



CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE
MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
CECMED

ADOPCIÓN DE ICH Q2(R2). VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

Esta propuesta de Disposición Reguladora (DR), responde a lo establecido en el CECMED mediante el procedimiento normalizado de operación (PNO), del Proceso de Reglamentación 07.001 Metodología para el Proceso de Reglamentación, en su versión vigente, para las consultas de las disposiciones reguladoras (DDRR), en las etapas de elaboración correspondientes a la Circulación Interna (CI) y **Circulación Externa (CE) actual**. En cuanto a su forma, sigue lo establecido en el PNO vigente del mencionado proceso, 07.003 Forma y contenido de las DDRR.

Las circulaciones o consultas se realizan en dos momentos de la elaboración, con el objetivo de familiarizar a los involucrados dentro y fuera del CECMED, según corresponda, con la futura implementación de la DR, así como para brindar la oportunidad de participar en el proceso de construcción de la misma, aportando criterios, opiniones, sugerencias, observaciones, preguntas y recomendaciones a favor o en contra de la propuesta.

Las observaciones pueden reflejarse como comentarios en la línea correspondiente del documento. Para los criterios referidos al contenido, el cambio propuesto debe expresarse con claridad y acompañarse de la correspondiente fundamentación.

Al final de esta propuesta, encontrará un DOCUMENTO DE OPINIÓN para expresar, marcando con una X, la opción correspondiente a su GRADO DE CONFORMIDAD CON EL ANTEPROYECTO CIRCULADO, así como su CRITERIO SOBRE EL CUMPLIMIENTO DE DOS ASPECTOS ESENCIALES DE LAS BUENAS PRÁCTICAS REGULADORAS.

Las contribuciones deben enviarse a Ana Laura Ferrer Hernández y a Yamile Feijoó Padrón a los siguientes correos electrónicos; ana.laura@cecmecmed.cu; yamilefp@cecmecmed.cu

El documento se encuentra disponible en Disposiciones Reguladoras en Consulta Pública en la WEB del CECMED, siguiendo la ruta:

<https://www.cecmecmed.cu/reglamentacion/en-circulacion>

Fecha de inicio de la circulación del Proyecto de DR: **11-03-2025**

Fecha tope de envío de las observaciones: **11-04-2025**

SECCIÓN DE POLÍTICAS Y ASUNTOS REGULATORIOS (SPAR)
CECMED



REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE
MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
CECMED

OLGA LIDIA JACOBO CASANUEVA
DIRECTORA

RESOLUCIÓN No. ____/2024

POR CUANTO: Por Resolución No. 153 de fecha 27 de junio del año 2011, emitida por el Ministerio de Salud Pública, en lo adelante MINSAP, se creó el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en lo adelante CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución No. 165 de fecha 14 de abril del año 2014, emitida por el MINSAP, se aprobaron y pusieron en vigor la misión y las funciones que rigen el funcionamiento del CECMED, disponiendo en su RESUELVO SEGUNDO, apartado 1, Establecer las disposiciones legales, técnicas y administrativas para el ejercicio de las funciones de regulación, fiscalización y vigilancia de productos y servicios para la salud humana así como su implementación, revisión y actualización sistemática en correspondencia con la política nacional y la práctica internacional.

POR CUANTO: Por Resolución No. 40 de fecha 12 de mayo del año 2014, dispuesta por el CECMED, se aprobó y puso en vigor la Regulación titulada *Validación de Métodos Analíticos* en su segunda edición, como el Anexo I de las *Buenas Prácticas para Laboratorio de Control de Medicamentos*, aprobadas el 26 de junio del año 2012 por la Resolución No. 102, con el objetivo de proveer pautas generales sobre cómo diseñar y ejecutar la validación de los métodos analíticos y establecer los requisitos mínimos a seguir por los laboratorios para el desarrollo de las mismas.

POR CUANTO: Por Resolución No. 112 de fecha 28 de diciembre del año 2020, emitida por el CECMED, se aprobó y puso en vigor la Regulación G 94-20 *Lineamientos del Consejo Internacional para la Armonización de los Requerimientos Técnicos de Productos Farmacéuticos de Uso Humano Adoptados por el CECMED*, en lo adelante ICH por sus siglas en inglés, donde se reconoció la implementación dentro del Grupo de Calidad (Q), del lineamiento ICH Q2(R1) de 2005 titulado *Validación de Procedimientos Analíticos: Texto y Metodología*, con su descripción en inglés.

POR CUANTO: A partir del 1 de noviembre de 2023 fue aprobada por ICH la versión final de la tercera revisión del lineamiento del Grupo de Calidad *Validación de Procedimientos Analíticos: Texto y Metodología*, ICH Q2(R2), por lo que resulta necesario actualizar el estado de la

implementación de este lineamiento, teniendo en cuenta los factores favorables dados por la experiencia acumulada en la aplicación de su revisión previa y el nivel de desarrollo alcanzado por la industria biofarmacéutica nacional y por el CECMED.

POR TANTO: En el ejercicio de las funciones y atribuciones inherentes que me están conferidas como Directora del CECMED, por Resolución No. 2 de fecha 6 de enero del año 2021, emitida por el MINSAP,

RESUELVO

PRIMERO: Aprobar y poner en vigor la adopción del Lineamiento Armonizado ICH Q2(R2), titulado *Validación de Métodos Analíticos* que se adjunta como Anexo I de la presente Resolución y forma parte integrante de la misma.

SEGUNDO: Derogar la Resolución No. 40 de fecha 12 de mayo del año 2014, que aprobó y puso en vigor el Anexo I de las *Buenas Prácticas para Laboratorio de Control de Medicamentos* titulado, *Validación de Métodos Analíticos*, dispuesta por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos.

TERCERO: Modificar la Resolución No. 112 de fecha 28 de diciembre del año 2020, que aprobó y puso en vigor la Regulación G 94-20 *Lineamientos del Consejo Internacional para la Armonización de los Requerimientos Técnicos de Productos Farmacéuticos de Uso Humano Adoptados por el CECMED*, en lo que se refiere al grupo de lineamientos de Calidad (Q), el cual quedará redactado como se muestra en el Anexo II de la presente Resolución.

CUARTO: El CECMED queda encargado de ejecutar y controlar el cumplimiento de lo dispuesto en la presente Regulación y al propio tiempo facultado para disponer de cuantas disposiciones complementarias sean menester.

QUINTO: La presente Resolución será aprobada a partir de la fecha de su firma y entrará en vigor a partir de los 120 días posteriores a la fecha de su publicación en el Boletín Ámbito Regulador.

COMUNÍQUESE a la Presidenta del Grupo de las Industrias Biotecnológica y Farmacéutica, BioCubaFarma; directores de los centros y empresas fabricantes de medicamentos y productos biológicos nacionales; Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos, CIDEM; Centro de Isótopos, CENTIS; titulares y fabricantes de medicamentos y productos biológicos extranjeros; a los departamentos de las estructuras técnicas correspondientes del CECMED; así como a cuantas personas naturales o jurídicas proceda conocer de lo aquí establecido.

PUBLÍQUESE en el Ámbito Regulador, órgano oficial del CECMED, para su general conocimiento.

ARCHÍVESE el original de la presente disposición en el registro de resoluciones del Grupo de Asesoría Jurídica del Centro.

DADA en la sede del CECMED, en La Habana a los ____ días del mes de _____ del año 2025.
“Año 67 de la Revolución”.

92 **M. Sc. Olga Lidia Jacobo Casanueva**
93 **Directora**

PROYECTO

ANEXO ÚNICO

NOTA INTRODUCTORIA

El CECMED se integró en noviembre de 2016 como Observador al Consejo Internacional para la Armonización de los Requerimientos Técnicos de Productos Farmacéuticos de Uso Humano, ICH por sus siglas en inglés. A partir de entonces viene desarrollando, conjuntamente con la industria farmacéutica cubana, un proceso para alinear los estándares técnicos vigentes en la reglamentación del país con los de ICH, siguiendo el proceso de consulta establecido para las disposiciones reguladoras nacionales.

Tradicionalmente, las regulaciones emitidas por el CECMED han incluido elementos de los avances, tendencias y requerimientos de ICH incluso antes de 2015, cuando funcionaba como Conferencia Internacional de Armonización de los Requerimientos Técnicos para el Registro de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano. Sin embargo, la adopción íntegra de los lineamientos de ICH no siempre es posible y por ello no ha sido la modalidad más empleada.

En el caso de la implementación del Lineamiento Armonizado de ICH Q2(R2), titulado *Validación de Procedimientos Analíticos*, cuya versión definitiva fue adoptada por la 47 Asamblea de ICH el 1 de noviembre de 2023, sometemos a consulta su total adopción con las observaciones que se declaran al final de las páginas correspondientes. Se trata de una traducción no oficial, preparada para facilitar la consulta. En caso de dudas, prevalecerá el contenido del documento en su versión original en idioma inglés.

Este lineamiento debe revisarse conjuntamente con la presente Nota Introductoria y con las secciones pertinentes de las disposiciones reguladoras vigentes del CECMED.

CONSEJO INTERNACIONAL PARA LA ARMONIZACIÓN DE LAS NORMAS TÉCNICAS
REQUISITOS PARA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO

LINEAMIENTO ARMONIZADO DE ICH

VALIDACIÓN DE PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS

Q2(R2)

Versión definitiva

Adoptada el 1 de noviembre de 2023

Este Lineamiento ha sido desarrollado por el Grupo de Trabajo de Expertos de la ICH correspondiente y ha estado sujeto a consultas por parte de las partes reguladoras, de conformidad con el Proceso de la ICH. En el Paso 4 del Proceso se recomienda la adopción del borrador final a los órganos reguladores de las regiones ICH.

NOTA: Este documento es una traducción no oficial, preparada para facilitar la consulta. En caso de dudas, prevalecerá el contenido del documento en su versión original en idioma inglés.

LINEAMIENTO ARMONIZADO DE ICH
VALIDACIÓN DE PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS
Q2(R2)
Directrices de Consenso de la ICH

Tabla de Contenido

1. Introducción.....	8
1.1 Objetivo.....	8
1.2 Alcance.....	8
2 Consideraciones generales para la validación de procedimientos analíticos	8
2.1 Estudio de validación del procedimiento analítico.....	9
2.2 Validación durante el ciclo de vida de un procedimiento analítico.....	11
2.3 Rango reportable	11
2.4 Demostración de propiedades indicadoras de estabilidad.....	12
2.5 Consideraciones para procedimientos analíticos multivariados.....	12
3 Pruebas de validación, metodología y evaluación	14
3.1 Especificidad/Selectividad	14
3.1.1 Consideraciones generales	14
3.1.2 Datos recomendados.....	15
3.2 Rango.....	16
3.2.1 Consideraciones generales	16
3.2.2 Respuesta.....	16
3.2.3 Validación de los límites inferiores del rango.....	18
3.3 Exactitud y Precisión.....	19
3.3.1 Exactitud.....	19
3.3.2 Precisión	21
3.3.3 Enfoques combinados para la exactitud y la precisión.....	22
3.4 Robustez.....	22
4 Glosario	22
5 Referencias	26
6 Anexo 1: Selección de Pruebas de Validación.....	27
7 Anexo 2: Ejemplos ilustrativos de técnicas analíticas	28

1. Introducción

1.1 Objetivo

Este lineamiento presenta elementos a considerar durante la validación de los procedimientos analíticos incluidos como parte de las solicitudes de registro. La validación de procedimientos analíticos forma parte del ciclo de vida del procedimiento analítico, como se describe en ICH Q14 *Desarrollo de procedimientos analíticos*. ICH Q2(R2) proporciona orientación sobre la selección y evaluación de las diversas pruebas de validación para procedimientos analíticos. Este lineamiento incluye una colección de términos y sus definiciones, que pretenden armonizar las diferencias que a menudo existen entre varios compendios y documentos de las autoridades reguladoras miembros de ICH.

