

ÁMBITO REGULADOR

ÓRGANO OFICIAL REGULADOR
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS,
EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS

EDICIÓN ORDINARIA

LA HABANA 30/05/2014

AÑO XV

NÚMERO: 00-215

SUSCRIPCIÓN: ambitor@cecmed.sld.cu

ISSN 1684-1832

INFORMACIÓN A LOS LECTORES: En esta edición de nuestro Boletín publicamos la siguiente información:

Contenido

RESOLUCIÓN No. 39/2014: Aplicar Medidas Sanitarias de Seguridad de retirada y destrucción de las existencias del lote 13073, de la especialidad farmacéutica Ketoconazol 2%, crema, cuyo fabricante es la Empresa Laboratorio Farmacéutico "Roberto Escudero" 1

RESOLUCIÓN No. 40/2014: Aprobar y poner en vigor el Anexo No. I de Las Buenas Prácticas para Laboratorio de Control de Medicamentos "Validación de métodos analíticos" que se anexa a la presente Resolución y forma parte integrante de la misma.....2

1. Generalidades.....	3
2. Definiciones.....	4
3. Organización del proceso de validación.....	5
3.1 Plan Maestro de Validación.....	5
3.2 Protocolo de Validación.....	6
3.3 Categorización de los métodos analíticos para su selección.....	6
3.4 Aspectos a tener en cuenta para la selección de un método analítico.....	6
3.5 Extensión de la validación según la categoría a la que pertenece el método.....	6
3.6 Transferencia de métodos analíticos.....	7
3.7 Cumplimiento de Buenas Prácticas para asegurar los resultados de la validación.....	8
3.8 Clasificación de los métodos de ensayo según su propósito. Definición de parámetros.....	8
3.9 Robustez.....	9
3.10 Desviaciones del Protocolo de Validación.....	9
4. Desarrollo del proceso de validación. Evaluación de los parámetros.....	9
4.1 Determinación de la Exactitud.....	9
4.2 Determinación de la precisión.....	10
4.3 Determinación de la especificidad.....	11
4.4 Determinación de la linealidad e intervalo.....	12
4.5 Determinación del paralelismo.....	12
4.6 Determinación del Límite de detección y cuantificación.....	12

4.7 Pruebas de Idoneidad del Sistema.....13

5. Validación de los parámetros intrínsecos del ensayo de disolución.....13

6. Documentación de los resultados de la validación.14

7. Aseguramiento de los resultados y monitoreo de los ensayos validados.....14

 7.1 Aseguramiento de los resultados de los métodos validados.....14

 7.2 Utilización de gráficos de control.....14

 7.3 Revalidación de métodos analíticos.....14

8. Bibliografía.....14

ANEXO 1.....15

ANEXO 2.....17

RESOLUCIÓN No. 41/2014: Otorgar Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación al Instituto Finlay, Centro de Investigación-Producción de Vacunas y Sueros, para la fabricación, de ingredientes farmacéuticos activos17

RESOLUCIÓN No. 42/2014: Otorgar Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas al Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, para la fabricación, de productos biofarmacéuticos para uso humano registrados18

RESOLUCIÓN No. 43/2014: Otorgar Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación al Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, para la fabricación, de productos biofarmacéuticos para uso humano registrados19

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

RESOLUCIÓN No. 39/2014

POR CUANTO: Por Resolución No. 263 de fecha de 11 de mayo del año 2011, del Ministerio de Economía y Planificación, se autorizó la fusión de las unidades presupuestadas denominadas Buró Regulatorio para la Protección de la Salud, Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos y Centro para el Control Estatal de Equipos Médicos y la creación de la unidad presupuestada denominada Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos en

forma abreviada CECMED, todas subordinadas al Ministerio de Salud Pública.

POR CUANTO: Por Resolución No. 153 de fecha 27 de junio del año 2011, del Ministerio de Salud Pública, se creó el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED, donde se dispuso que los bienes, recursos, derechos y obligaciones de toda índole de las unidades presupuestadas que se fusionaron se transfieren al CECMED, el cual se subroga en sus lugares y grados a todos los efectos legales según corresponda.

