



GUÍA

SOBRE DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS

Dirigida a los establecimientos dedicados a la fabricación o importación de medicamentos y fármacos para uso humano; comercializados en el país o destinados a investigación clínica, así como a los laboratorios de control de calidad, bancos de células, unidades de investigación y desarrollo, almacenes de acondicionamiento, depósito y distribución de fármacos, medicamentos, materias primas y materiales biológicos empleados para su elaboración

Versión 1.0
Diciembre 2025



COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS

Legales

En el marco de las atribuciones de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) en materia de regulación, control y fomento sanitario, se emite el presente documento con carácter orientativo, en el cual se describen las recomendaciones, especificaciones y criterios de aceptación actuales de la COFEPRIS sobre el desarrollo de métodos analíticos, para garantizar la calidad, pureza y seguridad de medicamentos y fármacos en cumplimiento a las Buenas Prácticas de Fabricación, conforme a lo establecido por las guías internacionales de ICH.

En caso de que se requiera citar la presente Guía, se realizará de la siguiente manera:

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, CEMAR. (2025). *Guía sobre desarrollo de métodos analíticos*. México: COFEPRIS.

ÍNDICE

Presentación.....	4
1 Introducción	5
1.1 Objetivo	5
1.2 Alcance	6
2 Consideraciones generales para los métodos analíticos	6
2.1 Enfoques mínimos frente a enfoques mejorados para el desarrollo de métodos analíticos	7
2.2 Ciclo de vida del método analítico.....	8
3 Perfil analítico objetivo	8
4 Conocimiento y gestión de riesgos en el desarrollo del método analítico y mejora continua	9
4.1 Gestión del conocimiento.....	9
4.2 Gestión de riesgos.....	10
5 Evaluación de la robustez e intervalos de los parámetros de los métodos analíticos	11
5.1 Robustez.....	11
5.2 Intervalos de los parámetros del método analítico.....	11
6 Estrategia de control del método analítico.....	12
6.1 Condiciones establecidas para los métodos analíticos	14
7 Gestión del ciclo de vida y cambios posteriores a la aprobación de los métodos analíticos	15
8 Desarrollo de métodos analíticos multivariados: consideraciones adicionales.....	20
9 Desarrollo de métodos analíticos para pruebas de liberación en tiempo real: Consideraciones adicionales	25
10 Presentación de la información relacionada con el método analítico	26
10.1 Consideraciones regulatorias generales y documentación.....	26
10.2 Documentación del enfoque mejorado	27
10.3 Documentación para métodos analíticos multivariados	27
11 Glosario	29
12 Referencias	35
13 Anexos	36
13.1 Anexo A: Ejemplos de aplicación de los principios de la guía.....	36
13.1.1 Medición de estereoisómeros como impurezas específicas relacionadas con el proceso en un fármaco de molécula pequeña	38
13.1.2 Medición de la potencia de un anticuerpo monoclonal anti-TNF alfa	46
13.2 Anexo B: Ejemplo de componentes del ciclo de vida de un modelo multivariante ...	55

Presentación

La presente Guía sobre desarrollo de métodos analíticos corresponde a la directriz de calidad **Q14** del Consejo Internacional sobre la Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de los Medicamentos Destinados al Consumo Humano (ICH, por sus siglas en inglés):

Considerando que los métodos analíticos son necesarios para el desarrollo de productos y procesos de fabricación, la medición de atributos críticos de calidad y la garantía de la calidad de los medicamentos, éstos métodos se deben modificar a lo largo del ciclo de vida del producto debido a las actividades de mejora continua. Por lo tanto, esta guía facilita una gestión eficiente y basada en la ciencia al mejorar la comunicación entre la industria y los organismos reguladores cuando se requiere de modificaciones a los métodos analíticos.

1 Introducción

1.1 Objetivo

Esta guía describe enfoques científicos y basados en el riesgo para el desarrollo y mantenimiento de los métodos analíticos adecuados para la evaluación de la calidad de fármacos y medicamentos. El enfoque sistemático sugerido en la guía "*ICH Q8, Desarrollo Farmacéutico*", junto con los principios de la "*ICH Q9, Gestión de Riesgos de Calidad*", también se puede aplicar al desarrollo y la gestión del ciclo de vida de los métodos analíticos. Al desarrollar un método analítico, se puede aplicar un enfoque mínimo (también conocido como tradicional) o elementos de un enfoque mejorado. Además, esta guía describe consideraciones adicionales relativas al desarrollo de métodos analíticos multivariados y para las pruebas de liberación en tiempo real (RTRT por sus siglas en inglés).

Esta guía complementa la guía "*ICH Q2 Validación de métodos analíticos*".

A partir de las herramientas descritas en la guía "*ICH Q12, Consideraciones Técnicas y Regulatorias para la Gestión del Ciclo de Vida de los Medicamentos*", esta guía describe los principios para respaldar el manejo de cambios en los métodos analíticos, basándose en la gestión de riesgos, la comprensión integral del método analítico y el cumplimiento de los criterios predefinidos relativos a las *características de desempeño*. El conocimiento adquirido de la aplicación de un enfoque mejorado al desarrollo de métodos analíticos, permite proporcionar una mayor garantía de su desempeño, servir de base para la estrategia de control de dichos métodos y ofrecer la posibilidad de implementar enfoques regulatorios más eficientes para las modificaciones posteriores a la autorización de registros sanitarios.

La guía también describe la presentación del desarrollo del método analítico y la información relacionada con el ciclo de vida de los medicamentos en el formato del Documento Técnico Común (CDT por sus siglas en inglés), "*ICH M4Q, Documento técnico común para el registro de medicamentos para uso humano*". La información relacionada con el desarrollo y conocimiento del método analítico se puede presentar a las autoridades reguladoras con el fin de proporcionar evidencia adicional de que el método analítico es adecuado para su propósito. Aunque el enfoque mínimo sigue siendo válido, el solicitante del registro puede optar por presentar datos adicionales y conocimientos adicionales relativos al desarrollo que faciliten la comunicación con las autoridades reguladoras para la gestión de cambios posteriores a la autorización del registro sanitario.

1.2 Alcance

Esta guía se aplica a los métodos analíticos utilizados para las pruebas de liberación y las pruebas de estabilidad de fármacos y medicamentos comercializados, en lo sucesivo denominados “productos”. La guía también se puede aplicar a otros métodos analíticos utilizados como parte de la estrategia de control de la “*ICH Q10, Sistema de Calidad Farmacéutica*” siguiendo un enfoque basado en el riesgo. Los principios científicos descritos en esta guía se pueden aplicar de manera adecuada a cada fase de los métodos analíticos utilizados durante el desarrollo clínico.

2 Consideraciones generales para los métodos analíticos

El objetivo del desarrollo es obtener un método analítico adecuado para: medir uno o varios atributos del material con la *especificidad/selectividad, exactitud y precisión requerida* en todo el *intervalo de valores cuantificables*. Los detalles de las características de desempeño consideradas para la validación del método analítico se describen en la guía ICH Q2.

En esta sección se describen los enfoques mínimo y mejorado para el desarrollo de métodos analíticos. Si bien el enfoque mínimo sigue siendo aceptable para desarrollar un método analítico robusto y adecuado para el uso previsto, algunos o todos los elementos del enfoque mejorado se pueden utilizar para respaldar el desarrollo y la gestión del ciclo de vida de los métodos analíticos.

En determinados casos, un método analítico se puede aplicar a múltiples productos con poca o ninguna modificación de las condiciones de medición. Para una nueva aplicación de dichos *métodos analíticos de plataforma*, el desarrollo posterior se puede abreviar y ciertas *pruebas de validación* se pueden omitir con base en una justificación científica y con base al riesgo.

Los datos obtenidos durante los estudios de desarrollo (por ejemplo, datos de *robustez* de un estudio de diseño de experimentos (DoE por sus siglas en inglés,) se pueden utilizar como parte de los datos de validación para las características de desempeño del método analítico relacionado y no es necesario repetir los estudios.

2.1 Enfoques mínimos frente a enfoques mejorados para el desarrollo de métodos analíticos

El desarrollo del método analítico debe incluir como mínimo los siguientes elementos:

- Identificar los atributos del producto que deben ser evaluados;
- Seleccionar una tecnología apropiada y los instrumentos relacionados y adecuados;
- Realizar estudios para evaluar las características de desempeño del método analítico tales como especificidad, exactitud y precisión en el intervalo de valores reportables (incluyendo el *modelo de calibración*, límites inferior y superior del intervalo) y robustez;
- Documentar el método analítico, incluyendo la estrategia de control del método analítico.

El enfoque mejorado ofrece una forma sistemática de desarrollar y perfeccionar el conocimiento de un método analítico para demostrar la comprensión de éste. La comprensión del producto y del proceso permite definir los atributos de calidad que serán evaluados. Los criterios de rendimiento esperados y las características de rendimiento relevantes se deben documentar en un *perfil analítico objetivo* (ATP por sus siglas en inglés). Además de los elementos del enfoque mínimo, un enfoque mejorado puede incluir los siguientes elementos, según corresponda:

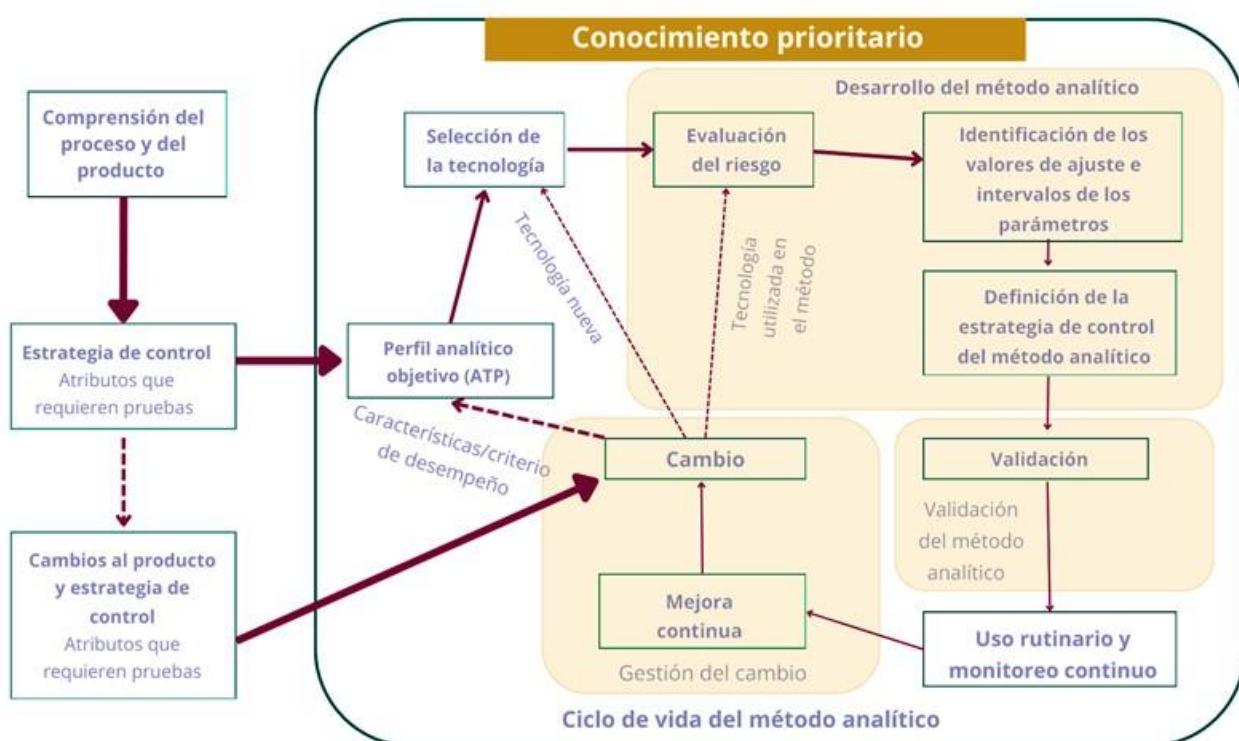
- Realizar una evaluación de riesgos y analizar los conocimientos previos para identificar los *parámetros del método analítico* que puedan afectar el desempeño de éste;
- Realizar experimentos o modelos univariados o multivariados para explorar intervalos e interacciones entre los parámetros identificados del método analítico;
- Definir una estrategia de control del método analítico que incluya valores de ajuste o intervalos para los parámetros relevantes del método. Estos pueden incluir *intervalos para métodos analíticos* (PARs por sus siglas en inglés) *aceptables y validados* o de las *regiones operables de diseño del método* (MODRs por sus siglas en inglés).

La aplicación de elementos del enfoque mejorado al desarrollo puede conducir a una mejor comprensión del impacto de los parámetros del método analítico en el desempeño y una mayor flexibilidad en la gestión del ciclo de vida, tales como intervalos operativos más amplios y un set más apropiado de *condiciones establecidas* (ECs por sus siglas en inglés) con categorías de notificación asociadas.

2.2 Ciclo de vida del método analítico

La figura 1 ilustra los elementos del ciclo de vida del método analítico en relación con el ciclo de vida del producto. Los enfoques del desarrollo y gestión de cambios de los métodos analíticos se describen en esta guía, mientras que la validación de los métodos analíticos se describe en la ICH Q2. Dependiendo del objetivo del método analítico y del enfoque de desarrollo adoptado, el orden y el alcance de cada elemento podrían variar, por lo que varios elementos pueden ocurrir de manera simultánea.

Figura 1: Ciclo de vida del método analítico.



3 Perfil analítico objetivo

La comprensión del producto y del proceso (ICH Q8 e ICH Q11, Desarrollo y Fabricación de Fármacos) permite identificar los *atributos críticos de calidad* (CQAs por sus siglas en inglés,) que requieren medición analítica para su control y que se pueden incluir en el perfil de calidad objetivo del producto (QTPP por sus siglas en inglés). Las necesidades de medición se pueden integrar en un ATP que constituye la base para el desarrollo del método analítico. Un ATP

incluye la descripción del objetivo del método analítico, información detallada sobre los atributos del producto que se van a medir y las características de desempeño pertinentes junto con sus criterios de desempeño. El ATP incluye los requisitos de medición para uno o más atributos de calidad. El ATP determina la elección de la tecnología analítica. Múltiples métodos analíticos disponibles pueden cumplir con los criterios de desempeño. La elección de la tecnología debe considerar el entorno operativo (por ejemplo; en línea, continuo o fuera de línea). Una vez seleccionada la tecnología, el ATP sirve como base para definir los *atributos del método analítico* y los criterios de desempeño para su validación (ICH Q2). La documentación formal y la presentación de un ATP son opcionales, pero pueden facilitar la comunicación con las autoridades reguladoras, independientemente del enfoque de desarrollo elegido.

El ATP también facilita la *monitorización* y la mejora continua del método analítico. El ATP se mantiene durante todo su ciclo de vida y puede servir como base para la gestión del ciclo de vida, con el fin de garantizar que el método analítico existente, revisado o nuevo, siga siendo adecuado para el uso previsto.