El objetivo de la validación de un procedimiento analítico es demostrar que el mismo es adecuado para el propósito previsto. En este lineamiento se facilita orientación general adicional sobre estudios de validación de procedimientos analíticos.

1.2 Alcance

Esta directriz se aplica a los procedimientos analíticos utilizados para las pruebas de liberación y estabilidad de sustancias activas y productos farmacéuticos comerciales, en lo sucesivo denominados "productos". La directriz también se puede aplicar a otros procedimientos analíticos utilizados como parte de la estrategia de control (Sistema de Calidad Farmacéutica ICH Q10), siguiendo un enfoque basado en riesgos. Los principios científicos descritos en esta guía pueden ser aplicados de manera apropiada para cada fase a los procedimientos analíticos utilizados durante el desarrollo clínico.

El Lineamiento está dirigido a la validación de procedimientos analíticos tales como valoración, potencia, pureza, impureza (prueba cuantitativa o límite), identidad u otras mediciones cuantitativas o cualitativas.

2 Consideraciones generales para la validación de procedimientos analíticos

El lineamiento especifica los datos que deben ser presentados en una solicitud regulatoria. Los datos de validación del procedimiento analítico deben presentarse en las secciones correspondientes de la solicitud (ICH M4Q *The Common Technical Document For The Registration Of Pharmaceuticals For Human Use*)¹. Los datos relevantes recopilados durante la validación (y cualquier metodología utilizada para calcular los resultados de la validación) deben presentarse para demostrar la idoneidad del procedimiento para el propósito previsto. Los datos adecuados derivados de estudios de desarrollo (ver ICH Q14) pueden ser utilizados como parte de los datos de validación. Cuando un procedimiento analítico establecido se utiliza para un nuevo propósito, las pruebas de validación pueden simplificarse, si están científicamente justificadas.

(1) Nota 1. En los casos que aplica, los datos de validación analítica serán presentados en las secciones correspondientes según la Resolución CECMED No. 64/2012, del 2012-04-24, Regulación 61/2012 *Requisitos para registro sanitario de medicamentos de uso humano* y Resolución CECMED No. 221/2015 del 2015-12-11, Regulación 83/2015 *Requisitos para registro sanitario de productos biológicos de uso humano*.

Otros enfoques distintos a los establecidos en este lineamiento pueden ser aplicables y aceptables con una justificación científica adecuada. El solicitante es responsable de diseñar los estudios y el protocolo de validación más adecuados para su producto.

En el estudio de validación se deben utilizar materiales de referencia u otros materiales adecuadamente caracterizados, con identidad documentada, pureza o cualquier otra característica necesaria.

En la práctica, el trabajo experimental puede diseñarse de modo que se consideren simultáneamente las características de desempeño apropiadas para proporcionar un conocimiento general sólido del desempeño del procedimiento analítico, por ejemplo: especificidad/selectividad, exactitud y precisión en el rango reportable.

Como se describe en ICH Q14, la prueba de idoneidad del sistema es una parte integral de los procedimientos analíticos y generalmente se establece durante el desarrollo como una verificación periódica del desempeño. La robustez generalmente se evalúa como parte del desarrollo antes de la ejecución del estudio de validación del procedimiento analítico (ICH Q14)².

Finalmente, se desarrolla la estrategia de validación del procedimiento analítico con base al conocimiento del mismo y el propósito previsto. Esto incluye el desempeño del procedimiento analítico requerido para garantizar la calidad del resultado medido (ICH Q14). Si se ejecuta con éxito, la estrategia de validación demostrará que el procedimiento analítico es adecuado para el propósito previsto.

2.1 Estudio de validación del procedimiento analítico

El estudio de validación está diseñado para proporcionar suficiente evidencia de que el procedimiento analítico cumple con sus objetivos. Estos objetivos se describen con un conjunto adecuado de características y criterios de desempeño relacionados, que pueden variar según el propósito previsto del procedimiento analítico y la tecnología específica seleccionada. La Sección 3 “Pruebas de validación, metodología y evaluación” resume las metodologías y pruebas de validación típicas que se pueden utilizar (ver también la Figura 2 en el Anexo 1 sobre selección de pruebas de validación).

En el Anexo 2 se dan ejemplos específicos de técnicas comunes. La Tabla 1 proporciona los atributos de calidad medidos, las características de desempeño y las pruebas de validación relacionadas, que se ilustran con más detalle en el Anexo 1.

El estudio de validación debe estar documentado. Previo al estudio de validación se debe generar un protocolo de validación. El protocolo debe contener información sobre el propósito previsto del procedimiento analítico, las características de desempeño que se validarán y los criterios asociados. En los casos en que se utilice conocimiento previo (por ejemplo, del desarrollo o de estudios previos), se debe proporcionar una justificación adecuada. Los resultados del estudio de validación deben resumirse en un informe de validación.

(2) Nota 2. ICH Q14 Desarrollo de procedimiento analítico, documento de referencia para consulta y para cumplimentar lo regulado con relación a las pruebas de idoneidad del sistema y robustez.

El diseño experimental del estudio de validación debe reflejar el número de réplicas utilizadas en el análisis de rutina para generar un resultado reportable. Si está justificado, puede ser aceptable realizar algunas pruebas de validación utilizando un número diferente de réplicas o ajustar el número de réplicas en el procedimiento analítico en función de los datos generados durante la validación.

La Figura 1 muestra la interrelación entre ICH Q2 y ICH Q14, y cómo el conocimiento generado durante el desarrollo del procedimiento analítico, como se describe en ICH Q14, ayuda al diseño de un estudio de validación.

Tabla 1: Características de desempeño típicas y pruebas de validación relacionadas para atributos de calidad medidos

Atributo de Calidad Medido Procedimiento Analítico Característica de desempeño a demostrar (2)	IDENTIDAD	IMPUREZA (PUREZA) Otras mediciones cuantitativas (1)		ENSAYO Contenido o Potencia Otras mediciones cuantitativas (1)
		Ensayo cuantitativo	Ensayo de límite	
Especificidad (3) Prueba de especificidad	+	+	+	+
Rango Respuesta (Modelo de Calibración)	-	+	-	+
Límite Inferior de Rango	-	QL†	DL	-
Exactitud (4) Prueba de exactitud	-	+	-	+
Precisión (4) Prueba de Repetibilidad	-	+	-	+
Prueba de precisión intermedia	-	+(5)	-	+(5)

- significa que esta prueba no se realiza normalmente

+ significa que esta prueba se realiza normalmente

† en algunos casos complejos también se puede evaluar la DL

QL, DL: límite de cuantificación, límite de detección

(1) otras mediciones cuantitativas pueden seguir el esquema de impurezas, si el límite del rango está cerca del DL/QL; otras mediciones cuantitativas pueden seguir el esquema de ensayo (contenido o potencia), si el límite de rango no está cerca del DL/QL

(2) algunas características de desempeño pueden sustituirse con una justificación inherente a la tecnología en el caso de ciertos procedimientos analíticos para propiedades fisicoquímicas

(3) la falta de especificidad de un procedimiento analítico debe compensarse con uno o más procedimientos analíticos de apoyo, a menos que esté debidamente justificado

(4) alternativamente, se puede utilizar un enfoque combinado para evaluar la exactitud y la precisión

(5) cuando se haya realizado la reproducibilidad y se pueda obtener una precisión intermedia a partir del conjunto de datos de reproducibilidad, no se requiere un estudio independiente para la precisión intermedia.

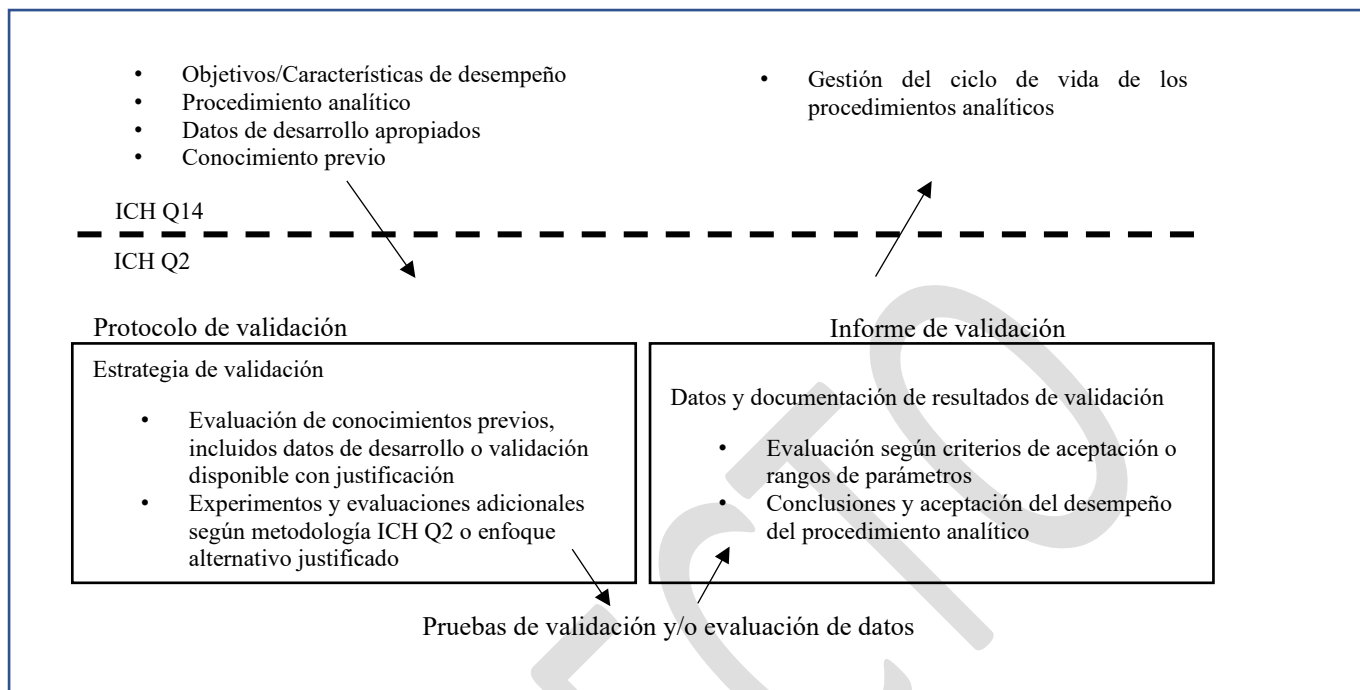


Figura 1: Diseño y evaluación del estudio de validación

2.2 Validación durante el ciclo de vida de un procedimiento analítico

Es posible que se requieran cambios durante el ciclo de vida de un procedimiento analítico validado. En tales casos, podrá ser necesaria una revalidación parcial o total. Se pueden utilizar principios científicos y basados en riesgos para justificar si una característica de desempeño determinada necesita o no revalidación. El alcance de la revalidación depende del impacto del cambio en las características de desempeño.

La transferencia de un procedimiento analítico validado debe considerarse en el contexto de los cambios en el ciclo de vida analítico de acuerdo con ICH Q14. Al transferir procedimientos analíticos a un laboratorio diferente, se debe realizar una revalidación parcial o total de las características de desempeño del procedimiento analítico y/o análisis comparativo de muestras representativas. Si corresponde, se debe proporcionar una justificación para no realizar experimentos de transferencia adicionales.

La covalidación se puede utilizar para demostrar que el procedimiento analítico cumple con los criterios de desempeño predefinidos mediante el uso de datos generados en múltiples sitios y también podría satisfacer los requisitos de transferencia del procedimiento analítico en los sitios participantes.

