

PNO	GUÍA DE DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
<ul style="list-style-type: none"> •• Documento No.: PNO-6-1140.07 •• Versión: 01 	<ul style="list-style-type: none"> •• Elaborado por: L Rivero •• Fecha de elaboración: 24-May-23 	<ul style="list-style-type: none"> •• Sustituye a: No Aplica •• Vigente a partir de: 01-Jun-23 •• Próxima revisión: 28-May-26 	
<i>El presente documento ha sido revisado y aprobado electrónicamente. Las firmas y fechas se encuentran registradas en el sistema documental TrackWise®</i>			

1. OBJETIVO

Establecer una guía para llevar a cabo el desarrollo de métodos analíticos en el departamento de desarrollo analítico.

2. ALCANCE

- 2.1 Este procedimiento aplica para el desarrollo de métodos analíticos para la determinación cuantitativa o cualitativa de un componente específico y/o impureza / producto de degradación en materia prima, en producto intermedio y en capsula de gelatina blanda y método de disolución.
- 2.2 Este procedimiento aplica, pero no es limitativo para la forma farmacéutica de capsula de gelatina blanda
- 2.2 Este procedimiento aplica para aquellos métodos de análisis internos/externos que requieran ser desarrollados
- 2.3 Este procedimiento aplica para el departamento de desarrollo analítico

3. RESPONSABILIDAD

- 3.1 Es responsabilidad del supervisor de desarrollo analítico verificar que se cumplan los lineamientos descritos en este procedimiento.
- 3.2 Es responsabilidad del supervisor de desarrollo analítico capacitar al químico de desarrollo analítico para realizar el desarrollo de un método analítico.
- 3.3 Es responsabilidad del químico de desarrollo analítico dar seguimiento para el desarrollo de un método de analítico cumplir con los lineamientos descritos en este procedimiento.

4. GENERALIDADES

4.1 COMPONENTES

- 4.1.1 Formato de factibilidad desarrollo de métodos analíticos (**FORM-6-1661.07**).
- 4.1.2 Listado de desarrollo de métodos analíticos (**LIST-6-076.07**).
- 4.1.3 Formato de ejecución de pruebas de desarrollo de método Analítico (**FORM-6-1662.07**).
- 4.1.4 Formato de reporte de desarrollo y condiciones finales del método analítico (**FORM-6-1663.07**).

4.2 DEFINICIONES

4.2.1 Buenas Prácticas de Laboratorio

Al conjunto de reglas, procedimientos operacionales y prácticas establecidas para asegurar la calidad e integridad de las actividades realizadas en el laboratorio y de los datos analíticos obtenidos de ensayos o pruebas

4.2.2 Desarrollo de Métodos Analíticos.

Proceso por el cual se obtiene un método analítico adecuado para su propósito previsto, para medir un atributo o atributos del material analizado con la especificidad/selectividad, exactitud y/o precisión necesarias en el rango de trabajo. Estas actividades tienen lugar en la Etapa 1 del ciclo de vida, la cual se centra en comprender el efecto de los parámetros del proceso sobre el desempeño mediante evaluación de riesgos, estudios experimentales y modelado.

ORIGINAL

PNO	GUÍA DE DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS			
•• Documento No.:	•• Elaborado por:	•• Sustituye a:	No Aplica	
PNO-6-1140.07	L Rivero	•• Vigente a partir de:	01-Jun-23	
•• Versión: 01	•• Fecha de elaboración:	24-May-23	•• Próxima revisión:	28-May-26
<p><i>El presente documento ha sido revisado y aprobado electrónicamente. Las firmas y fechas se encuentran registradas en el sistema documental TrackWise®</i></p>				

4.2.3 Analito

Componente específico de una muestra, a medir en un análisis.

4.2.4 Documentación

Conjunto de información que sustenta una actividad realizada.

4.2.5 Método analítico

Descripción de la secuencia de actividades

4.4.6 Linealidad del sistema

Es la verificación de que la respuesta analítica y la concentración del analito (puede ser una sustancia de referencia) se ajusta al modelo matemático, en un intervalo de concentraciones pertinentes a la aplicación analítica.

4.2.7 Especificidad / Selectividad del método

Capacidad del método analítico para obtener una respuesta debida únicamente al analito de interés y no a otros componentes de la muestra, que puedan estar presentes (especificidad) o que se pudieran presentar por efectos ambientales y/o de interacción con los mismos componentes (selectividad) tales como: impurezas, productos de degradación o componentes de la misma muestra.

4.2.8 Exactitud del método

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.

La exactitud debe ser determinada a todos los métodos de carácter cuantitativo.

4.2.9 Linealidad del método

Es la capacidad de un método analítico para dar resultados que son directamente proporcionales a la concentración del analito (sin sesgo) dentro de un intervalo dado.

4.2.10 Límite de Detección

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

4.2.11 Límite de Cuantificación

Cantidad mínima de analito en una muestra que puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada, bajo las condiciones de aplicación del método.

4.2.12 Robustez

Capacidad del método analítico de mantener su desempeño al presentarse variaciones pequeñas pero deliberadas, en las características normales de operación del método.

4.2.13 Tolerancia

Es el grado de reproducibilidad de los resultados de prueba obtenidos por el análisis de la misma muestra, bajo una variedad de condiciones tales como: diferentes laboratorios, analistas, instrumentos, lotes de reactivos, días, etc.

4.2.14 Placebo analítico

Muestra que contiene todos los componentes de un producto a excepción del analito.

PNO	GUÍA DE DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
•• Documento No.: PNO-6-1140.07 •• Versión: 01	•• Elaborado por: L Rivero •• Fecha de elaboración: 24-May-23	•• Sustituye a: No Aplica •• Vigente a partir de: 01-Jun-23 •• Próxima revisión: 28-May-26	
<i>El presente documento ha sido revisado y aprobado electrónicamente. Las firmas y fechas se encuentran registradas en el sistema documental TrackWise®</i>			

4.2.15 Placebo cargado

Muestra de un placebo analítico al cual se le adiciona una cantidad conocida del analito.

4.2.16 Analito

Componente específico de una muestra, a medir en un análisis.

4.2.17 Método analítico indicativo de estabilidad

Método que puede detectar cambios en el tiempo de las propiedades químicas o biológicas del fármaco o medicamento; son específicos para el contenido del fármaco, productos de degradación y otros compuestos de interés.

4.3 PRECAUCIONES DE SEGURIDAD

4.3.1 Utilizar equipo de protección adecuado (bata, guantes, lentes) durante la etapa de desarrollo de la metodología.

5. PROCEDIMIENTO

No	Responsable	Actividad
		Debe:
1	Supervisor de Desarrollo Analítico	Asignar al químico de desarrollo analítico responsable del desarrollo del método analítico. Notificar sobre el proyecto a ejecutar por correo electrónico preferentemente.
2		Especificar la aplicación (alcance) del método analítico (Ej. Valoración, Disolución, Impurezas etc)
3		Proveer los recursos/materiales/insumos necesarios previo a realizar el proceso de desarrollo
4		Realizar una investigación bibliográfica, de forma no limitativa, considerando lo siguiente: <ul style="list-style-type: none"> • Monografías compendiales (FEUM, USP; EP, JP, etc) • Artículos científicos o bases de datos (USP Disolution Methos, FDA Disolution Methods) • Propiedades fisicoquímicas del analito, en base de datos reconocidas (Ej. PubChem, Chemicalize, DrugBank, MerckIndex, etc) • Hojas de seguridad. • Aplicaciones de proveedores (Ej. Waters, Agilent applications) • Certificados de análisis de Sustancias de Referencia • Base de datos de equivalencia de columnas (Ej. Waters Slectivity Chart) • Clasificación Biofarmaceutica del analito • Métodos Internos
5		Realizar la factibilidad del proyecto mediante el formato FORM-6-1661.07 Factibilidad Desarrollo de Métodos Analíticos .
6		Discutir con el Supervisor de Desarrollo Analítico la Factibilidad del Proyecto y las pruebas a ejecutar

PNO	GUÍA DE DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
• Documento No.: PNO-6-1140.07 • Versión: 01	• Elaborado por: L Rivero • Fecha de elaboración: 24-May-23	• Sustituye a: No Aplica • Vigente a partir de: 01-Jun-23 • Próxima revisión: 28-May-26	
<i>El presente documento ha sido revisado y aprobado electrónicamente. Las firmas y fechas se encuentran registradas en el sistema documental TrackWise®</i>			

No	Responsable	Actividad
Asignación código de desarrollo		
7	Supervisor de Desarrollo Analítico	<p>Asignar un código de desarrollo y registrarlo en el listado de desarrollo de métodos analíticos, de acuerdo con la siguiente nomenclatura alfanumérica:</p> <p style="text-align: center;">DM - MA - D - # # #</p> <p>En donde: DM: Desarrollo de Métodos MA: Método Analítico D: Departamento quien realiza la actividad. Desarrollo Analítico (D) # # #: número consecutivo</p> <p>Registrar el código de desarrollo y los datos solicitados en el listado de desarrollo de métodos analíticos LIST-6-076.07.</p>
8	Supervisor de Desarrollo Analítico y Químico de Desarrollo Analítico	<p>Registrar el código de desarrollo, durante todo el proyecto, en el formato factibilidad desarrollo de métodos analíticos, ejecución de pruebas de desarrollo de método Analítico (FORM-6-1662.07). Reporte de desarrollo y condiciones analíticas finales del método analítico.</p>
9		<p>Utilizar el ANEXO 6 tickets de pesada del FORM-6-1662.07 para colocar los tickets de pesada (sustancia de referencia, reactivos, muestra o lo que aplique), cada vez que se requiera.</p> <p>Cabe señalar que estos formatos electrónicos pueden ser editados de acuerdo con las necesidades de cada proyecto.</p>
Evaluación de Riesgos		
10	Supervisor de Desarrollo Analítico y Químico de Desarrollo Analítico	<p>Categorizar el método analítico, con base en su aplicación de acuerdo con el ANEXO I. categoría de métodos analíticos.</p>
11		<p>Revisar la evaluación de riesgos descrita en el ANEXO II. Evaluación de riesgos de métodos analíticos de acuerdo con técnica analítica seleccionada.</p>
12		<p>Esta evaluación de riesgos se realiza de forma interna relacionada a la técnica analítica aplicando el formato CNX.</p>
13		<p>Evaluar los “casos especiales” (No descritos o considerados en el presente documento), y establecer un plan de acción/mitigación de riesgos (Ej. Cambio en una especificación).</p>
		<p>Utilizar el formato FORM-6-1661.07 Factibilidad desarrollo de métodos analíticos para establecer las actividades correspondientes.</p>
		<p>Definir la estrategia de desarrollo del método (en caso de NO contar con monografías farmacopeicos o evidencia científica), conforme al ANEXO III. Guía de Desarrollo de Métodos Analíticos.</p>
Pruebas Preliminares		