POR CUANTO: Por Resolución No. 155 de fecha 27 de junio del año 2011, del Ministerio de Salud Pública, el que suscribe fue designado como Director General del CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución No. 487 de fecha 16 de octubre del año 2013, del Ministerio de Economía y Planificación, se aprobó la modificación del objeto social del CECMED que consiste en brindar servicios científicos y tecnológicos en la regulación, control y fiscalización de productos y servicios para la salud, así como emitir las correspondientes certificaciones.

POR CUANTO: Por Resolución No. 165 de fecha 14 de abril del año 2014, se aprobó y puso en por el Ministro de Salud Pública la misión y las funciones que rigen el funcionamiento del CECMED y dispone en su RESUELVO SEGUNDO apartado 20 que una de ellas consiste en realizar la vigilancia de mercado de productos y servicios para la salud humana.

POR CUANTO: Por Resolución No. 4 de fecha 2 de noviembre del año 2007, del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública, se aprobó y puso en vigor el "Reglamento para la Vigilancia de Medicamentos de Uso Humano durante la Comercialización" en el cual se ratifica al CECMED como efector principal del Sistema de Vigilancia Postcomercialización, teniendo entre sus funciones la adopción de Medidas Sanitarias.

POR CUANTO: Se establece en el Capítulo VIII, Sección Segunda, artículo 38, incisos a) y d) del citado Reglamento, las Medidas Sanitarias de Seguridad aplicables en caso de "Riesgo inaceptable en todas las condiciones de uso", con relación a la infracción prevista en el artículo 29 inciso g).

POR CUANTO: El día 17 de febrero del año 2014, el CECMED recibió de BioCubafarma la notificación de sospecha falla de calidad asociada al lote 13073, de la especialidad farmacéutica Ketoconazol 2%, crema, con fecha de vencimiento en el mes de octubre del año 2015 y cuyo fabricante es la Empresa Laboratorio Farmacéutico "Roberto Escudero", de Cuba, dada la detección de producto licuado, lo cual generó la emisión de la Comunicación de Medida Sanitaria de Seguridad de retención No. 11/2014.

POR CUANTO: Según consta en el expediente QC 06/14, de Vigilancia Postcomercialización, que las unidades del lote de referencia NO CUMPLEN las especificaciones de calidad aprobadas en el Registro Sanitario relativas a características organolépticas, lo cual constituye un Defecto de Calidad de Clase II, por lo que se

considera un producto NO CONFORME con los requisitos para su distribución y uso.

POR TANTO: En el ejercicio de las facultades que me están conferidas

RESUELVO

PRIMERO: Aplicar la Medidas Sanitarias de Seguridad de retirada y destrucción de las existencias en toda la cadena de distribución del lote 13073, de la especialidad farmacéutica Ketoconazol 2%, crema, con fecha de vencimiento en el mes de octubre del año 2015 y cuyo fabricante es la Empresa Laboratorio Farmacéutico "Roberto Escudero" de Cuba.

SEGUNDO: EMCOMED, la Empresa Laboratorio Farmacéutico "Roberto Escudero" y el Departamento de Atención al Servicio Farmacéutico quedan encargados de dar cumplimiento a las Medidas Sanitarias dispuestas por la presente, conforme a la regulación vigente.

TERCERO: EMCOMED enviará al CECMED las evidencias de la retirada y la destrucción conforme a la Instrucción No. 1 del año 2012, emitida por el que resuelve.

CUARTO: La presente Resolución surtirá efectos a partir de la fecha de su firma.

COMUNÍQUESE al Director General de la Empresa Laboratorio Farmacéutico "Roberto Escudero", al Presidente de BioCubafarma, al Director General de EMCOMED, al Director de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias del MINSAP, al Jefe del Departamento de Atención al Servicio Farmacéutico de la Dirección de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias del MINSAP, al Viceministro a cargo del Área de Asistencia Médica, al Director del Centro Nacional de Toxicología y a los Jefes de Servicios Médicos de las FAR y el MININT.

La presente Resolución quedará archivada en el protocolo de la Asesoría Jurídica del Centro desde el que se emitirán las copias fieles que sean menester.

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

DADA en La Habana a los 6 días del mes de mayo del año 2014.