2.3 Rango reportable

El rango (o intervalo) reportable requerido generalmente se deriva de la especificación y depende del uso previsto del procedimiento. El rango reportable se confirma demostrando que el

procedimiento analítico proporciona resultados con respuesta, exactitud y precisión aceptables. El rango reportable debe incluir la especificación superior e inferior o los límites de reporte, según corresponda.

La Tabla 2 ejemplifica los rangos reportables recomendados para usos comunes de procedimientos analíticos; otros rangos pueden ser aceptables si están justificados. En algunos casos, por ejemplo, en bajas concentraciones, pueden ser más prácticos rangos superiores más amplios.

2.4 Demostración de propiedades indicadoras de estabilidad

Un procedimiento analítico cuantitativo validado que puede detectar cambios en los atributos de calidad relevantes de un producto durante el almacenamiento, se considera indicador de estabilidad. Para demostrar la especificidad/selectividad de una prueba indicadora de estabilidad, se deben incluir en el estudio muestras que contengan productos de degradación relevantes. Estos pueden incluir: muestras enriquecidas con el analito de interés e interferencias conocidas; muestras que han sido expuestas a diversas condiciones de estrés físico y químico; y muestras de productos reales que están envejecidos o que han sido almacenados en condiciones de estrés.

2.5 Consideraciones para procedimientos analíticos multivariados

Para procedimientos analíticos multivariados, los resultados se determinan mediante un modelo de calibración multivariado que utiliza más de una variable de entrada (por ejemplo, un espectro con muchas variables de longitud de onda). El modelo de calibración multivariado relaciona los datos de entrada con un valor de la propiedad de interés (es decir, la salida del modelo).

La validación exitosa de un procedimiento multivariado debe considerar la calibración, las pruebas internas y la validación.

Normalmente, el desarrollo y la validación se realizan en dos fases.

- En la primera fase, el desarrollo del modelo consiste en calibración y pruebas internas. Los datos de calibración se utilizan para crear el modelo de calibración. Los datos de prueba se utilizan para pruebas internas y optimización del modelo. Los datos de prueba podrían ser un conjunto de datos separado o parte del conjunto de calibración utilizado de manera rotacional. Este paso de prueba interna se utiliza para obtener una estimación del rendimiento del modelo y para ajustar los parámetros de un algoritmo (por ejemplo, el número de variables latentes para mínimos cuadrados parciales (PLS) (por sus siglas en inglés)) para seleccionar el modelo más adecuado dentro de un conjunto de datos determinado. Para obtener más detalles, consultar ICH Q14.
- En la segunda fase, validación del modelo, se utiliza un conjunto de validación con muestras independientes. Para las bibliotecas de identificación, la validación implica analizar muestras (es decir, muestras de desafío) no representadas en la biblioteca para demostrar la capacidad discriminativa del modelo de biblioteca.

367 **Tabla 2: Ejemplos de rangos reportables para usos comunes de procedimientos analíticos**

Uso del procedimiento analítico	Extremo inferior del rango reportable	Extremo superior del rango reportable
Valoración de un producto (1)	80 % del contenido declarado o 80 % del criterio de aceptación de especificación inferior	120 % del contenido declarado o 120 % del criterio de aceptación de especificación superior
Potencia	Criterio de aceptación de especificación inferior -20 %	Criterio de aceptación de especificación superior +20 %
Uniformidad en contenido	70 % del contenido declarado	130 % del contenido declarado
Disolución - Liberación inmediata • especificación de un punto • especificación de múltiples puntos - Liberación modificada	Q – 45 % de la fortaleza inferior Límite inferior del rango reportable (según lo justifique la especificación) o QL, según corresponda. Límite inferior del rango reportable (según lo justifique la especificación) o QL, según corresponda.	130 % del contenido declarado de la concentración más alta.
Impureza (1)	Umbral de notificación	120 % del criterio de aceptación de la especificación.
Pureza (como % de área)	80 % del criterio de aceptación de especificación inferior	Criterio de aceptación de especificación superior o 100 %

(1) Cuando la valoración y la impureza se realizan como una prueba única y se utiliza solo un estándar, se debe demostrar linealidad tanto para el nivel de informe de las impurezas como hasta el 120% del criterio de aceptación de la especificación para la valoración.

Las muestras utilizadas para la validación de procedimientos multivariados cuantitativos o cualitativos requieren valores o categorías asignadas a cada muestra, generalmente obtenidas mediante un procedimiento analítico de referencia, es decir, un procedimiento validado o de farmacopea.

Cuando se utiliza un procedimiento analítico de referencia, su desempeño debe igualar o exceder el desempeño esperado del procedimiento analítico multivariado. El análisis mediante el procedimiento analítico de referencia y la recopilación de datos multivariados deben realizarse en las mismas muestras (siempre que sea posible) dentro de un período de tiempo razonable para asegurar la estabilidad de la muestra y la medición. En algunos casos, puede ser necesaria una correlación o conversión para proporcionar la misma unidad de medida. Debe describirse cualquier suposición o cálculo.

3 Pruebas de validación, metodología y evaluación

En los siguientes capítulos se describen metodologías experimentales para evaluar el desempeño de un procedimiento analítico. Estas metodologías se agrupan según las principales características de desempeño dictadas por el diseño del procedimiento analítico. Se reconoce que la información sobre múltiples características de desempeño puede derivarse del mismo conjunto de datos. Se pueden utilizar diferentes enfoques para demostrar que el procedimiento analítico cumple con los objetivos y los criterios de desempeño relacionados, si está justificado.

3.1 Especificidad/Selectividad

3.1.1 Consideraciones generales

La especificidad o selectividad de un procedimiento analítico se puede demostrar mediante la ausencia de interferencia o la comparación de resultados con un procedimiento ortogonal. En algunos casos, la especificidad/selectividad puede estar inherentemente dada por los principios científicos subyacentes del procedimiento analítico. Algunos experimentos se pueden combinar con estudios de exactitud.

La selectividad podrá demostrarse cuando el procedimiento analítico no sea específico. Sin embargo, la prueba para identificar o cuantificar un analito en presencia de una posible interferencia debe minimizar esa interferencia y demostrar que el procedimiento analítico es adecuado para el propósito previsto.

Cuando un procedimiento analítico no proporciona suficiente discriminación, se recomienda una combinación de dos o más procedimientos para lograr la especificidad/selectividad necesaria.

3.1.1.1 Ausencia de interferencia

La especificidad/selectividad se puede explicar demostrando que la identificación y/o cuantificación de un analito no se ve afectada por la presencia de otras sustancias (p. ej., impurezas, productos de degradación, sustancias relacionadas, matrices u otros componentes que probablemente estén presentes).

3.1.1.2 Comparación de procedimientos ortogonales

La especificidad/selectividad se puede verificar demostrando que el resultado medido de un analito es comparable con el resultado medido de un segundo procedimiento analítico bien caracterizado que idealmente aplica un principio de medición diferente.

3.1.1.3 Justificación inherente a la tecnología

En algunos casos en los que la especificidad de la tecnología analítica puede garantizarse y predecirse mediante parámetros técnicos (por ejemplo, resolución de isótopos en espectrometría de masas, cambios químicos en espectroscopia de RMN), es posible que no se requieran estudios experimentales adicionales, si está justificado.

3.1.2 Datos recomendados

3.1.2.1 Identificación

Para las pruebas de identificación, un aspecto crítico es demostrar la capacidad de identificar el analito de interés en función de aspectos únicos de su estructura molecular y/u otras propiedades específicas. La capacidad de un procedimiento analítico para identificar un analito se puede confirmar obteniendo resultados positivos comparables a un material de referencia utilizando muestras que contienen el analito, junto con resultados negativos de muestras que no contienen el analito. Además, la prueba de identificación debe aplicarse a materiales estructuralmente similares o estrechamente relacionados con el analito para confirmar que no se obtiene un resultado positivo. La elección de tales materiales potencialmente interferentes debe basarse en un juicio científico teniendo en cuenta las interferencias que podrían producirse.

3.1.2.2 Ensayos de valoración, pureza e impureza

Se debe demostrar que la especificidad/selectividad de un procedimiento analítico cumple con los requisitos de exactitud para el contenido o la potencia de un analito en la muestra.

Se deben utilizar datos representativos (por ejemplo, cromatogramas, electroferogramas, espectros, respuesta biológica) para demostrar la especificidad y se deben etiquetar los componentes relevantes, si corresponde.

Para las técnicas de separación, se debe investigar la discriminación adecuada a un nivel apropiado (por ejemplo, para separaciones críticas en cromatografía, la especificidad puede demostrarse mediante la resolución de los dos componentes que eluyen más cerca uno del otro). Alternativamente, se podrían comparar espectros de diferentes componentes para evaluar la posibilidad de interferencia.

Para técnicas que no son de separación (por ejemplo, bioensayo, ELISA, PCR cuantitativo), la especificidad se puede demostrar mediante el uso de materiales de referencia u otros materiales adecuadamente caracterizados para confirmar la ausencia de interferencia en relación con el analito. En los casos en que el analito sea una impureza relacionada con el proceso, también se debe confirmar la especificidad (no interferencia) con respecto al producto.

En caso de que un único procedimiento no se considere específico o suficientemente selectivo, deberá utilizarse un procedimiento adicional para garantizar una discriminación adecuada. Por ejemplo, cuando se utiliza una titulación para analizar la liberación de una sustancia, se puede utilizar la combinación del ensayo y una prueba adecuada para detectar impurezas.

Impurezas o sustancias relacionadas disponibles o que pueden crearse intencionadamente:

Para el ensayo o la potencia, se debe demostrar la discriminación del analito en presencia de impurezas y/o excipientes. En la práctica, esto se puede realizar añadiendo al producto cantidades apropiadas de impurezas y, en consecuencia, demostrando que el resultado del ensayo no se ve afectado por la presencia de estos materiales (por ejemplo, en comparación con el resultado del ensayo obtenido en muestras no manipuladas). Alternativamente, se podrían generar muestras que

contengan cantidades apropiadas de impurezas mediante el estrés deliberado de los materiales del producto.

Para una prueba de pureza o impureza, la discriminación se puede establecer estresando o añadiendo producto para lograr niveles apropiados de impurezas o sustancias relacionadas y demostrando la ausencia de interferencia.

Impurezas o sustancias relacionadas que no están disponibles:

Si no se pueden preparar o aislar impurezas, sustancias relacionadas o productos de degradación, la especificidad se puede demostrar comparando los resultados de las pruebas de muestras que contienen impurezas típicas, sustancias relacionadas o productos de degradación con un procedimiento ortogonal. El enfoque adoptado debe estar justificado.

3.2 Rango

3.2.1 Consideraciones generales

El rango de un procedimiento analítico es el intervalo entre los resultados más bajos y más altos en el que el procedimiento analítico tiene un nivel adecuado de respuesta, exactitud y precisión. El rango se puede validar mediante la evaluación directa de los resultados reportables (para generar un rango reportable) usando un modelo de calibración apropiado (es decir, lineal, no lineal, multivariado).

En algunos casos, el rango reportable se puede determinar usando uno o más rangos de trabajo apropiados, dependiendo de la preparación de la muestra (por ejemplo, diluciones) y el procedimiento analítico seleccionado.

Normalmente, un rango de trabajo corresponde a las concentraciones de muestra o niveles de pureza más bajos y más altos presentados al instrumento analítico para los cuales el procedimiento analítico proporciona resultados confiables. Por lo general, se requieren cálculos matemáticos para generar resultados reportables.

El rango reportable y el rango de trabajo podrían ser idénticos.

En los casos en que no se puedan generar materiales de pureza suficiente (o que contengan cantidades suficientes de impurezas) para validar el rango completo (por ejemplo, 100% de pureza), la extrapolación del rango reportable puede ser apropiada y debe estar justificada.