PNO

GUÍA DE DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS

•• Documento No.:

PNO-6-1140.07

•• Versión: 01

•• Elaborado por: L Rivero

•• Fecha de elaboración: 24-May-23

•• Sustituye a: No Aplica

•• Vigente a partir de: 01-Jun-23

•• Próxima revisión: 28-May-26

*El presente documento ha sido revisado y aprobado electrónicamente.
Las firmas y fechas se encuentran registradas en el sistema documental TrackWise®*

No	Responsable	Actividad
Debe:		
14	Químico de Desarrollo Analítico	Realizar una evaluación preliminar del método, mediante una corrida analítica, con la finalidad de identificar condiciones especiales, mejoras, tiempo de ejecución, respuesta analítica, entre otras. Documentar todas las actividades analíticas, así como los resultados y análisis de estos, mediante el FORM-6-1662.07 Ejecución de pruebas de desarrollo de método analítico.
15	Supervisor de Desarrollo Analítico	Discutir y revisar los resultados obtenidos en las pruebas preliminares, para definir los pasos a seguir.
Optimización del Método		
16	Químico de Desarrollo Analítico	Adecuar los parámetros analíticos y/u operacionales con la finalidad de obtener un método robusto
17	Químico de Desarrollo Analítico	<p>Con base en la Evaluación de riesgos realizada previamente, evaluar el efecto de los factores analíticos conforme al ANEXO IV. Matriz para evaluación de robustez de métodos analíticos.</p> <p>Establecer aquellos factores instrumentales y/o factores no instrumentales, relacionados al propio método en sí, que se consideren críticos.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ejemplos de variaciones típicas, pero no limitados a: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluación del filtro • Tiempo de extracción <ul style="list-style-type: none"> Para el caso de cromatografía de líquidos. • Variación en el pH de la Fase Móvil • Variación en la composición de la Fase Móvil • Temperatura de la columna • Flujo de la Fase Móvil <ul style="list-style-type: none"> • Para el caso de cromatografía de gases. • Diferentes columnas (lote y/o fabricante) • Velocidad de flujo • Temperatura <p>✓ Para investigación se puede presentar los siguientes casos:</p> <p>Investigación de 3 factores como máximo: En este caso se debe establecer un nivel inferior y uno superior respecto del nivel normal 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; los cuales son cambios pequeños pero deliberados. Por lo que es necesario 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.</p> <p>Investigación de 4 a 7 factores: Se debe de utilizar un diseño factorial fraccionado (2^n).</p> <p>Realizar una evaluación de los resultados obtenidos aplicando un método estadístico adecuado (Ejemplo. Diferencia porcentual absoluta, Placket Burman).</p>

CONFIDENCIAL

Página 5 de 30

PNO

GUÍA DE DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS

•• Documento No.:

PNO-6-1140.07

•• Versión: 01

•• Elaborado por: L Rivero

•• Fecha de elaboración: 24-May-23

•• Sustituye a: No Aplica

•• Vigente a partir de: 01-Jun-23

•• Próxima revisión: 28-May-26

*El presente documento ha sido revisado y aprobado electrónicamente.
Las firmas y fechas se encuentran registradas en el sistema documental TrackWise®*

No	Responsable	Actividad
		Debe: Se puede hacer uso de una hoja de cálculo o un software estadístico para el tratamiento de los datos.
18	Químico de Desarrollo Analítico	Realizar los experimentos correspondientes y documentar todas las actividades analíticas, así como los resultados y análisis de estos, mediante el FORM-6-1662.07 Ejecución de pruebas de desarrollo de método analítico.
Prevalidación		
19	Químico de Desarrollo Analítico	<p>Verificar que el método analítico desarrollado presente reproducibilidad, exactitud, precisión, selectividad en el rango de trabajo establecido, previo a realizar la validación de este.</p> <p>Evaluar, de forma no limitativa y según aplique, los siguientes parámetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adecuabilidad del Sistema • Especificidad • Selectividad (Métodos Indicativos de Estabilidad) • Exactitud • Linealidad del Método • Influencia del filtro (Métodos de Disolución/Perfiles de Disolución) • Acarreo (Métodos Cromatográficos) • Linealidad del Sistema • Estabilidad tentativa del Estándar/Muestra (Respuesta Analíticas) • Límite de Cuantificación/Detección <p>Seleccionar los parámetros de prevalidación con base en la evaluación de riesgos y el ANEXO V. parámetros de prevalidación.</p>
20	Químico de Desarrollo Analítico	Documentar todas las actividades analíticas, así como los resultados y análisis de estos, mediante el FORM-6-1662.07 Ejecución de Pruebas de Desarrollo de Método Analítico.
Desarrollo de Métodos Indicativos de Estabilidad		
21	Supervisor de Desarrollo Analítico y Químico de Desarrollo Analítico	Realizar una evaluación científica, basada en las propiedades fisicoquímicas del analito, las posibles vías de degradación en el producto farmacéutico e impurezas derivadas de la interacción con los excipientes y/o el sistema contenedor cierre (envase primario).
22		Seleccionar el tiempo y las condiciones con el fin de degradar al analito entre un 15 a 30 %, preferentemente.
23		El tiempo de corrida debe ser de al menos 2.5 veces el tiempo de retención del pico principal, si aplica. Lo anterior no aplica para eluciones en gradiente.

PNO

GUÍA DE DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS

•• Documento No.:

PNO-6-1140.07

•• Versión: 01

•• Elaborado por: L Rivero

•• Fecha de elaboración: 24-May-23

•• Sustituye a: No Aplica

•• Vigente a partir de: 01-Jun-23

•• Próxima revisión: 28-May-26

*El presente documento ha sido revisado y aprobado electrónicamente.
Las firmas y fechas se encuentran registradas en el sistema documental TrackWise®*

No	Responsable	Actividad
		Debe: Realizar el análisis por duplicado En caso de contar con los productos de degradación, se deben preparar muestras con <ul style="list-style-type: none"> • placebos adicionados de estos, el placebo adicionado con el analito; el placebo adicionado con el analito más los productos de degradación. Analizar con el método propuesto. • Si no se cuenta con los posibles productos de degradación se pueden emplear, dependiendo de la naturaleza química del analito y si es posible, las siguientes condiciones de almacenamiento (temperatura, humedad, luz, etc) o condiciones extremas (hidrólisis, oxidación, etc) para favorecer la inestabilidad del analito en la muestra. Analizar con el método propuesto. <ul style="list-style-type: none"> a) Someter el analito, el placebo y la muestra a 70° - 120°C o a 20°C por debajo de su punto de fusión por un tiempo apropiado. b) Exponer el analito, placebo y muestra a la luz UV, fluorescente y/o humedad relativa, por un tiempo apropiado c) Hacer soluciones del analito, ajustando el pH de 1 a 2 (con solución de HCl al 10% m/v) y/o de 10 a 12 (con solución de NaOH al 10% m/v) y someterlas a 60° - 80°C aproximadamente, por un tiempo apropiado d) Para formas farmacéuticas líquidas o semisólidas, adicionar peróxido de hidrógeno para favorecer la oxidación del analito • Estos estudios no se deben llevar a cabo para analitos que de acuerdo con la bibliografía tengan propiedades reactivas que puedan generar condiciones inseguras al someter las muestras a las condiciones antes descritas. • Para fines de análisis de materia prima, preparar muestras con el analito de interés únicamente y someterlas a las condiciones arriba mencionadas, por un tiempo apropiado. • Estas soluciones (sometidas a condiciones forzadas) deben ser neutralizadas previas al análisis, para evitar, en el caso de métodos como el HPLC, daños en la columna u otras partes del instrumento. • Pureza del pico: La pureza del pico del ingrediente activo se evalúa para determinar si hay o no, algún cambio en el pico de interés comparado con el material degradado, debido a interferencias de algún producto de degradación. Por ejemplo, cuando se utiliza un equipo con detector de arreglo de diodos o espectrometría de masas.
24	Químico de Desarrollo Analítico Químico de Desarrollo Analítico	
Criterios de Aceptación		
25	Supervisor de Desarrollo Analítico y Químico de Desarrollo Analítico	Establecer los criterios de aceptación (teóricos) que serán plasmados en la fase de "Optimización del método" apoyándose del ANEXO V.Criterios de aceptación. Estos criterios de aceptación pueden no cumplir durante la fase de Prevalidación, si este caso se presenta, se deben establecer nuevos criterios de aceptación con base en el numeral 26.
26		Establecer los criterios de aceptación, que serán aplicados en la etapa de validación, aplicando el siguiente racional:

CONFIDENCIAL

Página 7 de 30

PNO

GUÍA DE DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS

•• Documento No.:

PNO-6-1140.07

•• Versión: 01

•• Elaborado por: L Rivero

•• Fecha de elaboración: 24-May-23

•• Sustituye a: No Aplica

•• Vigente a partir de: **01-Jun-23**

•• Próxima revisión: **28-May-26**

*El presente documento ha sido revisado y aprobado electrónicamente.
Las firmas y fechas se encuentran registradas en el sistema documental TrackWise®*