"Año 56 de la Revolución".

Dr. Rafael B. Pérez Cristiá
Director General

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

RESOLUCIÓN No. 40/2014

POR CUANTO: Por Resolución No. 263 de fecha de 11 de mayo del año 2011, del Ministerio de Economía y Planificación, se autorizó la fusión de las unidades

presupuestadas denominadas Buró Regulatorio para la Protección de la Salud, Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos y Centro para el Control Estatal de Equipos Médicos y la creación de la unidad presupuestada denominada Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos en forma abreviada CECMED, todas subordinadas al Ministerio de Salud Pública.

POR CUANTO: Por Resolución No. 153 de fecha 27 de junio del año 2011, del Ministerio de Salud Pública, se creó el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED, donde se dispuso que los bienes, recursos, derechos y obligaciones de toda índole de las unidades presupuestadas que se fusionan se transfieren al CECMED, el cual se subroga en sus lugares y grados a todos los efectos legales según corresponda.

POR CUANTO: Por Resolución No. 155 de fecha 27 de junio del año 2011, del Ministerio de Salud Pública, el que suscribe fue designado como Director General del CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución No. 487 de fecha 16 de octubre del año 2013, del Ministerio de Economía y Planificación, se aprobó la modificación del objeto social del CECMED que consiste en brindar servicios científicos y tecnológicos en la regulación, control y fiscalización de productos y servicios para la salud, así como emitir las correspondientes certificaciones.

POR CUANTO: Por Resolución No. 18 de fecha 26 de marzo del año 2007, el Director del Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos, aprobó y puso en vigor la Regulación No. 41-2007 “Validación de Métodos Analíticos”, ante la necesidad de armonizar los criterios y enfoques de la industria y el CECMED y a su vez que se equipara con lo establecido internacionalmente.

POR CUANTO: Por Resolución No. 102 de fecha 26 de junio del año 2012, el Director General del CECMED emitió la Regulación “Buenas Prácticas para Laboratorios de Control de Medicamentos” el cual establece en el apartado 17.1 que todos los procedimientos analíticos empleados para análisis deben ser adecuados para el uso al que están destinados, lo cual se demuestra por validación.

POR CUANTO: La validación de los métodos analíticos utilizados en la actividades de control desempeña un papel determinante pues de ellos depende la comprobación confiable y reproducible de los índices de calidad de las materias primas y productos, lo cual contribuye notablemente al aseguramiento de la calidad, seguridad y eficacia de los mismos.

POR CUANTO: Es necesario elaborar un Anexo a la Regulación “Buenas Prácticas para Laboratorios de Control de Medicamentos” que provea pautas generales sobre cómo diseñar y acometer la validación de un método analítico, además de establecer requisitos mínimos que deben ser adoptados por los laboratorios para el desarrollo de las mismas.

POR TANTO: En el ejercicio de las facultades que me están conferidas

RESUELVO

PRIMERO: Aprobar y poner en vigor el Anexo No. I de Las Buenas Prácticas para Laboratorio de Control de Medicamentos “Validación de métodos analíticos” que se anexa a la presente Resolución y forma parte integrante de la misma.

SEGUNDO: La presente Resolución entrará en vigor a los 180 días a partir de la fecha de su firma.

TERCERO: El CECMED es el encargado de controlar y verificar el cumplimiento de lo dispuesto en la presente Resolución, así como proponer cualquier modificación que considere pertinente para su perfeccionamiento.

CUARTO: Derogar la Resolución No. 18 de fecha 26 de marzo del año 2007 que puso en vigor la Regulación No. 41-2007 “Validación de Métodos Analíticos” y cualquier otra disposición de igual o inferior rango que se oponga a lo establecido en este acto.

COMUNÍQUESE a los Órganos de dirección de los Laboratorios de Control de Medicamentos así como de los laboratorios que participen en las fases de desarrollo de productos farmacéuticos y a cuantas personas naturales y/o jurídicas proceda.

La presente Resolución quedará archivada en el protocolo de la Asesoría Jurídica del Centro desde el que se emitirán las copias fieles que sean menester.