3.2.2 Respuesta

3.2.2.1 Respuesta lineal

Se debe evaluar una relación lineal entre la concentración del analito y la respuesta en todo el rango del procedimiento analítico para confirmar la idoneidad del procedimiento para el propósito previsto. La respuesta se puede demostrar directamente sobre el producto o materiales de referencia adecuados, pesajes separados del analito o mezclas predefinidas de los componentes (por ejemplo, mediante dilución de una solución de contenido conocido), utilizando el procedimiento propuesto.

La linealidad se puede evaluar con un gráfico de señales en función de la concentración o el contenido del analito, y debe demostrar la capacidad del procedimiento analítico en un rango determinado para obtener valores que sean proporcionales a los valores verdaderos (conocidos o teóricos) de la muestra. Los resultados de la prueba deben evaluarse mediante un método estadístico apropiado (por ejemplo, mediante el cálculo de una línea de regresión mediante el método de mínimos cuadrados).

Los datos derivados de la línea de regresión pueden ayudar a proporcionar estimaciones matemáticas de la linealidad. Se debe proporcionar una gráfica de los datos, el coeficiente de correlación o coeficiente de determinación, la intersección con el eje “y” y la pendiente de la línea de regresión. Un análisis de la desviación de los puntos de datos reales de la línea de regresión es útil para evaluar la linealidad (por ejemplo, para una respuesta lineal, se debe evaluar el impacto de cualquier patrón no aleatorio en el gráfico de residuos del análisis de regresión).

Para evaluar la linealidad durante la validación, se recomienda un mínimo de cinco concentraciones distribuidas adecuadamente en todo el rango.

Los datos medidos se pueden transformar matemáticamente si es necesario (por ejemplo, mediante el uso de una función logarítmica).

Otros enfoques para la evaluación de la linealidad deberían ser justificados.

3.2.2.2 Respuesta no lineal

Algunos procedimientos analíticos pueden mostrar respuestas no lineales. En estos casos, es necesario un modelo o función que pueda describir la relación entre la actividad/concentración presente y la respuesta del procedimiento analítico. La idoneidad del modelo debe evaluarse mediante análisis de regresión no lineal (por ejemplo, coeficiente de determinación).

Por ejemplo, los inmunoensayos o los ensayos basados en células pueden mostrar una respuesta en forma de S. Las curvas de prueba en forma de S ocurren cuando el rango de concentraciones es lo suficientemente amplio como para que las respuestas estén limitadas por asíntotas superiores e inferiores. Los modelos comunes utilizados en este caso son funciones logísticas de cuatro o cinco parámetros, aunque existen otros modelos aceptables.

Para estos procedimientos analíticos, la evaluación de la linealidad está separada de la consideración de la forma de la curva concentración - respuesta. Por tanto, no se requiere linealidad de la relación concentración - respuesta. En cambio, el rendimiento del procedimiento analítico debe evaluarse en un rango determinado para obtener valores que sean proporcionales a los valores verdaderos (conocidos o teóricos) de la muestra.

3.2.2.3 Calibración multivariante

Los algoritmos utilizados para la construcción de modelos de calibración multivariados pueden ser lineales o no lineales, siempre que el modelo sea apropiado para establecer la relación entre la señal y el atributo de calidad de interés. La precisión de un procedimiento multivariado depende de múltiples factores, como la distribución de las muestras de calibración en todo el rango de calibración y el error del procedimiento analítico de referencia.

En el análisis multivariado, los datos medidos suelen tratarse previamente mediante derivadas o normalización.

La evaluación de la linealidad, además de la comparación de los resultados de referencia y previstos, debe incluir información sobre cómo cambia el error del procedimiento analítico (residuales) en todo el rango de calibración. Se pueden utilizar gráficos para evaluar los residuos de la predicción del modelo en todo el rango de trabajo.

3.2.3 Validación de los límites inferiores del rango

Si el atributo de calidad a medir requiere que el rango de un procedimiento analítico esté cerca de los límites inferiores del rango del procedimiento, el límite de detección (DL) y el límite de cuantificación (QL) se pueden estimar utilizando los siguientes enfoques.

3.2.3.1 Basado en evaluación visual

La evaluación visual se puede utilizar tanto para procedimientos instrumentales como no instrumentales.

El límite se determina mediante el análisis de muestras con concentraciones conocidas y estableciendo el nivel mínimo en el que el analito puede resolverse, detectarse o cuantificarse de manera confiable.

3.2.3.2 Basado en señal-ruido

Este enfoque es relevante para procedimientos analíticos que presentan ruido de referencia. La determinación de la relación señal-ruido se realiza comparando las señales medidas de muestras con bajas concentraciones conocidas de analito con las de muestras en blanco. Alternativamente, se pueden usar señales en una región de línea base apropiada en lugar de muestras en blanco. El DL o QL son las concentraciones mínimas a las que el analito puede detectarse o cuantificarse de forma fiable, respectivamente. Generalmente se considera aceptable una relación señal-ruido de 3:1 para estimar la DL. Para QL, se considera aceptable una proporción de al menos 10:1.

La relación señal-ruido debe determinarse dentro de una región definida y, si es posible, situada igualmente alrededor del lugar donde se encontraría el pico de interés.

3.2.3.3 Basado en la desviación estándar de una respuesta lineal y la pendiente

El límite de detección (DL) se puede expresar como:

$$DL = 3.3\sigma/S$$

El límite de cuantificación (QL) se puede expresar como:

$$QL = 10\sigma/S$$

donde:

σ = la desviación estándar de la respuesta

S = la pendiente de la curva de calibración

La pendiente S se puede estimar a partir de la línea de regresión del analito. La estimación de σ se puede realizar de diversas formas, por ejemplo:

Basado en la desviación estándar del blanco

La medición de la magnitud de la respuesta de fondo se realiza analizando un número apropiado de muestras en blanco y calculando la desviación estándar de las respuestas.

Basado en la curva de calibración

Se debe evaluar una curva de calibración específica utilizando muestras que contengan un analito en el rango de DL y QL. La desviación estándar residual de una línea de regresión (es decir, la desviación/error cuadrático medio) o la desviación estándar de las intersecciones y de las líneas de regresión se pueden utilizar como desviación estándar.

3.2.3.4 Basado en exactitud y precisión en límites de rango inferiores

En lugar de utilizar valores estimados como se describe en los enfoques anteriores, el QL se puede validar directamente mediante mediciones de exactitud y precisión.

3.2.3.5 Datos recomendados

Se debe presentar el DL y el enfoque utilizado para su determinación. Si la DL se determina basándose en una evaluación visual o en la relación señal-ruido, la presentación de los datos relevantes se considera una justificación aceptable.

En los casos en que se obtiene un valor estimado para el DL mediante cálculo o extrapolación, esta estimación puede validarse posteriormente mediante el análisis independiente de un número adecuado de muestras que se sabe que están cerca del DL o preparadas en DL.

También se debe presentar el QL y el enfoque utilizado para su determinación.

Si se estimó el QL, el límite debe validarse posteriormente mediante el análisis de un número adecuado de muestras que se sabe que están cerca o en el QL. En los casos en los que el QL esté muy por debajo (por ejemplo, aproximadamente 10 veces menos) que el límite de notificación, esta validación confirmatoria se puede omitir con una justificación.

Para las pruebas de impureza, el QL para el procedimiento analítico debe ser igual o inferior al umbral reportado.

3.3 Exactitud y Precisión

La exactitud y la precisión se pueden evaluar de forma independiente, cada una con un criterio de aceptación predefinido. Alternativamente, la exactitud y la precisión se pueden evaluar en combinación.

3.3.1 Exactitud

La exactitud debe establecerse en todo el rango reportable de un procedimiento analítico y generalmente se demuestra mediante la comparación de los resultados medidos con los valores

esperados. La exactitud debe demostrarse en condiciones de prueba regulares del procedimiento analítico (por ejemplo, en presencia de una matriz de muestra y utilizando los pasos de preparación de muestra descritos).

La exactitud generalmente se verifica mediante uno de los estudios que se describen a continuación. En ciertos casos, se puede inferir la exactitud una vez que se han establecido la precisión, la respuesta dentro del rango y la especificidad.

3.3.1.1 Comparación de materiales de referencia

El procedimiento analítico se aplica a un analito de pureza conocida (por ejemplo, un material de referencia, una impureza bien caracterizada o una sustancia relacionada) y se evalúan los resultados medidos versus los esperados teóricamente.

3.3.1.2 Estudio de adición

El procedimiento analítico se aplica a una matriz de todos los componentes excepto el analito donde se ha agregado una cantidad conocida del analito de interés. En los casos en que todos los componentes esperados sean imposibles de reproducir, el analito se puede agregar o enriquecer en la muestra de prueba. Se evalúan los resultados de las mediciones en muestras enriquecidas y no enriquecidas.

3.3.1.3 Comparación de procedimientos ortogonales

Los resultados del procedimiento analítico propuesto se comparan con los de un procedimiento ortogonal. Se debe informar la exactitud del procedimiento ortogonal. Se pueden utilizar procedimientos ortogonales con mediciones cuantitativas de impurezas para verificar los valores de medición primaria en los casos en que no sea posible obtener muestras de todos los componentes relevantes necesarios para imitar la matriz para estudios de adición.

3.3.1.4 Datos recomendados

La exactitud debe evaluarse utilizando un número apropiado de determinaciones y niveles de concentración que cubran el rango reportable (por ejemplo, 3 concentraciones / 3 réplicas de cada uno del procedimiento analítico completo).

La exactitud debe informarse como el porcentaje medio de recuperación de una cantidad conocida añadida de analito en la muestra o como la diferencia entre la media y el valor verdadero aceptado, junto con un intervalo de confianza apropiado del $100(1-\alpha)\%$ (o un intervalo estadístico alternativo justificado). El intervalo observado debe ser compatible con los correspondientes criterios de aceptación de exactitud, a menos que se justifique lo contrario.

Para las pruebas de impurezas, se debe describir el enfoque para la determinación de impurezas individuales o totales (por ejemplo, peso/peso o porcentaje de área con respecto al analito principal).

Para aplicaciones cuantitativas de procedimientos analíticos multivariados, se deben utilizar métricas apropiadas, por ejemplo, la raíz del error cuadrático medio de predicción (RMSEP). Si se determina que RMSEP es comparable a la raíz del error cuadrático medio de calibración (RMSEC)

aceptable, esto indica que el modelo es suficientemente exacto cuando se prueba con un conjunto de pruebas independiente. Se pueden utilizar aplicaciones cualitativas como clasificación, tasa de clasificación errónea o tasa de predicción positiva para caracterizar la exactitud.

3.3.2 Precisión

La validación de pruebas para valoración y determinación cuantitativa de impureza (pureza) requiere una investigación de precisión.

La precisión debe investigarse utilizando muestras homogéneas auténticas o, si no están disponibles, muestras preparadas artificialmente (por ejemplo, mezclas de matrices enriquecidas o muestras enriquecidas con cantidades relevantes del analito en cuestión).

3.3.2.1 Repetibilidad

La repetibilidad debe evaluarse utilizando:

- a) un mínimo de 9 determinaciones que cubran el rango reportable para el procedimiento (por ejemplo, 3 concentraciones/3 réplicas cada una)
- o
- b) un mínimo de 6 determinaciones al 100% de la concentración de prueba.