En el Anexo A se proporcionan ejemplos ilustrativos de ATPs.

4 Conocimiento y gestión de riesgos en el desarrollo del método analítico y mejora continua

4.1 Gestión del conocimiento

Al igual que en el desarrollo de productos y procesos de fabricación, la *gestión del conocimiento* (ICH Q10) juega un papel fundamental en el desarrollo de métodos analíticos y a lo largo del ciclo de vida de dichos métodos.

El conocimiento previo se utiliza, explícita o implícitamente, para fundamentar las decisiones durante el desarrollo y la gestión del ciclo de vida de los métodos analíticos. El conocimiento previo puede ser interno (derivado de la experiencia exclusiva de la empresa en materia analítica y del desarrollo) o externo a partir de referencias de publicaciones científicas y técnicas o de principios científicos establecidos.

El conocimiento previo del producto desempeña un papel importante en la identificación de las técnicas analíticas adecuadas. El conocimiento de las mejores prácticas, las tecnologías de vanguardia y las expectativas regulatorias contribuyen en la elección de la tecnología más

adecuada para un propósito determinado. Los métodos analíticos de plataforma existentes (p. ej., la medición del contenido proteico mediante espectroscopia UV) se pueden aprovechar para evaluar las características de un producto específico sin necesidad de desarrollar métodos adicionales.

A medida que se obtiene información adicional, el conocimiento relacionado con los métodos analíticos se debe gestionar de forma activa a lo largo del ciclo de vida del producto.

4.2 Gestión de riesgos

Se recomienda el uso de la *gestión de riesgos de calidad* (QRM, por sus siglas en inglés) para contribuir al desarrollo de un método analítico robusto y reducir el riesgo de un desempeño deficiente y la obtención de resultados erróneos. La evaluación de riesgos se suele realizar en las primeras etapas del desarrollo del método analítico y se actualiza a medida que se dispone de más información. La evaluación de riesgos puede ser formal o informal y se puede basar en conocimientos previos.

Las herramientas de evaluación de riesgos descritas en el Anexo 1 de la ICH Q9 se pueden utilizar para:

- identificar los parámetros del método analítico (factores y etapas operativas) con impacto potencial en su desempeño, por ejemplo, Anexo A Figura 2 (diagrama de Ishikawa);
- evaluar el impacto potencial de los parámetros del método analítico en el desempeño de éste;
- identificar y priorizar los parámetros del método analítico por investigar de forma experimental;
- informar sobre la necesidad y el alcance del monitoreo continuo como parte de la revisión de riesgos.

La comunicación de riesgos debe contribuir a la mejora continua del desempeño del método analítico a lo largo de su ciclo de vida. Los resultados de la gestión de riesgos de calidad se deben documentar en las correspondientes secciones del sistema de calidad farmacéutico (PQS, por sus siglas en inglés) del solicitante del registro sanitario (ICH Q10).

5 Evaluación de la robustez e intervalos de los parámetros de los métodos analíticos

5.1 Robustez

La robustez de un método analítico mide su capacidad para cumplir con los criterios de desempeño esperados durante su uso normal. Esta robustez se evalúa mediante variaciones deliberadas de los parámetros del método analítico y debe considerar la duración del análisis (incluyendo la estabilidad de las preparaciones de las muestras y los reactivos). El conocimiento previo y la evaluación de riesgos pueden orientar a la selección de los parámetros a investigar durante el estudio de robustez. Se deben estudiar aquellos parámetros que puedan influir en el desempeño del método durante el período de uso previsto.

Para la mayoría de los métodos, la evaluación de la robustez se realiza durante el desarrollo. Si la evaluación de robustez ya se realizó durante el desarrollo, no es necesario repetirla durante la validación (como se explica en la ICHQ2). Los datos obtenidos de los estudios de validación (p. ej., la precisión intermedia) pueden complementar la evaluación de la robustez. Para algunos métodos analíticos con una alta variabilidad inherente de los parámetros (p. ej., aquellos que requieren reactivos biológicos), puede ser necesario investigar intervalos de parámetros más amplios durante los estudios de robustez. La robustez de los métodos multivariados puede requerir consideraciones adicionales (véase el capítulo 8). Los resultados de la evaluación de la robustez se deben documentar y reflejar en la estrategia de control del método analítico.

5.2 Intervalos de los parámetros del método analítico

Los experimentos para investigar los intervalos de los parámetros pueden proporcionar información adicional sobre el desempeño del método analítico. Los atributos del método analítico y los criterios asociados pueden derivarse del ATP. El análisis univariado de un solo parámetro permite establecer el PAR del método analítico.

En un enfoque mejorado, los intervalos de los parámetros relevantes y sus interacciones se pueden investigar mediante DoE multivariados. La evaluación de riesgos y el conocimiento previo se deben utilizar para identificar los parámetros, atributos e intervalos de los valores asociados al método analítico que se va a investigar de manera experimental. Las variables categóricas (p. ej., diferentes instrumentos) también se pueden considerar como parte del diseño experimental.

Los resultados de los estudios de desarrollo deben proporcionar una comprensión de las relaciones entre los parámetros del método analítico (entradas) y sus *respuestas* (salidas). A partir de estos resultados, se pueden definir valores fijos de ajuste para algunos parámetros. Para otros, se pueden definir PARs, mientras que otros se pueden incluir en una MODR, que consiste en intervalos combinados para dos o más parámetros del método analítico dentro de los cuales se demuestra que el método es el adecuado para el uso previsto.

Los valores de referencia de PARs y MODRs de un método analítico propuestos por el solicitante del registro sanitario basados en los datos del desarrollo y la validación, están sujetos a la aprobación de las autoridades reguladoras. No se requiere notificar a la autoridad reguladora cualquier modificación dentro de un PAR o un MODR aprobado.

La validación del método analítico para un PAR o MODR solo es necesaria para aquellas características de desempeño que no están cubiertas por los datos obtenidos del desarrollo del método analítico. Por razones prácticas y siguiendo un enfoque basado en el riesgo, puede que no sea necesario ni posible validar la totalidad de un MODR. La parte de un PAR o un MODR destinada al uso rutinario (normalmente las condiciones operativas previstas o el punto de ajuste) en el método analítico deben estar cubiertas por los datos de validación. El alcance de las pruebas de validación se debe justificar caso por caso.

Para futuros cambios en las condiciones operativas dentro de un PAR o un MODR, se debe realizar una evaluación de la necesidad y el alcance de las pruebas de validación adicionales. Una estrategia de validación del método analítico, por ejemplo, en el marco del protocolo de validación del método analítico, puede definir el alcance necesario de la validación adicional.

6 Estrategia de control del método analítico

La estrategia de control del método analítico debe garantizar que éste sea adecuado para el propósito previsto durante su uso rutinario a lo largo de su ciclo de vida. Consiste en un set de controles, derivados del conocimiento actual del método, incluyendo datos de desarrollo, evaluación de riesgos, robustez y conocimientos previos. La estrategia de control se debe definir antes de la validación (ICH Q2) y se debe confirmar una vez finalizada la validación.

La estrategia de control del método analítico incluye los parámetros que se deben controlar y *las pruebas de idoneidad del sistema* (SST por sus siglas en inglés) que forma parte del método analítico. Éste debe describir los pasos necesarios para realizar cada prueba analítica. Se puede

incluir (pero no está limitado) la muestra, los *materiales de referencia* y los reactivos, la preparación de la muestra y los controles, el uso del equipo, la generación de la curva de calibración, el número de réplicas, el uso de las fórmulas para el cálculo de los *resultados reportables* y otros pasos necesarios. El nivel de detalle debe permitir que un analista calificado realice el análisis e interpretación de los resultados (similar al nivel de detalle de una farmacopea regional para un producto similar).

El SST depende del tipo y el objetivo del método analítico y por lo general se realiza con uno o más materiales predefinidos (incluyendo el uso de controles positivos y negativos). El SST está diseñado para verificar atributos seleccionados del método analítico. Los criterios de aceptación se deben basar en los criterios de desempeño del método analítico. Los componentes del SST se deben seleccionar mediante una evaluación de riesgos, así como del conocimiento y la comprensión derivados de los datos de desarrollo. La prueba se utiliza para verificar que el sistema de medición y las operaciones analíticas asociadas al método son adecuados para el uso previsto durante el periodo de análisis y permiten detectar un desempeño inaceptable. La validez de los resultados del método analítico depende del resultado del SST. En el enfoque mejorado, un set bien diseñado de parámetros y criterios del SST para garantizar el desempeño del método analítico, puede representar un aspecto importante en la mitigación de riesgos. Para los procedimientos analíticos que se basan en modelos multivariados, la calidad de los datos se debe verificar utilizando herramientas de software adecuadas.

Además del SST, se puede requerir *evaluar la idoneidad de la muestra* para garantizar una respuesta aceptable. Una muestra o su preparación se consideran adecuadas si la respuesta medida cumple con los criterios de aceptación predefinidos para los atributos del método analítico validado (utilizado a menudo para los productos biológicos). En estos casos, la idoneidad de la muestra es un prerequisito para la validez del resultado, junto con un resultado satisfactorio del SST. La evaluación de la idoneidad de la muestra generalmente consiste en evaluar la similitud de la respuesta entre un material de referencia y la muestra de prueba y puede incluir el requisito de niveles aceptables de señales de interferencia procedentes de la matriz de la muestra. En el caso de los métodos analíticos que se basan en modelos multivariados, la evaluación de la idoneidad de la muestra se puede verificar utilizando herramientas de software adecuadas que comprueban si la muestra se ajusta al espacio del modelo. Esto se denomina comúnmente como “verificación de la calidad de los datos”.

Se recomienda la monitorización continua de los resultados de los métodos analíticos seleccionados para detectar posibles tendencias, de conformidad con los requisitos del PQS. La

revisión de los resultados de los métodos analíticos facilita la gestión del ciclo de vida del método y permite una intervención proactiva para evitar fallos.

6.1 Condiciones establecidas para los métodos analíticos

De acuerdo con la guía ICH Q12, los solicitantes del registro sanitario pueden proponer ECs para un método analítico. Las ECs se pueden identificar mediante las herramientas descritas en el Capítulo 2 que incluyen la evaluación de riesgos, el conocimiento previo y los resultados de la experimentación univariada o multivariada. La naturaleza y el alcance de las ECs dependerán del enfoque de desarrollo, la complejidad del método analítico y la comprensión demostrada de cómo los parámetros y otros factores influyen en el desempeño del método analítico.

Con un enfoque mínimo del desarrollo de métodos analíticos, el número de ECs puede ser elevado con parámetros y puntos de set fijos del método analítico.

Con un enfoque mejorado se espera una mayor comprensión de los requisitos de medición, la idoneidad de las tecnologías disponibles y la relación entre los parámetros del método analítico y su desempeño. Este conocimiento facilita la identificación de un set apropiado de ECs y las categorías de informes correspondientes (véase el capítulo 7). Las ECs se pueden reducir y centrar en el desempeño del método analítico (por ejemplo, los intervalos aceptables para los parámetros del método analítico, las características de desempeño y los criterios asociados) cuando lo justifique el conocimiento del método analítico (incluyendo los conocimientos previos y el conocimiento del producto o proceso) y la gestión de riesgos.

Las ECs consisten en:

- Características de desempeño y criterios asociados (por ejemplo, incluidos en un ATP);
- Principio del método analítico (es decir, la base fisicoquímica o la tecnología específica);
- Criterios de evaluación del SST y de la idoneidad de la muestra;
- Establecer puntos e intervalos para uno o más parámetros del método analítico.

Los parámetros del método analítico que deben ser controlados para garantizar el correcto desempeño, así como aquellos donde la necesidad de control no se puede excluir razonablemente se deben identificar como ECs. Si la aplicación de los criterios de desempeño del método analítico o el SST demuestra que un parámetro específico está controlado, dicho parámetro o su valor no necesariamente se deberá definir como EC, o bien, se le podrá asignar una categoría de notificación inferior, según corresponda. Las ECs y las categorías de

notificación relacionadas son propuestos por el solicitante y evaluadas por las autoridades reguladoras para su aprobación, con base en la justificación científica proporcionada.

El uso del enfoque mejorado no debe dar lugar a una descripción menos detallada de los métodos analíticos que se presentan como documentos regulatorios. Se espera que las descripciones suficientemente detalladas de los métodos analíticos en el Módulo 3 del CTD permitan una comprensión clara, independientemente del enfoque utilizado para identificar las ECs de dichos métodos. La descripción de un método analítico incluye información complementaria, así como las ECs identificadas.

La identificación de las categorías de notificación para las ECs y el uso de las ECs en la gestión de cambios se describen en el siguiente capítulo.

7 Gestión del ciclo de vida y cambios posteriores a la aprobación de los métodos analíticos

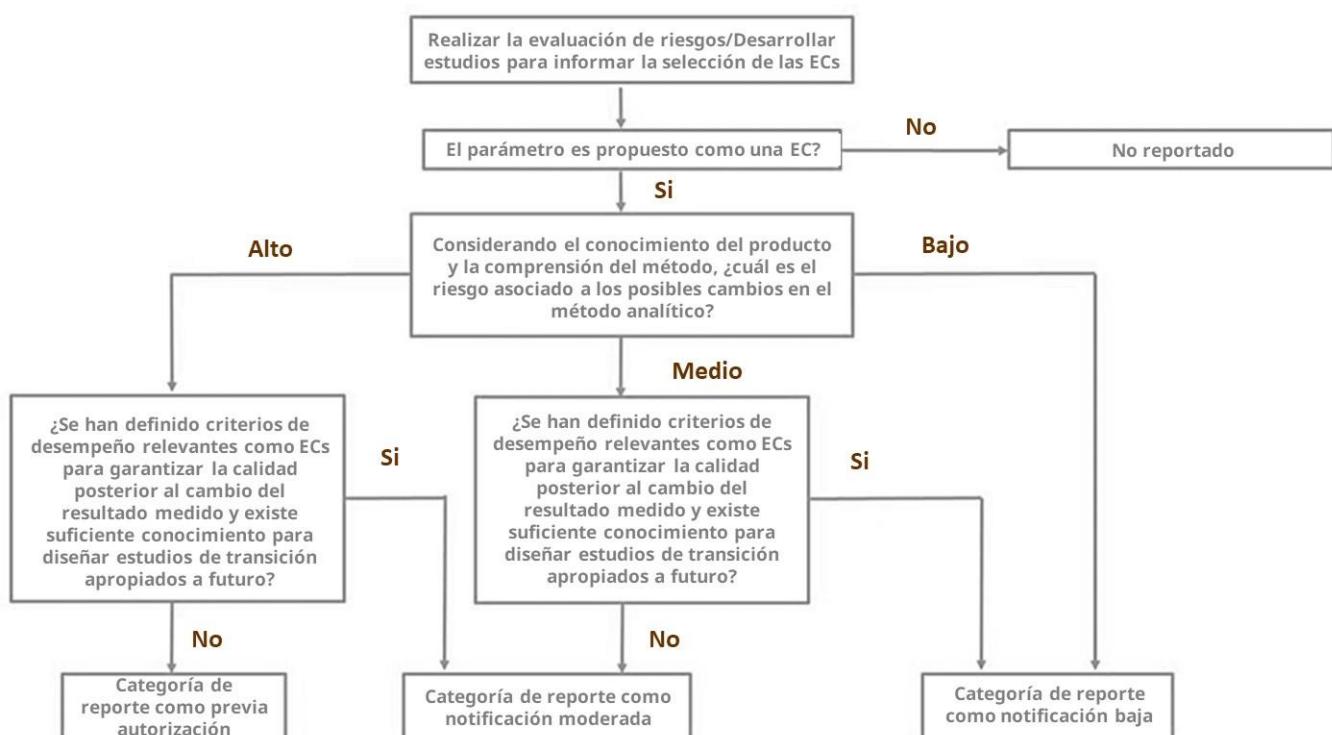
Los cambios en los métodos analíticos pueden ocurrir a lo largo del ciclo de vida del producto y podrían implicar la modificación de los métodos existentes o su reemplazo completo, incluyendo la introducción de una nueva tecnología. Los cambios significativos en las características del desempeño o la información adicional sobre los atributos de calidad pueden dar lugar a una reevaluación del ATP o al desarrollo un nuevo método. Por lo general, el conocimiento del proceso, el conocimiento del método analítico y la mejora continua son los principales impulsores del cambio. En la medida de lo posible, los cambios deben conducir a métodos analíticos mejorados, alineados con las mejores prácticas e instrumentación. Las herramientas y los conceptos descritos en la ICH Q12 se aplican a los métodos analíticos, independientemente del enfoque de desarrollo y consisten en:

- Categorización existente basada en los cambios de los métodos analíticos en función de los riesgos (en el marco regulatorio regional);
- ECs;
- Protocolos de gestión de cambios posteriores a la aprobación (PACMPs, por sus siglas en inglés)
- Documento de gestión de cambios del ciclo de vida del producto (PLCM, por sus siglas en inglés);
- PQS (documentación de todos los cambios, incluidos aquellos que no requieren aprobación regulatoria);

- Enfoques estructurados para los cambios frecuentes posteriores a la aprobación en la Química, Fabricación y Controles (CMC, por sus siglas en inglés).

Si no se proponen ECs en el expediente, cualquier cambio se debe reportar de acuerdo con los requisitos de notificación regionales. El uso de diferentes elementos del enfoque mejorado puede facilitar la gestión y la comunicación regulatoria de los cambios posteriores a la aprobación, en comparación con el enfoque mínimo.

Figura 2: Enfoque basado en el riesgo para la identificación de las ECs y las categorías de notificación para los cambios asociados en el enfoque mejorado



- Incluyendo la estrategia de control del método analítico
- En algunos casos, los cambios de riesgo moderado propuestos por la Compañía pueden requerir la autorización previa según la respuesta de la autoridad sanitaria.

Si se justifica y valida (véase el Capítulo 5.2), el PAR o MODR permite gestionar cambios dentro de los intervalos aprobados en el PQS de la empresa. Los cambios fuera de los intervalos aprobados o la ampliación de estos requieren comunicación a la autoridad reguladora.

En los casos donde se propongan ECs, se debe evaluar previamente el riesgo asociado a dichos cambios para proponer la categoría de notificación adecuada. Entre los factores a considerar se incluyen: la criticidad del atributo de calidad por medir, la complejidad de la tecnología y el alcance del cambio (ver Anexo A). Se deben identificar las medidas pertinentes para la reducción de riesgos en función del conocimiento del producto y del proceso, así como la comprensión del método analítico y la estrategia de control del método analítico propuesta. Por último, se debe asignar el nivel de riesgo (alto, medio o bajo).

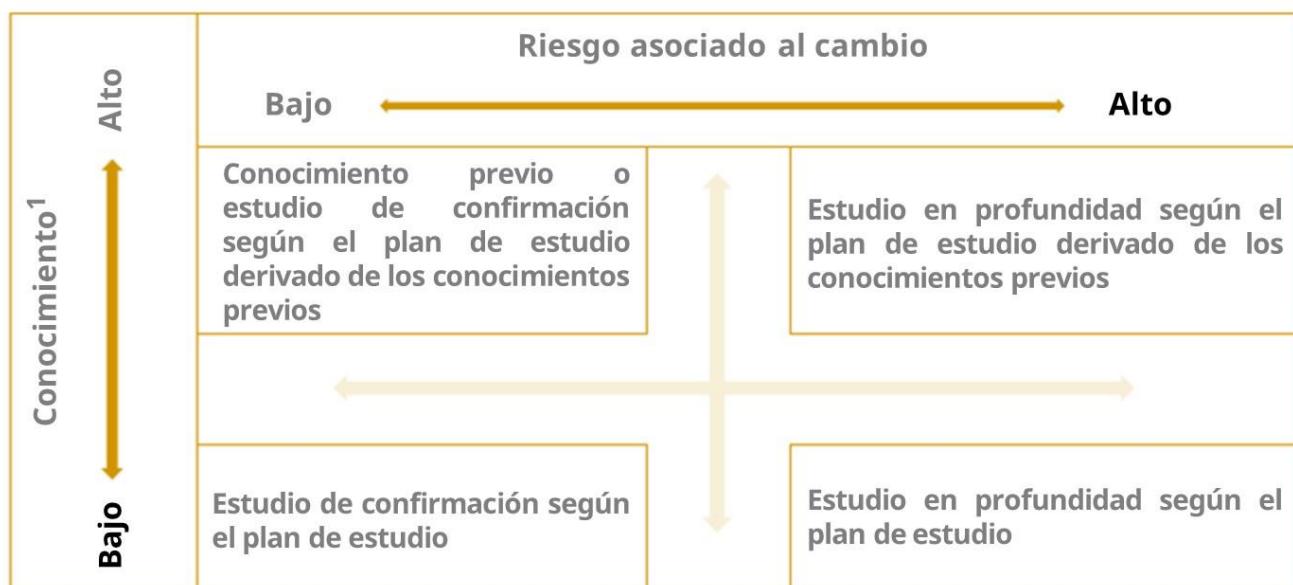
En general, la comprensión de la robustez del método analítico o los conocimientos previos pueden ser de utilidad para mitigar los riesgos asociados a futuros cambios. Presentar los resultados de las evaluaciones de riesgos a las autoridades reguladoras cuando se proponen ECs puede ayudar a justificar las categorías de notificación para futuros cambios en los métodos analíticos.

La figura 2 resume cómo la evaluación y la mitigación de riesgos pueden ayudar a identificar las categorías de notificación adecuadas para las ECs. El riesgo asociado a los cambios se puede reducir definiendo criterios de desempeño relevantes que se identifican como ECs. La mitigación del riesgo es posible cuando se dispone de suficiente información (Tabla 1) para diseñar estudios puente a futuro (Tabla 2). La adherencia al ATP y una estrategia de control del método analítico garantiza que este siga siendo adecuado para su uso previsto tras cualquier cambio. Para los cambios de los parámetros que no sean ECs no se requiere informar a las autoridades reguladoras.

El ATP también puede servir de base para un PACMP que permita que los cambios (por ejemplo, entre las tecnologías) sean reportados a una categoría de notificación inferior, siempre y cuando se cumplan con los requisitos predefinidos para el cambio.

En el Anexo A se presentan ejemplos sobre cómo se pueden proponer categorías de notificación adecuadas.

Tabla 1: Relación entre el conocimiento (comprensión), riesgo y alcance de los estudios para cambios en los métodos analíticos.



1) Como se describe en ICH Q10

Cuando se inician los cambios en los métodos analíticos, la QRM permite evaluar el impacto de dichos cambios y corroborar que la categoría de notificación originalmente acordada sigue siendo la adecuada. El resultado de esta evaluación de riesgos fundamenta el diseño y el alcance de los estudios necesarios para respaldar el cambio, incluyendo una estrategia puente para demostrar que el método revisado o nuevo sigue siendo adecuado para el uso previsto. Cuando se considera una estrategia puente, una mayor comprensión del método analítico puede permitir un diseño de estudio simplificado, mientras que un cambio de mayor riesgo puede requerir un estudio más exhaustivo (Tabla 1). La implementación de un método analítico ya validado en un sitio diferente, incluyendo el concepto de transferencia del método analítico, debe seguir una estrategia de transición similar (Tabla 2).

Cuando haya cambios del producto o del proceso, puede ser necesaria una reevaluación y una posible adaptación del ATP y si se utiliza, una reevaluación de la idoneidad del método analítico.

Si el solicitante propone un nuevo método analítico, se debe realizar una evaluación exhaustiva de los riesgos para determinar cualquier impacto en el desempeño. Se debe establecer la estrategia de control del método analítico para el nuevo procedimiento. Las ECs asociadas al nuevo método se deben justificar al comunicar el cambio.

Tabla 2: Ejemplos de evaluación de cambios en el método analítico

Factor de riesgo: magnitud del cambio	Estrategia de puente	Pruebas de idoneidad del nuevo método
Cambio en el principio del método analítico (bases fisicoquímicas/bioquímicas)	Validación completa del nuevo método y Análisis comparativo de muestras representativas y materiales de referencia. o Demostrar que la capacidad del método analítico para discriminar entre los resultados aceptables y no aceptables sigue siendo comparable.	Tras el cambio, se evalúan las características de desempeño del método analítico y se comprueba que se cumplen los criterios tras la modificación. y Los resultados son comparables después del cambio y las diferencias son aceptables y se evalúa el impacto potencial en las especificaciones.
Cambio dentro del mismo principio del método analítico	Revalidación parcial o total de las características de desempeño del método analítico afectadas por la modificación y si procede Análisis comparativo de muestras representativas y materiales de referencia o Demostrar que la capacidad del método analítico para diferenciar entre resultados aceptables y no aceptables sigue siendo comparable.	Se evalúan los atributos del método analítico y se comprueba el cumplimiento de los criterios después del cambio. y si procede Se comprueba que los resultados sean comparables después del cambio o las diferencias sean aceptables al evaluar el impacto potencial en las especificaciones.
Transferencia del método analítico a un sitio diferente sin cambios en el propio método.	Revalidación parcial o total de las características de desempeño del método analítico. y Análisis comparativo de muestras representativas y materiales de referencia. o Justificación para no realizar experimentos de transferencia adicionales.	Se evalúan los atributos del método analítico y se cumplen los criterios tras el cambio. o Los resultados son comparables.

En la Tabla 2 se presentan ejemplos de datos recomendados para respaldar un cambio según el alcance del cambio y la categoría de riesgo identificada.

Para respaldar el uso de las herramientas descritas en esta guía, el proceso de gestión de cambios del PQS de la empresa debe ser eficaz y estar alineado con las recomendaciones descritas en la ICH Q12.

8 Desarrollo de métodos analíticos multivariados: consideraciones adicionales

Los métodos analíticos multivariados son aquellos en los que un resultado se determina mediante un modelo de calibración multivariado que utiliza más de una variable de entrada. Las consideraciones que se presentan aquí se refieren a modelos que utilizan *variables latentes* relacionadas matemáticamente con variables medidas directamente. Otros enfoques, como el aprendizaje automático (por ejemplo, las redes neuronales) o las técnicas de optimización, podrían utilizar principios similares, aunque el enfoque específico puede variar y no se tratará a detalle.

Si bien este capítulo incluye aspectos específicos de los métodos analíticos multivariados, los principios descritos en otras partes de esta guía también son aplicables. El desarrollo de un método analítico multivariado robusto incluye la selección y distribución de muestras con justificación científica en el intervalo de valores, tamaño de la muestra, selección de variables del modelo y el preprocesamiento de los datos.

Muestra y población muestral

Los modelos multivariados vinculan las variables medidas del modelo con valores obtenidos mediante un *método analítico de referencia* validado o a partir de *muestras de referencia*. Por lo tanto, las muestras en el análisis multivariado consisten en mediciones de entrada y sus correspondientes valores de referencia, los cuales son valores numéricos para mediciones cuantitativas (*p. ej.*, de valoración) y categorías de clasificación para métodos analíticos cualitativos (*p. ej.*, de identidad). En algunos casos, un mismo set de mediciones de entrada se puede utilizar para modelos múltiples, siempre que exista más de un valor de referencia. Los valores de referencia se determinan utilizando uno o varios métodos analíticos de referencia o muestras de referencia preparadas con valores conocidos. Se debe prestar especial atención para garantizar que la incertidumbre en el método analítico de referencia sea suficientemente baja en relación con el desempeño previsto del método analítico multivariado y que las muestras de referencia preparadas sean homogéneas. Se debe explicar y justificar el enfoque del método analítico de referencia o de las muestras de referencia preparadas.

Los intervalos de los modelos multivariados generalmente se construyen a partir de datos de muestras. Por lo tanto, una estrategia rigurosa de selección de muestras es esencial para obtener la información relevante de los datos analíticos y contribuye a la robustez del modelo

resultante. En función del método analítico y el principio de medición, la población muestral debe abarcar las fuentes de variabilidad que pueden surgir durante la fabricación y el análisis, como la calidad de las materias primas, la variabilidad del proceso de fabricación, las condiciones de almacenamiento, la preparación y las pruebas de las muestras. El uso de herramientas de evaluación de riesgos puede ayudar a identificar las fuentes de variabilidad que podrían influir en las mediciones y en los resultados del modelo.

La obtención de muestras con una variabilidad adecuada a escala comercial puede resultar un desafío. Por lo tanto, se suelen utilizar muestras procedentes de laboratorios de desarrollo y de pruebas a escala piloto para obtener la variabilidad suficiente y mejorar la precisión y robustez del modelo. Se recomienda incluir muestras a escala comercial para alcanzar la variabilidad relacionada con los equipos o las condiciones de procesamiento específicas. También se debe prestar especial atención a la distribución de las muestras en los *sets de calibración y validación*, ya que esto influirá en la capacidad predictiva del modelo.

El número de muestras utilizadas para crear un modelo de calibración para el análisis cuantitativo depende de la complejidad de la matriz de muestra o de la interferencia de la matriz en la señal del analito de interés (es decir, para matrices de muestra más complejas normalmente se necesitan más muestras).

Se debe disponer de un número suficiente de muestras para crear sets de calibración y validación del tamaño y variabilidad adecuada. Las *muestras independientes* del set de validación no se incorporan al set de calibración ni al *set de prueba interno*. Un set de muestras de validación generado con muestras de lotes independientes se puede utilizar para demostrar la robustez del modelo.

Transformación de datos

La selección del método o *métodos de transformación de los datos* puede depender del tipo de datos, del instrumento o muestra, la finalidad del modelo y de los conocimientos previos. Se debe tener precaución al realizar cualquier transformación, ya que se pueden introducir artefactos o provocar la pérdida de información esencial. Toda transformación de datos se debe documentar y justificar.