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

DADA en La Habana a los 12 días del mes de mayo del año 2014.
“Año 56 de la Revolución”.

Dr. Rafael B. Pérez Cristiá
Director General

Anexo No. I de las Buenas Prácticas para Laboratorio de Control de medicamentos. Validación de métodos analíticos.

1. Generalidades.

La validación de los métodos analíticos utilizados en la actividades de control desempeña un papel determinante pues de ellos depende la comprobación confiable y reproducible de los índices de calidad de las materias primas y productos, lo cual contribuye notablemente al aseguramiento de la calidad, seguridad y eficacia de los mismos.

Este documento constituye un anexo a la Regulación “Buenas Prácticas para Laboratorios de Control de Medicamentos” provee pautas generales sobre cómo diseñar y acometer la validación de un método analítico. Establece requisitos mínimos, definidos en guías internacionales tales como la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) y la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) que deben ser adoptados por los

laboratorios para el desarrollo de las validaciones de sus métodos analíticos.

El presente documento es aplicable fundamentalmente a los Laboratorios de Control de Medicamentos para métodos Físico Químicos, Biológicos y Microbiológicos (incluyendo los Laboratorios de Control de Proceso), pero en términos generales es extensible a laboratorios que participan en las fases de desarrollo de productos farmacéuticos.

2. Definiciones.

Las definiciones dadas a continuación se aplican a los términos empleados en este Anexo. Es posible que tengan significados diferentes en otros contextos:

2.1 Analito: Componente de una magnitud medible. Sustancia de la muestra ensayada que va a ser determinada.

2.2 Blanco: Muestra que contiene alguno o todos los componentes de la muestra, con la excepción del analito de interés.

2.3 Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Medicamentos, BPLCM: Conjunto de reglas, procedimientos operativos y prácticas adecuadas para garantizar que los datos generados por los Laboratorios de Control de Medicamentos sean confiables.

2.4 Calibración: Conjunto de operaciones que establece, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, registro y control, o los valores representados por una medida material y los correspondientes valores conocidos de un patrón de referencia. Es preciso establecer los límites de aceptación de los resultados de las mediciones.

2.5 Condición de insaturación: Se establece cuando el volumen final del medio de disolución sobrepasa de 5 a 10 veces el volumen de saturación del ingrediente farmacéutico activo en el mismo.

2.6 Control de cambio: Procedimiento escrito que describe la(s) acción(es) a tomar si se propone un cambio de instalaciones, materiales, sistemas, equipos o procesos usados en la fabricación, envasado o ensayo de un producto farmacéutico o que puede afectar la operación del sistema de gestión de la calidad o de apoyo. Su objetivo es determinar las acciones necesarias para garantizar y documentar que el sistema se mantiene en un estado validado. Es también definido como un sistema que permite reducir los riesgos que pueden afectar la calidad del producto a través de un proceso de notificación formal al personal involucrado del cambio propuesto, antes de su implementación.

2.7 Desviación: Alteración no prevista, resultado de variaciones accidentales, negligentes o aleatorias, que afecta o puede afectar potencialmente la calidad de un producto o proceso. A los efectos de la validación de un método analítico se considera desviación a cualquier modificación realizada en el protocolo original aprobado cuando se ejecuta el procedimiento experimental. Parámetro del proceso o del ensayo que se aparta del procedimiento establecido.

2.8 Ensayo/prueba: Determinación de una o más características de una muestra, de acuerdo con un procedimiento o método establecido.

2.9 Especificidad: Habilidad de evaluar inequívocamente el analito en presencia de componentes que se puede esperar que estén presentes. Típicamente éstos pueden incluir impurezas, productos de degradación, la matriz, etc. La falta de especificidad de un procedimiento analítico individual puede compensarse usando otros procedimientos analíticos complementarios.

2.10 Exactitud: Proximidad de la concordancia entre el resultado de un ensayo y el valor de referencia aceptado.

Nota: Dentro del control de calidad, los ensayos pueden clasificarse, según sus principios en físico – químicos, microbiológicos o biológicos.

2.11 Grupo de Expertos: Grupo formado por científicos relevantes en su campo para evaluar una temática determinada.

2.12 Intervalo: Intervalo existente entre la concentración superior e inferior de analito susceptible de ser medido con exactitud, linealidad y precisión aceptables.

