	<b>PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN</b>  <b>VALIDACIÓN DE METODOS ANALÍTICOS DE PRODUCTO TERMINADO</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>PEO-AC-116-05</b>
		<b>Versión: 05</b>
		Vigencia: 14/07/2022 Vencimiento: 14/07/2024
		Página 1 de 6

## 1. PROPÓSITO

Garantizar que todos los Métodos Analíticos utilizados en el Laboratorio Físicoquímico para el análisis de producto terminado, produzcan resultados confiables y reproducibles.

## 2. ALCANCE

Métodos analíticos de producto terminado del Área de Laboratorio Físicoquímico de Aseguramiento de Calidad.

## 3. DOCUMENTOS RELACIONADOS

CÓDIGO	NOMBRE DEL DOCUMENTO
MA-AC-100	Manual Plan maestro de Calibraciones, Calificaciones y Validaciones
PEO-AC-102	Procedimiento de Metrología
PEO-AC-103	Procedimiento de Calificaciones y Recalificaciones
PEO-AC-104	Validación y Revalidación

## 4. DEFINICIONES

**Especificidad, selectividad:** Capacidad de evaluar, medir e identificar simultáneamente o separadamente, los analitos de interés de forma inequívoca sin interferencias de impurezas, excipientes u otras sustancias que puedan estar presentes en la matriz de la muestra.

**Exactitud, veracidad:** Es la proximidad entre los resultados de la prueba obtenidos mediante ese método y el valor verdadero.

**Intervalo:** Amplitud entre las concentraciones inferior y superior de analito (incluyendo estos niveles), en el cual se puede cuantificar el analito con un nivel adecuado de precisión, exactitud y linealidad utilizando el método según se describa.

**Linealidad:** 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 un intervalo dado.


**Método analítico:** Adaptación específica de una técnica analítica para un propósito de medición seleccionado, en la cual, se identifican los recursos materiales y el procedimiento.

**Precisión:** Expresa el grado de concordancia entre una serie de mediciones individuales obtenidas de múltiples muestreos de una misma muestra homogénea original o bien a partir de varias muestras obtenidas por dilución de la muestra bajo condiciones establecidas. Existen tres formas de determinación: Repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad.

**Procedimiento analítico:** Descripción detallada de los pasos necesarios para aplicar un método analítico.

**Procedimiento analítico oficial:** Descripción detallada de los pasos necesarios para aplicar un método analítico estandarizado y validado contenido en las bibliografías de referencias oficiales, según listado armonizado por los Países de la Región Centroamericana (Resolución 93-2002, COMIECO 24, Septiembre 2002).

Elaborado por: Jefe de Validaciones	Firma	Fecha: 14/07/2022
Revisado por: Asistente de Documentación	Firma	Fecha: 14/07/2022
Aprobado por: Gerente de Aseguramiento de Calidad	Firma	Fecha: 14/07/2022

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN</b>  <b>VALIDACIÓN DE METODOS ANALÍTICOS DE PRODUCTO TERMINADO</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>PEO-AC-116-05</b> <b>Versión: 05</b> Vigencia: 14/07/2022 Vencimiento: 14/07/2024 Página 2 de 6
--	--	--

**Procedimiento analítico no oficial:** Descripción detallada de los pasos necesarios para aplicar un método analítico desarrollado por el fabricante para la verificación de la calidad de su producto.

**Validación:** Establecimiento de la evidencia documental que un procedimiento analítico conducirá con un alto grado de seguridad a la obtención de resultados precisos y exactos dentro de las especificaciones y atributos de calidad previamente establecidos.

**Validación de un procedimiento analítico:** Procedimiento para establecer pruebas documentales que demuestren científicamente que un método analítico tiene las características de desempeño que son adecuadas para cumplir los requerimientos de las aplicaciones analíticas pretendidas. Implica la demostración de la determinación de las fuentes de variabilidad y del error sistemático y al azar de un procedimiento, no sólo dentro de la calibración sino en el análisis de muestras reales.

**Revalidación:** Reafirmar, corroborar o dar firmeza a lo que ya está validado con anterioridad.

## 5. RESPONSABILIDAD Y AUTORIDAD

### RESPONSABILIDAD

**Jefe de Validaciones de Métodos Analíticos:** Cumplir y velar por que se cumpla lo establecido en el procedimiento.

**Analista de Validación de Métodos Analíticos:** Cumplir con lo establecido en el procedimiento.

### AUTORIDAD

**Gerente de Aseguramiento de Calidad:** Aprobar, evaluar y dirigir el procedimiento.

## 6. CONTENIDO


### 6.1. Procedimiento de Validación de Métodos Analíticos

#### 6.1.1. Programación de las Metodologías Analíticas:

**6.1.1.1** La programación de validaciones de métodos analíticos tiene como base los cambios requeridos en la técnica analítica por mejoras, cambio de reactivos, optimización del tiempo de análisis, o requerimiento de validación de un método nuevo. También se da prioridad a los productos nuevos que se tienen planificados desarrollar, para incluirlos dentro del cronograma de validación. Si por algún motivo se necesita revalidar algún método, también se incluye en el programa de validación de métodos analíticos.