Selección de variables

La selección de variables se realiza durante el desarrollo del modelo. Por ejemplo, en espectroscopia, la selección del intervalo de longitud de onda se utiliza para determinar la región del espectro que permita una mejor estimación de la propiedad química o física seleccionada y que se va a evaluar (modelar). La selección de variables se debe justificar y depende del principio de medición, aplicación y otros factores.

Robustez

El desarrollo de un modelo debe minimizar el error de predicción y proporcionar un modelo robusto que garantice un desempeño constante a largo plazo. La robustez se debe integrar en el modelo mediante la inclusión de fuentes de variabilidad relevantes relacionadas con los materiales, el proceso, el entorno, la instrumentación u otros factores. Las fuentes de variabilidad se pueden identificar a partir del conocimiento previo y de las evaluaciones de riesgos, y se deben evaluar mediante herramientas estadísticas. La robustez depende de múltiples factores, como la composición del set de calibración, el método de transformación de datos, la selección de variables y el número de variables latentes.

La optimización de un modelo multivariado suele requerir un equilibrio entre precisión y robustez. El número de variables latentes utilizadas en el modelo de calibración es un factor determinante para garantizar su optimización en función del propósito de uso previsto. El número de variables latentes se selecciona durante el desarrollo del modelo y se confirma durante las pruebas internas. Un número excesivo de variables latentes puede provocar un sobreajuste del modelo, lo que podría disminuir su robustez y requerir actualizaciones más frecuentes. La elección final del número de variables latentes debe estar justificada. Los gráficos de diagnóstico proporcionados por el paquete de software pueden ser útiles para este fin.

Recalibración y mantenimiento del modelo

El seguimiento del desempeño del modelo de calibración es un elemento importante del monitoreo continuo de un método analítico multivariado. Se pueden utilizar diversas herramientas estadísticas como diagnóstico para garantizar el cumplimiento de los supuestos del modelo. Para los modelos con variables latentes, estas herramientas de diagnóstico pueden incluir:

Examen de los residuos para determinar las características no modeladas de los datos (por ejemplo, residuos x o distribución F).

Diagnóstico de valores atípicos para determinar si los datos se encuentran dentro de los límites del modelo de construcción (por ejemplo, la distancia T al cuadrado de Hotelling o la distancia de Mahalanobis).

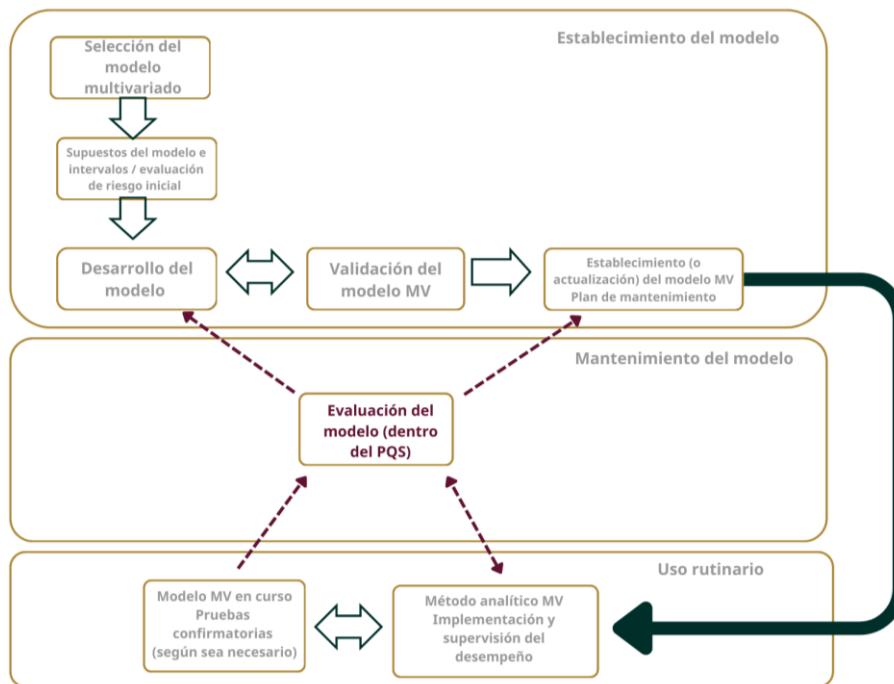
Los paquetes de software permiten la aplicación de herramientas de diagnóstico para la predicción de modelos.

Además, el desempeño continuo del modelo de calibración se debe verificar periódicamente y en función de los acontecimientos, comparando las predicciones del modelo con los valores conocidos de las muestras de referencia o los resultados del método analítico de referencia. Estas pruebas de confirmación permiten garantizar que el modelo de calibración sigue funcionando según lo previsto. Entre los eventos que pueden requerir pruebas de confirmación se incluyen la aparición de nuevas variaciones conocidas del proceso, eventos inesperados del proceso o el mantenimiento programado de los instrumentos.

El monitoreo del modelo se puede utilizar para desencadenar la reconstrucción del modelo (recalibración) en el marco de un proceso de mejora continua. En general, se aplican las mismas consideraciones que para la construcción del modelo original y las pruebas internas. Según el principio de actualización del modelo (por ejemplo, un cambio en el proceso), puede ser necesario integrar nuevos datos y eliminar datos antiguos que no sean relevantes.

Una vez establecido el nuevo modelo de calibración, el método analítico actualizado se puede validar con respecto a los mismos criterios de desempeño que los incluidos en el modelo original. Es posible que no sea necesario evaluar los aspectos que no deben cambiar tras la actualización del modelo (por ejemplo, la especificidad).

Figura 3: Ciclo de vida del modelo multivariado (MV)



El ciclo de vida del modelo multivariado (Figura 3) es iterativo y se puede dividir en tres componentes principales: establecimiento del modelo, uso rutinario y mantenimiento del modelo.

La elección de un modelo multivariado depende de los requisitos del método analítico y de la tecnología de medición seleccionada. Antes del desarrollo del modelo, se definen sus factores de desempeño, incluyendo sus supuestos subyacentes y los intervalos de aplicabilidad deseados. Una evaluación de riesgos inicial es valiosa para identificar las posibles fuentes de variabilidad en los materiales y en el proceso que puede afectar el desempeño del modelo y, por lo tanto, se deben considerar durante la calibración. El desarrollo del modelo, incluyendo la calibración y las pruebas internas, sigue las consideraciones descritas en este capítulo. Una vez desarrollado el modelo, se valida mediante datos independientes no utilizados en el set de calibración. El paso final en la implementación del modelo consiste en desarrollar un plan de mantenimiento, que incluye los procedimientos y límites para el diagnóstico de valores atípicos y define la frecuencia y las condiciones para las pruebas de confirmación, si fuera necesario.

El análisis rutinario del método analítico multivariado suele incluir la supervisión de la idoneidad de cada medición mediante diagnósticos de valores atípicos. La reevaluación del modelo se puede desencadenar si las pruebas confirmatorias o los diagnósticos de valores atípicos no

cumplen los criterios predefinidos, o si la tendencia de los datos indica un desempeño inaceptable del modelo, el proceso o de los materiales medidos (en el Anexo B se proporcionan ejemplos de los componentes del ciclo de vida del modelo multivariado).

La reevaluación del modelo se realiza dentro del PQS y utiliza la gestión del conocimiento y la evaluación de riesgos. Si se identifica un desempeño inaceptable, puede ser necesario el desarrollo y la revalidación del modelo; por ejemplo, para añadir muestras al set de calibración y eliminar las que ya no son relevantes. En algunos casos, el modelo puede estar funcionando correctamente, pero la experiencia adicional puede identificar la necesidad de modificar el plan de mantenimiento del modelo. En otros casos, el desempeño inaceptable identificado puede estar relacionado con el sistema de medición (por ejemplo, una interfaz de muestra desalineada) y no es necesaria ninguna actualización del modelo. Las flechas discontinuas de la figura 3 ilustran la reintroducción en el flujo del ciclo de vida en función de los posibles resultados de la reevaluación del modelo.

9 Desarrollo de métodos analíticos para pruebas de liberación en tiempo real: Consideraciones adicionales

La prueba de liberación en tiempo real (RTRT, por sus siglas en inglés) es la capacidad de evaluar y garantizar la calidad del producto en proceso y del producto final basándose en datos del proceso, que suelen incluir una combinación válida de mediciones de atributos del material y controles del proceso (ICH Q8). Las mediciones RTRT se integran con todos los elementos de la estrategia de control del producto (por ejemplo, la supervisión del proceso o los controles durante el proceso) para garantizar la calidad del producto. El RTRT se puede aplicar a fármacos, productos intermedios y medicamentos.

El RTRT se puede basar en una combinación adecuada de una o más mediciones del proceso y atributos del material para proporcionar un valor para uno o varios CQA y debe ser específico para ellos. La relación entre el enfoque RTRT y los CQA, así como los criterios de aceptación, deben estar plenamente justificados. Un método analítico RTRT se debe validar según lo recomendado en la ICH Q2 y se debe demostrar que las mediciones del proceso tienen la especificidad adecuada para el atributo de calidad objetivo.

El muestreo y la interfaz de la muestra son aspectos importantes a tener en cuenta al diseñar cualquier método analítico en línea o en el método analítico electrónico, incluyendo los utilizados para el RTRT. Los puntos de muestreo se deben elegir de manera que sean

representativos de todo el material que se procesa, y la duración o la cantidad de la muestra se deben seleccionar adecuadamente (por ejemplo, en relación con una dosis unitaria). Además, la interfaz de la muestra debe permanecer constante durante todo el proceso de fabricación y debe ser resistente a las variaciones previstas en el procesamiento y el entorno.

El enfoque RTRT se debe integrar en la especificación del producto (Implementación de las guías ICH Q8/Q9/Q10). De conformidad con las especificaciones ICH Q6A: Métodos analíticos y criterios de aceptación para fármacos y medicamentos nuevos: sustancias químicas; y las especificaciones ICH Q6B: Métodos analíticos y criterios de aceptación para productos biotecnológicos/biológicos, esta integración incluye una referencia al método analítico y a los criterios de aceptación relacionados. Los resultados cuantitativos del RTRT se deben expresar en las mismas unidades que las de las pruebas tradicionales. Las especificaciones del producto también suelen incluir los métodos analíticos que se deben utilizar para las pruebas fuera de línea. Si el expediente incluye una estrategia de control alternativa registrada al método RTRT (por ejemplo, pruebas tradicionales del producto final cuando no se dispone de análisis del proceso), también se deben incluir en las especificaciones del producto los métodos analíticos relacionados y cuando se aplicarán.

10 Presentación de la información relacionada con el método analítico

10.1 Consideraciones regulatorias generales y documentación

La descripción del método analítico se debe incluir en la sección 3.2.S.4.2 del CTD de la ICH M4Q para el fármaco o en la sección 3.2.P.5.2 para el medicamento. Los datos de validación y la información de apoyo necesarios para justificar la estrategia de control del método analítico se deben incluir en la sección 3.2.S.4.3 del CTD para el fármaco o en la sección 3.2.P.5.3 para el medicamento. Otros métodos analíticos utilizados como parte de la estrategia de control se deben incluir en las secciones pertinentes del CTD (por ejemplo, 3.2.S.2, 3.2.P.3 y 3.2.P.4). El método analítico debe describir los pasos con suficiente detalle para que un analista calificado pueda realizar el análisis (incluyendo el SST), tal y como se detalla en el capítulo 6. La presentación de los datos de validación se debe ajustar a las directrices ICH Q2. Los criterios de desempeño utilizados en el estudio de validación se deben incluir en la presentación. En algunos casos, dependiendo del objetivo previsto (por ejemplo, pruebas de disolución) o de la técnica seleccionada, puede ser apropiado presentar datos de desarrollo como justificación.

Cuando se propongan ECs para métodos analíticos, tal y como se detalla en el capítulo 6, las ECs se deben diferenciar claramente de la información complementaria. Se puede incluir información adicional sobre el desarrollo y la validación en las secciones 3.2.S.4.3 y 3.2.P.5.3 para justificar las ECs y sus categorías de notificación. Cuando se incluyan en la presentación otros elementos de gestión del ciclo de vida descritos en la ICH Q12, el solicitante debe seguir los principios descritos en la ICH Q12 y en el capítulo 7 del presente documento.

10.2 Documentación del enfoque mejorado

Si el enfoque del desarrollo conduce a la incorporación de elementos mejorados en la estrategia de control del método analítico, estos se deben justificar.

Las características de desempeño y los criterios de aceptación (por ejemplo, descritos en un ATP) así como otros elementos del enfoque mejorado (por ejemplo, MODRs o PARs) se deben describir en las secciones del expediente correspondientes a la descripción del método analítico (por ejemplo, 3.2.S.4.2 y 3.2.P.5.2). Si se proponen ECs, también se deben incluir en la descripción del método analítico, acompañados de información de apoyo. El uso del enfoque mejorado no debe dar lugar a una descripción menos detallada de los métodos analíticos en el sometimiento regulatorio.

Si se proponen ECs y categorías de notificación relacionadas, se debe incluir en la solicitud una categorización basada en el riesgo de los cambios y las categorías de notificación correspondientes. También se debe justificar cuáles son los parámetros que son ECs y cuáles no, según corresponda (ver capítulo 6).

La información correspondiente de la evaluación de riesgos del método analítico y los estudios de desarrollo que respalden la estrategia de gestión del ciclo de vida propuesta, se debe resumir y presentar en las secciones del sometimiento regulatorio para la validación del método analítico (por ejemplo, 3.2.S.4.3 y 3.2.P.5.3).

10.3 Documentación para métodos analíticos multivariados

La información sobre el desarrollo relacionada con los métodos analíticos multivariados se debe proporcionar en función del nivel de impacto del modelo (Guías ICH Q8/Q9/Q10). La sección del expediente dedicada al desarrollo del proceso (por ejemplo, 3.2.S.2.6 o 3.2.P.2) debe incluir la información sobre el desarrollo de los modelos multivariados utilizados como parte de los

estudios de desarrollo de la fabricación o para los controles o pruebas durante el proceso de fabricación. La información de apoyo sobre el desarrollo de los modelos multivariados RTRT se puede incluir en la sección correspondiente a la validación de los métodos analíticos o al desarrollo del proceso.

La información de validación de los métodos analíticos utilizados para la liberación del fármaco o del medicamento, incluido el RTRT, se debe incluir en la sección de información de validación del expediente (p. ej., 3.2.S.4.3 o 3.2.P.5.3). Asimismo, estas secciones deben incluir información de validación sobre los métodos analíticos utilizados como métodos de referencia. La información sobre el desarrollo, la calibración y la validación del modelo se puede incluir directamente en la sección CTD o en un documento anexo.