No	Responsable	Actividad
		Debe: <ul style="list-style-type: none"> • Categoría del método analítico • Tendencia de los resultados obtenidos en la fase de Optimización y Prevalidación • Concentración/naturaleza de la muestra • Referencias bibliográficas
27	Supervisor de Desarrollo Analítico y Químico de Desarrollo Analítico	<p>Discutir si se requiere adecuar un criterio de aceptación (caso especial) y realizar la justificación correspondiente.</p> <p>Realizar una evaluación de los criterios teóricos y criterios experimentales.</p>
Reporte de Desarrollo y Condiciones Finales del Método Analítico		
28	Químico de Desarrollo Analítico	<p>Realizar un resumen de la fase de desarrollo conforme al reporte de desarrollo y condiciones finales del método analítico (FORM-6-1663.07), considerando los puntos más relevantes; de forma no limitativa, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Categoría del método analítico • Ejecución de experimentos • Condiciones analíticas y operacionales (Espacio de Diseño y Control) • Consideraciones especiales • Resultados de Prevalidación • Referencias Bibliográficas
29	Supervisor de Desarrollo Analítico	<p>Revisar el reporte de desarrollo y condiciones finales del método analítico (FORM-6-1663.07) y firmar de conformidad la conclusión de la fase de desarrollo.</p> <p>Autorizar la elaboración de versiones adicionales o adendum de las condiciones analíticas finales</p>
30	Supervisor de Desarrollo Analítico y Químico de Desarrollo	Establecer acciones adicionales si se considera necesario.
Secuencias Analíticas y Adecuabilidad del Sistema		
31	Químico de Desarrollo Analítico	Elaborar las secuencias analíticas conforme al ANEXO VI. Secuencias analíticas.
32		Asegurar el cumplimiento de la adecuabilidad del sistema previo a injectar/adquirir cualquier secuencia analítica

PNO

GUÍA DE DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS

•• Documento No.:

PNO-6-1140.07

•• Versión: 01

•• Elaborado por: L Rivero

•• Fecha de elaboración: 24-May-23

•• Sustituye a: No Aplica

•• Vigente a partir de: 01-Jun-23

•• Próxima revisión: 28-May-26

*El presente documento ha sido revisado y aprobado electrónicamente.
Las firmas y fechas se encuentran registradas en el sistema documental TrackWise®*

No	Responsable	Actividad
		Debe:
33	Supervisor de Desarrollo Analítico y Químico de Desarrollo	Establecer códigos de identificación especiales si se considera necesario.
Control Documental		
34	Supervisor de Desarrollo Analítico	Asignar un espacio físico en su oficina o lugar designado, para el resguardo de la documentación generada durante el desarrollo de métodos analíticos
35	Químico de Desarrollo Analítico asignado	<p>Resguardar en carpetas identificadas los formatos de Relación de Desarrollo de Métodos Analíticos, Ejecución de Pruebas de Desarrollo de Método Analítico, Reporte de Desarrollo y Condiciones Analíticas Finales del Método Analítico, colocarlos en el espacio físico asignado.</p> <p>La carpeta debe contener, de forma no limitativa, lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Referencias Bibliográficas consultadas • Certificados de Análisis (Columna, Estándar, Reactivos, etc empleados) • Formato de factibilidad desarrollo de métodos analíticos (FORM-6-1661.07). • Formato de ejecución de pruebas de desarrollo de método analítico (FORM-6-1662.07). • Formato de reporte de desarrollo y condiciones finales del método analítico (FORM-6-1663.07). • Evidencia analítica (secuencias, datos crudos, hojas de cálculo, etc)
36	Supervisor de Desarrollo Analítico	Proporcionar la carpeta correspondiente al químico asignado o personal involucrado cuando se requiera hacer una consulta y/o anexar documentación adicional.

ORIGINAL

PNO	GUÍA DE DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
•• Documento No.:	•• Elaborado por:	•• Sustituye a:	No Aplica
PNO-6-1140.07	L Rivero	•• Vigente a partir de:	01-Jun-23
•• Versión: 01	•• Fecha de elaboración:	24-May-23	•• Próxima revisión: 28-May-26
<i>El presente documento ha sido revisado y aprobado electrónicamente. Las firmas y fechas se encuentran registradas en el sistema documental TrackWise®</i>			

6. ANEXOS

ANEXO I CATEGORÍA DE MÉTODOS ANALÍTICOS

	Categoría I	Categoría II		Categoría III	Categoría IV
		a) Cuantificación	b) Límite		
Aplicación ¹	Valoración Uniformidad de Contenido Contenido de Conservadores Estandarización Contenido (Método Indicativo de estabilidad)	Impurezas Orgánicas Sustancias Relacionadas Pureza Cromatográfica/Enantiomerica Solvientes Residuales Trazas	Trazas	Disolución Perfil de Disolución	Identidad

⁽¹⁾ La categoría depende del objetivo analítico (aplicación), se puede desarrollar un solo método para múltiples aplicaciones para lo cual se deben establecer los parámetros/criterios de aceptación de forma independiente de acuerdo con su categoría. En caso de que no se encuentre descrito la aplicación de un método analítico a desarrollar se debe asignar una categoría en función de su objetivo.

ANEXO II EVALUACIÓN DE RIESGOS DE MÉTODOS ANALÍTICOS

Evaluación de riesgos de los Métodos Analíticos relacionados a la técnica analítica.

1. Análisis de control, ruido y experimental (CNX) para métodos cromatográficos				
Método 6M's	Causa Potencial de falla	CNX	Efecto de la falla	Mitigación de Riesgos
Materiales	Origen del agua	X	Cambios en resolución y señal/ruido	Evaluar el efecto de la fase móvil durante el desarrollo
	Estabilidad de la muestra	X	Inexactitud de los resultados	Establecer el periodo y condiciones que favorezcan la estabilidad de la muestra y verificar durante la validación del método
	Sustancia de Referencia	C, X	Pureza inadecuada, cambios en la potencia	Establecer el periodo y condiciones que favorezcan la estabilidad de la referencia y verificar durante la validación del método
	Estabilidad de la fase móvil	X	Cambios en la cromatografía y señal/ruido	Establecer el periodo de estabilidad de la fase móvil durante el desarrollo y validación del método
	Columnas cromatográficas	X	Variabilidad entre lotes puede afectar la resolución, retención	Evaluar columnas alternas durante el desarrollo y establecer columnas tolerantes durante la validación
	Lotes/pureza de reactivos	X	Variabilidad entre lotes puede afectar la resolución, retención	Evaluar reactivos durante fase de desarrollo

CONFIDENCIAL

Página 10 de 30

PNO
GUÍA DE DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS
•• Documento No.:
PNO-6-1140.07
•• Versión: 01
•• Elaborado por: L Rivero

•• Fecha de elaboración: 24-May-23

•• Sustituye a: No Aplica

•• Vigente a partir de: **01-Jun-23**
•• Próxima revisión: **28-May-26**

*El presente documento ha sido revisado y aprobado electrónicamente.
Las firmas y fechas se encuentran registradas en el sistema documental TrackWise®*

1. Análisis de control, ruido y experimental (CNX) para métodos cromatográficos

Método 6M's	Causa Potencial de falla	CNX	Efecto de la falla	Mitigación de Riesgos
Medio Ambiente	Viales	C	La exposición a la luz provoca el aumento de impurezas	Usar viales ámbar. Analizar las muestras y estándar bajo las mismas condiciones
	Humedad	X	Cambios en la humedad pueden provocar un pesaje inexacto	El fabricante de la sustancia de referencia indica condiciones de manejo y secado (si aplica) Describir en el método analítico precauciones de uso y/o seguridad
	Temperatura de columna	X	Falta de control en la temperatura de la columna resulta en cambios en la retención, resolución	Estudiar y controlar la temperatura de la columna
	Temperatura de la muestra	X	Falta de control en la temperatura de la muestra provoca resultados imprecisos/inexactos	Estudiar y controlar la temperatura del automuestreador. Si se requiere, almacenar las muestras en las mismas condiciones que el estándar o viceversa
Medición	Exposición a la luz de la muestra/estándar	C	La exposición de la luz resulta en cambios a la pureza de la muestra/estándar	Utilizar material ámbar/bajo actinio. Analizar muestras y estándar bajo las mismas condiciones
	Criterios de aceptación	C	Desempeño inadecuado del método	En el método analítico se describen criterios de aceptación que debe cumplir la aptitud del sistema para aceptar la corrida analítica
	Velocidad de adquisición	C	Picos no definidos, falta de sensibilidad del método	Se controlan y establecen los parámetros de adquisición en el método analítico
Maquinaria (Instrumentos)	Identificación errónea de picos	C	Cuantificación inadecuada del analito o impurezas conocidas	Se colocan cromatogramas tipo y se indican tiempos de retención en el método analítico
	Modelo del instrumento	X	Cambios en la resolución y sensibilidad	Durante la validación del método se evalúa la tolerancia de equipos
	Tipo de detector	X	Cambios en la resolución y sensibilidad	Durante la validación del método se evalúa la tolerancia de equipos
Mano de obra	Exactitud de la longitud de onda	X	Cambios en la resolución y sensibilidad	Se realizan barridos espectrales para determinar la longitud de onda de máxima absorción Se estudia el efecto en cambio de longitud de onda dentro de los parámetros recomendados
	Etiquetado de las muestras/estándar	C	Possible falla en la Adecuabilidad del sistema Resultados no confiables	Se capacita y entrena al personal en BPL y BPD. Se puede realizar una verificación por otro analista

CONFIDENCIAL

Página 11 de 30

PNO	GUÍA DE DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
•• Documento No.: PNO-6-1140.07 •• Versión: 01	•• Elaborado por: L Rivero •• Fecha de elaboración: 24-May-23	•• Sustituye a: No Aplica •• Vigente a partir de: 01-Jun-23 •• Próxima revisión: 28-May-26	
<i>El presente documento ha sido revisado y aprobado electrónicamente. Las firmas y fechas se encuentran registradas en el sistema documental TrackWise®</i>			

1. Análisis de control, ruido y experimental (CNX) para métodos cromatográficos				
Método 6M's	Causa Potencial de falla	CNX	Efecto de la falla	Mitigación de Riesgos
	Error de cálculo	C	Reporte incorrecto de contenido (valoración, disolución, impurezas)	Se capacita y entrena al personal en método analítico Se puede realizar una verificación por otro analista
	Integración inconsistente	C	Reporte incorrecto de contenido (valoración, disolución, impurezas)	Se capacita a personal en uso de software. Se emplea una solución de system suitability para identificación de picos
	Preparación de la fase móvil	X, N	Cambios en la resolución y sensibilidad	Evaluar rangos aceptables en la prueba de robustez Se verifica Adecuabilidad del sistema
	Preparación de soluciones	X, N	Cambios en la resolución y sensibilidad	Evaluar rangos aceptables en la prueba de robustez Se verifica Adecuabilidad del sistema
	Preparación de la muestra	N	Reporte incorrecto de contenido (valoración, disolución, impurezas)	Capacitación de personal. Se describe la correcta preparación de la muestra en el método analítico
	Preparación del estándar	N	Reporte incorrecto de contenido (valoración, disolución, impurezas)	Capacitación de personal. Se describe la correcta preparación del estándar en el método analítico

BPL: Buenas Prácticas de Laboratorio, BPD: Buenas Prácticas de Documentación.