2.13 Laboratorio de Control de Medicamentos (LCM): Conjunto de instalaciones, equipos, procedimientos y personal destinados a la comprobación y evaluación de la calidad de los medicamentos.

2.14 Límite de detección: Cantidad más baja de analito que puede detectarse, pero no necesariamente cuantificarse como una concentración o cantidad exacta en las condiciones experimentales indicadas. Las pruebas de límite simplemente comprueban que la cantidad de analito se encuentra por encima o por debajo de un nivel determinado. El límite de detección se expresa habitualmente como concentración de analito (p.ej., porcentaje, partes por billón) en la muestra.

2.15 Límite de cuantificación: El límite de cuantificación es una característica de las valoraciones cuantitativas de compuestos que se encuentran en baja concentración en la matriz de una muestra, tales como: impurezas en fármacos a granel y productos de degradación en productos farmacéuticos terminados. Es la mínima cantidad de analito en una muestra que se puede determinar con precisión y exactitud aceptables en las condiciones experimentales indicadas. El límite de cuantificación se expresa habitualmente como concentración de analito (p.ej., porcentaje, partes por billón) en la muestra.

2.16 Linealidad: Capacidad de una prueba de generar resultados directamente proporcionales a la característica del analito. Puede expresarse como la pendiente de la línea de regresión y su varianza o como el coeficiente de determinación (R²) y el coeficiente de correlación (R).

2.17 Material (patrón) de referencia: Material o sustancia del cual uno o más de sus valores propios son suficientemente homogéneos y están bien establecidos para ser usados para la calibración de un instrumento, la evaluación de un método de medición, o para la asignación de valores a los materiales.

2.18 Método analítico (o de ensayo): Es el procedimiento donde se describe y detalla cómo tienen que llevarse a cabo las acciones necesarias para conseguir el objetivo del ensayo.

2.19 Muestra: Parte o porción finita representativa del material que se somete a análisis a los efectos de verificar las características de calidad o su adecuación para el uso.

2.20 Muestras usadas en la validación:

- Reales a escala productiva o resultado de un desescalado
- Enriquecidas no unidas a la matriz con analito o con una interferencia particular
- Enriquecidas unidas a la matriz; por ejemplo ingredientes activos añadidos en la etapa de formulación
- Caracterizadas usando otros métodos

2.21 Paralelismo: Relación paralela que se requiere entre las curvas dosis – respuesta de las muestras de ensayo y de referencia, para obtener estimados de potencia relativa o en función de definir la validez de un ensayo biológico.

2.22 Plan Maestro de Validación: Es un documento estratégico que identifica los elementos a ser validados, el enfoque que debe adoptarse para la validación de cada elemento, las responsabilidades de la organización y de la documentación que se produce con el fin de garantizar un examen completo de atención a los aspectos de calidad del producto.

2.23 Precisión: Es el grado de concordancia de los valores de una serie repetida de ensayos analíticos, efectuados sobre una muestra homogénea. Es la distribución de los valores analíticos alrededor de su media y se expresa como el coeficiente de variación (CV). Esta puede relacionarse a tres niveles, mediante la repetibilidad, la precisión intermedia y la reproducibilidad.

2.24 Precisión intermedia: Medida de la precisión dentro de un laboratorio cuando se emplea una muestra homogénea y se analiza en condiciones diferentes, es decir analista diferente y día diferente en equipo diferente. Se recomienda el uso de un diseño experimental. Refleja las condiciones reales dentro del laboratorio.

2.25 Registro: Documento que presenta resultados obtenidos o proporciona evidencias de actividades desempeñadas.

2.26 Repetibilidad: Medida de la precisión de un método llevada a cabo sobre la base de un número suficiente de determinaciones de una mezcla homogénea del producto, en las mismas condiciones, sobre la misma muestra, por un mismo analista, en el mismo laboratorio con los mismos equipos y reactivos; generalmente en un corto intervalo de tiempo, por lo cual evalúa la variabilidad intrínseca del proceso. También se nombra precisión intraensayo.