3.3.2.2 Precisión intermedia

La medida en que debe establecerse una precisión intermedia depende de las circunstancias en las que se pretende utilizar el procedimiento. El solicitante debería establecer los efectos de eventos aleatorios sobre la precisión del procedimiento analítico. Las variaciones típicas a estudiar incluyen diferentes días, condiciones ambientales, analistas y equipos, según corresponda. Idealmente, las variaciones probadas deberían basarse y justificarse utilizando la comprensión de los procedimientos analíticos del desarrollo y la evaluación de riesgos (ICH Q14). No es necesario estudiar estos efectos individualmente. Se fomenta el uso de estudios de diseño de experimentos.

3.3.2.3 Reproducibilidad

La reproducibilidad se evalúa mediante un ensayo entre laboratorios. La investigación de la reproducibilidad generalmente no es necesaria presentar en la solicitud regulatoria, pero debe ser considerada en casos de estandarización de un procedimiento analítico, por ejemplo, para la inclusión de procedimientos en farmacopeas y en casos en que los procedimientos analíticos se llevan a cabo en múltiples sitios.

3.3.2.4 Datos recomendados

Se debe informar la desviación estándar, la desviación estándar relativa (coeficiente de variación) y un intervalo de confianza apropiado del 100(1- α) % (o un intervalo estadístico alternativo justificado). El intervalo observado deberá ser compatible con los correspondientes criterios de aceptación de precisión, a menos que se justifique lo contrario.

Además, para procedimientos analíticos multivariados, las métricas de rutina de RMSEP abarcan exactitud y precisión.

3.3.3 Enfoques combinados para la exactitud y la precisión

Una alternativa a la evaluación separada de la exactitud y la precisión es considerar su impacto total mediante la evaluación frente a un criterio de desempeño combinado.

Los datos generados durante el desarrollo pueden ayudar a determinar el mejor enfoque y perfeccionar los criterios de rendimiento adecuados con los que se comparan la exactitud y la precisión combinadas.

La exactitud y precisión combinadas se pueden evaluar mediante el uso de un intervalo de predicción, un intervalo de tolerancia o un intervalo de confianza. Otros enfoques pueden ser aceptables si están justificados.

3.3.3.1 Datos recomendados

Si se elige un criterio de rendimiento combinado, los resultados deben informarse como un valor combinado para proporcionar un conocimiento general adecuado de la idoneidad del procedimiento analítico. Si es relevante para justificar la idoneidad del procedimiento analítico, los resultados individuales de exactitud y precisión deben proporcionarse como información complementaria. Se debe describir el enfoque utilizado.

3.4 Robustez

La evaluación de la idoneidad del procedimiento analítico dentro del entorno operativo previsto debe considerarse durante la fase de desarrollo y depende del tipo de procedimiento en estudio. Las pruebas de robustez deben mostrar la confiabilidad de un procedimiento analítico en respuesta a variaciones deliberadas en los parámetros del mismo, así como la estabilidad de las preparaciones de muestras y reactivos durante la duración del procedimiento, si procede. La evaluación de robustez se puede presentar como parte de los datos de desarrollo de un procedimiento analítico caso por caso o debe estar disponible previa solicitud.

Para obtener más detalles, consulte ICH Q14.

4 Glosario

CARACTERÍSTICAS DE DESEMPEÑO

Una descripción independiente de la tecnología de una característica que garantiza la calidad del resultado medido. Normalmente, se consideran la exactitud, la precisión, la especificidad/selectividad y el rango. Las versiones anteriores de ICH Q2 se referían a esto como CARACTERÍSTICAS DE VALIDACIÓN. (ICH Q2)

COVALIDACIÓN

Demostración de que el procedimiento analítico cumple con sus criterios de desempeño predefinidos cuando se utiliza en diferentes laboratorios para el mismo propósito previsto. La covalidación puede involucrar todas (revalidación completa) o un subconjunto (revalidación parcial) de las características de desempeño potencialmente afectadas por el cambio en los laboratorios. (ICH Q2)

CRITERIO DE DESEMPEÑO

781 Un criterio de aceptación que describe un rango numérico, límite o estado deseado para garantizar
782 la calidad del resultado medido para una característica de desempeño determinada. (ICH Q14).

783 **DETERMINACIÓN**

784 Los valores informados de mediciones únicas o repetidas de una única preparación de muestra
785 según el protocolo de validación. (ICH Q2)

786 **ESPECIFICIDAD/SELECTIVIDAD**

787 Especificidad y selectividad son términos que describen el grado en que otras sustancias interfieren
788 con la determinación de un analito de acuerdo con un procedimiento analítico determinado.

789
790 La especificidad se utiliza normalmente para describir el estado final, midiendo inequívocamente
791 un analito deseado. La selectividad es un término relativo para describir el grado en que
792 determinados analitos en mezclas o matrices pueden medirse sin interferencias de otros
793 componentes con comportamiento similar. (ICH Q2).

794 **ESTRATEGIA DE CONTROL**

795 Un conjunto planificado de controles, derivados del conocimiento actual del producto y del
796 proceso, que asegura el desempeño del proceso y la calidad del producto. Los controles pueden
797 incluir parámetros y atributos relacionados con materiales y componentes de sustancias
798 farmacéuticas y productos farmacéuticos, condiciones operativas de instalaciones y equipos,
799 controles durante el proceso, especificaciones del producto terminado y los métodos asociados y la
800 frecuencia de monitoreo y control. (ICH Q10).

801 **ESTRATEGIA DE VALIDACIÓN DE PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS**

802 Una estrategia de validación de procedimientos analíticos describe la selección de características
803 de desempeño del procedimiento analítico para su validación. En la estrategia, los datos recopilados
804 durante los estudios de desarrollo y las pruebas de idoneidad del sistema se pueden aplicar a la
805 validación y se puede predefinir un conjunto apropiado de pruebas de validación. (ICH Q14).

806 **ESTUDIO DE VALIDACIÓN**

807 Una evaluación de conocimientos, datos o experimentos deliberados previos (es decir, pruebas de
808 validación) para determinar la idoneidad de un procedimiento analítico para el propósito previsto.
809 (ICH Q2).

810 **EXACTITUD**

811 La exactitud de un procedimiento analítico expresa la cercanía entre el valor que se acepta como
812 valor verdadero convencional o como valor de referencia aceptado y el valor o conjunto de valores
813 medidos. (ICH Q2).

814 **LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN (QL)**

815 El límite de cuantificación es la cantidad más baja de analito en una muestra que puede
816 determinarse cuantitativamente con precisión y exactitud adecuadas. El límite de cuantificación es
817 un parámetro utilizado para ensayos cuantitativos para niveles bajos de compuestos en matrices de
818 muestras y, particularmente, se utiliza para la determinación de impurezas y/o productos de
819 degradación. (ICH Q2).

820 **LÍMITE DE DETECCIÓN (DL)**

821 El límite de detección es la cantidad más baja de un analito en una muestra que puede detectarse,
822 pero no necesariamente cuantificarse como un valor exacto. (ICH Q2).

823 **MATERIAL DE REFERENCIA**

Un material adecuadamente caracterizado, suficientemente homogéneo y estable con respecto a uno o más atributos definidos, que se ha demostrado que es apto para el fin previsto.

Los materiales de referencia pueden incluir estándares de referencia nacionales/internacionales, estándares de referencia de farmacopea o materiales de referencia primarios/secundarios internos. (ICH Q2).

MODELO DE CALIBRACIÓN

Un modelo basado en mediciones analíticas de muestras conocidas que relaciona los datos de entrada con un valor de la propiedad de interés (es decir, la salida del modelo). (ICH Q2).

PARÁMETRO DEL PROCEDIMIENTO ANALÍTICO

Cualquier factor analítico (incluida la calidad del reactivo) o condición operativa del procedimiento analítico que puede variarse continuamente (por ejemplo, caudal) o especificarse en niveles únicos y controlables. (ICH Q14).

PLATAFORMA DE PROCEDIMIENTO ANALÍTICO

Un procedimiento analítico que es adecuado para probar atributos de calidad de diferentes productos sin cambios significativos en sus condiciones operativas, idoneidad del sistema y estructura de informes. Este tipo de procedimiento analítico se puede utilizar para analizar moléculas que sean suficientemente parecidas con respecto a los atributos que la plataforma del procedimiento analítico pretende medir. (ICH Q2).

PRECISIÓN

La precisión de un procedimiento analítico expresa la cercanía de concordancia (grado de dispersión) entre una serie de mediciones obtenidas de múltiples muestreos de la misma muestra homogénea bajo las condiciones prescritas. La precisión se puede considerar en tres niveles: repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad.

La precisión de un procedimiento analítico suele expresarse como la varianza, desviación estándar o coeficiente de variación de una serie de mediciones. (ICH Q2).

PRECISIÓN INTERMEDIA

La precisión intermedia expresa variaciones dentro del laboratorio. Los factores a considerar deben incluir fuentes potenciales de variabilidad, por ejemplo, diferentes días, diferentes condiciones ambientales, diferentes analistas y diferentes equipos. (ICH Q2).

PROCEDIMIENTO ANALÍTICO

El procedimiento analítico se refiere a la forma de realizar el análisis. El procedimiento analítico debe describir con suficiente detalle los pasos necesarios para realizar cada prueba analítica. (ICH Q2).

PRUEBA DE IDONEIDAD DEL SISTEMA

Las pruebas de idoneidad del sistema se desarrollan y utilizan para verificar que el sistema de medición y las operaciones analíticas asociadas con el procedimiento analítico sean adecuados para el propósito previsto y aumenten la detectabilidad de un desempeño inaceptable. (ICH Q14)

PRUEBA DE VALIDACIÓN

Las pruebas de validación son experimentos deliberados diseñados para autenticar la idoneidad de un procedimiento analítico para el propósito previsto. (ICH Q2).

RANGO

867 El rango de un procedimiento analítico es el intervalo entre los resultados más bajos y más altos en
868 el que el procedimiento analítico tiene un nivel adecuado de precisión, exactitud y respuesta. (ICH
869 Q2).

870 **RANGO DE TRABAJO**

871 Un rango de trabajo corresponde al nivel más bajo y más alto del atributo de calidad a medir (por
872 ejemplo, contenido o pureza) tal como se presenta al instrumento analítico y para el cual el
873 procedimiento analítico proporciona resultados fiables. (ICH Q2).

874 **RANGO REPORTABLE**

875 El rango reportable de un procedimiento analítico incluye todos los valores, desde el resultado más
876 bajo hasta el más alto, para los cuales existe un nivel adecuado de precisión y exactitud.
877 Normalmente, el rango reportable se da en la misma unidad que el criterio de aceptación de la
878 especificación. (ICH Q2).

879 **REPETIBILIDAD**

880 La repetibilidad expresa la precisión bajo las mismas condiciones de operación durante un corto
881 intervalo de tiempo. La repetibilidad también se denomina precisión intraensayo. (ICH Q2).

882 **REPRODUCIBILIDAD**

883 La reproducibilidad expresa la precisión entre laboratorios (por ejemplo, estudios entre
884 laboratorios, generalmente aplicados a la estandarización de la metodología). (ICH Q2).

885 **RESPUESTA**

886 La respuesta de un procedimiento analítico es su capacidad (dentro de un rango determinado) de
887 obtener una señal que esté efectivamente relacionada con la concentración (cantidad) o actividad
888 del analito en la muestra mediante alguna función matemática conocida. (ICH Q2).

889 **RESULTADO REPORTABLE**

890 El resultado generado por el procedimiento analítico después del cálculo o procesamiento y
891 aplicación de la replicación de la muestra descrita. (ICH Q2).

892 **REVALIDACIÓN**

893 Demostración de que un procedimiento analítico sigue siendo adecuado para el propósito previsto
894 después de un cambio en el producto, proceso o el procedimiento analítico en sí. La revalidación
895 puede involucrar todas (revalidación completa) o un subconjunto (revalidación parcial) de las
896 características de desempeño. (ICH Q2).