C=Control, Factores que, durante el análisis deben estar controlados para no producir ningún efecto.

N=Ruido, Factores que generar cierto "ruido" y están relacionados a la precisión intermedia.

X=Experimento, Factores que producen un efecto significativo en los resultados y están relacionados con la robustez.

PNO
GUÍA DE DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS
•• Documento No.:
PNO-6-1140.07
•• Versión: 01
•• Elaborado por: L Rivero

•• Fecha de elaboración: 24-May-23

•• Sustituye a: No Aplica

•• Vigente a partir de: **01-Jun-23**
•• Próxima revisión: **28-May-26**

*El presente documento ha sido revisado y aprobado electrónicamente.
Las firmas y fechas se encuentran registradas en el sistema documental TrackWise®*

2. Análisis de control, ruido y experimental (CNX) para métodos espectrofotométricos				
Método 6M's	Causa Potencial de falla	CNX	Efecto de la falla	Mitigación de Riesgos
Materiales	Origen del agua	X	Cambios en el espectro de absorción, aumento señal/ruido	Evaluar el efecto durante el desarrollo
	Estabilidad de la muestra	X	Inexactitud de los resultados	Establecer el periodo y condiciones que favorezcan la estabilidad de la muestra y verificar durante la validación del método
	Sustancia de Referencia	C, X	Pureza inadecuada, cambios en la potencia	Establecer el periodo y condiciones que favorezcan la estabilidad de la referencia y verificar durante la validación del método
	Diluente	X	Cambios en la respuesta analítica	Efectuar pruebas de especificidad durante el desarrollo para descartar interferencias del diluente
	Celda	X	Variabilidad entre lotes, respuesta analítica inadecuada	En el método analítico se especifica material y longitud de celda (características)
	Lotes/pureza de reactivos	X	Variabilidad entre lotes puede afectar la reproducibilidad de la respuesta analítica	Evaluar reactivos durante fase de desarrollo
	Material volumétrico	C	La exposición a la luz provoca el aumento de impurezas y cuantificación inexacta	Usar matraz volumétrico ámbar/bajo actinio. Analizar las muestras y estándar bajo las mismas condiciones
Medio Ambiente	Humedad	X	Cambios en la humedad pueden provocar un pesaje inexacto	El fabricante de la sustancia de referencia indica condiciones de manejo y secado (si aplica) Describir en el método analítico precauciones de uso y/o seguridad
	Temperatura	X	Inexactitud de los resultados	Controlar y monitorear la temperatura de las diferentes áreas
	Temperatura de la muestra	X	Falta de control en la temperatura de la muestra provoca resultados imprecisos/inexactos	El área de análisis cuenta con temperatura controlada Si se requiere, almacenar las muestras en las mismas condiciones que el estándar o viceversa
	Exposición a la luz de la muestra/estándar	C	La exposición de la luz resulta en cambios a la pureza de la muestra/estándar	Utilizar material ámbar/bajo actinio. Analizar muestras y estándar bajo las mismas condiciones
Medición	Criterios de aceptación	C	Desempeño inadecuado del método	En el método analítico se describen criterios de aceptación que debe cumplir la aptitud del sistema para aceptar la corrida analítica

CONFIDENCIAL

Página 13 de 30

PNO	GUÍA DE DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
•• Documento No.: PNO-6-1140.07 •• Versión: 01	•• Elaborado por: L Rivero •• Fecha de elaboración: 24-May-23	•• Sustituye a: No Aplica •• Vigente a partir de: 01-Jun-23 •• Próxima revisión: 28-May-26	
<i>El presente documento ha sido revisado y aprobado electrónicamente. Las firmas y fechas se encuentran registradas en el sistema documental TrackWise®</i>			

2. Análisis de control, ruido y experimental (CNX) para métodos espectrofotométricos				
Método 6M's	Causa Potencial de falla	CNX	Efecto de la falla	Mitigación de Riesgos
Maquinaria (Instrumentos)	Longitud de onda	C	Falta de sensibilidad del método	Se controlan y establecen los parámetros de adquisición en el método analítico
	Espectros	C	Cuantificación inadecuada del analito por interferencia de otros componentes	Se colocan espectros tipo y se indica longitud de onda en el método analítico
	Diluente	C	Cuantificación errónea del analito por respuesta en el diluente	Establecer criterio de aceptación en caso de que se presente respuesta del diluente en la validación del método analítico
Mano de obra	Modelo del instrumento	X	Cambios en la sensibilidad	Durante la validación del método se evalúa la tolerancia de equipos
	Óptica del detector	X	Cambios en la sensibilidad y respuesta analítica	Durante la validación del método se evalúa la tolerancia de equipos
	Exactitud de la longitud de onda	X	Cambios en la respuesta analítica y sensibilidad	Se realizan barridos espectrales para determinar la longitud de onda de máxima absorción Se estudia el efecto en cambio de longitud de onda dentro de los parámetros recomendados
Mano de obra	Etiquetado de las muestras/estándar	C	Possible falla en la Adecuabilidad del sistema Resultados no confiables	Se capacita y entrena al personal en BPL y BPD. Se puede realizar una verificación por otro analista
	Error de cálculo	C	Reporte incorrecto de contenido (valoración, disolución)	Se capacita y entrena al personal en método analítico Se puede realizar una verificación por otro analista
	Programación incorrecta de equipo	C	Respuesta y resultados incorrectos de contenido (valoración, disolución)	Se capacita a personal en uso de software. Se emplea una solución de system suitability para verificar el correcto funcionamiento del sistema
	Preparación del diluente	X, N	Cambios en la respuesta y sensibilidad	Evaluuar rangos aceptables en la prueba de robustez Se verifica Adecuabilidad del sistema
	Preparación de soluciones	X, N	Cambios en la sensibilidad	Evaluuar rangos aceptables en la prueba de robustez Se verifica Adecuabilidad del sistema
	Etiquetado de las muestras/estándar	N	Reporte incorrecto de contenido (valoración, disolución)	Capacitación de personal. Se describe la correcta preparación de la muestra en el método analítico

CONFIDENCIAL

Página 14 de 30

PNO	GUÍA DE DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
•• Documento No.: PNO-6-1140.07 •• Versión: 01	•• Elaborado por: L Rivero •• Fecha de elaboración: 24-May-23	•• Sustituye a: No Aplica •• Vigente a partir de: 01-Jun-23 •• Próxima revisión: 28-May-26	
<i>El presente documento ha sido revisado y aprobado electrónicamente. Las firmas y fechas se encuentran registradas en el sistema documental TrackWise®</i>			

2. Análisis de control, ruido y experimental (CNX) para métodos espectrofotométricos				
Método 6M's	Causa Potencial de falla	CNX	Efecto de la falla	Mitigación de Riesgos
	Preparación del estándar	N	Reporte incorrecto de contenido (valoración, disolución)	Capacitación de personal. Se describe la correcta preparación del estándar en el método analítico

BPL: Buenas Prácticas de Laboratorio, BPD: Buenas Prácticas de Documentación.

C=Control, Factores que, durante el análisis deben estar controlados para no producir ningún efecto.

N=Ruido, Factores que generar cierto "ruido" y están relacionados a la precisión intermedia.

X=Experimento, Factores que producen un efecto significativo en los resultados y están relacionados con la robustez.

ORIGINAL

PNO
GUÍA DE DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS
•• Documento No.:
PNO-6-1140.07
•• Versión: 01
•• Elaborado por: L Rivero

•• Fecha de elaboración: 24-May-23

•• Sustituye a: No Aplica

•• Vigente a partir de: **01-Jun-23**
•• Próxima revisión: **28-May-26**

*El presente documento ha sido revisado y aprobado electrónicamente.
Las firmas y fechas se encuentran registradas en el sistema documental TrackWise®*

3. Análisis de control, ruido y experimental (CNX) para métodos volumétricos				
Método 6M's	Causa Potencial de falla	CNX	Efecto de la falla	Mitigación de Riesgos
Materiales	Origen del agua	X	Cambios en el pH	Evaluar el efecto del pH durante el desarrollo
	Estabilidad de la muestra	X	Inexactitud de los resultados	Establecer el periodo y condiciones que favorezcan la estabilidad de la muestra y verificar durante la validación del método
	Sustancia de Referencia	C, X	Pureza inadecuada, cambios en la potencia	Establecer el periodo y condiciones que favorezcan la estabilidad de la referencia y verificar durante la validación del método
	Estabilidad de la solución titulante	X	Inexactitud de los resultados	Establecer el periodo de estabilidad de la solución titulante durante el desarrollo y validación del método
	Indicadores	X	Selección de indicador incorrecto	Evaluar durante el desarrollo el indicador adecuado para cubrir el rango de trabajo en función del pH
	Lotes/pureza de reactivos	X	Variabilidad entre lotes puede afectar el punto de equivalencia	Evaluar reactivos durante fase de desarrollo
	Material volumétrico	C	La exposición a la luz provoca el aumento de impurezas y cuantificación inexacta	Usar matraz volumétrico ámbar/bajo actinio. Analizar las muestras y estándar bajo las mismas condiciones
Medio Ambiente	Humedad	X	Cambios en la humedad pueden provocar un pesaje inexacto	El fabricante de la sustancia de referencia indica condiciones de manejo y secado (si aplica) Describir en el método analítico precauciones de uso y/o seguridad
	Temperatura	X	Inexactitud de los resultados	Controlar y monitorear la temperatura de las diferentes áreas
	Temperatura de la muestra	X	Falta de control en la temperatura de la muestra provoca resultados imprecisos/inexactos	El área de análisis cuenta con temperatura controlada Si se requiere, almacenar las muestras en las mismas condiciones que el estándar o viceversa
Medio Ambiente	Etiquetado de las muestras/estándar	C	La exposición de la luz resulta en cambios a la pureza de la muestra/estándar	Utilizar material ámbar/bajo actinio. Analizar muestras y estándar bajo las mismas condiciones