2.27 Reproducibilidad: Medida de la precisión de los resultados de un método analítico que se efectúa sobre la misma muestra pero en condiciones diferentes: analistas, laboratorios, equipos y días, entre otras. Es decir, evalúa la variabilidad debida a un factor intrínseco al método. Es la precisión interlaboratorio que se evalúa en el marco de estudios colaborativos.

2.28 Resultados de una prueba: Es el valor o valores de una característica que se obtiene al llevar a cabo un método de prueba específico.

2.29 Revalidación: Repetición total o parcial de una validación debido a cambios efectuados que pueden afectar la bondad del método.

2.30 Robustez: La robustez de un procedimiento analítico es una medida de su capacidad para no ser afectado por variaciones pequeñas, aunque deliberadas, en los parámetros del procedimiento indicados en la documentación y provee una indicación de su aptitud durante condiciones normales de uso. La robustez debe determinarse durante la etapa de desarrollo del procedimiento analítico.

2.31 Transferencia de un método analítico: La transferencia de procedimientos analíticos, también referida como transferencia de métodos, es el proceso documentado que califica a un laboratorio (la unidad receptora) para emplear un procedimiento de prueba analítico que se originó en otro laboratorio (la unidad que transfiere), con lo que se asegura que la unidad receptora cuente con el conocimiento adecuado sobre el procedimiento y la capacidad para llevar a cabo el procedimiento analítico transferido según lo previsto.

2.32 Trazabilidad: Capacidad para seguir la historia, la aplicación o la localización de todo aquello que está bajo consideración. También se conoce como rastreabilidad (capacidad de reconstruir la historia, o localización de un elemento o de una actividad por medio de registros de identificación).

2.33 Validación de procedimientos analíticos: Es el proceso que establece, mediante estudios en laboratorio que las características de desempeño del procedimiento cumplen los requisitos para las aplicaciones analíticas previstas.

2.34 Verificación de procedimientos analíticos: Es la evaluación que sirve para determinar si el procedimiento puede ser utilizado para el propósito previsto, en las condiciones de uso reales.

3. Organización del proceso de validación.

3.1 Plan Maestro de Validación

3.1.1 Cada laboratorio contará con un Plan Maestro de Validación de métodos analíticos.

3.1.2 En el Plan Maestro de Validación se especificarán los ensayos que requieren validación o revalidación.

3.1.3 Se especificará en dicho Plan el período en que tendrá lugar la validación /revalidación y las responsabilidades en este proceso.

3.1.4 El Plan Maestro de Validación contará al menos con la siguiente información:

- a) Objetivo y alcance.
- b) Responsabilidades.
- c) Características y enfoque de los métodos que se van a validar.
- d) Etapas de la validación de los métodos.

- e) Selección de los ensayos y criterios de aceptación.
- f) Parámetros para los ensayos de adecuación del sistema.
- g) Modificación y revalidación de métodos.
- h) Verificación de métodos compendiales y estándar.
- i) Transferencia de métodos analíticos.
- j) Lista de los procedimientos requeridos si procede.
- k) Proceso de documentación, aprobación y archivo.
- l) Modelos para la recopilación de los resultados y de los informes de validación.

3.2 Protocolo de Validación

3.2.1 Cada método analítico a validar contará con un Protocolo de Validación.

3.2.2 Los Protocolos de Validación contarán al menos con la siguiente información:

- a) Identificación del laboratorio y/o institución a la que pertenece el mismo.
- b) Título del estudio de validación.
- c) Niveles de aprobación del protocolo. Responsabilidades.
- d) Objetivo y alcance de la validación. En el alcance se debe definir si es parcial o total. En caso de que se trate de una revalidación, deberá indicarse la causa de la misma.
- e) Categoría a la que pertenece el método y parámetros de validación según sus características.
- f) Relación de materiales, reactivos, patrones, equipos y documentos involucrados en el estudio.

Nota: Se debe especificar códigos, lotes de reactivos y soluciones y en el caso del equipamiento, referencias a los datos de calificación y/o calibración.