897 **ROBUSTEZ**

898 La solidez de un procedimiento analítico es una medida de su capacidad para cumplir con los
899 criterios de desempeño esperados durante el uso normal. La robustez se prueba mediante
900 variaciones deliberadas de los parámetros del procedimiento analítico. (ICH Q14).

901

902 **GLOSARIO MULTIVARIADO**

903 **CONJUNTO DE VALIDACIÓN**

904 Conjunto de datos utilizados para dar una evaluación independiente del rendimiento del modelo de
905 calibración. (ICH Q2).

906 **JUEGO DE CALIBRACIÓN**

907 Un conjunto de datos con características conocidas coincidentes y resultados analíticos medidos.
908 (ICH Q14).

MODELO DE VALIDACIÓN

El proceso de determinar la idoneidad de un modelo desafiándolo con datos de pruebas independientes y comparando los resultados con criterios de desempeño predeterminados. (ICH Q2).

MUESTRA INDEPENDIENTE

Las muestras independientes son muestras no incluidas en el conjunto de calibración de un modelo multivariado. Las muestras independientes pueden proceder del mismo lote del que se seleccionan las muestras de calibración. (ICH Q2).

PROCEDIMIENTO ANALÍTICO DE REFERENCIA

Un procedimiento analítico separado utilizado para obtener los valores de referencia de las muestras de calibración y validación para un procedimiento analítico multivariado. (ICH Q2).

PROCEDIMIENTO ANALÍTICO MULTIVARIADO

Un procedimiento analítico en el que un resultado se determina mediante un modelo de calibración multivariado que utiliza más de una variable de entrada. (ICH Q2).

PRUEBAS INTERNAS

Las pruebas internas son un proceso para verificar si muestras únicas procesadas por el modelo producen las predicciones correctas (cualitativas o cuantitativas).

Las pruebas internas sirven como medio para establecer el número óptimo de variables latentes, estimar el error estándar y detectar posibles valores atípicos. (ICH Q2).

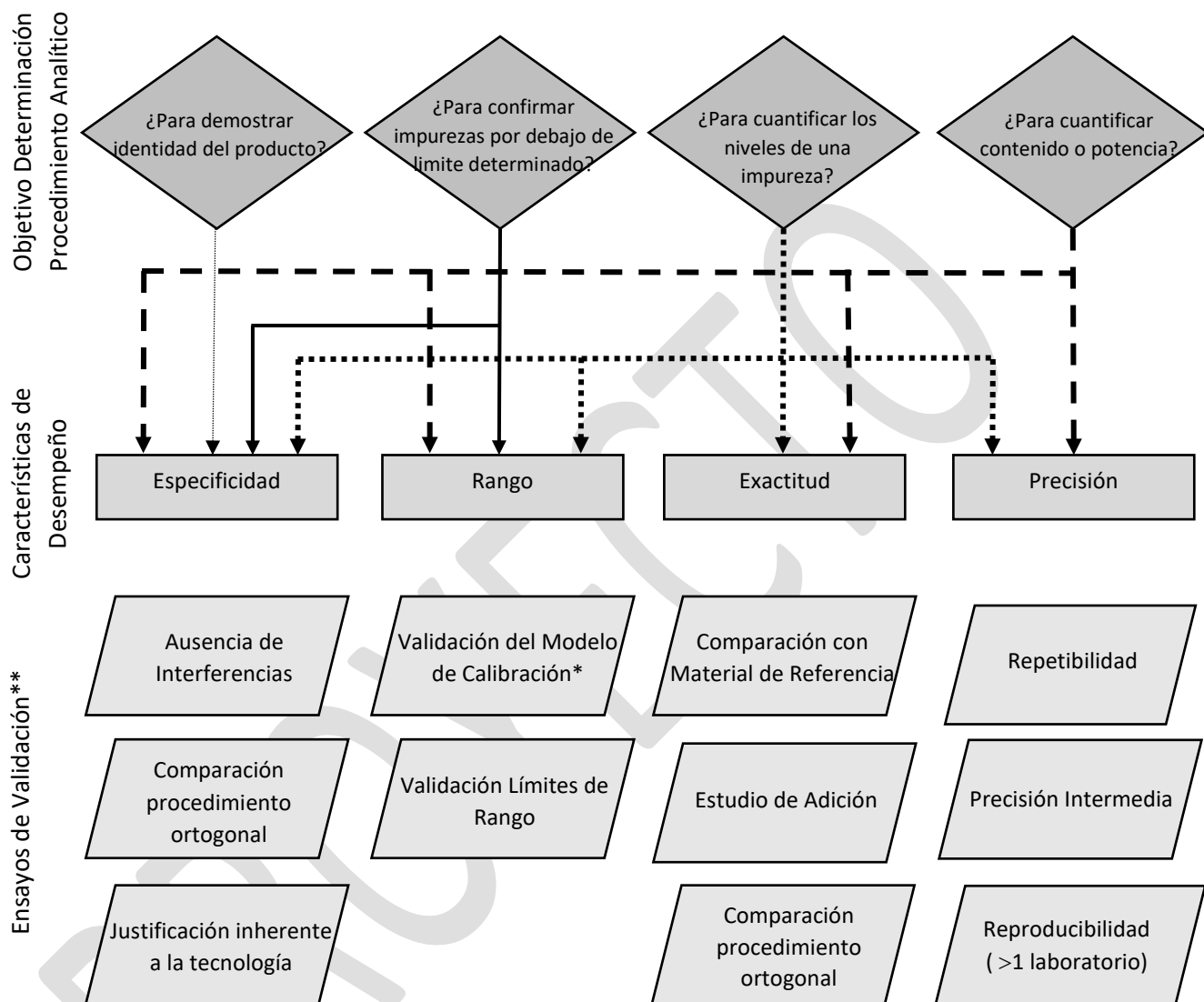
VARIABLES LATENTES

Variables derivadas matemáticamente que están directamente relacionadas con variables medidas y se utilizan en un procesamiento posterior. (ICH Q2)

5 Referencias

- ICH Q10 Sistema de calidad farmacéutica
- ICH Q14 Desarrollo de procedimientos analíticos
- ICH M4Q Documento Técnico Común para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano

6 Anexo 1: Selección de Pruebas de Validación



* Puede que no sea necesario para pruebas de límite

**Las pruebas se pueden elegir entre las opciones presentadas. Es posible que no requiera todas las pruebas

Figura 2: Ejemplos de pruebas de validación relevantes basadas en el objetivo del procedimiento analítico

7 Anexo 2: Ejemplos ilustrativos de técnicas analíticas

Las tablas presentadas en este anexo son ejemplos de enfoques para la validación de procedimientos analíticos para una selección de tecnologías. Las tecnologías y enfoques presentados se han construido para ilustrar aplicaciones potenciales de los principios contenidos en esta guía y no son exhaustivos. Los ejemplos no pretenden ser obligatorios y también pueden ser aceptables enfoques alternativos (que cumplan la intención del lineamiento).

Tabla 3: Ejemplos de técnicas de separación cuantitativa

Técnica	Técnicas de separación (ej., HPLC, GC, CE) para impurezas o ensayo	Técnicas de separación con cuantificación de área relativa (ej., sustancias relacionadas con el producto, como variantes de carga)
Característica de desempeño	Metodología del estudio de validación	
Especificidad/ Selectividad	<u>Ausencia de interferencias relevantes:</u> - Con producto, tampón o matriz adecuada, y entre picos individuales de interés - Adiciones con impurezas/excipientes conocidos - Por comparación de perfiles de impurezas mediante un procedimiento analítico ortogonal Demostración de propiedades indicadoras de estabilidad mediante muestras apropiadas de degradación forzada, si es necesario	<u>Ausencia de interferencias relevantes:</u> - Con producto, tampón o matriz adecuada, y entre picos individuales de interés Demostración de propiedades indicadoras de estabilidad mediante muestras apropiadas de degradación forzada, si es necesario
Precisión	<u>Repetibilidad:</u> - Repetir las mediciones 3 veces con 3 niveles en todo el rango reportable o 6 veces al nivel del 100 %, considerando los picos de interés <u>Precisión intermedia:</u> - Ej., diferentes: días, condiciones ambientales, analistas, equipos	
Exactitud	<u>Para valoración:</u> - Comparación con material adecuadamente caracterizado (ej., material de referencia) - Comparación con un procedimiento ortogonal <u>Para impurezas o sustancias relacionadas:</u> - Estudios de picos con impurezas - Comparación de perfiles de impurezas con un procedimiento ortogonal.	- Comparación con un procedimiento ortogonal y/o material adecuadamente caracterizado (ej., material de referencia) - La exactitud se puede inferir una vez que se han establecido la precisión, la linealidad y la especificidad. - Estudios de picos con muestras de degradación forzada y/o material adecuadamente caracterizado
Rango Reportable	<u>Validación del modelo de calibración en todo el rango</u>	<u>Validación del modelo de calibración en todo el rango</u>

Técnica	Técnicas de separación (ej., HPLC, GC, CE) para impurezas o ensayo	Técnicas de separación con cuantificación de área relativa (ej., sustancias relacionadas con el producto, como variantes de carga)
	<u>Linealidad</u>: Dilución de los analitos de interés en el rango esperado del procedimiento, al menos 5 puntos. <u>Validación de límites de rango inferiores (solo para pureza)</u>: QL, DL a través de una metodología seleccionada (ej., determinación de señal - ruido)	<u>Linealidad</u>: entre el resultado relativo medido (observado) y el resultado relativo esperado teóricamente en todos los rangos de especificación, (ej., añadiendo o degradando el material). <u>Validación de límites de rango inferiores</u>: QL, DL a través de una metodología seleccionada (ej., determinación de señal - ruido)
Robustez y otras consideraciones (realizadas como parte del desarrollo de procedimientos analíticos según ICH Q14)	<u>Variación deliberada de parámetros relevantes, ej.,</u> - Preparación de muestras: volumen de extracción, tiempo de extracción, temperatura, dilución - Parámetros de separación: lote de columna/capilar, composición y pH de fase móvil/ tampón, temperatura de columna/capilar, caudal, longitud de onda de detección - Estabilidad de las preparaciones de muestras y materiales de referencia. - Factores de respuesta relativos. Si el analito tiene una respuesta diferente a la del material de referencia (ej., una absorbancia UV específica diferente), los factores de respuesta relativos deben calcularse utilizando la proporción adecuada de respuestas. Esta evaluación puede realizarse durante la validación o el desarrollo, y debe utilizar las condiciones del procedimiento analítico finalizado y documentarse adecuadamente. Si el factor de respuesta relativo está fuera del rango 0,8-1,2, entonces se debe aplicar un factor de corrección. Si se sobreestima un producto de impureza/degradación, puede ser aceptable no utilizar un factor de corrección	

1010

1011

1012

1013

1014
1015

Tabla 4: Ejemplo de impurezas elementales mediante ICP-OES o ICP-MS

Técnica	Impurezas elementales por ICP-OES o ICP-MS
Característica de desempeño	Metodología del estudio de validación
Especificidad/ Selectividad	- Inserción de elementos en la matriz y demostración de suficiente no interferencia y confirmación de la precisión con la presencia de componentes (ej., gas portador, impurezas, matriz) - Justificación a través de tecnología/conocimientos previos (ej., especificidad de la tecnología para ciertos isótopos)
Precisión	<u>Repetibilidad:</u> - Repetir las mediciones 3 veces con 3 niveles en todo el rango reportable o 6 veces al nivel del 100 %, considerando las señales de interés <u>Precisión intermedia:</u> - Ej., diferentes: días, condiciones ambientales, analistas, equipos
Exactitud	- Estudios de picos con impurezas - Comparación de perfiles de impurezas con un procedimiento ortogonal
Rango reportable	<u>Validación del rango de trabajo:</u> - <u>Linealidad:</u> la dilución de los analitos de interés en el rango de trabajo esperado, al menos 5 puntos, se puede combinar con un experimento de precisión de múltiples niveles. - <u>Validación del rango inferior:</u> QL, DL a través de una metodología seleccionada
Robustez y otras consideraciones (realizadas como parte del desarrollo de procedimientos analíticos según ICH Q14)	Variación deliberada de los parámetros y estabilidad de las condiciones de prueba: Ej., Técnica de preparación y digestión de muestras, ajustes de flujo del nebulizador, ajustes del plasma