PNO

GUÍA DE DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS

•• Documento No.:
PNO-6-1140.07
•• Versión: 01
•• Elaborado por: L Rivero

•• Fecha de elaboración: 24-May-23

•• Sustituye a: No Aplica

•• Vigente a partir de: **01-Jun-23**
•• Próxima revisión: **28-May-26**

*El presente documento ha sido revisado y aprobado electrónicamente.
Las firmas y fechas se encuentran registradas en el sistema documental TrackWise®*

3. Análisis de control, ruido y experimental (CNX) para métodos volumétricos

Método 6M's	Causa Potencial de falla	CNX	Efecto de la falla	Mitigación de Riesgos
Medición	Criterios de aceptación	C	Desempeño inadecuado del método	En el método analítico se describen criterios de aceptación que debe cumplir la aptitud del sistema para aceptar la corrida analítica
	Velocidad de adición del titulante	C	Inexactitud, variabilidad entre lotes analizados	Se controlan y establecen las condiciones de titulación en el método analítico
	Estandarización de Solución Valorada	C	Cuantificación inadecuada del analito	Se establecen criterios que debe cumplir la Solución Titulante para ser utilizada en el método analítico
Maquinaria (Instrumentos)	Modelo del instrumento	X	Cambios en la exactitud	Durante la validación del método se evalúa la tolerancia de equipos (titulador automatizado)
	Bureta	X	Inexactitud en los resultados	Durante la validación del método evaluar la graduación de la bureta para evitar errores de medición
	Agitación	X	Cuantificación inadecuada del analito	Se realizan pruebas durante el desarrollo para establecer la agitación adecuada y visualizar correctamente el vire del indicador.
Mano de obra	Etiquetado de las muestras/estándar	C	Resultados no confiables	Se capacita y entrena al personal en BPL y BPD. Se puede realizar una verificación por otro analista
	Error de cálculo	C	Reporte incorrecto de contenido (valoración)	Se capacita y entrena al personal en método analítico Se puede realizar una verificación por otro analista
	Adición del titulante inconsistente	C	Reporte incorrecto de contenido (valoración)	Se capacita a personal
	Preparación de soluciones	X, N	Cambios en la reproducibilidad	Evaluar rangos aceptables en la prueba de robustez
	Preparación de la muestra	N	Reporte incorrecto de contenido (valoración)	Capacitación de personal. Se describe la correcta preparación de la muestra en el método analítico
	Preparación del estándar	N	Reporte incorrecto de contenido (valoración)	Capacitación de personal. Se describe la correcta preparación del estándar en el método analítico

BPL: Buenas Prácticas de Laboratorio, BPD: Buenas Prácticas de Documentación.
C=Control, Factores que, durante el análisis deben estar controlados para no producir ningún efecto.
N=Ruido, Factores que generar cierto "ruido" y están relacionados a la precisión intermedia.
X=Experimento, Factores que producen un efecto significativo en los resultados y están relacionados con la robustez.

PNO

GUÍA DE DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS

•• Documento No.:

PNO-6-1140.07

•• Versión: 01

•• Elaborado por: L Rivero

•• Fecha de elaboración: 24-May-23

•• Sustituye a: No Aplica

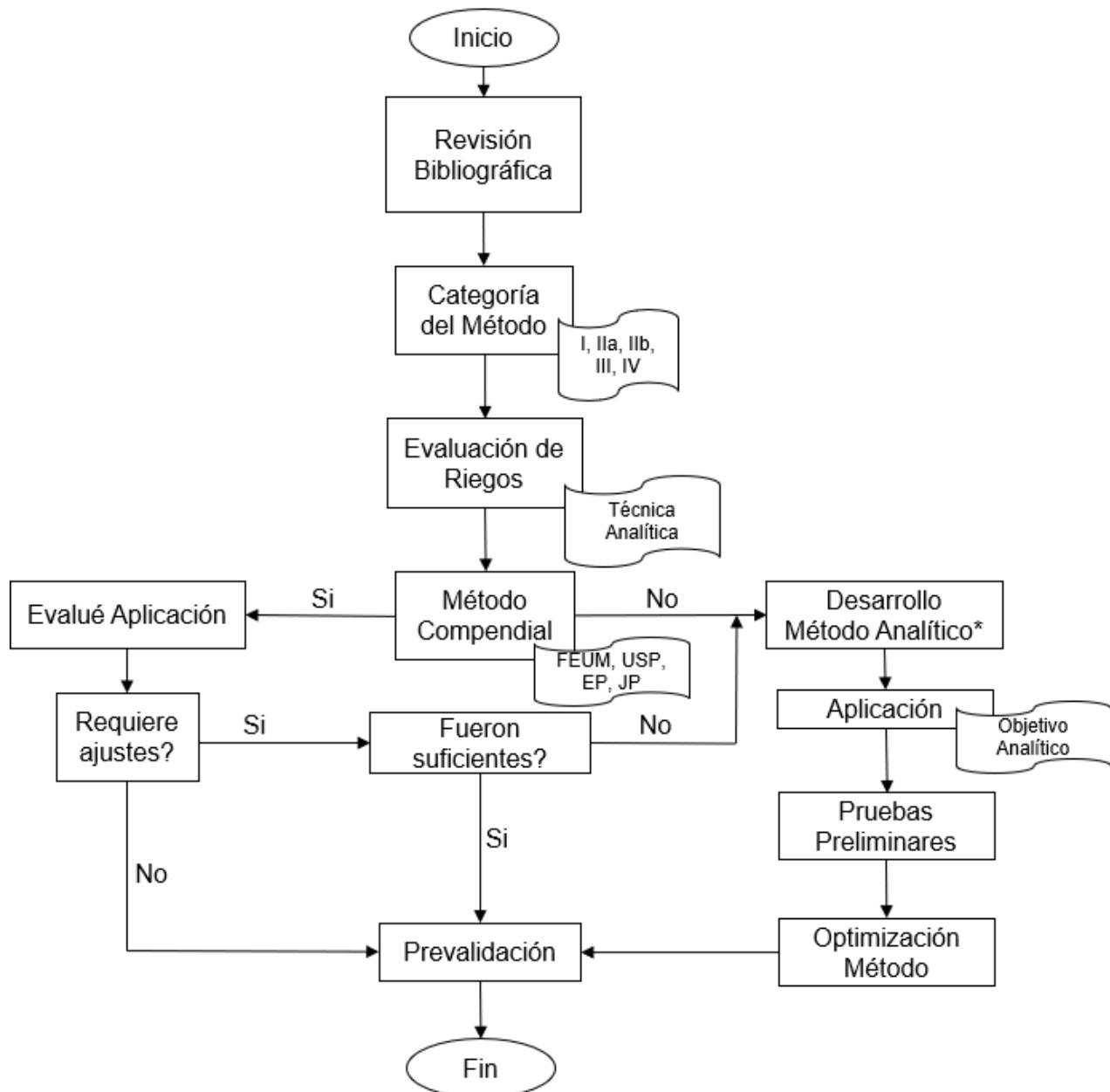
•• Vigente a partir de: 01-Jun-23

•• Próxima revisión: 28-May-26

*El presente documento ha sido revisado y aprobado electrónicamente.
Las firmas y fechas se encuentran registradas en el sistema documental TrackWise®*

ANEXO III

GUÍA DE DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS



*Ver Tabla Matriz Desarrollo Método Analítico

CONFIDENCIAL

Página 18 de 30

PNO

GUÍA DE DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS

•• Documento No.:

PNO-6-1140.07

•• Versión: 01

•• Elaborado por: L Rivero

•• Fecha de elaboración: 24-May-23

•• Sustituye a: No Aplica

•• Vigente a partir de: 01-Jun-23

•• Próxima revisión: 28-May-26

*El presente documento ha sido revisado y aprobado electrónicamente.
Las firmas y fechas se encuentran registradas en el sistema documental TrackWise®*

TABLA 1. MATRIZ DESARROLLO MÉTODO ANALÍTICO

Aplicación	Técnica Analítica	Rango de Trabajo	Pruebas Preliminares	Consideraciones	Adecuabilidad del Sistema
Valoración	HPLC CG AA UV-Vis	80 a 120% del contenido	Especificidad Exactitud Linealidad del Sistema	En caso de vitaminas considerar un rango de trabajo más amplio	CV de inyecciones/lecturas repetidas
	Vol				Volumen de gasto del blanco
Contenido (Método Indicativo de Estabilidad)	HPLC CG	80 a 120% del contenido	Selectividad Exactitud Linealidad del Sistema	No realizar el proceso de degradación en las impurezas, solo en el analito principal	CV de inyecciones/lecturas repetidas
Uniformidad de Contenido	HPLC CG UV-Vis	70 a 130% de la concentración declarada en el marbete	Exactitud Linealidad del Sistema	De ser posible aplicar el mismo método de valoración	CV de inyecciones/lecturas repetidas
	Vol				Volumen de gasto del blanco
Estandarización	HPLC CG	80 a 120% del contenido	Especificidad Exactitud	Utilizar la técnica analítica que presente menor variación	CV de inyecciones/lecturas repetidas
	Vol				Volumen de gasto del blanco
Contenido de Conservadores	HPLC UV-Vis	70 a 130% del contenido	Especificidad Exactitud	Si se requiere considerar un rango de trabajo más amplio	CV de inyecciones/lecturas repetidas
Impurezas Organicas	HPLC CG	50 a 150 de la especificación	Selectividad Exactitud Linealidad del Sistema	Estimar el criterio de aceptación en función de la concentración utilizando la ecuación de Horowitz o equivalente (Ver Anexo V y VI). Para establecer especificaciones apoyarse de la ICH Q3A – Q3E Impurities	CV de inyecciones/lecturas repetidas
Sustancias Relacionadas	HPLC CG	50 a 150 de la especificación	Selectividad Exactitud Linealidad del Sistema		
Pureza cromatografica/ Enantiomerica	HPLC	50 a 150 de la especificación	Especificidad		
Solventes Residuales	CG	50 a 150 de la especificación	Especificidad Exactitud Linealidad del Sistema		
Trazas	HPLC	50 a 150 de la especificación	Especificidad Exactitud Linealidad del Sistema	En caso de interferencia por parte del filtro considerar el uso de un material mixto (Ej. Nylon/GF)	CV de inyecciones/lecturas repetidas
Disolución	HPLC UV-Vis	±20% por encima del intervalo especificado (Valor de Q)	Evaluación del Filtro Exactitud		