- g) Muestras utilizadas.
- h) Fundamento teórico del método y la referencia del mismo.
- i) Relación de los parámetros a evaluar durante la validación.
- j) Diseño experimental y criterios de aceptación por parámetro.
- k) Análisis estadístico a ser utilizado para el procesamiento de los resultados.
- l) Planillas, registros o certificados de validación de los resultados obtenidos, cálculos y procesamiento estadístico, desviaciones, etcétera.

3.2.3 Cualquier cambio que se requiera efectuar a un protocolo ya aprobado, deberá estar bien justificado y ser incorporado al protocolo sin desechar la información anterior. El mismo debe estar sujeto al sistema de control de cambios establecido en la institución.

3.3 Categorización de los métodos analíticos para su selección

3.3.1 Para favorecer la selección adecuada de los métodos analíticos, los laboratorios deberán guiarse por las siguientes categorías:

- a) Métodos oficiales: Se considerarán como tales aquellos métodos descritos en Farmacopeas (USP, BP, Farmacopea Europea), en Series de Informes Técnicos, Farmacopeas Internacionales y Manuales de Métodos de la OMS, además de otras normas y manuales de métodos de aceptación internacional.
- b) Métodos estandarizados: Se considerarán como tales los derivados de estudios colaborativos internacionales cuyos resultados han sido publicados y se encuentran en fase de aceptación por entidades reguladoras internacionales y nacionales.
- c) Métodos modificados: Serán aquellos métodos normalizados o estandarizados con variaciones de mayor o menor relevancia (cambios en su ejecución, utilización fuera de su alcance, etc.).
- d) Métodos desarrollados en el laboratorio: Se considerarán como tales los métodos de ensayo generados por el propio laboratorio como alternativa a los métodos normalizados y estandarizados.
- e) Métodos alternativos: Categoría especial que sólo incluirá a los métodos de ensayo diseñados con el propósito de reemplazar, refinar o reducir la utilización de animales de experimentación en los ensayos.
- f) Métodos para el control del producto en proceso: Los ensayos que generan informaciones adicionales pero que no son usados para apoyar una decisión de proceso por ejemplo electroforéticos, bioensayos, con los cuales no se determinan especificaciones para los productos intermedios, requieren de la estandarización para demostrar que los componentes de la muestra no invalidan los resultados.

3.4 Aspectos a tener en cuenta para la selección de un método analítico

3.4.1 La selección del método a ser evaluado e implementado dependerá de factores como la disponibilidad de literatura sobre el mismo, la experiencia del personal, la disponibilidad de equipamiento, reactivos y otros materiales de laboratorio, el tiempo de análisis, la especificidad, exactitud y precisión requeridas según el propósito para el cual se destina el ensayo, la sensibilidad y el costo, entre otros factores.

3.4.2 No resultará obligatoria la utilización de métodos de ensayo descritos en Farmacopea, sin embargo éstos deben usarse siempre que sea posible. El empleo de métodos estandarizados o desarrollados en el laboratorio es aceptable siempre y cuando se demuestre su equivalencia y relevancia.

3.5 Extensión de la validación según la categoría a la que pertenece el método

3.5.1 Los métodos oficiales y estandarizados no requieren validación exhaustiva sino una verificación. No obstante, para la introducción de los mismos, cada

laboratorio definirá sus criterios de evaluación caso a caso, tomando en consideración las características, tipo y pasos específicos del procedimiento, los equipos e instrumentos asociados y la experiencia que se tenga en la caracterización del producto en cuestión.

3.5.2 Los requisitos de verificación deben basarse en la evaluación de la complejidad, tanto del procedimiento como del material al que se aplica el mismo. Puede realizarse por la evaluación limitada de algunos parámetros de validación (o la combinación de ellos) como la exactitud, la precisión y la especificidad de la muestra en cuestión.

Nota: La evaluación de la especificidad es un parámetro clave en la verificación de que un procedimiento oficial es apto para su uso en la valoración de un producto farmacéutico ya que la composición del mismo (excipientes, antioxidantes, amortiguadores o sustancias cedidas por el material constituyente del envase) puede interferir con el procedimiento oficial. Por ejemplo, se puede verificar la especificidad aceptable para un método cromatográfico por conformidad con los requisitos de resolución de aptitud del sistema (si se especifican en el procedimiento). Sin embargo, los fármacos de proveedores distintos pueden tener perfiles de impurezas diferentes que no son considerados por el procedimiento de prueba farmacopeicos.