Para los modelos multivariados utilizados como parte de las especificaciones de los fármacos o medicamentos, incluidos los enfoques RTRT, la descripción del enfoque de validación y los resultados debe incluir:

- Descripción del set de validación con muestras independientes.
- Los criterios de desempeño que se deben cumplir durante la validación del modelo multivariado.
- Evaluación de los resultados de la validación del modelo en relación con los criterios de desempeño.
- Análisis de la relación entre los criterios de rendimiento del modelo y los límites de especificación de los atributos.
- Descripción general de alto nivel de los elementos PQS para la supervisión y el mantenimiento del modelo, como las herramientas de diagnóstico para determinar la idoneidad de los datos de la muestra para el modelo y el enfoque adoptado cuando se identifican valores atípicos

La descripción del método analítico utilizado para la RTRT se debe proporcionar en la sección 3.2.S.4.2 del CTD para el fármaco o en la sección 3.2.P.5.2 para el medicamento, y normalmente incluye:

- La propiedad o atributo de interés que se determina mediante el método analítico multivariado y los intervalos o límites cuantitativos deseados.
- Una descripción del principio de medición y los parámetros de desempeño pertinentes del instrumento (por ejemplo, presentación de la muestra, duración de análisis de la muestra y frecuencia de medición);

- Una descripción general de cómo se obtienen los datos de calibración del modelo multivariado (por ejemplo, enfoque de preparación de muestras, método analítico de referencia);
- El tipo de modelo multivariado;
- Una descripción del método analítico de referencia o una descripción de alto nivel de las muestras de referencia preparadas;
- Cualquier cálculo necesario para ajustar el resultado del modelo al valor reportado.

Además, la sección 3.2.S.4.2 para el fármaco o la sección 3.2.P.5.2 para el medicamento deben incluir la descripción de cualquier método analítico que forme parte de una estrategia de control alternativa registrada a la RTRT. La información sobre la validación de estos métodos analíticos alternativos se debe incluir en la sección de información de validación del expediente (p. ej., 3.2.S.4.3 o 3.2.P.5.3).

11 Glosario

Atributo crítico de calidad (CQA): propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica que debe estar dentro de un límite, intervalo o distribución adecuados para garantizar la calidad deseada del producto. [4]

Atributo del método analítico: propiedad específica de una tecnología que debe estar dentro de un límite, intervalo o distribución apropiados para garantizar la calidad deseada del resultado medido. Por ejemplo, los atributos para las mediciones de cromatografía pueden incluir el factor de simetría del pico y la resolución.

Característica de desempeño: descripción independiente de la tecnología de una característica que garantiza la calidad del resultado medido. Normalmente se pueden considerar la exactitud, la precisión, la especificidad/selectividad y el intervalo. Las versiones anteriores de la ICH Q2 se referían a esto como Característica de Validación. [1]

Condiciones establecidas (ECs): las ECs son información legalmente vinculante que se considera necesaria para garantizar la calidad del producto. Por consiguiente, cualquier cambio en las ECs se debe presentar ante la autoridad reguladora. [8]

Criterio de desempeño: criterio de aceptación que describe un intervalo numérico, un límite o un estado deseado para garantizar la calidad del resultado medido para una característica de desempeño determinada.

CTD: Documento técnico común. [10]

DoE: Diseño de experimentos.

Especificidad/selectividad: es la capacidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente al analito de interés y no a otros componentes de la muestra, que pueden estar presentes (especificidad) o que se pudieran presentar por efectos ambientales o de interacción con los mismos componentes (selectividad) tales como: impurezas, productos de degradación o componentes de la misma muestra [12]

Estrategia de control: conjunto planificado de controles, derivado del conocimiento actual del producto y del proceso, que garantiza el desempeño del proceso y la calidad del producto. Los controles pueden incluir parámetros y atributos relacionados con los materiales y componentes del fármaco y del medicamento, las condiciones de funcionamiento de las instalaciones y los equipos, los controles durante el proceso, las especificaciones del producto final y los métodos y la frecuencia de supervisión y control asociados. [6]

Estrategia de control del método analítico: conjunto planificado de controles derivados del conocimiento actual del método analítico que garantiza el desempeño del método analítico y la calidad del resultado medido.

Estrategia de validación del método analítico: una estrategia de validación del método analítico describe la selección de las características de desempeño del método analítico para su validación. En la estrategia, los datos recopilados durante los estudios de desarrollo y las SST se pueden aplicar a la validación y se puede predefinir un set apropiado de pruebas de validación.

Estudio de validación: evaluación de conocimientos previos, datos o experimentos deliberados (es decir, pruebas de validación) para determinar la idoneidad de un método analítico para el propósito previsto. [1]

Evaluación de la idoneidad de la muestra: una muestra o preparación de muestra se considera adecuada si la respuesta de la medición en la muestra cumple con los criterios de aceptación predefinidos para los atributos del método analítico que han sido desarrollados para el método analítico validado.

Exactitud: la exactitud de un método analítico expresa la proximidad entre el valor aceptado, ya sea como valor verdadero convencional o como valor de referencia aceptado y el valor o set de valores medidos. [1]

Gestión de riesgos de calidad (QRM): al proceso sistemático para la valoración, control, comunicación y revisión de los riesgos a la calidad de los medicamentos a través de su ciclo de vida. [13]

Gestión del conocimiento: enfoque sistemático para adquirir, analizar, almacenar y difundir información relacionada con productos, procesos de fabricación y componentes. [6]

Intervalo: concentraciones incluidas entre la concentración superior e inferior del analito (incluyendo éstas), para las cuales se ha demostrado que el método analítico es preciso, exacto y lineal.

Intervalo reportable: incluye todos los valores desde el resultado reportable más bajo hasta el más alto para los cuales existe un nivel adecuado de precisión y exactitud. Normalmente, el intervalo reportable se expresa en la misma unidad que el criterio de aceptación de la especificación. [1]

Intervalo de trabajo: es la concentración mínima y máxima para la cual dicho método proporciona resultados significativos. Los intervalos de trabajo pueden ser diferentes antes de la preparación de la muestra (intervalo de trabajo de la muestra) y cuando se introduce en el instrumento analítico (intervalo de trabajo del instrumento). [1]

Intervalo aceptable probado para métodos analíticos (PAR): un intervalo caracterizado de un parámetro de un método analítico para el cual la operación dentro de este intervalo, manteniendo constantes los demás parámetros, dará como resultado una medición analítica que cumpla con los criterios de desempeño pertinentes.

Material de referencia: material adecuadamente caracterizado, suficientemente homogéneo y estable con respecto a uno o más atributos definidos, cuya idoneidad para el propósito previsto ha sido demostrada. Los materiales de referencia pueden incluir estándares de referencia nacionales/internacionales, estándares de referencia farmacopeicos o estándares primarios/secundarios internos. [1]

Método analítico: descripción de la secuencia de actividades, recursos materiales y parámetros que se deben cumplir, para llevar a cabo el análisis de un componente específico de la muestra.

Método analítico de plataforma: método analítico adecuado para evaluar los atributos de calidad de diferentes productos sin cambios significativos en sus condiciones operativas, la idoneidad del sistema y la estructura de los informes. Este tipo de método analítico se puede utilizar para analizar moléculas que sean suficientemente similares en cuanto a los atributos que el método analítico de plataforma pretende medir. [1]

Modelo de calibración: modelo basado en mediciones analíticas de muestras conocidas que relaciona los datos de entrada con un valor de la propiedad de interés (es decir, el resultado del modelo). [1]

Monitoreo continuo: recopilación y evaluación de datos sobre el desempeño de los métodos analíticos para garantizar la calidad de los resultados medidos a lo largo del ciclo de vida del método analítico.

PACMP: protocolo de gestión de cambios posteriores a la aprobación. [8]

Parámetro del método analítico: cualquier factor analítico (incluida la calidad de los reactivos) o condición operativa del método analítico que pueda variar de forma continua (por ejemplo, el caudal) o especificarse en niveles controlables y únicos.

Perfil analítico objetivo (ATP): resumen prospectivo de las características de desempeño que describen la finalidad de uso prevista y los criterios de rendimiento previstos de una medición analítica.

Precisión: la precisión de un método analítico es el grado de concordancia relativa entre los resultados obtenidos al aplicar el método analítico, bajo las mismas condiciones analíticas (repetibilidad) o bajo diferentes condiciones analíticas (reproducibilidad), utilizando una muestra homogénea. La precisión de un método analítico generalmente se expresa como la desviación estándar o como el coeficiente de variación (desviación estándar relativa). [12]

Precisión intermedia: expresa las variaciones intra-laboratorios. Entre los factores a considerar se incluyen las posibles fuentes de variabilidad, por ejemplo, diferentes días, diferentes condiciones ambientales, diferentes analistas y distintos equipos. [1]

Prueba de idoneidad del sistema (SST): las pruebas de idoneidad del sistema se desarrollan y utilizan para verificar que el sistema de medición y las operaciones analíticas asociadas con el método analítico sean adecuados para el propósito previsto y aumenten la detectabilidad de un desempeño inaceptable.

Pruebas de liberación en tiempo real (RTRT): la capacidad de evaluar y garantizar la calidad del producto en proceso o del producto final a partir de datos de proceso, que suelen incluir una combinación válida de atributos de materiales medidos y controles de proceso. [12]

Prueba de validación: las pruebas de validación son experimentos deliberados diseñados para comprobar la idoneidad de un método analítico para el propósito previsto. [1]

Región operable de diseño del método (MODR): combinación de intervalos de parámetros del método analítico dentro de los cuales se cumplen los criterios de desempeño y se garantiza la calidad del resultado medido

Repetibilidad: expresa la precisión obtenida bajo las mismas condiciones operativas durante un intervalo de tiempo corto. También se denomina precisión intraensayo. [1]

Reproducibilidad: expresa la precisión entre laboratorios (p. ej., estudios inter laboratorio ya sea por diferentes operadores o en diferentes momentos, generalmente aplicados a la estandarización de metodologías). [1]

Resultado reportable: el resultado obtenido mediante el método analítico tras el cálculo o procesamiento y la aplicación de la replicación de la muestra descrita. [1]

Respuesta: la respuesta de un método analítico es su capacidad (dentro de un intervalo determinado) para obtener una señal que se relaciona de forma efectiva con la concentración (cantidad) o actividad del analito en la muestra mediante una función matemática conocida. [1]

Revalidación: demostración de que un método analítico sigue siendo adecuado para el propósito previsto tras un cambio en el producto, el proceso o el propio método analítico. La revalidación puede abarcar todas (revalidación completa) o un subconjunto (revalidación parcial) de las características del desempeño. [1]

Robustez: capacidad del método analítico de mantener su desempeño al presentarse variaciones pequeñas pero deliberadas, en las características normales de operación del método. [12]

Glosario multivariado

Conjunto de pruebas internas: conjunto de datos obtenidos de muestras con características físicas y químicas que abarcan un intervalo de variabilidad similar al de las muestras utilizadas para construir el set de calibración.

Diagnóstico de valores atípicos: pruebas que permiten identificar datos inusuales o atípicos en un método analítico multivariante.

Mantenimiento del modelo: proceso para asegurar el desempeño continuo de un modelo multivariante durante su ciclo de vida, que a menudo incluye el diagnóstico de valores atípicos y las acciones resultantes para el rediseño del modelo o la modificación de los planes de mantenimiento.

Método analítico de referencia: método analítico independiente utilizado para obtener los valores de referencia de las muestras de calibración y validación para un método analítico multivariante. [1]

Método analítico multivariado: método analítico en el que se determina un resultado mediante un modelo de calibración multivariante que utiliza más de una variable de entrada. [1]

Muestra de referencia: muestra representativa de la muestra de prueba con un valor conocido para la propiedad de interés, utilizada para la calibración.

Muestra independiente: las muestras independientes son aquellas que no se incluyen en el conjunto de calibración de un modelo multivariante. Las muestras independientes pueden provenir del mismo lote del que se seleccionan las muestras de calibración. [1]

Pruebas internas: las pruebas internas son un proceso para verificar si las muestras únicas procesadas por el modelo generan las predicciones correctas (cualitativas o cuantitativas). Las pruebas internas sirven para establecer el número óptimo de variables latentes, estimar el error estándar y detectar posibles valores atípicos. [1]

Set de calibración: un conjunto de datos con características conocidas y resultados analíticos medidos coincidentes.

Set de validación: set de datos utilizado para realizar una evaluación independiente del desempeño del modelo de calibración. [1]

Transformación de datos: operación matemática aplicada a los datos de entrada del modelo para lograr una mejor correlación con los datos de salida y simplificar la estructura del modelo.

Validación del modelo: proceso para determinar la idoneidad de un modelo mediante la aplicación de datos de prueba independientes y la comparación de los resultados con criterios de desempeño predeterminados. [1]

Variables latentes: variables derivadas matemáticamente que están directamente relacionadas con las variables medidas y se utilizan en el procesamiento posterior. [1]

12 Referencias

1. ICH Q2 Validación de métodos analíticos
2. ICH Q6A Especificaciones: Métodos analíticos y criterios de aceptación para fármacos nuevos y medicamentos nuevos
3. ICH Q6B Especificaciones: Métodos analíticos y criterios de aceptación para productos biotecnológicos/biológicos
4. ICH Q8 Desarrollo farmacéutico
5. ICH Q9 Gestión de riesgos de calidad
6. ICH Q10 Sistema de calidad farmacéutico
7. ICH Q11 Desarrollo y fabricación de fármacos
8. ICH Q12 Consideraciones técnicas y reglamentarias para la gestión del ciclo de vida de los medicamentos
9. ICH M4Q Documento técnico común para el registro de medicamentos para uso humano
10. Guía avalada por la ICH para la implementación de ICH Q8/Q9/Q10
11. Apéndice III. Validación de métodos analíticos de la FEUM 13.0
12. NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. (DOF 05/02/2016)

13 Anexos

13.1 Anexo A: Ejemplos de aplicación de los principios de la guía

Los ejemplos que se proporcionan en este Anexo tienen carácter meramente ilustrativo. Existen otros enfoques posibles. Estos ejemplos sugieren cómo podrían aplicarse los conceptos descritos en ICH Q14 y no se deben utilizar como plantilla ni como base exclusiva para una solicitud de autorización regulatoria.

Los ejemplos se han creado para ilustrar:

- *Cómo las características de desempeño de un método analítico, derivadas del contexto y el conocimiento del producto, se pueden resumir en un ATP;*
- *Cómo las características de desempeño descritas en el ATP se pueden aplicar para seleccionar una tecnología analítica adecuada, guiar el desarrollo de un método analítico y ayudar a definir la estrategia de control del método analítico;*
- *Cómo identificar las ECs para los métodos analíticos desarrollados utilizando elementos del enfoque mejorado;*
- *Cómo la QRM y el cumplimiento de los criterios asociados para las características de desempeño relevantes, o la posterior realización de un estudio puente, pueden garantizar la calidad del resultado medido tras el cambio y ayudar a justificar las categorías de notificación correspondientes para las ECs y la gestión de cambios posterior a la aprobación de los métodos analíticos.*

Como se describe en el capítulo 4 de la ICH Q14, la QRM se puede utilizar para evaluar el impacto de los cambios previstos en los métodos analíticos. La siguiente lista describe ejemplos de factores de riesgo y medidas de reducción de riesgos para identificar los riesgos asociados a los cambios en un método analítico.