CONFIDENCIAL

Página 19 de 30

PNO

GUÍA DE DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS

•• Documento No.:

PNO-6-1140.07

•• Versión: 01

•• Elaborado por: L Rivero

•• Fecha de elaboración: 24-May-23

•• Sustituye a: No Aplica

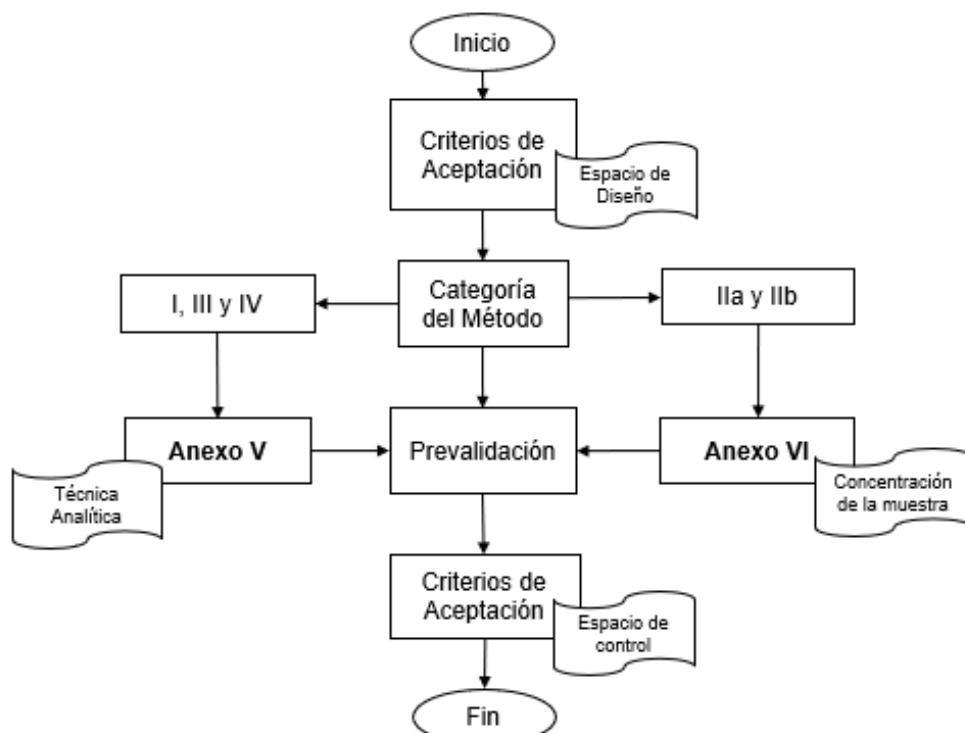
•• Vigente a partir de: 01-Jun-23

•• Próxima revisión: 28-May-26

*El presente documento ha sido revisado y aprobado electrónicamente.
Las firmas y fechas se encuentran registradas en el sistema documental TrackWise®*

Aplicación	Técnica Analítica	Rango de Trabajo	Pruebas Preliminares	Consideraciones	Adecuabilidad del Sistema
Perfil de Disolución	HPLC UV-Vis	20 a 120% de la cantidad declarada en el marbete	Evaluación del Filtro Exactitud Linealidad del Sistema	Considerar la técnica de estándar adicionado, si el % de recobro es bajo	
Identidad	HPLC UV-Vis	No Aplica	Especificidad	Control de la humedad y temperatura durante el análisis es critico	Para cromatografía que no exista interferencia en el tiempo de retención del analito principal Para UV-Vis que el espectro de absorción de la muestra sea similar o no varie más de 1% respecto al estándar
	IR				El blanco no debe exhibir máximos de absorbancia/transmitancia

HPLC: Cromatografía líquidos de alta resolución, CG: cromatografía de Gases, UV-VIS: Espectrofotometría UV-Visible, AA: Espectrofotometría de Absorción Atómica, IR: Espectrofotometría Infrarroja. Vol: Volumetría (Titulación)



CONFIDENCIAL
Página 20 de 30

PNO	GUÍA DE DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS						
•• Documento No.:	•• Elaborado por: L Rivero				•• Sustituye a: No Aplica		
PNO-6-1140.07	•• Fecha de elaboración: 24-May-23				•• Vigente a partir de: 01-Jun-23		
•• Versión: 01					•• Próxima revisión: 28-May-26		
<i>El presente documento ha sido revisado y aprobado electrónicamente. Las firmas y fechas se encuentran registradas en el sistema documental TrackWise®</i>							

ANEXO IV
MATRIZ PARA EVALUACIÓN DE ROBUSTEZ DE MÉTODOS ANALÍTICOS.

Factor	HPLC	CG	UV-VIS	AA	IR	Vol	Evaluación
Evaluación de Filtro	Si	No	Si	No	No	No	Nylon, PVDF, Polipropileno, GF, PTFE o sus combinaciones
Técnica de extracción	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Porcentaje de recuperación, placebos cargados o estándar adicionado
pH	Si	No	No	No	No	Si	±0,2 unidades de pH
Proporción de reactivo/componentes	Si	Si*	No	Si	No	No	±30% en términos relativos o ±10% en términos absolutos *±30% en velocidad rampa y tiempos de espera
Columna	Si	Si	N/A				Relación entre la longitud de la columna (L) y el tamaño de partícula (dp) permanezca constante o dentro del intervalo entre -25% a +50% de la relación L/dp prescrita
Celda/Soporte	N/A		Si	Si	Si	N/A	Longitud, posición del quemador
Velocidad de Flujo	Si	Si	No	Si	No	Si	±50%
Temperatura columna	Si	Si	N/A				± 10°C
Temperatura muestra		Si	N/A	Si	Si		± 10°C
Fase estacionaria	No se permiten ajustes		N/A				No aplica
Volumen de inyección	Si	Si	N/A	N/A	N/A	N/A	± 10%
Concentración de sales	Si	No	No	No	No	Si	± 10%
Diluente (Cosolvente)	Si	Si	Si	Si	Si	Si	± 10%
Longitud de onda	No se permiten ajustes				N/A	No Aplica	
Otras (Especificar)	Determinar				De acuerdo con la naturaleza del método		

HPLC: Cromatografía líquidos de alta resolución, CG: cromatografía de Gases, UV-VIS: Espectrofotometría UV-Visible, AA: Espectrofotometría de Absorción Atómica, IR: Espectrofotometría Infrarroja. Vol: Volumetría (Titulación)

PNO

GUÍA DE DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS

•• Documento No.:

PNO-6-1140.07

•• Versión: 01

•• Elaborado por: L Rivero

•• Fecha de elaboración: 24-May-23

•• Sustituye a: No Aplica

•• Vigente a partir de: 01-Jun-23

•• Próxima revisión: 28-May-26

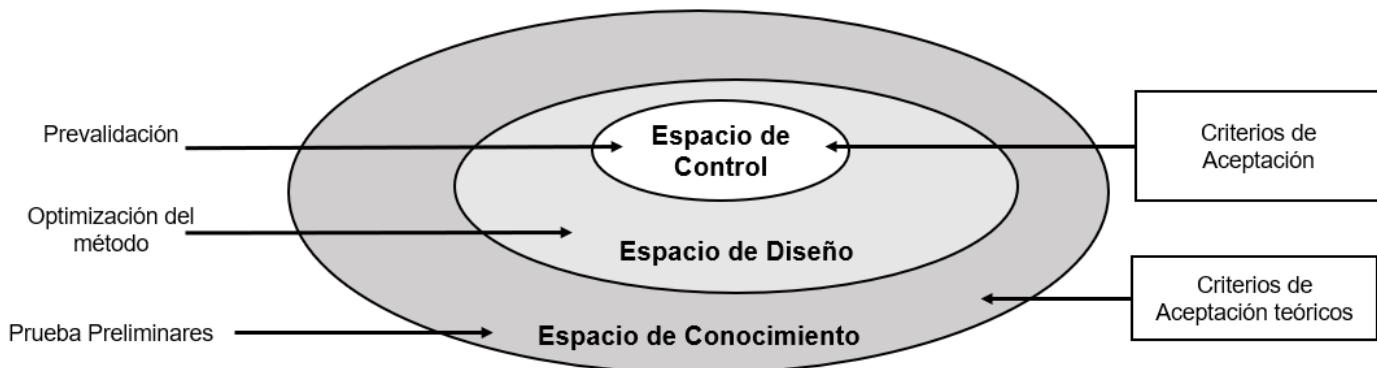
*El presente documento ha sido revisado y aprobado electrónicamente.
Las firmas y fechas se encuentran registradas en el sistema documental TrackWise®*

EJEMPLO PARA EVALUACIÓN DE ROBUSTEZ DE UN MÉTODOS ANALÍTICO EN HPLC.