1016
1017
1018
1019
1020
1021
1022
1023
1024
1025
1026
1027
1028
1029
1030
1031

1032

1033

Tabla 5: Ejemplo de disolución con HPLC como prueba de desempeño del producto para una forma farmacéutica de liberación inmediata

Técnica	Disolución con HPLC como prueba de desempeño del producto para una forma farmacéutica de liberación inmediata	
Característica de desempeño	Demostración del desempeño del pasode disolución. (Normalmente se demuestra condatos de desarrollo)	Metodología de prueba de validación (Normalmente se demuestra con el procedimiento final)
Especificidad/ Selectividad	<u>Poder discriminatorio:</u> - Demostración del poder discriminatorio para diferenciar entre lotes fabricados con diferentes parámetros de proceso críticos y/o atributos de material críticos que pueden tener un impacto en la biodisponibilidad (realizado como parte del desarrollo del paso de disolución)	<u>Ausencia de interferencias:</u> - Demostración de no interferencia con excipientes y medios de disolución que puedan afectar la cuantificación del analito principal.
Precisión	<u>Repetibilidad y precisión intermedia:</u> - Comprensión de la variabilidad mediante la realización, por ejemplo, de estudios de repetibilidad de vaso a vaso o estudios de precisión intermedia (operadores, equipos). Nota: El estudio proporciona una evaluación combinada de la variabilidad de la calidad del producto y el desempeño de la disolución del producto, además de la variabilidad del procedimiento cuantitativo.	<u>Repetibilidad y precisión intermedia:</u> - Demostración con una muestra homogénea de una tableta disuelta, por ejemplo, varias muestras extraídas del mismo vaso, después de que el analito se haya disuelto por completo.
Exactitud	(No aplicable para el paso de disolución)	<u>Estudios de adición:</u> - Agregue cantidades conocidas del material de referencia al vaso de disolución que contiene la mezcla de excipientes en medios de disolución y calcule la recuperación dentro del rango de trabajo definido

Reportable Rango	(No aplicable para el paso de disolución)	<u>Validación del modelo de calibración en todo el rango</u> <u>Linealidad:</u> - Demostrar linealidad a partir de las concentraciones de la muestra (tal como se presentan para la medición cuantitativa) en el rango de Q: 45 % de la concentración más baja hasta el 130 % de la concentración más alta, para una especificación de un punto, y en el rango de QL hasta el 130 % de la concentración más alta, para especificación de múltiples puntos <i>Si se espera que los rangos de concentración más bajos se acerquen al QL</i> <u>Validación de límites de rango inferior,</u> ver técnicas de separación.
Robustez y otras consideraciones (realizadas como parte del desarrollo de procedimientos analíticos según ICH Q14)	- Justificación de la selección de los parámetros del procedimiento de disolución, por ejemplo, composición del buffer, concentración de tensioactivo, pH, desaireación, volumen, tiempo de muestreo, velocidad de agitación, tiempo de muestreo	<u>Variación deliberada de parámetros del procedimiento cuantitativo,</u> ver técnica de separación

1034
1035
1036
1037

1038
1039
1040

Tabla 6: Ejemplo de cuantificación por RMN ¹H para la valoración de una sustancia farmacológica

Técnica	Cuantificación por RMN ¹ H (método de estándar interno) para la valoración de una sustancia farmacológica
Característica de desempeño	Metodología del estudio de validación
Especificidad/ Selectividad	<u>Ausencia de interferencias:</u> - Seleccione una señal que sea representativa del analito y que no muestre potencial interferencias con la línea base, señales de agua o disolvente residual, impurezas estructurales relacionadas u otras impurezas, estándares internos, componentes principales no objetivo o posibles formas isoméricas
Precisión	<u>Repetibilidad:</u> - Replicar mediciones de al menos 6 preparaciones independientes al 100% <u>Precisión intermedia:</u> - No es necesario realizarlo con el analito objetivo (justificado por el principio tecnológico pues se verifica normalmente mediante la calibración del instrumento con una muestra estándar)
Exactitud	<u>Comparación con materiales de referencia:</u> Confirmar con muestra de pureza conocida.
Rango Reportable	- Las pruebas de validación generalmente no son necesarias porque las áreas integrales generalmente son directamente proporcionales a la cantidad (mol) de material de referencia y analito (justificación inherente a la tecnología).
Robustez y otras consideraciones (realizadas como parte del desarrollo de procedimientos analíticos según ICH Q14)	- Variación deliberada de parámetros, por ejemplo, temperatura, concentración, campo (cuña), ajuste y adaptación de la sonda de RMN, estabilidad de la solución.

1041
1042
1043
1044
1045
1046
1047

Tabla 7: Ejemplo de ensayos biológicos

Técnica	Ensayo de unión (ej., ELISA, SPR) o ensayo basado en células para determinación de la potencia relativa a una referencia
Característica de desempeño	Metodología del estudio de validación
Especificidad/ Selectividad	<u>Ausencia de interferencias:</u> - La curva dosis-respuesta cumple con los criterios de respuesta que demuestran la similitud del analito y el material de referencia, así como una señal no interferente de la matriz (para el ensayo de unión) o ninguna respuesta dosis-respuesta de la línea celular sola (para el ensayo basado en células). - Demostración de propiedades indicadoras de estabilidad mediante muestras de degradación forzada apropiadas, si es necesario
Precisión	<u>Repetibilidad:</u> - Análisis de muestras repetidos en un solo día o dentro de un breve intervalo de tiempo que cubre el rango reportable del procedimiento analítico (mínimo 3 réplicas en al menos 5 niveles) <u>Precisión intermedia:</u> - Diferentes analistas, múltiples preparaciones independientes durante varios días en múltiples niveles de potencia a lo largo del rango reportable del procedimiento analítico, incluida la variación normal laboratorio
Exactitud	<u>Comparación de materiales de referencia:</u> - Evaluar la recuperación versus la actividad teórica para múltiples (al menos 3) preparaciones independientes en múltiples (al menos 5) niveles a través del rango reportable del procedimiento analítico
Rango Reportable	<u>Validación del rango, incluidos los límites inferior y superior:</u> - Los niveles de potencia relativa más bajos y más altos cumplen con la exactitud, precisión y criterios de respuesta, determinados en al menos 5 niveles de potencia
Robustez y otras consideraciones (realizadas como parte del desarrollo de procedimientos analíticos según ICH Q14)	Variación deliberada de parámetros, por ejemplo, - Tipo de placa, componentes del buffer, tiempos y condiciones de incubación, instrumentos, tiempos de reacción, lotes de reactivos, incluidos los controles - Para procedimientos de ensayo de unión: proteínas de recubrimiento, anticuerpos de captura/detección - Para procedimientos de ensayo basados en células: densidad celular, proporción de células efectoras/ diana, número de generación de células

Tabla 8: Ejemplo de PCR cuantitativo

Técnica	PCR cuantitativa (análisis cuantitativo de impurezas en sustancias o productos farmacéuticos)
Característica de desempeño	Metodología del estudio de validación
Especificidad/ Selectividad	<u>Comparación de procedimientos ortogonales:</u> - Pruebe la especificidad de la reacción mediante electroforesis en gel, perfil de fusión o secuencia ADN <u>Ausencia de interferencias:</u> - Plantilla positiva, control sin transcripción inversa para RT-qPCR y control sin plantilla. Pruebe la especificidad del objetivo del cebador y la sonda frente al banco de genes con un programa de búsqueda de similitud de secuencia (p. ej., nucleótido BLAST). Evaluar la pendiente de la curva estándar para determinar la eficiencia
Precisión	<u>Repetibilidad:</u> - Preparaciones independientes de 5 niveles de control positivo distribuidos uniformemente a lo largo de la curva estándar y analizados por triplicado dentro de una única evaluación de ensayo. Los resultados se pueden comparar utilizando el coeficiente de variación (CV). <u>Precisión intermedia:</u> - Al menos tres réplicas por experimento en cada nivel de control positivo en al menos 6 experimentos durante dos o más días
Exactitud	<u>Estudio de picos:</u> - El ensayo (ej., n=6) se replica en 3 a 5 niveles de picos de plantilla a partir de las concentraciones de la curva estándar Se debe tener en cuenta la eficiencia/consistencia del método de extracción de ARN/ADN
Rango Reportable	<u>Linealidad:</u> - El rango de trabajo debe cubrir al menos 5 a 6 log con respecto a los valores de concentración de base 10. Los coeficientes de correlación o las desviaciones estándar deben calcularse en todo el rango dinámico. <u>Validación de límites inferiores del rango de trabajo basados en la curva de calibración:</u> - DL definido por plantilla que se añade a muestras o a partir de curvas estándar. - DL es el punto más bajo que cumple con los parámetros de la curva de respuesta. - QL demostrado al mostrar una recuperación suficiente y CV aceptables del experimento de precisión
Robustez y otras consideraciones (realizadas como parte del desarrollo de procedimientos analíticos según ICH Q14)	Variación deliberada de parámetros, por ejemplo, - Equipo, composición de la mezcla (concentraciones de sales, dNTP, adyuvantes), lotes de la mezcla maestra, volumen de reacción, concentraciones de sonda y cebador, parámetros de ciclo térmico

Tabla 9: Ejemplo de medición del tamaño de partículas

Técnica	Medición del tamaño de partículas (dispersión dinámica de la luz; medición de la difracción láser)
Característica de desempeño	Metodología del estudio de validación
Especificidad/ Selectividad	<u>Ausencia de interferencias:</u> - Evaluar el blanco y la muestra para determinar la idoneidad de la configuración de equipo y la preparación de la muestra
Precisión	<u>Repetibilidad:</u> - Pruebe al menos 6 réplicas utilizando parámetros de procedimiento analítico establecidos en el rango objetivo <u>Precisión intermedia:</u> - Análisis realizados en diferentes días, condiciones ambientales, analistas, configuración de equipos
Exactitud	<u>Justificación inherente a la tecnología:</u> Confirmado por una calificación de instrumento adecuada <u>Comparación de procedimientos ortogonales:</u> Comparación cualitativa utilizando una técnica diferente, como la microscopía óptica, para confirmar los resultados
Rango Reportable	<u>Justificación específica de la tecnología,</u> por ejemplo, rango de tamaño de partículas cubierto
Robustez y otras consideraciones (realizadas como parte del desarrollo de procedimientos analíticos según ICH Q14)	<u>Variación deliberada de parámetros, por ejemplo,</u> - Evaluación de rangos de tamaño esperados para el uso previsto del procedimiento analítico - Estabilidad de dispersión para dispersiones líquidas (estabilidad durante el tiempo de análisis potencial, velocidad de agitación, equilibrio de energía de dispersión, tiempo de agitación antes de la medición) - Estabilidad de dispersión para dispersiones secas (cantidad de muestra, tiempo de medición, presión de aire y velocidad de alimentación) - Rango de oscurecimiento (establece el porcentaje óptimo de oscurecimiento del láser) Tiempo de ultrasonido/porcentaje de la muestra, si corresponde