El resultado de la evaluación de riesgos (nivel de riesgo: alto, medio o bajo) influye en el diseño y el alcance de los estudios necesarios para respaldar el cambio.

Riesgos seleccionados (factores de riesgo)

- *Relevancia de la prueba*
 - *Impacto clínico potencial del atributo medido (eficacia, seguridad, farmacocinética e inmunogenicidad), p. ej., CQA frente a otros atributos no CQA;*

- *Grado de conocimiento del atributo;*
- *Atributo garantizado por otros elementos de la estrategia de control (pruebas o control de procesos);*
- *Complejidad de la tecnología*
 - *Plataformas tecnológicas;*
 - *Tecnología novedosa frente a tecnología establecida (p. ej., en farmacopeas);*
 - *Varios atributos reportados como una suma (p. ej., variantes de carga para moléculas grandes);*
 - *Ensayos biológicos, ensayos celulares, ensayos inmunoquímicos;*
 - *Procedimiento analítico multiatributo;*
 - *Procedimiento analítico multivariado;*
- *Magnitud del cambio*
 - *Cambio de uno o varios parámetros fuera de los intervalos aceptables ya establecidos;*
 - *Cambio del método analítico dentro de las características de desempeño y los criterios asociados del método analítico existente;*
 - *Cambio a un nuevo método analítico que utiliza una tecnología diferente;*
 - *Cambio en los criterios de desempeño del método analítico (por ejemplo, debido al endurecimiento de un límite de especificación).*

Reducción del riesgo

La reducción del riesgo se define en la guía ICH Q9 como las acciones emprendidas para disminuir la probabilidad de que ocurra un daño y la gravedad de dicho daño.

Diversos tipos de conocimiento pueden contribuir a la reducción del riesgo; por ejemplo:

- *Conocimiento del producto y del proceso*
 - *Conocimiento de los atributos de calidad del fármaco/medicamento y de los intervalos aceptables de los CQA's;*
 - *Criterios de desempeño del método analítico bien justificados que cubran/vinculen con los CQA's y sus intervalos aceptables;*
 - *Evidencia para controlar los CQA's mediante la configuración de los parámetros del proceso;*
 - *Conocimiento de las vías de degradación demostradas mediante el análisis de muestras relevantes sometidas a estrés;*
 - *Otros conocimientos del producto (p. ej., perfil de impurezas, tamaño y distribución de partículas);*

- *Comprendión del método analítico y estrategia de control de éste*
 - *Conocimiento de los parámetros del método analítico y su impacto en el desempeño de la medición;*
 - *Robustez comprobada del método analítico, p. ej., procedimientos armonizados (pruebas farmacopeicas);*
 - *Comprendión mejorada del método analítico (p. ej., estudios de DoE) que respalda la justificación de los intervalos aceptables (p. ej., PAR, MODR);*
 - *Otros conocimientos derivados del desarrollo del método analítico;*
 - *La prueba de idoneidad del sistema garantiza los atributos relevantes del método analítico;*
 - *Monitoreo continuo de los resultados del método analítico;*
 - *Vínculo claro entre la señal y el CQA que se va a medir (por ejemplo, caracterización del pico disponible, especificidad);*
- *Estrategia de transición para cambios en los procedimientos analíticos*
 - *Disponibilidad de material de referencia, muestras históricas relevantes o muestras sometidas a estrés para respaldar la evaluación de los resultados del método analítico con respecto a los criterios de desempeño (capacidad demostrada para controlar el atributo crítico de calidad);*
 - *Comparación con los resultados del método analítico anterior (comprensión y aceptación del riesgo de posibles diferencias);*
 - *Comprendión demostrada de los riesgos asociados con los cambios de parámetros y las posibles interacciones con otros parámetros;*
 - *Experiencia previa con cambios similares, analitos o tecnologías, incluidos los métodos analíticos de plataforma.*

13.1.1 Medición de estereoisómeros como impurezas específicas relacionadas con el proceso en un fármaco de molécula pequeña

Introducción y antecedentes

El “maleato de sakuratinib” es una molécula pequeña con múltiples centros quirales. La quiralidad de la molécula, su vía de degradación y las impurezas están bien caracterizadas. A partir de este conocimiento y los controles establecidos del proceso de fabricación, se determinó la posible presencia de seis estereoisómeros (impurezas A-F) en el producto final.

Tabla 1: Perfil analítico objetivo

Propósito previsto		
Cuantificación de los seis estereoisómeros A-F en el maleato de Sakuratinib (fármaco) para pruebas de liberación		
Vinculación a CQA, (Pureza estereoisomérica)		
El método analítico debe permitir la cuantificación de los estereoisómeros individuales A-F y la determinación de la suma total para verificar la pureza estereoisomérica del CQA $\geq 99.0\%$.		
Características de los resultados reportables		
Características de desempeño	Criterio de aceptación	Fundamento
Exactitud	Recuperación promedio del 80-120 % de fármaco conteniendo las impurezas A-E (especificadas en no más de 0.1 % cada una) Recuperación promedio del 90-110 % de fármaco conteniendo la impureza F (especificada en no más de 0.5 %)	Por ejemplo, con un nivel de especificación del 0.1 %, un sesgo del 20 % da lugar a una variación del resultado analítico del 0.02 %, lo cual se considera aceptable para la decisión de liberación. De manera similar, se obtuvieron los valores de precisión. Los criterios de recuperación para la exactitud se establecieron con respecto al resultado reportado y teniendo en cuenta cualquier factor de corrección o respuesta.
Precisión	DER de precisión intermedia: Impurezas A-E $\leq 15\%$ Impureza F $\leq 10\%$	
Especificidad	El método analítico debe ser capaz de cuantificar las impurezas A-F en presencia de otras sustancias probablemente relacionadas con el proceso o productos de degradación del fármaco con una desviación aceptable no superior al 0.02%.	Possible interferencia de otros componentes habituales de la muestra en la cuantificación de impurezas específicas.
Intervalo reportable	Impurezas A-E: mínimo 0.05–0.12 % Impureza F: mínimo 0.05–0.6 %	Umbral de reporte al 120 % del límite de especificación.

Selección de tecnología

Existen diversas tecnologías analíticas para la separación de estereoisómeros. En este ejemplo, se optó por la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) debido a que los estudios de desarrollo mostraron un buen potencial para dicha separación. Como método de detección, se seleccionó la detección ultravioleta (UV), ya que se sabía que la molécula presentaba propiedades de absorción UV suficientes.

Desarrollo del método analítico

El método de HPLC quiral para la cuantificación de estereoisómeros se desarrolló utilizando principios mejorados. A continuación, se presenta un resumen de las actividades realizadas durante el desarrollo mejorado.

- Se estableció un conocimiento profundo de la química, el proceso y las impurezas que pueden estar presentes en el fármaco.
- Se dispuso de materiales de referencia para el desarrollo y la validación.
- Se realizó una evaluación de riesgos y se analizó el conocimiento previo para identificar los parámetros del método analítico que pueden afectar su desempeño.
- Se realizó el modelado y experimentos multivariados, incluyendo pruebas de robustez, para explorar los intervalos e interacciones entre los parámetros identificados del método analítico.
- Se definió una estrategia de control del método analítico basada en la comprensión de éste, incluyendo puntos de ajuste para los parámetros relevantes y una SST.

Método analítico

A modo de ejemplo, a continuación se presenta un resumen del método analítico. Este resumen no incluye la descripción completa del método analítico que figura en el expediente del registro sanitario.

Tabla 2: Resumen de la descripción del método analítico

Columna	Columna quiral, Amilosa tris-(3,5-dimetilfenilcarbamato), inmovilizada sobre partículas de sílice esféricas y porosas, 4,6 mm de diámetro interno × 250 mm, 3 µm
Fase móvil	n-hexano / etanol / TFA (80/20/0.1)
Velocidad de flujo	1 mL/min
Temperatura de columna	30 °C
Detección	UV 214 nm
Volumen de inyección	5 µL
Concentración del Estándar/Muestra	1.0 mg/mL
Pruebas de idoneidad del sistema	Parámetros controlados
Resolución entre el par de picos críticos: Pico principal del fármaco e impureza D \geq 2.0	Columna, temperatura*, fase móvil, velocidad de flujo
Relación Señal/Ruido en el límite de cuantificación al 0.05% >10	Volumen de inyección, columna, fase móvil, concentración de estándar/muestra, longitud de onda de detección
Repetibilidad de la inyección del fármaco al nivel del	Volumen de inyección, fase móvil

0.5% ≤ 5%

* Por ejemplo, los modelos de tiempo de retención construidos a partir de datos recopilados durante las pruebas de desarrollo de métodos analíticos se utilizaron para evaluar la robustez de la temperatura y otros parámetros que pueden afectar las características de desempeño (p. ej., especificidad). La robustez *in silico* se verificó experimentalmente confirmando la resolución en el punto central y en los puntos de diseño que generaron el tiempo de retención mínimo y máximo del pico principal.

Validación del método analítico

Finalizado el desarrollo del método analítico y una vez establecida la estrategia de control del mismo, se planificó y completó un estudio de validación de acuerdo con la guía ICH Q2.

Descripción de las condiciones establecidas, categorías de notificación y justificaciones

El solicitante del registro sanitario propuso y justificó las condiciones establecidas y las categorías de notificación como parte del sometimiento. A modo de ejemplo, la Tabla 3 describe las condiciones establecidas propuestas, sus respectivas categorías de notificación y ejemplos de parámetros que no son condiciones establecidas.

Nota: El alcance de las Condiciones Establecidas y las categorías de notificación asociadas que se enumeran en esta tabla dependen del conocimiento adquirido, la información y la justificación proporcionadas en el expediente de registro. El expediente de registro está sujeto a revisión regulatoria. La información proporcionada en este ejemplo es solo una parte del conocimiento disponible que se presentará y se ofrece únicamente con fines ilustrativos. El alcance de las Condiciones Establecidas (designación como Condición Establecida o no), las categorías de notificación reales y los requisitos de datos pueden variar según la región. Dependiendo de la naturaleza y el alcance del cambio (por ejemplo, el cambio a una tecnología diferente), es posible que se requieran Protocolos de Gestión de Cambios Posteriores a la Aprobación.

Tabla 3: Riesgo evaluado, condiciones establecidas propuestas y categorías de notificación propuestas

Condición Establecida	Categoría General de Riesgo	Categorías de Reportes Propuestos ¹⁾	Comentario
Características y criterios de desempeño según se describen en el perfil analítico objetivo: Exactitud, precisión, especificidad, intervalo (véase el anexo A, Tabla 1).	Alto	AP	Las características y criterios de desempeño garantizan la calidad del resultado reportado y se vinculan con los atributos críticos de calidad. Si es necesario ampliar los criterios de desempeño, se reportará como AP.
Tecnología: Cromatografía líquida quirral Técnica de separación quirral idónea para cumplir con las características de rendimiento definidas en el perfil analítico objetivo.	Medio	NM	Una técnica que cumpla con las características y criterios de desempeño garantiza la calidad del resultado reportado y su vinculación con los atributos críticos de calidad. Existe una sólida comprensión entre el conocimiento del producto, el propósito previsto y el desempeño del método analítico establecido para permitir el diseño de futuros estudios pioneros. Un cambio que amplíe los criterios de aceptación de la especificación puede requerir una categoría de reporte superior.
Prueba de idoneidad del sistema y relación de control de parámetros (véase el Anexo A, Tabla 2)	Medio	NB / NM	La prueba de idoneidad del sistema se desarrolló para el procedimiento de cromatografía líquida basándose en un análisis de riesgos y garantiza el cumplimiento de las características y criterios de rendimiento. Las relaciones de control se establecieron mediante el conocimiento previo (principios generales de la técnica) y durante el desarrollo del procedimiento. Si se amplían los criterios de la prueba de idoneidad del sistema, la categoría de notificación sería superior.
Columna de Cromatografía Líquida: Tris-(3,5-dimetilfenilcarbamato) de amilosa, inmovilizada en partículas de sílice esféricas y porosas Componentes de la fase móvil: n-hexano, etanol, TFA	Bajo	NB / NM	La columna de cromatografía líquida, los componentes de la fase móvil y el modo de detección son los parámetros principales que definen el mecanismo de separación y detección. Modificar estos parámetros puede requerir la



Método de detección: UV 214 nm			adaptación de la prueba de idoneidad del sistema.
Los demás parámetros del método analítico definidos como condiciones establecidas se omiten para los fines de este ejemplo.			
Las siguientes condiciones son ejemplos de parámetros que no son condiciones establecidas²⁾:			
Relación de componentes de la fase móvil: n Hexano/Etanol/TFA (80/20/0.1)	Bajo	-	Estos parámetros se controlan mediante la prueba de idoneidad del sistema. Se realizaron pruebas de robustez, apoyadas en la modelización, en el punto central y en los extremos que generaron el tiempo de retención mínimo y máximo de la banda principal.
Condiciones instrumentales: Temperatura: 30 °C			
Longitud de la columna, tamaño de partícula de la fase estacionaria			
Preparación de las soluciones de prueba y los materiales de referencia: 1 mg/mL de fármaco en fase móvil	Bajo	-	El desempeño en todo el intervalo de trabajo se ha demostrado mediante los experimentos de linealidad realizados durante la validación.

1) AP: Aprobación Previa; NM: Notificación Moderada; NB: Notificación Baja (según las definiciones de ICH Q12).

2) Dependiendo de la región, parte de esta información se incluye en el oficio de aprobación.

Gestión del cambio y estrategia de transición

El cambio que se describe a continuación es un ejemplo de uno que puede ocurrir durante el ciclo de vida de un producto y un método analítico. Cuando el producto se presentó y aprobó inicialmente, no se seleccionó la cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) como método analítico debido a su falta de disponibilidad en las instalaciones comerciales. Años después de la aprobación, el solicitante desea cambiar a la técnica SFC, ya que es una tecnología más respetuosa con el medio ambiente y ahora está disponible en las instalaciones comerciales.