Factor ¹	Condición de operación	Límites permitidos ¹	Condición de operación a evaluar ²	Criterios de aceptación teóricos	Condición de operación experimentales ³	Criterios de aceptación oficiales
pH	4,5	±0,2 unidades de pH	4,3 – 4,7		4,35 – 4,6	
Proporción de reactivo/componentes	80:20	±30% en términos relativos o ±10% en términos absolutos	74:26 86:14	Adecuabilidad del Sistema < 2.0% Exactitud 97- 103% Repetibilidad<3%	75:25 83:17	Adecuabilidad del Sistema < 3.0% Exactitud 95- 105% Repetibilidad<4.2%
Volumen de inyección	10 uL	± 10%	9 – 11 uL		9,5 – 10,3 uL	
Velocidad de Flujo	1.0 mL/min	±50%	0,5 – 1,5 mL/min		0,7 – 1,45 mL/min	
Temperatura columna	30°C	± 10°C	20 – 40°C		26 – 35°C	
Temperatura muestra	25°C	± 10°C	15 – 35°C		20 – 28°C	

¹Con base en estas condiciones se puede definir el espacio de conocimiento (Todo lo que se podría hacer)²Con base en estas condiciones se puede delimitar el espacio de diseño (Suma de todas las condiciones aceptables conocidas).³Con base en estas condiciones se puede delimitar el espacio de control (Suma de todas las condiciones operativas de trabajo)

Representación gráfica del Espacio de Control y asignación de Criterios de Aceptación del método analítico desarrollado



PNO	GUÍA DE DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
•• Documento No.: PNO-6-1140.07 •• Versión: 01	•• Elaborado por: L Rivero •• Fecha de elaboración: 24-May-23	•• Sustituye a: No Aplica •• Vigente a partir de: 01-Jun-23 •• Próxima revisión: 28-May-26	
<i>El presente documento ha sido revisado y aprobado electrónicamente. Las firmas y fechas se encuentran registradas en el sistema documental TrackWise®</i>			

ANEXO V
CRITERIOS DE ACEPTACION

El método analítico debe incluir criterios de aceptación (adecuados) para cada parámetro de validación y de acuerdo con la naturaleza del método/muestra. El criterio son los requerimientos de aceptación del método. Los criterios de aceptación son, pero no limitativos a los siguientes:

PARÁMETRO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN ⁽¹⁾ (Fase de Optimización)	CRITERIO DE ACEPTACIÓN ⁽¹⁾ (Fase de Prevalidación)
Adecuabilidad del sistema	CV \leq 2,0% para la respuesta analítica Para cada inyección se recomienda: K', R > 2 T < 2	CV determinar Tiempo de retención \pm 10% Volumen gastado del blanco Otro: determinar
Influencia del filtro	di debe ser menor o igual a 2%	di debe ser menor o igual a 2%
Especificidad	La respuesta analítica debe ser debida únicamente al analito	La respuesta del método debe ser debida al analito
Selectividad	La respuesta analítica debe ser debida únicamente al analito	La respuesta se debe únicamente al analito en presencia de sus impurezas, productos de degradación o componentes de la misma muestra
Linealidad del Sistema	r ² \geq 0,98 (ICB ₁) no debe incluir el valor de cero	r ² \geq 0,95 o 0,98, de acuerdo con la técnica analítica

ORIGINAL

PNO

GUÍA DE DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS

•• Documento No.:

PNO-6-1140.07

•• Versión: 01

•• Elaborado por: L Rivero

•• Fecha de elaboración: 24-May-23

•• Sustituye a: No Aplica

•• Vigente a partir de: 01-Jun-23

•• Próxima revisión: 28-May-26

*El presente documento ha sido revisado y aprobado electrónicamente.
Las firmas y fechas se encuentran registradas en el sistema documental TrackWise®*

PARÁMETRO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN ⁽¹⁾ (Fase de Optimización)	CRITERIO DE ACEPTACIÓN ⁽¹⁾ (Fase de Prevalidación)
Linealidad del Método	<p>Cantidad adicionada vs. Cantidad recuperada $r^2 \geq 0,98$</p> <p>(ICB₁) debe incluir la unidad (ICB₀) debe incluir el cero</p> <p>C_{Vy/x} del porcentaje de recobro no debe ser mayor de: 2% para método cromatográfico 2% para método volumétrico 3% para método químico o espectrofotométrico</p> <p>Porcentaje de recobro (IC_P) debe incluir el 100% o que el promedio aritmético del % de recobro se incluya en el intervalo: 98,0 – 102,0% para método cromatográfico 98,0 – 102,0% para método volumétrico 97,0 – 103,0% para método químico o espectrofotométrico</p> <p>CV del porcentaje de recobro no debe ser mayor de: 2% para método cromatográfico 2% para método volumétrico 3% para método químico o espectrofotométrico</p>	<p>$r^2 \geq 0,95$ o 0,98</p> <p>CV x/y =2.0 - 3.0%, de acuerdo con la técnica analítica.</p> <p>Otros valores de acuerdo con la concentración de la muestra ⁽³⁾</p>
Exactitud y Repetibilidad	<p>IC(μ) debe incluir el 100% o el promedio aritmético del % de recobro se incluya en el intervalo: 98,0 – 102,0% para método cromatográfico 98,0 – 102,0% para método volumétrico 97,0 – 103,0% para método químico o espectrofotométrico</p> <p>CV del porcentaje de recobro no debe ser mayor de: 2% para método cromatográfico 2% para método volumétrico 3% para método químico o espectrofotométrico</p>	<p>Porcentaje de recobro de 95,0 a 105,0%, de acuerdo con la técnica analítica</p> <p>CV del porcentaje de recobro de 2,0 a 5,0%</p> <p>Otros valores de acuerdo con la concentración de la muestra³</p>

PNO

GUÍA DE DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS

•• Documento No.:

PNO-6-1140.07

•• Versión: 01

•• Elaborado por: L Rivero

•• Fecha de elaboración: 24-May-23

•• Sustituye a: No Aplica

•• Vigente a partir de: 01-Jun-23

•• Próxima revisión: 28-May-26

*El presente documento ha sido revisado y aprobado electrónicamente.
Las firmas y fechas se encuentran registradas en el sistema documental TrackWise®*

PARÁMETRO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN ⁽¹⁾ (Fase de Optimización)	CRITERIO DE ACEPTACIÓN ⁽¹⁾ (Fase de Prevalidación)
Precisión Reproducibilidad	CV del contenido, potencia o valoración no debe ser mayor de: 2% para método cromatográfico 2% para método volumétrico 3% para método químico o espectrofotométrico Análisis de Varianza (ANADEVA) F calculada \leq F teórica (gl FV, gl E, 0,975) Para Analista y Analista/Día	CV de todos los resultados de 2,0 a 5,0%. Otros valores de acuerdo con la concentración de la muestra ³
Robustez	di debe ser menor o igual a: 2% para método cromatográfico 2% para método volumétrico 3% para método químico o espectrofotométrico	Di: 2,0 a 5,0% Diseño
Tolerancia	CV debe ser menor o igual a: 2% para método cromatográfico 2% para método volumétrico 3% para método químico o espectrofotométrico	CV de todos los resultados de 2,0 a 5,0%. Otros valores de acuerdo con la concentración de la muestra ⁽³⁾
Límite de Detección <ul style="list-style-type: none"> • Con base en la señal ruido • Con base en la curva de calibración y la desviación estándar de regresión. 	<ul style="list-style-type: none"> • Relación señal – ruido de 3 a 1 LD debe ser menor a la especificación de la prueba de impureza límite. • $r^2 \geq 0,98$ (ICB₁) no debe incluir el cero. LD debe ser menor a la especificación de la prueba de impureza límite. 	El límite de detección debe ser menor que la especificación de la especificación de la impureza, aplicando cualquiera de las 2 determinaciones: regresión lineal o relación señal/ruido
Límite de Cuantificación	<ul style="list-style-type: none"> • Relación señal – ruido de 10 a 1 	El límite de cuantificación debe ser menor que la especificación de la especificación

CONFIDENCIAL

Página 25 de 30

PNO

GUÍA DE DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS

•• Documento No.:
PNO-6-1140.07
•• Versión: 01
•• Elaborado por: L Rivero

•• Fecha de elaboración: 24-May-23

•• Sustituye a: No Aplica

•• Vigente a partir de: **01-Jun-23**
•• Próxima revisión: **28-May-26**

*El presente documento ha sido revisado y aprobado electrónicamente.
Las firmas y fechas se encuentran registradas en el sistema documental TrackWise®*

PARÁMETRO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN ⁽¹⁾ (Fase de Optimización)	CRITERIO DE ACEPTACIÓN ⁽¹⁾ (Fase de Prevalidación)
<ul style="list-style-type: none"> Con base en la señal ruido. Con base en la curva de calibración y la desviación estándar de regresión. 	LC debe ser menor a la especificación del contenido / valoración de la prueba de impureza. • $r^2 \geq 0,98$ (ICB _i) no debe incluir el cero LC debe ser menor a la especificación del contenido / valoración de la prueba de impureza.	de la impureza, aplicando cualquiera de las 2 determinaciones: regresión lineal o relación señal/ruido
Estabilidad analítica de la muestra/estándar	$ d_i $ debe ser menor o igual a: 2% para método cromatográfico 2% para método volumétrico 3% para método químico o espectrofotométrico	$ d_i $ debe ser menor o igual a 2,0 a 3,0%, de acuerdo con la técnica analítica
Precisión del sistema	$CV \leq 2,0\%$ para métodos físico – químicos $CV \leq 3,0\%$ para métodos biológicos	CV respuesta analítica $\leq 1,0$ a $2,0\%$, de acuerdo con la aplicación del método

⁽¹⁾ Los criterios de aceptación pueden modificarse dependiendo de la naturaleza del analito o del producto. Cualquier otro criterio de aceptación debe ser justificado.

⁽²⁾ Criterios de aceptación establecidos posterior a la Fase de Optimización y verificados en la Fase de Prevalidación, se espera que estos no se ajusten en la Etapa de Validación de Métodos, de ser así se deben de establecer acciones correctivas.

⁽³⁾ Se puede determinar mediante las recomendaciones de la AOAC (Association of Official Agricultural Chemists, por sus siglas en inglés).

ANEXO VI

ESTIMACION DEL RANGO DEL PORCENTAJE DE RECUPERACIÓN Y COEFICIENTE DE VARIACIÓN DE ACUERDO CON AOAC.

