

## **VALIDACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS EMPLEADOS EN EL EXAMEN DE LOS MATERIALES FARMACÉUTICOS**

### **1. ¿En qué consiste la validación analítica?**

El control analítico de un producto farmacéutico, o de los ingredientes específicos del producto, es necesario para asegurar la inocuidad y eficacia del producto durante todas las fases de su período de actividad, incluyendo el almacenamiento, la distribución y el uso. Idealmente, dicha vigilancia debe efectuarse de conformidad con especificaciones establecidas y comprobadas durante la elaboración del producto. Con esto se asegura que las especificaciones de calidad sean aplicables al material farmacéutico usado para establecer las características biológicas de las sustancias activas, como también a las formas farmacéuticas comercializadas. Cuando se completa la evaluación biomédica del producto, la aceptabilidad de todos los lotes subsiguientes será juzgada exclusivamente sobre la base de esas especificaciones.

El objetivo principal de la validación analítica es el de asegurar que un procedimiento analítico seleccionado dará resultados reproducibles y confiables que sean adecuados para el propósito previsto. De ahí que sea necesario definir debidamente tanto las condiciones en que el procedimiento ha de emplearse como el objetivo previsto para el mismo. Estos principios se aplican a todos los procedimientos descritos en la farmacopea y también a los procedimientos no incluidos en la farmacopea pero que se utilizan en una fábrica.

Si bien estas pautas son aplicables a los procedimientos usados para examinar atributos químicos y físico-químicos, muchas de ellas son igualmente aplicables a los procedimientos microbiológicos y biológicos.

### **2. Presentación de datos sobre procedimientos analíticos para el registro de productos o para monografías de la farmacopea**

Todos los datos referentes a los procedimientos analíticos presentados en apoyo de una especificación propuesta para un ingrediente determinado (sustancia farmacéutica o excipiente) o formas farmacéuticas deben ser suministrados bajo tres titulares principales, a saber:

*1. Justificación del procedimiento de análisis propuesto. En comparación con otros procedimientos posibles.* Cuando se propone un procedimiento inusual, debe

describirse su base científica. Cuando se propone un procedimiento en reemplazo de uno existente, deben suministrarse datos comparativos.

*2. Descripción del procedimiento.* Suministrando tantos detalles como se crea necesario para que trabajadores capacitados puedan ponerlo en práctica en forma con fiable. Deben definirse los reactivos requeridos (ya sea detalladamente o haciendo referencia a textos publicados a los que se tenga fácil acceso) y proveerse los detalles concernientes a la disponibilidad de las sustancias de referencia requeridas. Si el procedimiento se basa en la aplicación de principios bien establecidos de química analítica, no será necesario suministrar fórmulas para el cálculo de los resultados. Sin embargo, si el método es complejo debe incluirse una fórmula completa para el cálculo de los resultados, definiendo todos los términos.

*3. Datos de la comprobación.* Cada característica de un procedimiento analítico aplicable al procedimiento que se haya definido (véase la sección 4) debe ser descrita y deben presentarse datos experimentales que la apoyen. Cuando los datos presentados con fines de registro se basan en métodos bien establecidos de la farmacopea, entonces puede reducirse considerablemente la necesidad de contar con datos de apoyo para la comprobación, pues se presume que los procedimientos de la farmacopea ya han sido debidamente comprobados. No obstante, podría muy bien ser necesario presentar pruebas de que los procedimientos de la farmacopea son aplicables al material sometido a análisis, especialmente cuando se trate de formas farmacéuticas.

### **3. Características de los procedimientos analíticos**

A continuación se definen (para los fines de este anexo) las características que tal vez sea preciso especificar con respecto a los procedimientos analíticos, con indicación de cómo pueden ser determinadas.

No todas las características son aplicables a cada procedimiento analítico o a cada material. Ello depende en gran medida del propósito al cual se desea aplicar el procedimiento. La sección 4 se refiere a la comprobación.

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

*Precisión.* La precisión del procedimiento es el grado de concordancia entre los resultados de los análisis individuales. Se mide por la dispersión de los resultados individuales de la media, y usualmente se expresa como una desviación patrón o como el coeficiente de variación (desviación patrón relativa) cuando el procedimiento completo se aplica repetidas veces a muestras separadas e idénticas, obtenidas del mismo lote de material homogéneo.

*Repetibilidad* (variación dentro del laboratorio). Es la precisión del procedimiento cuando es repetido por el mismo analista bajo el mismo conjunto de condiciones (los mismos reactivos, equipos, graduaciones, y laboratorio) y dentro de un lapso breve. La repetibilidad de un procedimiento se evalúa efectuando determinaciones completas y separadas, con muestras separadas e idénticas del mismo lote de material homogéneo, y por lo tanto proporciona una medida de la precisión del procedimiento bajo condiciones normales de operación.

*Reproducibilidad.* Es la precisión del procedimiento cuando se efectúa bajo condiciones diferentes, usualmente en diferentes laboratorios, con muestras supuestamente idénticas obtenidas del mismo lote de material homogéneo. También se puede obtener información valiosa efectuando comparaciones de los resultados obtenidos por distintos analistas, mediante el uso de diferentes equipos, o llevando a cabo el análisis en diferentes momentos.

*Robustez.* La robustez, o dureza, es la capacidad del procedimiento de producir resultados analíticos de exactitud y precisión aceptables bajo variadas condiciones. Constituye una medida del grado en que los resultados obtenidos de muestras separadas y supuestamente idénticas del mismo lote de material homogéneo son influenciados por los cambios en las condiciones operacionales o ambientales, pero son concordantes con las especificaciones establecidas para el procedimiento.