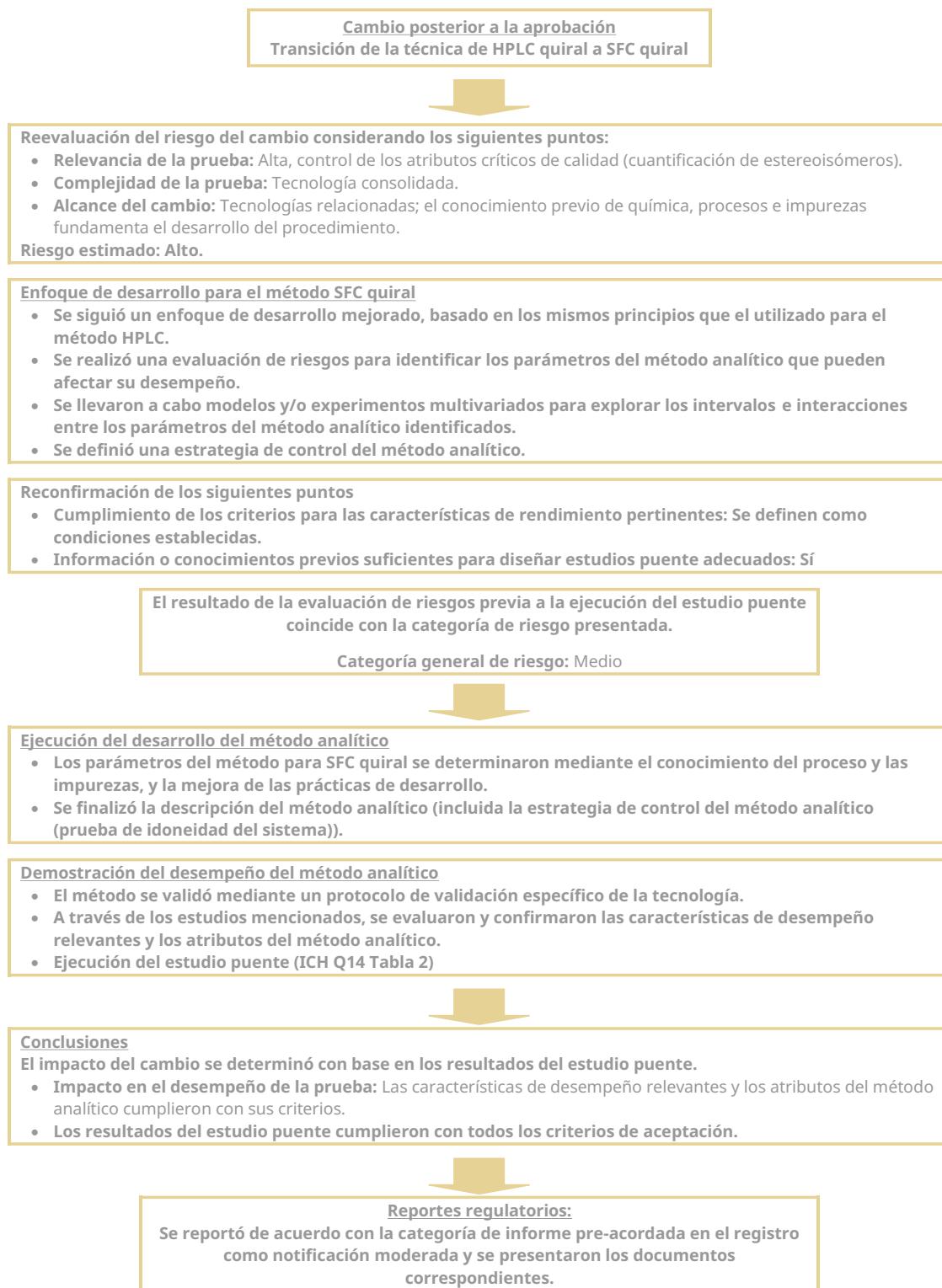
Para este cambio, tras el desarrollo del método SFC, el solicitante llevará a cabo una evaluación de riesgos estructurada para valorar el impacto potencial en las características de rendimiento y su relación con el atributo crítico de calidad (pureza estereoisomérica), tal como se define en el perfil analítico objetivo. Como resultado de la evaluación de riesgos, se realizan estudios experimentales de vinculación (estudios puente) para demostrar el cumplimiento de las características de desempeño y los criterios asociados. Se valida el nuevo método analítico y se lleva a cabo un análisis comparativo de muestras representativas y materiales de referencia.

El solicitante no debe implementar el nuevo método analítico utilizando la categoría de informe predefinida a menos que, durante los estudios puente, se demuestre el cumplimiento de las características de desempeño y los criterios asociados definidos en el Perfil Analítico Objetivo. Si

no se cumple la condición previa de cumplimiento del Perfil Analítico Objetivo, se aplicará una categoría de informe superior.

El ejemplo del Anexo A, Figura 1, ilustra un cambio de técnica posterior a la aprobación, así como los pasos que seguiría el solicitante para implementarlo. La información de la tabla anterior (Condiciones establecidas y categorías de notificación) se debe acordar previamente con la autoridad reguladora.

Figura 1: Ejemplo del proceso de trabajo del solicitante para modificar un método analítico aprobado.



13.1.2 Medición de la potencia de un anticuerpo monoclonal anti-TNF alfa

Introducción y antecedentes

El ejemplo presentado se refiere a la medición de la potencia relativa del fármaco, en este caso un anticuerpo monoclonal anti-TNF-alfa, tanto en el fármaco como en el medicamento, antes de su liberación y durante las pruebas de estabilidad.

Supuestos para el ejemplo:

- Mecanismo de acción: neutralización de la actividad biológica del TNF-alfa soluble mediante la inhibición de su unión al receptor de TNF-alfa;
- Las funciones efectoras de la región Fc no se consideran;
- Límites de especificación para la potencia relativa: del 80 % al 125 % en comparación con el material de referencia;
- El ensayo de potencia que se desarrollará debe ser capaz de detectar un cambio o una variación en la potencia tras la degradación forzada.

Tabla 4: Perfil analítico objetivo

Propósito previsto

Medición de la potencia de un anticuerpo monoclonal anti-TNF-alfa en el fármaco y en el medicamento en el momento de su liberación y para pruebas de estabilidad.

Vinculación a atributos críticos de calidad (CQA), (actividad biológica)

El mecanismo de acción del medicamento consiste en neutralizar la actividad biológica del TNF-alfa soluble impidiendo su unión al receptor de TNF-alfa. Criterios de aceptación: potencia relativa¹⁾ del 80 % al 125 %.

Características de los resultados reportables

Características de desempeño	Criterio de aceptación	Fundamento
Exactitud	<p>La exactitud se evalúa mediante un experimento de linealidad que abarca el intervalo de datos reportados. No se observa ninguna tendencia en el sesgo relativo en el intervalo de potencia relativa evaluado.</p> <p>El intervalo de confianza del 95 % de la pendiente de la recta de regresión ajustada entre la potencia teórica y la medida se encuentra entre 0.8 y 1.25</p> <p>Los límites superior e inferior del intervalo de confianza del 90 % para el sesgo relativo calculado en cada nivel de potencia no superan el 20 %¹⁾</p>	<p>Los parámetros se evalúan según las directrices de la farmacopea.</p> <p>Los criterios de aceptación se determinan considerando el propósito de la medición.</p> <p>La característica de desempeño seleccionada garantiza que el método analítico previsto proporcione la calidad del</p>

Precisión	El límite superior del intervalo de confianza del 95 % para la precisión intermedia promedio en todos los niveles del intervalo reportable (IC del 95 % del coeficiente de variación geométrico %) no es superior al 20 % ¹⁾	resultado reportado.
Especificidad	El método analítico es específico para el mecanismo de acción previsto del fármaco	Característica crítica de un bioensayo para garantizar la especificidad hacia la actividad biológica objetivo.
	No se observó interferencia de impurezas relevantes relacionadas con el proceso ni de componentes de la matriz	Por ejemplo, los componentes relacionados con el proceso y la matriz no afectan significativamente las características de la curva dosis-respuesta.
	La prueba es indicativa de estabilidad, es decir, capaz de detectar un cambio en la potencia o en la forma de la curva dosis-respuesta, confirmado mediante muestras de degradación forzada	Para garantizar que el producto se mantenga dentro de las especificaciones durante su vida útil.
Intervalo reportable	El intervalo de potencia es aquel que cumple con los requisitos de exactitud y precisión. Debe incluir el intervalo de especificación (en este caso, del 80 % al 120 % del intervalo de especificación, lo que corresponde al 64% al 150 % para una especificación de potencia relativa del 80 % al 125 % ¹⁾)	Intervalo indicado para el cual se demuestran las características de exactitud y precisión requeridas.

1) Los valores individuales son solo un ejemplo y pueden variar de un producto a otro.

Selección de tecnología

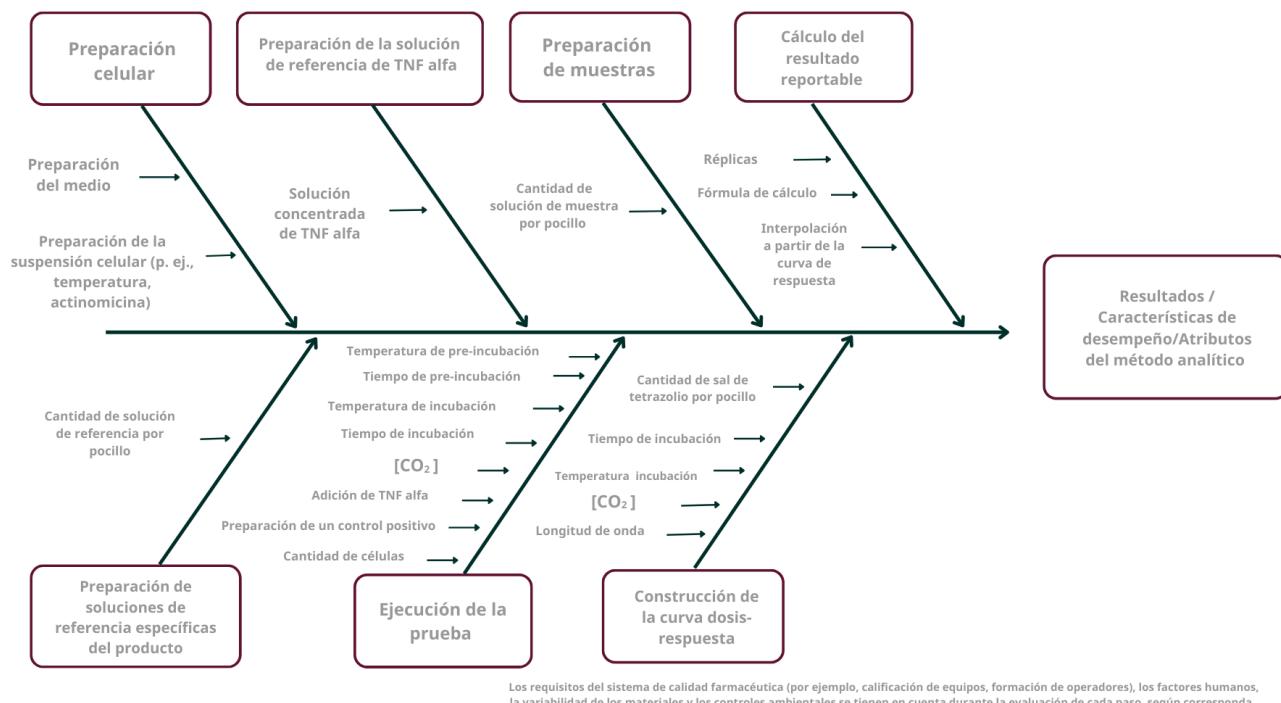
Los ensayos de unión y los bioensayos celulares son tecnologías adecuadas para medir la potencia relativa de un anticuerpo monoclonal anti-TNF-alfa, considerando el perfil analítico objetivo mencionado anteriormente. Ambos ensayos se basan en la unión del anticuerpo monoclonal anti-TNF-alfa al TNF-alfa soluble. Mientras que la señal de un ensayo de unión mide directamente la unión, el bioensayo celular puede detectar un evento posterior en la cascada de señalización. De entre los diferentes formatos de bioensayo celular, se eligió el bioensayo de proliferación celular por su amplio uso y la disponibilidad de una línea celular bien caracterizada.

Desarrollo del método analítico

El desarrollo del método analítico descrito se llevó a cabo mediante un enfoque mejorado y se basó en un conocimiento exhaustivo de la molécula y de los ensayos de potencia relativa, considerando, por ejemplo, los siguientes puntos:

- Características de desempeño y criterios asociados del método analítico definidos en el Perfil Analítico Objetivo;
- Amplio conocimiento del método analítico, adquirido a partir de estudios previos y de desarrollo, guiados por principios de gestión de riesgos de calidad. Los factores considerados durante la evaluación de riesgos se muestran en el Anexo A, Figura 2: p. ej.,
 - La célula y su funcionamiento (densidad celular, viabilidad celular, número de pasos);
 - Propiedades indicadoras de estabilidad mediante muestras de degradación forzada;
- Se realizó una evaluación de robustez y su resultado se reflejó en la estrategia de control del método analítico.

Figura 2: Diagrama de Ishikawa



Método analítico

A modo de ejemplo, a continuación se ofrece un resumen del método analítico. Esto no refleja la descripción completa del procedimiento que figura en el expediente de registro.

Tabla 5. Descripción del método analítico

Operación unitaria	Descripción
Preparación celular	Prepare una suspensión de células WEHI-164 que contenga 1×10^6 células por mililitro, utilizando un medio de preparación que contenga 2 µg/mL de actinomicina D.
Preparación de la solución de referencia y de la solución de prueba	Incluido en la descripción del método analítico del expediente de registro, pero no listado en esta tabla.
Preparación de placas	
Siembra de células	
Medición de absorbancia	
Cálculos	
Preparación de soluciones y reactivos	Células WEHI-164 (ATCC), solución de TNF-alfa de concentración adecuada, prueba y medio de cultivo con componentes y concentraciones de actinomicina D y sal de tetrazolio WST-8.
Estrategia de control del método analítico	
Prueba de idoneidad del sistema	<ol style="list-style-type: none"> La curva dosis-respuesta obtenida para la curva estándar de referencia corresponde a una curva sigmoidea con mesetas superior e inferior que corresponden al control de células solas y al control de células + TNF-alfa, respectivamente. La curva dosis-respuesta obtenida para la muestra de ensayo corresponde a una curva sigmoidea con mesetas superior e inferior que corresponden al control de células solas y al control de células tratadas con TNF-alfa, respectivamente. El coeficiente de determinación calculado para cada curva estándar (r^2) es igual o superior a 0,97. Relación entre el valor máximo (células solas) y el valor mínimo (control de TNF-alfa): mínimo 3,0.
Evaluación de la idoneidad de la muestra	<p>Evaluación de similitud/paralelismo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cociente de asíntotas superiores (A_{est}/A_{prueba}): 0.8–1.2* - Cociente de asíntotas inferiores (D_{est}/D_{prueba}): 0.8–1.2* - Cociente de pendientes de Hill (B_{est}/B_{prueba}): 0.8–1.2* - Cociente entre asíntotas superior e inferior ($(D-A)_{est}/(D-A)_{prueba}$): 0.8–1.2*

* Los métodos de evaluación de la similitud/paralelismo, así como los valores individuales, son solo ejemplos y pueden variar de un producto a otro.

Validación del método analítico

Una vez finalizado el desarrollo del método analítico y establecida la estrategia de control del mismo, se planificó y completó un estudio de validación de acuerdo con las recomendaciones de la guía ICH Q2.

Descripción de las condiciones establecidas, las categorías de notificación y las justificaciones

El solicitante propuso y justificó las condiciones establecidas y las categorías de notificación como parte de la solicitud del registro sanitario. A modo de ejemplo, la tabla 6 del anexo A describe una parte de las condiciones establecidas propuestas, su sistema de notificación propuesto y un ejemplo de un parámetro que no es una condición establecida.

