común la conocida como “regla de decisión simple”, donde el insumo cumple con la especificación, si el Valor Reportable está dentro de un intervalo de aceptación, y de lo contrario al estar fuera del intervalo de aceptación, no se cumple con la especificación (<i>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</i>).</p>		
 <p style="text-align: center;">Figura 8. Uso de regla de decisión simple.</p>		
<p>Una consideración para determinar los criterios del Perfil Analítico Objetivo (POA) es comprender el impacto que la variabilidad de la medición tiene en el riesgo asociado con la decisión de que un insumo se ajuste a la especificación. El principal riesgo es que, al emplear la regla de decisión, se obtenga una decisión equivocada; es decir, que se determine que el insumo evaluado sea conforme (o no conforme) a los límites de especificación cuando en realidad ocurre lo contrario. Este riesgo puede verse fuertemente afectado por la variabilidad del método de análisis.</p>		

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

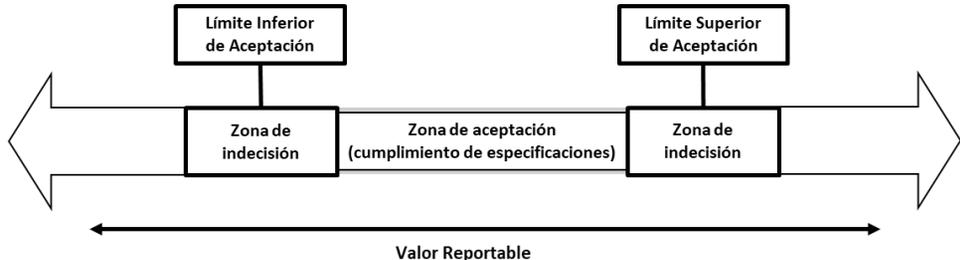


<p>En la figura 9; Error! No se encuentra el origen de la referencia. se describen los riesgos asociados con una especificación que tiene un límite superior de aceptación (LS) en cuatro posibles escenarios.</p>		
<p>Escenarios 1 y 4: En estos escenarios, la decisión es clara, el Valor Reportable (VR1 and VR4) está muy por encima o por debajo del límite superior de aceptación en relación con la distribución del error analítico total.</p>		
<p>Escenarios 2 y 3: En estos escenarios, es menos claro establecer si el Valor Reportable está realmente por encima o por debajo del criterio del límite superior de aceptación y existe una probabilidad significativa que el valor real de la característica de calidad esté realmente dentro (Escenario 2) o fuera (Escenario 3) del intervalo de aceptación de la especificación.</p>		
<p>Para el escenario 1 y el escenario 4, la “regla de decisión simple” establece un resultado con riesgo muy bajo de tomar la decisión equivocada; sin embargo, para el escenario 2 y el escenario 3, el Valor Reportable está lo suficientemente cerca del criterio de aceptación como para crear cierto riesgo de que se pueda tomar una decisión incorrecta.</p>		
<p>En los cuatro escenarios, lo que finalmente debe considerarse es el uso del insumo que está siendo evaluado y cómo sus especificaciones han sido establecidas. Si los criterios de aceptación de la especificación están dentro de un intervalo seguro y eficaz, utilizando la regla de decisión simple de que el Valor Reportable debe estar dentro del intervalo de aceptación de la especificación</p>		

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>proporciona una protección adecuada. Sin embargo, cuanto más cerca esté el límite de aceptación del intervalo de seguridad y eficacia, mayor será el impacto que la distribución del error analítico total puede tener en los riesgos de las reglas de decisión. La gestión de estos riesgos puede lograrse modificando el tipo de regla de decisión que se utiliza. En la situación en que se conoce con precisión el intervalo de seguridad y eficacia, se pueden aplicar bandas de protección a ese intervalo, en función de la distribución del error analítico total, para determinar el intervalo de aceptación (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.10).</p>		
 <p>Figura 10. Reglas de decisión usando bandas de seguridad acorde con el error analítico total</p>		
<p>En situaciones en las que se desea una reducción adicional del riesgo, se podría utilizar un enfoque de prueba de varias etapas con una zona de indecisión (Figura 11) para la etapa inicial de la prueba. Cuando el Valor Reportable se encuentra dentro de la zona de indecisión, se utiliza un plan de muestreo y valoración suplementario predeterminado y una regla de decisión para determinar la conformidad.</p>		

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
 <p>Figura 21. Reglas de decisión usando zonas de indecisión acorde con el error analítico total.</p>		
11. GLOSARIO DE TÉRMINOS		
<p>Aditivo. A toda sustancia que se incluya en la formulación de los medicamentos y que actúe como vehículo, conservador o modificador de algunas de sus características para favorecer su eficacia, seguridad, estabilidad, apariencia o aceptabilidad. NORMA Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2020, Que instituye la estructura de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos y el procedimiento para su revisión, actualización, edición y difusión.</p>		
<p>Dispositivo Médico. A todo instrumento, aparato, utensilio, máquina, incluido el software para su funcionamiento, producto o material implantable, agente de diagnóstico, material, sustancia o producto similar, para ser empleado, sólo o en combinación, directa o indirectamente en seres humanos; con alguna(s) de las siguientes finalidades de uso NORMA Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2020, Que instituye la estructura de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos y el procedimiento para su revisión, actualización, edición y difusión.</p>		
<p>Envase primario. A los elementos del sistema contenedor-cierre que están en contacto directo con el medicamento o remedio herbolario. NORMA Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios.</p>		
<p>Fármaco. A toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento. NORMA Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2020, Que instituye la estructura de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y</p>		

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
<i>sus suplementos y el procedimiento para su revisión, actualización, edición y difusión.</i>		
Gas medicinal. Gas o mezcla de gases destinados a entrar en contacto directo con el organismo humano. De concentración conocida y que cumple con especificaciones farmacopeicas. Los gases medicinales pueden ser utilizados de forma profiláctica, terapéutica o quirúrgica, y administrados para el diagnóstico, alivio o curación de enfermedades o sus síntomas. También en la conservación y transporte de órganos, tejidos y células de origen humano o animal destinados a la práctica médica, así como aquellos que se utilizan en la fabricación de medicamentos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos		
Insumos para la salud. A los medicamentos, sustancias psicotrópicas, estupefacientes y las materias primas y aditivos que intervengan para su elaboración; así como los equipos médicos, prótesis, órtesis, ayudas funcionales, agentes de diagnóstico, insumos de uso odontológico, material quirúrgico, de curación y productos higiénicos, estos últimos en los términos de la fracción VI del artículo 262 de la Ley General de Salud. NORMA Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2020, Que instituye la estructura de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos y el procedimiento para su revisión, actualización, edición y difusión.		
Insumos. A todas aquellas materias primas, material de envase primario, material de acondicionamiento y productos que se reciben en una planta. NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.		
Producto terminado. Al medicamento en su presentación final. . NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.		
12. LISTA DE ACRÓNIMOS		
AOAC – Asociación Oficial de Químicos Agrícolas (Association of Official Agricultural Chemists)		
CpD - Calidad por Diseño (Quality by Desing - QbD)		
LC – Límite de cuantificación.		
PAO - Perfil Analítico Objetivo (Analytical Target Profile - ATP)		
TUM – Incertidumbre maxim acephala (Target Measurement Uncertainty)		
ICH - Consejo Internacional de Armonización (International Council on Harmonisation)		

*Para una mejor comprensión de su solicitud adjunte bibliografía u otros documentos que sustenten sus comentarios.