**6.1.1.2** Con base en el cronograma de validación, se realiza la solicitud de placebos a investigación y desarrollo de los productos que se validarán, anticipadamente en un lapso de dos semanas.

**6.1.2.** Las muestras para validaciones se solicitan a producción, revisando cada semana la programación de producción y según el cronograma se revisan los productos que se necesitan, tomando en cuenta que la fecha de vencimiento de los productos que se solicitan no sobrepasen la fecha estimada de la validación de la metodología analítica de los mismos.

	<b>PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN</b>  <b>VALIDACIÓN DE METODOS ANALÍTICOS DE PRODUCTO TERMINADO</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>PEO-AC-116-05</b>
		<b>Versión: 05</b>
		Vigencia: 14/07/2022 Vencimiento: 14/07/2024
		Página 3 de 6

## 6.2. Revisión bibliográfica:

- 6.2.1. Realizar una revisión bibliográfica en la farmacopea oficial para verificar si el método es farmacopéico o no, de manera que se le apliquen los parámetros de validación correspondientes.
- 6.2.2. Si es un método farmacopéico, solamente se realiza una verificación del mismo, realizando los parámetros que indica la farmacopea, los cuales incluyen precisión y linealidad.
- 6.2.3. Si es un método no farmacopéico, se valida realizando todos los parámetros que indica la farmacopea, los cuales incluyen precisión, exactitud, especificidad, límite de cuantificación, límite de detección, linealidad e intervalo.

## 6.3. Elaboración del Protocolo de Validación:

- 6.3.1. El protocolo de validación para un método analítico debe especificar el propósito y el alcance, el objetivo, la descripción de la fórmula cuali-cuantitativa de la matriz, la descripción del método analítico, el instrumental calificado a utilizar, los parámetros a validar.

## 6.4. Procedimiento de validación:


- 6.4.1. Se deberá preparar todo el equipo, cristalería, reactivos, muestras del producto a analizar y estándares con los que se realizará la validación.

**NOTA 1:** Evaluar si el equipo instrumental se encuentra disponible y en óptimas condiciones para su uso.

- 6.4.2. Si se cuenta con todo lo anterior, se procede desarrollar la validación del método.
- 6.4.3. Para todas las formas farmacéuticas la validación del método se aplicará para la valoración del/os principio/os activo/os en cuestión, pero en el caso de comprimidos y suspensiones que lo requieran, se realiza la validación tanto del método analítico para la valoración como para la disolución del/los principio/os activo/os.

### 6.4.3.1. Parámetros de validación:

- a. **Especificidad y Selectividad:** Se preparan cuatro soluciones. La primera solución será solvente utilizado para disolver el/los principios activos; si es puro, el solvente se leerá directamente, si es una mezcla de solventes, buffers, o medio de disolución (en el caso de disolución de tabletas) se preparará según el método analítico previo a su lectura. La segunda solución, se refiere a la matriz o placebo correspondiente al producto que se está analizando (Placebo solicitado previamente a Investigación y Desarrollo) La tercera es la preparación del estándar/es, a la concentración indicada en el método analítico del producto a analizar. Y la cuarta solución es la muestra del producto en análisis, preparada como se indica en el método analítico. Estas cuatro soluciones se analizan una vez como mínimo, para demostrar que la matriz o placebo no interfieren con el analito de interés.

	<b>PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN</b>  <b>VALIDACIÓN DE METODOS ANALÍTICOS DE PRODUCTO TERMINADO</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>PEO-AC-116-05</b>
		<b>Versión: 05</b>
		Vigencia: 14/07/2022 Vencimiento: 14/07/2024
		Página 4 de 6

**Criterio de aceptación:** Los excipientes de la fórmula cuali-cuantitativa del producto exhiben otra respuesta a la obtenida con la del analito de interés cuando se somete al método de cuantificación.

- b. Linealidad del Sistema:** Se determina la linealidad del sistema, preparando soluciones de estándar/es según la concentración que se trabaja en el método analítico, el cual sirve de base para indicar el nivel del 100%; de este se calculan y analizan las otras concentraciones, realizando un total de siete niveles diferentes. Las concentraciones óptimas son las siguientes: 20%, 40%, 60%, 80% 100%, 120% y 140% de la concentración del/os principio/os activo/os en el producto realizado. Cada nivel de concentración se debe leer tres veces. Se debe considerar en el caso de los niveles mínimos y máximos, que podrán variar según la especificación de valoración de cada producto, ya que si el nivel máximo fuera mayor de 140%, entonces se podrá adecuar el nivel máximo de linealidad a la concentración máxima requerida para el/los principio/os activo/os.