Concentración del analito	Rango % de Recobro	CV Repetibilidad	CV Reproducibilidad
100 ppm	90-107	5.3	8
10 ppm		7.3	11
1 ppm	80-110	11	16
100 ppb		15	22
10 ppb	60-115	21	32

ANEXO VII

CONFIDENCIAL

Página 26 de 30

PNO
GUÍA DE DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS
•• Documento No.:
PNO-6-1140.07
•• Versión: 01
•• Elaborado por: L Rivero

•• Fecha de elaboración: 24-May-23

•• Sustituye a: No Aplica

•• Vigente a partir de: **01-Jun-23**
•• Próxima revisión: **28-May-26**

*El presente documento ha sido revisado y aprobado electrónicamente.
Las firmas y fechas se encuentran registradas en el sistema documental TrackWise®*

SECUENCIAS ANALÍTICAS.

Parámetro	ID Secuencia	Preparación	No Inyecciones/ Determinaciones	ID	Comentarios
Adecuabilidad del sistema	SS_D	Blanco	2	BCO	D: Fecha formato ddmmmaa
		Estándar	6	STD	
		System Suitability	1	SS	
Especificidad Selectividad	ESP_D SLEC_D	Blanco	2	BCO-X	D: Fecha formato ddmmmaa. x=condición de estrés: Ox: Oxidación Ac: Hidrolisis ácida Bs: Hidrolisis Básica Lz:Luz
		Estándar	2	STD-X	
		Placebo	2	PBO-X	
		Mta	2	MTA-X	
		Corteza	2	CORT-X	
Linealidad del Sistema / Linealidad del Método	LIN SIS_D LIN MET_D	Blanco	2	BCO	D: Fecha formato ddmmmaa. n: nivel de concentración
		Nivel de Concentración	2	STD-n	
Exactitud y Repetibilidad Precisión Reproducibilidad	EXACT_D REPRO_D	Blanco	2	BCO	D: Fecha formato ddmmmaa n: número consecutivo, 01,02, 03, etc
		Estándar	6	STD	
		Muestra	3	MTA-n	
Robustez	ROB_D_n	Blanco	2	BCO	D: Fecha formato ddmmmaa n: número consecutivo, 01,02, 03, etc
		Estándar	6	STD	
		Muestra	2	MTA	
Tolerancia	TOL_D_n	Blanco	2	BCO	D: Fecha formato ddmmmaa n: número consecutivo, 01,02, 03, etc
		Estándar	6	STD	
		Muestra	2	MTA	
Límite de Detección	LD_D	Blanco	2	BCO	Ninguno
		Verificación límite de detección	2	LD	

CONFIDENCIAL

Página 27 de 30

PNO
GUÍA DE DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS
•• Documento No.:
PNO-6-1140.07
•• Versión: 01
•• Elaborado por: L Rivero

•• Fecha de elaboración: 24-May-23

•• Sustituye a: No Aplica

•• Vigente a partir de: **01-Jun-23**
•• Próxima revisión: **28-May-26**

*El presente documento ha sido revisado y aprobado electrónicamente.
Las firmas y fechas se encuentran registradas en el sistema documental TrackWise®*

Parámetro	ID Secuencia	Preparación	No Inyecciones/ Determinaciones	ID	Comentarios
Límite de Cuantificación	LC_D	Blanco	2	BCO	Ninguno
		Verificación límite de cuantificación	2	LC	
Estabilidad analítica de la muestra. Estabilidad analítica del estándar	ESM_D_x	Blanco	2	BCO	D: Fecha formato ddmmmaa x: Condición de estabilidad. T0 TA, T24 TA, etc
		Estándar	6	STD	
	ESE_D_x	Muestra	3	MTA	
		Blanco	2	BCO	
Precisión del sistema	PSIS_D	Estándar	6	STD-n	D: Fecha formato ddmmmaa n: número consecutivo, 01,02, 03, etc
		Blanco	2	BCO	
Acarreo	ACARR_D	Nivel de concentración más alto	1	STD	D: Fecha formato ddmmmaa
		Blanco	1	BCO	
		Blanco	1	BCO	
Influencia del Filtro	IF_D	Estándar Filtrado	6	STD-F-n	n: número consecutivo, 01,02, 03, etc
		Estándar NO Filtrado	6	STD-NF-n	
		Blanco	1	BCO	

ORIGINAL

PNO

GUÍA DE DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS

•• Documento No.:
PNO-6-1140.07
•• Versión: 01
•• Elaborado por: L Rivero

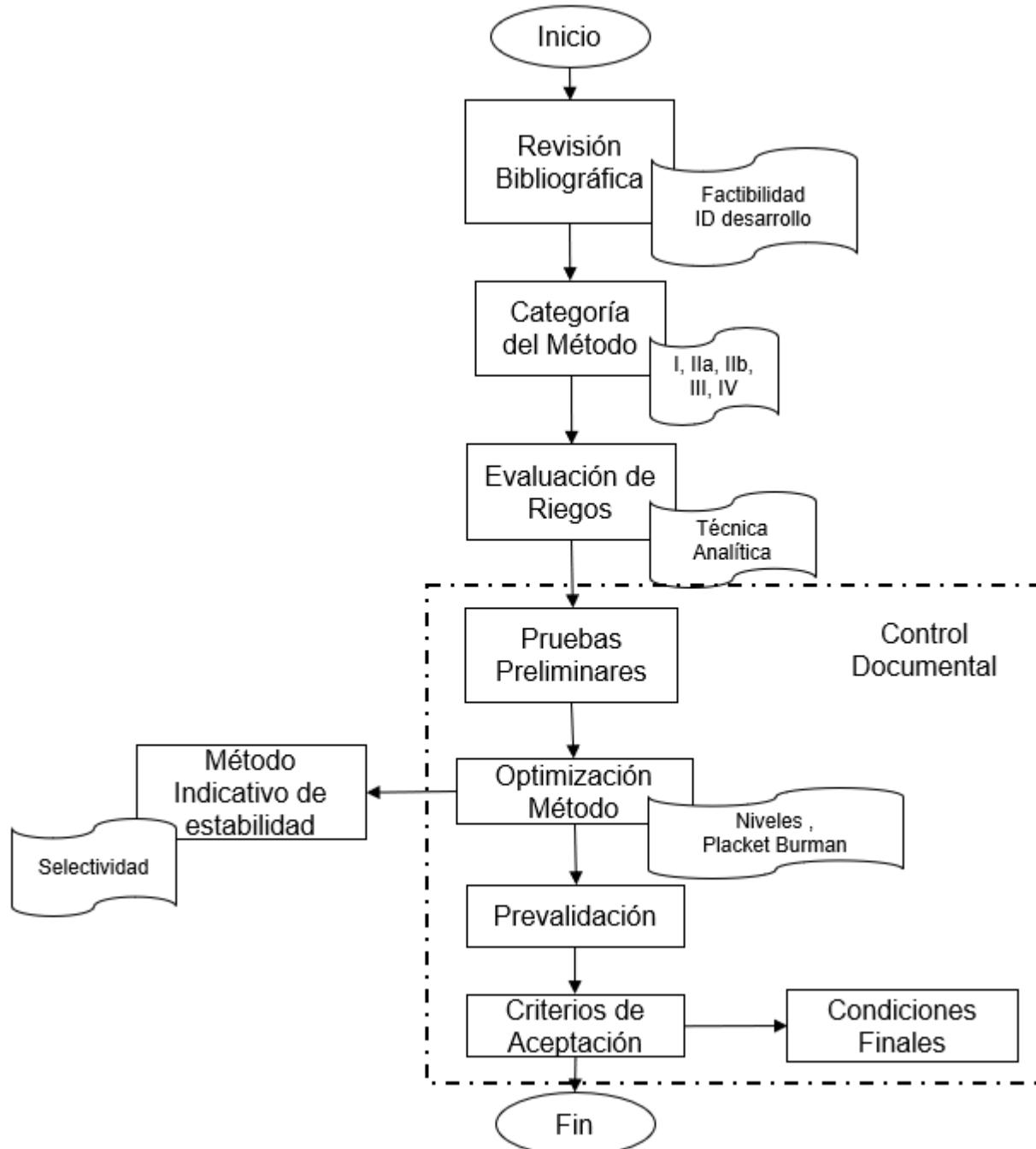
•• Fecha de elaboración: 24-May-23

•• Sustituye a: No Aplica

•• Vigente a partir de: **01-Jun-23**
•• Próxima revisión: **28-May-26**

*El presente documento ha sido revisado y aprobado electrónicamente.
Las firmas y fechas se encuentran registradas en el sistema documental TrackWise®*

7. DIAGRAMA DE FLUJO


CONFIDENCIAL

Página 29 de 30

PNO	GUÍA DE DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
•• Documento No.: PNO-6-1140.07 •• Versión: 01	•• Elaborado por: L Rivero •• Fecha de elaboración: 24-May-23	•• Sustituye a: No Aplica •• Vigente a partir de: 01-Jun-23 •• Próxima revisión: 28-May-26	
<i>El presente documento ha sido revisado y aprobado electrónicamente. Las firmas y fechas se encuentran registradas en el sistema documental TrackWise®</i>			

8. REFERENCIAS

Referencias externas.

Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.
Guía de validación de métodos analíticos. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A.C. Comisión de validación de métodos analíticos. México, D.F. 2002.
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), 13a Edición.
Farmacopea de los Estados Unidos de América 2023 (USP) Vigente.

Referencias cruzadas.

FORM-6-1661.07
FORM-6-1662.07
FORM-6-1663.07
LIST-6-076.07

ORIGINAL

PNO	GUÍA DE DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
<ul style="list-style-type: none">•• Documento No.: PNO-6-1140.07•• Versión: 01	<ul style="list-style-type: none">•• Elaborado por: L Rivero•• Fecha de elaboración: 24-May-23	<ul style="list-style-type: none">•• Sustituye a: No Aplica•• Vigente a partir de: 01-Jun-23•• Próxima revisión: 28-May-26	
<i>El presente documento ha sido revisado y aprobado electrónicamente. Las firmas y fechas se encuentran registradas en el sistema documental TrackWise®</i>			

9. HISTORIAL DE CAMBIOS

Ver.	Descripción del cambio	Justificación
01	No aplica	Documento nuevo

ORIGINAL