Nota: El alcance de las Condiciones Establecidas y las categorías de notificación asociadas que se enumeran en esta tabla dependen del conocimiento adquirido, la información y la justificación proporcionadas en el expediente de registro. El expediente de registro está sujeto a revisión regulatoria. La información proporcionada en este ejemplo es solo una parte del conocimiento disponible que se presenta y se ofrece únicamente con fines ilustrativos. El alcance de las Condiciones Establecidas (designación como establecidas o no establecidas), las categorías de notificación reales y los requisitos de datos pueden variar según la región. Dependiendo de la naturaleza y el alcance del cambio (por ejemplo, el cambio a una tecnología diferente), se puede requerir un Protocolo de Gestión de Cambios Posterior a la Aprobación.

Tabla 6: Riesgo evaluado, condiciones establecidas propuestas y categorías de notificación propuestas

Condición establecida	Categoría general de riesgo	Categorías de reportes propuestos ¹⁾	Comentario
Características de rendimiento y criterios asociados según se definen en el ATP (Anexo A, Tabla 4).	Alto	AP	Las características y criterios de desempeño garantizan la calidad del resultado reportado y están vinculados a los Atributos Críticos de Calidad. La ampliación de las características y criterios de desempeño pueden afectar el control de los Atributos Críticos de Calidad.
Tecnología (principio): Análisis basado en células	Alto o Medio	AP o NM	<p>La estrategia de control y la estrategia de transición definida (véase más abajo) garantizan el cumplimiento de las características y criterios de rendimiento para evaluar el impacto de los cambios.</p> <p>El cambio se notifica como Notificación Moderada si no afecta a los criterios de aceptación de la especificación, y como Aprobación Previa si los afecta.</p>



Condición establecida	Categoría general de riesgo	Categorías de reportes propuestos ¹⁾	Comentario
Elementos de la estrategia de control del método analítico (SST 1-4, evaluación de la idoneidad de la muestra)			
Prueba de idoneidad del sistema (véase el Anexo A, Tabla 5)	Medio	NM ²⁾	<p>El correcto funcionamiento del método analítico se garantiza mediante:</p> <ul style="list-style-type: none">• El control directo de cada paso del método analítico a través de los elementos de la estrategia de control del método analítico que figuran en la Tabla 5 del Anexo A (y en el expediente de registro).• Elementos definidos en la estrategia de control del método analítico que garantizan el cumplimiento del método analítico.• El cumplimiento de las características y criterios de desempeño tras cualquier modificación de los elementos de la estrategia de control del método analítico. <p>Si no se puede demostrar la correcta ejecución del método analítico, la modificación se debe notificar como Aprobación Previa.</p>
Evaluación de la idoneidad de la muestra (véase el Anexo A, Tabla 5)	Medio	NM ²⁾	
Preparación celular			
Línea celular: Células WEHI-164 (ATCC)	Medio	NM	<p>Con base en la comprensión demostrada del modo de acción (vínculo a los Atributos Críticos de Calidad), se confirma la idoneidad de la línea celular sensible mediante su respuesta al TNF-alfa (supervivencia celular en presencia del fármaco y muerte celular en su ausencia).</p> <p>El cumplimiento del ATP se garantiza mediante una estrategia de control y una estrategia de transición definida (véase más abajo) para evaluar el impacto de los cambios.</p> <p>La prueba de idoneidad del sistema garantiza la idoneidad de la línea celular y su rendimiento (número de pases, confluencia, recuento celular,</p>



Condición establecida	Categoría general de riesgo	Categorías de reportes propuestos ¹⁾	Comentario
			viabilidad celular, amplitud de la señal, forma de la curva de respuesta).
Preparación de células: Sub-cultivo	Bajo	NB	Se garantiza un rendimiento celular suficiente para detectar cambios en la calidad del fármaco mediante:
Composición del medio: RPMI 1640, L-glutamina, suero fetal bovino inactivado por calor y un antibiótico adecuado.	Bajo	NB	<ul style="list-style-type: none"> • La idoneidad del sistema abarca la idoneidad de la preparación celular (número de pases, confluencia, recuento celular, viabilidad celular, amplitud de la señal, forma de la curva de respuesta). • Se detectarán los cambios en el metabolismo celular que afecten al desempeño del método analítico y que estén relacionados con los atributos críticos de calidad. • No se implementarán los cambios que resulten en un rendimiento celular insuficiente, ya que pueden afectar a las características de rendimiento definidas y requieren aprobación previa. <p>La estrategia de control del método analítico garantiza el cumplimiento de las características y criterios de desempeño. El alcance del estudio puente depende de la magnitud del cambio.</p>
Preparación de una suspensión de células WEHI-164 que contiene 1x106 células por mililitro, utilizando un medio de ensayo que contiene 2 µg/mL de actinomicina D.	Bajo	NB	

Los demás parámetros del método analítico definidos como condiciones establecidas se omiten para los fines de este ejemplo.

El siguiente es un ejemplo de un parámetro que no es una condición establecida:

Formato de siembra	Bajo	-	Los datos de desarrollo no afectan a los resultados de la prueba.
--------------------	------	---	---

1) AP: Aprobación Previa; NM: Notificación Moderada; NB: Notificación Baja (según las definiciones de ICH Q12)

2) En función de los requisitos regionales, la categoría de notificación propuesta se puede elevar a AP.

Evaluación del cambio y estrategia de transición

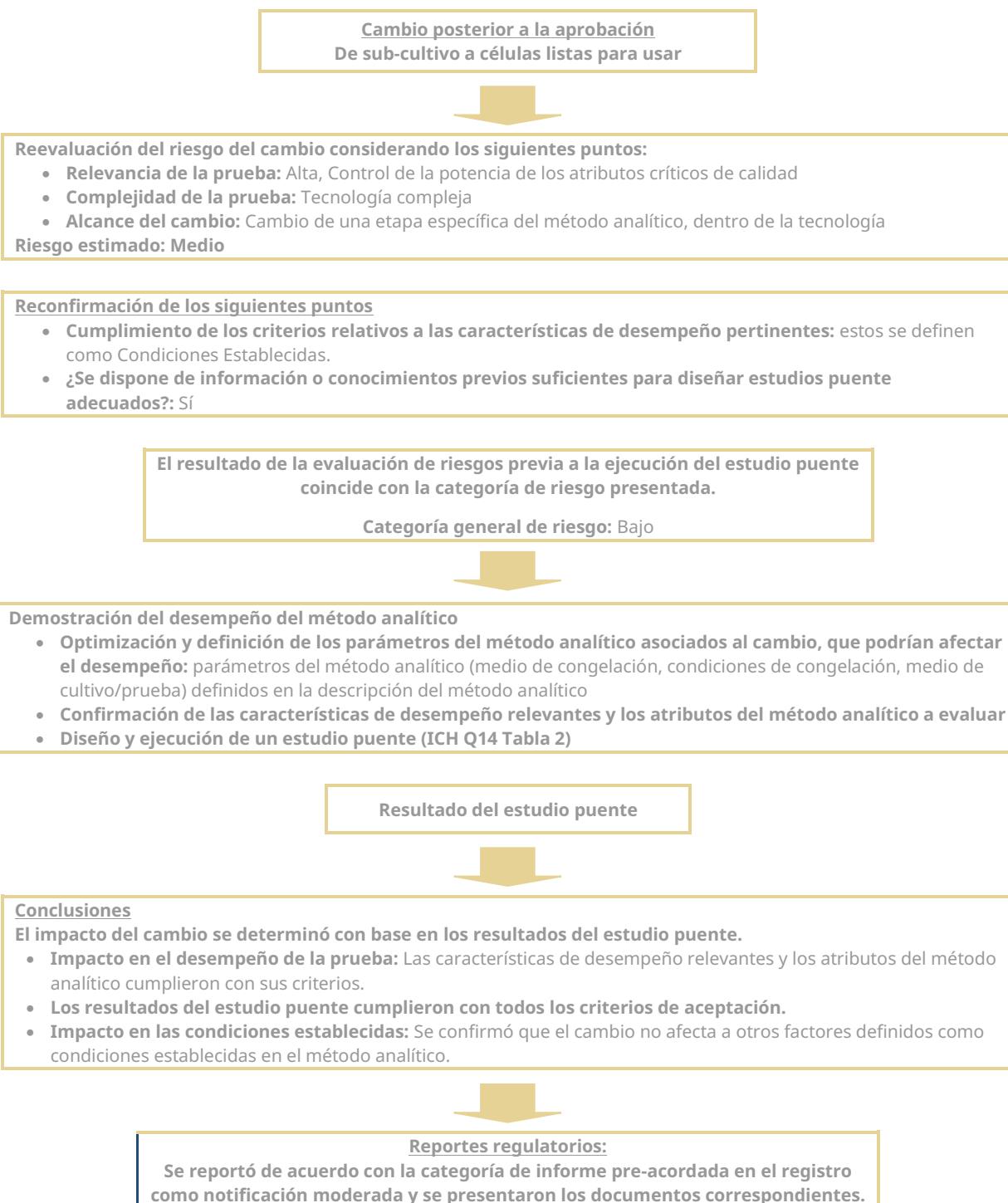
Para cada cambio, el solicitante realizará una evaluación de riesgos para valorar el impacto potencial en las características de desempeño y su relación con los atributos críticos de calidad (actividad biológica), según se definen en el perfil analítico objetivo correspondiente. El resultado de la evaluación de riesgos determina el alcance de los estudios de transición necesarios para demostrar el cumplimiento de las características de desempeño y los criterios asociados. Estos estudios pueden incluir, si fuera necesario, la revalidación total o parcial de las características de desempeño del método analítico afectadas por el cambio, o el análisis comparativo de muestras representativas y material de referencia.

El solicitante del registro sanitario no debe implementar el nuevo método analítico utilizando la categoría de notificación predefinida a menos que, durante los estudios puente, se demuestre el cumplimiento de las características de desempeño y los criterios asociados definidos en el ATP. Si no se cumple la condición previa de cumplimiento del ATP, se aplica una categoría de notificación superior.

El ejemplo de la Figura 3 del Anexo A ilustra un cambio posterior a la aprobación en la preparación celular, de subcultivo a células listas para usar, e incluye los pasos que el solicitante debe seguir al implementar dicho cambio.

Las Condiciones Establecidas y las categorías de notificación (véase la Tabla 6 del Anexo A) se deben proponer de acuerdo con la Figura 2 de la Guía y ser acordadas previamente con la autoridad reguladora.

Figura 3: Ejemplo del proceso de trabajo del solicitante para modificar un método analítico aprobado



13.2 Anexo B: Ejemplo de componentes del ciclo de vida de un modelo multivariante

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Descripción del modelo	Espectroscopia NIR en línea para determinar los intervalos de mezcla y lograr la uniformidad de la mezcla durante el desarrollo	Medición de la uniformidad del contenido y valoración de tabletas sin recubrimiento mediante NIR utilizado para la liberación del producto	Modelo Raman de glucosa utilizado para pruebas de identificación cualitativa en la liberación de materia prima entrante para uso GMP
	Categoría del modelo – Impacto Bajo	Categoría del modelo – Impacto Alto	Categoría del modelo – Impacto Alto
	Requerimientos de usuario	Requisitos del modelo definidos (por ejemplo, Perfil Analítico Objetivo)	Requisitos del modelo definidos (por ejemplo, Perfil Analítico Objetivo)
Evaluación de riesgos	Evaluación inicial basada en el conocimiento existente, estudios de laboratorio y pilotos, o diseño de experimentos, según corresponda.	Evaluación formal de riesgos basada en el conocimiento adquirido durante el desarrollo inicial	Evaluación formal de riesgos con el conocimiento adquirido durante el desarrollo inicial
Desarrollo y calibración de modelos	Enfoque científicamente sólido basado en datos de laboratorio y piloto, y en la experiencia previa.	Enfoque formal basado en el diseño (p.ej., Diseño de Experimentos) que abarca intervalos apropiados de fuentes de variabilidad relevantes con criterios de aceptación establecidos que son adecuados para el propósito previsto.	Enfoque formal basado en el diseño que abarca intervalos apropiados de fuentes de variabilidad relevantes (materia prima, lotes, embalaje, variabilidad entre instrumentos, usuario, limitaciones del software) con criterios de aceptación establecidos y adecuados para el propósito previsto. Se establece un umbral de identificación con la misma probabilidad de detección que el método analítico existente y un método analítico alternativo adecuado en caso de que falle el procedimiento analítico Raman.
Validación	Evaluar la especificidad y la robustez; opcionalmente, evaluar la linealidad o la precisión.	Validación completa que abarca las características de rendimiento aplicables en todos los intervalos notificables con criterios de aceptación establecidos (ICH Q2).	Validación completa que abarque las características de desempeño aplicables en los intervalos de notificación, con criterios de aceptación establecidos (ICH Q2). Incluir la comprobación de la comparabilidad del método Raman con el método



			analítico existente para su liberación (puede ser un método analítico de referencia).
Monitoreo del desempeño	Monitoreo rutinario: mantener las fuentes de datos (instrumentos), la conectividad de la automatización y la integridad de los datos.	Monitoreo rutinario: mantener las fuentes de datos (instrumentos), la conectividad de la automatización y la integridad de los datos.	Monitoreo rutinario: mantener las fuentes de datos (instrumentos), la conectividad de la automatización y la integridad de los datos.
	Diagnóstico en tiempo real - implementar diagnósticos iniciales para confirmar el desempeño del modelo en tiempo real.	Diagnóstico en tiempo real - implementar diagnósticos rutinarios para confirmar el desempeño del modelo en tiempo real.	Diagnóstico en tiempo real - implementar diagnósticos rutinarios para confirmar el desempeño del modelo en tiempo real.
	Monitoreo periódico - si corresponde, compare los resultados predichos por el modelo con el método analítico de referencia con una frecuencia científicamente justificada o según sea necesario, en función de los eventos.	Monitoreo periódico - comparar los resultados predichos por el modelo con el método analítico de referencia con una frecuencia científicamente justificada o en función de los eventos.	Monitoreo periódico - comparar los resultados predichos por el modelo con el método analítico de referencia con una frecuencia científicamente justificada o en función de los eventos.
Mantenimiento del modelo	Actualización del modelo - las actualizaciones son comunes durante la etapa de desarrollo del proceso a medida que se dispone de nuevos datos experimentales.	Actualización del modelo - las actualizaciones deben activarse según la estrategia de supervisión y mantenimiento del modelo.	Actualización del modelo - las actualizaciones deben activarse según la estrategia de supervisión y mantenimiento del modelo.
	Gestión del cambio según el Sistema de Calidad Farmacéutica	Gestión del cambio según el Sistema de Calidad Farmacéutica con comunicación regulatoria según sea necesario	Gestión del cambio según el Sistema de Calidad Farmacéutica con comunicación regulatoria según sea necesario