**Criterio de aceptación:**

Ecuación de la recta:  $Y = a x + b$

Coefficiente de determinación:  $r^2 \geq 0.980$

- c. Linealidad del Método o Exactitud:** En el caso de la linealidad del método, se utilizan los mismos datos para el análisis correspondiente a la exactitud del método. Se prepararán tres niveles diferentes de concentración, equivalentes al 80% 100% y 120%, tomando como base el 100% de la concentración del/os principio/os activo/os del producto analizado, adicionada con su matriz o placebo, y los resultados se comparan con el o los estándares para calcular los porcentajes de recuperación. Cada nivel de concentración se lee tres veces. Se debe considerar que los niveles mínimos y máximos, podrán variar según la especificación de valoración de cada producto, ya que si el nivel máximo fuera mayor de 140%, entonces se podrá adecuar el nivel máximo de linealidad a la concentración máxima requerida para el/los principio/os activo/os.

**Criterio de aceptación:**

Ecuación de la recta:  $Y = a x + b$


Coefficiente de determinación:  $r^2 \geq 0.980$

- d. Intervalo:** Se refiere a los valores inferior y máximo de la linealidad del sistema y del método.

**Criterio de aceptación:**

Según la linealidad del sistema = valor mínimo y máximo del método.

- e. Precisión:** Se preparan las muestras según se indica en el método analítico del producto en análisis siguiendo las instrucciones de preparación de la muestra que especifica el método analítico a validar. Se prepara cada muestra por duplicado.

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN</b>  <b>VALIDACIÓN DE METODOS ANALÍTICOS DE PRODUCTO TERMINADO</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>PEO-AC-116-05</b>
		<b>Versión: 05</b>
		Vigencia: 14/07/2022 Vencimiento: 14/07/2024
		Página 5 de 6

**Criterio de aceptación:**

Coeficiente de variación:  $\%CV \leq 2.0\%$ .

Coeficiente de variación:  $\%CV \leq 2.0\%$ .

## 6.5. Revalidación

6.5.1. La revalidación de los métodos se llevará a cabo en las siguientes circunstancias:

6.5.1.1. Cambios en la formulación del producto a analizar.

6.5.1.2. Cambios en el método analítico.

6.5.1.3. Si se observa que por algún error en el análisis es necesario repetir la validación.

## 7 REVISIÓN DE ESTE DOCUMENTO

El presente documento debe revisarse el 14/07/2024 o antes de su vencimiento si fuere necesario.

## 8 BIBLIOGRAFÍA

RTCA 11.03.39:06 Validación de métodos analíticos para la evaluación de la calidad de los medicamentos.

## 9 ARCHIVO


El presente documento será archivado en Gestión de Calidad bajo condiciones de seguridad adecuadas, además. se emiten 2 copias controladas para el área de Aseguramiento de Calidad, siendo los responsables Asistente de Documentación y Analista de Validación de Procesos.

## 10 ANEXOS

CODIGO	NOMBRE
No aplica	

## 11 CONTROL DE REGISTROS

CODIGO Y NOMBRE DEL REGISTRO	RESPONSABLE DE SU ARCHIVO	MODO DE INDIZACIÓN Y ARCHIVO	ACCESO AUTORIZADO	TIEMPO DE CONSERVACION
No aplica				

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN</b>  <b>VALIDACIÓN DE METODOS ANALÍTICOS DE PRODUCTO TERMINADO</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>PEO-AC-116-05</b>
		<b>Versión: 05</b>
		Vigencia: 14/07/2022 Vencimiento: 14/07/2024
		Página 6 de 6

## 12 CAMBIOS EN EL DOCUMENTO

Versión	DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO
1	<p>En ítem 5, se especifica Analista de Validación de Métodos Analíticos.</p> <p>Se agregó al propósito de este procedimiento: “Utilizados en el laboratorio fisicoquímico para el análisis de producto terminado”</p> <p>El pie de página y los ítems donde solo indicada Jefe de validaciones se cambió por Jefe de Validación de Métodos Analíticos.</p> <p>En el ítem 6.1.2 se agregó lo relacionado con programación de revalidaciones.</p> <p>En el ítem 6.3.1 se amplió la descripción del ítem.</p> <p>Ampliación de ítem 6.4.3.1 con relación a la preparación de las soluciones de trabajo para el análisis de los parámetros de validación del producto que corresponda.</p>
2	Se agregó a cada una de los parámetros de validación su criterio de aceptación correspondiente.
3	Se modificó el procedimiento plan maestro de validación a manual plan maestro de validación de validación
4	<p>Se modificó el párrafo del inciso 6.1.1 a leer:</p> <p>6.1 Procedimiento de Validación de Métodos Analíticos</p> <p>6.1.1 Programación de las Metodologías Analíticas:</p> <p>6.6.1.1 La programación de validaciones de métodos analíticos tiene como base los cambios requeridos en la técnica analítica por mejoras, cambio de reactivos, optimización del tiempo de análisis, o requerimiento de validación de un método nuevo. También se da prioridad a los productos nuevos que se tienen planificados desarrollar, para incluirlos dentro del cronograma de validación. Si por algún motivo se necesita revalidar algún método, también se incluye en el programa de validación de métodos analíticos.</p> <p>6.6.1.2 Con base en el cronograma de validación, se realiza la solicitud de placebos a investigación y desarrollo de los productos que se validarán, anticipadamente en un lapso de dos semanas.</p>