*Linealidad y alcance.* La linealidad de un procedimiento analítico es la posibilidad de que éste produzca resultados que sean directamente proporcionales a la concentración del analito en la muestra. El alcance del procedimiento es una expresión de los niveles más bajo y más alto de analito que, según se haya demostrado, pueden ser determinables con precisión, exactitud, y linealidad aceptables. Estas características son determinadas mediante la aplicación del procedimiento a una serie de muestras que tienen concentraciones de analito que cubren el alcance atribuido al procedimiento. Cuando la relación entre la respuesta y la concentración no es lineal, se puede lograr la normalización por medio de una curva de calibración.

*Selectividad.* La selectividad o especificidad de un procedimiento es la posibilidad de que éste mida el analito en una forma que esté libre de interferencia de parte de otros componentes de la muestra que se está examinando (por ejemplo,

impurezas provenientes de la fabricación o de la degradación, o bien ingredientes que no sean el analito, sean farmacológicamente activos o inertes). La selectividad (o la carencia de la misma) puede expresarse en relación con el sesgo de los resultados analíticos obtenidos cuando el procedimiento se aplica al analito en presencia de niveles previstos de otros componentes, comparado con los resultados obtenidos con el mismo analito sin sustancias agregadas. Cuando los demás componentes son todos conocidos y están disponibles, la selectividad puede determinarse mediante la comparación de los resultados analíticos obtenidos con el analito, con o sin la adición de los materiales que pueden interferir. Cuando dichos componentes no han sido identificados o no están disponibles, a menudo puede medirse la selectividad determinando la recuperación de una adición normal de analito puro aun material que contenga un nivel constante de los otros componentes.

*Sensibilidad.* La sensibilidad es la capacidad del procedimiento de prueba de registrar pequeñas variaciones de la concentración. Es la inclinación de la curva de calibración. Se debe evitar usar el término en forma más general, es decir, abarcando límite de detección y/o límite de cuantificación.

*Límite de detección.* El límite de detección es el nivel más bajo de analito que pueda detectarse, pero no necesariamente determinado en forma cuantitativa, empleando un método específico bajo las condiciones experimentales exigidas. Dicho límite generalmente se expresa en términos de la concentración de analito (por ejemplo, en microgramos por litro) en la muestra. Cuando la medición final se basa en la lectura de un instrumento, se deberá tener en cuenta la respuesta de fondo (la proporción entre señal y ruido).

*Límite de cuantificación.* El límite de cuantificación es la concentración más baja de analito en la muestra, que puede ser determinada con precisión y exactitud aceptables cuando se emplea el procedimiento exigido. Se mide mediante el análisis de muestras que contengan cantidades conocidas de analito en disminución, y la determinación del nivel más bajo al cual pueden alcanzarse grados aceptables de exactitud y precisión. Cuando la evaluación final se basa en la lectura instrumental, tal vez sea necesario evaluar y tener en cuenta la magnitud de la respuesta de fondo (la proporción entre Señal y ruido). En muchos casos el límite de cuantificación es aproximadamente el doble que el de detección.

#### **4. ¿Qué características analíticas son aplicables en casos particulares?**

No es necesario que en todos los casos se consideren todas las características mencionadas en la sección 3; las que son aplicables deben ser identificadas sobre la base de caso por caso. No obstante, las siguientes generalizaciones pueden servir de orientación.

En general los métodos empleados para el examen de los materiales farmacéuticos pueden ser clasificados en forma amplia de la siguiente manera:

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

En el cuadro I se presentan pautas referentes a las características que son pertinentes en cada caso. A pesar de estas generalizaciones, sin duda habrá ocasiones en las que ciertas características descritas como no necesarias si los y viceversa. Además, la finalidad con la cual se efectúa la presentación puede tener relación con la elección de las características y el grado en que se especifiquen. Por ejemplo, aunque en el Cuadro 1 se hace referencia a las clases B, C, y D como clases en las que debe considerarse la precisión, puede ser distinta la rigurosidad aplicada. Tal vez no sea necesario ser tan preciso en la estimación de una impureza como en la evaluación cuantitativa de una sustancia farmacéutica a granel. Asimismo, en la determinación de la exactitud de una prueba para determinar la uniformidad del contenido (Clase D), quizá sea aceptable un grado de sesgo que no lo sería en una evaluación cuantitativa de la concentración de un ingrediente en una forma farmacéutica acabada (Clase C). De igual manera, es probable que una prueba destinada a establecer la identidad de una entidad farmacéutica nueva, para la cual no se han establecido datos previos, tenga que ser considerablemente más exhaustiva que otras pruebas destinadas a verificar la identidad de una sustancia farmacéutica bien establecida a ser incluida en la farmacopea.

Asimismo, puede ser diferente el trato dado a una sustancia farmacéutica si se trata de su inclusión en la farmacopea o de su registro. Por ejemplo, la robustez es una característica de importancia crítica cuando se trata de la metodología de la farmacopea, pero puede ser menos importante en relación con las especificaciones para la autorización de un fabricante.

Cuadro 1

**Características que deben considerarse para los diferentes tipos de procedimiento analítico**

	CLASE A	CLASE B		CLASE C	CLASE D
		Pruebas cuantitativas	Prueba de limite		
Exactitud		X		X	X <sup>a</sup>
Precisión		X		X	X
Robustez	X	X	X	X	X
Linealidad y alcance		X		X	X
Selectividad	X	X	X	X	X
Limite de detección	X		X		
Limite de cuantificación		X			

<sup>a</sup> Puede permitirse algún grado de sesgo