Tabla 10: Ejemplo de procedimiento analítico NIR

Técnica	Procedimiento analítico NIR para el ensayo del núcleo de la tableta
Característica de desempeño	Metodología del estudio de validación
Especificidad/ Selectividad	<u>Ausencia de interferencias:</u> - Comparación del espectro de sustancias farmacológicas y las gráficas de carga del modelo - Rechazo de valores atípicos (p. ej., excipientes, análogos) no cubiertos por el procedimiento multivariado
Precisión	<u>Repetibilidad:</u> - Análisis repetido con extracción de la muestra del soporte entre mediciones
Exactitud	<u>Comparación de procedimientos ortogonales:</u> - Demostración en todo el rango mediante la comparación de los valores previstos y de referencia utilizando un número apropiado de determinaciones y niveles de concentración (p. ej., 5 concentraciones, 3 réplicas) La precisión normalmente se informa como el error estándar de predicción (SEP o RMSEP)
Rango Reportable	<u>Respuesta</u> - Demostración de la relación entre los valores previstos y de referencia <u>Error (precisión) en todo el rango:</u> - Información sobre cómo cambia el error (precisión) del procedimiento analítico en todo el rango de calibración, por ejemplo, trazando los residuos de la predicción del modelo versus los datos reales
Robustez y otras consideraciones (realizadas como parte del desarrollo de procedimientos analíticos según ICH Q14)	<u>Variación deliberada de parámetros, por ejemplo,</u> - Factores químicos y físicos que pueden afectar el espectro NIR y la predicción del modelo, deben representarse en conjuntos de datos. Los ejemplos incluyen diversas fuentes de fármaco y excipientes, contenido de agua, dureza de la tableta y orientación en el soporte. Nota: Las mediciones NIR son sensibles a los cambios en la composición de la tableta y la variación de las propiedades externas presentes en el set de calibración

Tabla 11: Ejemplo de cuantificación por LC/MS

Técnica	Análisis cuantitativo de trazas de impurezas en el producto por LC/MS
Característica de desempeño	Metodología del estudio de validación
Especificidad/ Selectividad	<u>Justificación inherente a la tecnología:</u> - Inferida mediante el uso de detección MS específica y selectiva (ej., transición MRM con una relación iónica cuantitativa a cualitativa especificada, valor m/z preciso) en combinación con el tiempo de retención, considerar potencial presencia de isótopos - Ausencia de interferencia de otros componentes en la matriz de muestra - Comparación de perfiles de impurezas determinados mediante un procedimiento analítico ortogonal
Precisión	<u>Repetibilidad:</u> - Medición de un mínimo de 3 réplicas en cada uno de al menos 3 niveles de refuerzo o un mínimo de 6 réplicas al 100 % <u>Precisión intermedia</u> - Comparación de mediciones de las mismas muestras realizadas en el mismo laboratorio, pero en condiciones variables (ej., diferentes sistemas LC/MS, diferentes analistas, diferentes días)
Exactitud	<u>Estudio de picos:</u> - Recuperación aceptable de estándares de impurezas enriquecidos en la matriz de muestra en múltiples niveles de adición Comparación de los resultados con los valores "verdaderos" obtenidos de un procedimiento ortogonal
Rango Reportable	<u>Validación del modelo de calibración en todo el rango</u> - <u>Linealidad:</u> demostración experimental de la relación lineal entre las concentraciones de analitos y las respuestas de los picos (o la relación de la respuesta de los picos si se utilizó un estándar interno) con materiales de referencia en 5 o más niveles de concentración <u>Validación de límites del rango inferior:</u> - DL: utilice el coeficiente de variación (CV) de las respuestas en el nivel de picos (con 6 o más inyecciones repetidas) como medida de relación señal-ruido. El CV obtenido debe ser menor o igual a un valor aceptable predefinido - QL: el nivel de repunte más bajo con exactitud y precisión aceptables El rango se extiende desde e incluye el QL hasta el nivel más alto con exactitud, precisión y respuesta aceptables.
Robustez y otras consideraciones (realizadas como parte del desarrollo de procedimientos analíticos según ICH Q14)	<u>Variación deliberada de parámetros, por ejemplo,</u> - Caudal de LC, volumen de inyección de LC, temperatura de secado/desolvatación de MS, flujo de gas de MS, precisión de masa, energía de colisión de MS, estabilidad de las condiciones de prueba

1065 **ANEXO II. MODIFICACIÓN DEL GRUPO DE LINEAMIENTOS ICH DE CALIDAD**
1066 **(Q) DE LA REGULACIÓN G 94-20 LINEAMIENTOS DE ICH PARA PRODUCTOS**
1067 **FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO ADOPTADOS POR CECMED**
1068

Grupo de Lineamientos de ICH de Calidad (Q)			
No.	ICH No.	Nombre del Lineamiento	Disposición Reguladora del CECMED que lo reconoce
1.	Q1A(R2)	<i>Stability testing of new drug substances and products</i> Aprobado en 2003-02-06	Adoptada, en lo que a productos farmacéuticos terminados se refiere, en la Regulación M 23-24 <i>Requisitos para los estudios de estabilidad de productos farmacéuticos terminados nuevos y conocidos</i> , en su Edición 2.
2.	Q1B	<i>Stability Testing: photostability Testing of New Drug Substances & Products</i> -En condiciones de Zona Climática IVb- Aprobado en 1996-11-06	
3.	Q1C	<i>Stability Testing for New Dosage Forms</i> -En condiciones de Zona Climática IVb- Aprobado en 1996-11-06	
4.	Q1D	<i>Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products</i> Aprobado 2002-02-07.	
5.	Q1E	<i>Evaluation for Stability Data</i> Aprobado 2003-02-06	
6.	Q2(R2)	<i>Validation of Analytical Procedures</i> Aprobado en 2023-11-01	- Resolución CECMED No. XX/2025, del 2025-XX-XX aprueba y pone en vigor la adopción de la ICH Q2(R2) <i>Validación de Procedimientos Analíticos</i> .
7.	Q3A(R2)	<i>Impurities in New Drug Substances</i> Aprobado en 2006-10-25	- Resolución CECMED No. 221/2015 del 2015-12-11, que aprobó la Regulación M 83-15, <i>Requisitos para el Registro Sanitario de Productos Biológicos de uso humano</i> . - Resolución CECMED No. 64/2012, del 2012-04-24, que aprobó la Regulación No. 61-2012, <i>Requisitos para el registro sanitario de medicamentos de uso humano</i> .

Grupo de Lineamientos de ICH de Calidad (Q)			
No.	ICH No.	Nombre del Lineamiento	Disposición Reguladora del CECMED que lo reconoce
8.	Q3B(R2)	<i>Impurities in New Drug Products</i> Aprobado en 2006-06-02	- Resolución CECMED No. 221/2015 del 2015-12-11, que aprobó la Regulación M 83-15, <i>Requisitos para el Registro Sanitario de Productos Biológicos de uso humano.</i>
9.	Q5A(R1)	<i>Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin</i> Aprobado en 1999-09-23	- Resolución BRPS No. 03/2006 del 2006-10-18, que aprobó el Anexo No. 09 de la Regulación No. 16-2012, <i>Buenas Prácticas para la Fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos.</i>
10.	Q5B	<i>Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products</i> Aprobado en 1995-11-30	- Resolución BRPS No. 03/2006 del 2006-10-18, que aprobó el Anexo No. 09 de la Regulación No. 16-2012, <i>Buenas Prácticas para la Fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos.</i>
11.	Q5C	<i>Stability Testing of Biotechnological/Biological Products</i> Aprobado en 1995-11-30	- Resolución CECMED No. 36/2000 del 2000-09-28, que aprobó la Regulación 25-2000, <i>Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos biológicos y biotecnológicos.</i>
12.	Q5D	<i>Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products</i> Aprobado en 1997-07-16	- Resolución BRPS No. 03/2006 del 2006-10-18, que aprobó el Anexo No. 09 de la Regulación No. 16-2012, <i>Buenas Prácticas para la Fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos.</i>
13.	Q6B	<i>Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products</i> Aprobado en 1999-03-10	- Resolución CECMED No. 221/2015 del 2015-12-11, que aprobó la Regulación M 83-15, <i>Requisitos para el Registro Sanitario de Productos Biológicos de uso humano.</i> - Resolución BRPS No. 03/2006 del 2006-10-18, que aprobó el Anexo No. 09 de la Regulación No. 16-2012, <i>Buenas Prácticas para la Fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos.</i>

Grupo de Lineamientos de ICH de Calidad (Q)			
No.	ICH No.	Nombre del Lineamiento	Disposición Reguladora del CECMED que lo reconoce
14.	Q7	<i>Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients</i> Aprobado en 2000-11-11	- Resolución BRPS No. 03/2006 del 2006-10-18, que aprobó el Anexo No. 09 de la Regulación No. 16-2012, <i>Buenas Prácticas para la Fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos</i> .
15.	Q8(R2)	<i>Pharmaceutical Development</i> Aprobado en 2009-08-01	- Resolución CECMED No. 156/2012 del 2012-09-17, que aprobó la Regulación No. 16-2012, <i>Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos</i> .
16.	Q9	<i>Quality Risk Management</i> Aprobado en 2005-11-09	- Resolución CECMED No. 156/2012 del 2012-09-17, que aprobó la Regulación No. 16-2012, <i>Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos</i> . - Resolución CECMED No. 155/2012 del 2012-09-13, que aprobó la <i>Guía de Administración de Riesgo a la Calidad</i> .
17.	Q10	<i>Pharmaceutical Quality System</i> Aprobado en 2008-04-06	- Resolución CECMED No. 156/2012 del 2012-09-17, que aprobó la Regulación No. 16-2012, <i>Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos</i> .
18.	Q11	<i>Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities)</i> Aprobado en 2012-05-01	- Resolución CECMED No. 156/2012 del 2012-09-17, que aprobó la Regulación No. 16-2012, <i>Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos</i> .

1069

1070 Nota: La Circular CECMED No. 3/2000 del 2000-08-30, *Regulaciones internacionales relacionadas con la producción y control*
1071 *de productos biológicos*, vigente en diciembre de 2020 fue derogada por la Resolución CECMED No. 123/2022 de fecha 25 de
1072 julio de 2022, por lo que se omite en la presente actualización.

DOCUMENTO DE OPINIÓN

ADOPCIÓN DE ICH Q2(R2). VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

CIRCULACIÓN EXTERNA

La Sección de Políticas y Asuntos Regulatorios continúa trabajando para mejorar la calidad de las DDRR que elabora el CECMED y los procesos que se siguen para ello, fortaleciendo así la actividad de Reglamentación mediante la implementación de los Principios y Política de las Buenas Prácticas Regulatorias del CECMED.

En la búsqueda de soluciones para elevar la contribución de los involucrados en el proceso de elaboración de DDRR del Sistema Regulatorio de Productos Médicos, le hacemos llegar este documento en el cual, de una manera simplificada puede expresar criterios relevantes sobre las propuestas en consulta.

El documento se encuentra disponible en Disposiciones Regulatorias en Consulta Pública en la WEB del CECMED, siguiendo la ruta:

<https://www.cecmed.cu/reglamentacion/en-circulacion>

Una vez que revise esta propuesta, le agradecemos que responda a dos preguntas básicas referidas a la claridad y comprensión de la propuesta, así como que emita su criterio de conformidad sobre el texto actual. En caso de tener observaciones, le agradecemos las describa en las líneas correspondientes.

Marque con una X en la casilla que se ajuste a su opinión:

Aspectos a evaluar		Respuesta		
		Sí	No	No del todo
1	¿Está escrita con claridad y permite que se interpreten los aspectos regulados?			
2	¿Son comprensibles los derechos y obligaciones de los que deben cumplirla?			

Observaciones:

Su punto de vista es importante para mejorar nuestro trabajo. Muchas gracias.

SECCIÓN DE POLÍTICAS Y ASUNTOS REGULATORIOS (SPAR)
CECMED