3.5.3 No se requiere la verificación de los procedimientos de ensayos farmacopeicos básicos que se llevan a cabo de forma rutinaria como por ejemplo: pérdida por secado, residuo de incineración, índice de acidez y métodos instrumentales simples como las mediciones de pH.

3.5.4 Los métodos modificados requieren validación y su extensión dependerá de la naturaleza del cambio introducido.

- Si las modificaciones realizadas poseen poco impacto sobre el desempeño del método analítico, sólo se requiere una validación del cambio. Siempre que sea posible, deberá compararse el método modificado contra el método original para demostrar que no existen diferencias significativas entre ellos.
- Si las modificaciones son significativas, se procederá a una validación exhaustiva del método (reevaluación de todos los parámetros de validación aplicables).

3.5.5 Los métodos desarrollados en el laboratorio requieren validación exhaustiva.

- En caso de que los mismos pretendan sustituir algún método establecido, se determinará la equivalencia entre ambos métodos.

3.5.6 Los métodos alternativos requieren validación exhaustiva. Esto incluirá la validación del método incluyendo el estudio de la correlación con el método original y el material de referencia debe en

el caso de vacunas haber sido evaluado en la clínica o ser trazable con los datos de esta (Anexo 2).

3.5.7 Para la presentación al CECMED de métodos alternativos novedosos (basados en nuevas tecnologías o diseños) se requerirá el aval de paneles de expertos (Anexo 2).

Nota: En el caso de métodos utilizados durante el proceso como ensayos complementarios, es decir, que no son usados para verificar cumplimiento de especificaciones de calidad, se realizará una verificación sólo para demostrar que los componentes de la muestra no invalidan los resultados. Igual procedimiento es aplicable a los métodos utilizados para la caracterización de productos biofarmacéuticos, que se utilizan para la evaluación de la comparabilidad ante cambios en los procesos productivos y para el establecimiento de las especificaciones y los métodos analíticos utilizados en las fases de desarrollo (preclínica, fase I y II de estudios clínicos) de nuevos productos excepto los ensayos de actividad biológica.

3.6 Transferencia de métodos analíticos

Para realizar la transferencia de un método desarrollado en otro laboratorio, se definirán criterios para la introducción del mismo. Si el método ha sido validado, se realizará una evaluación del desempeño o ensayo de funcionalidad, y posteriormente se realizará un estudio entre ambos laboratorios con análisis de las mismas muestras para demostrar equivalencia. En caso de que el ensayo no haya sido validado o se transfiera con modificaciones al original, se acometerá una validación exhaustiva.

Nota: Los métodos analíticos a transferir, el alcance de las actividades de transferencia y la estrategia de implementación deberán basarse en un análisis de riesgo que tome en cuenta las experiencias y conocimientos previos de la unidad receptora, la complejidad y las especificaciones del producto, así como el procedimiento.

3.6.1 Las transferencias de procedimientos analíticos se pueden realizar y demostrar usando diferentes enfoques:

- Ensayo comparativo: Es el método más común de transferencia de métodos, muestras representativas bien caracterizadas son analizadas por ambos laboratorios (laboratorio que recibe y laboratorio que transfiere). El número de muestras a analizar depende de la criticidad y complejidad del método y si el laboratorio receptor tiene experiencia con metodologías similares.
- Co-validación entre dos o más laboratorios: El laboratorio que transfiere el método analítico puede involucrar al laboratorio receptor en una co-validación entre laboratorios, incluyéndolo como parte del equipo de validación en el laboratorio que transfiere y por consiguiente, en la obtención de datos para la evaluación de la reproducibilidad. Esta evaluación se lleva a cabo usando un protocolo de transferencia o validación pre-aprobado que proporciona los detalles del procedimiento, las muestras que se utilizarán y los criterios de aceptación.

- Revalidación: La revalidación o revalidación parcial es otro enfoque aceptable para la transferencia de un procedimiento validado. Se deben tener en cuenta las características que serán afectadas.
- Exención de la transferencia: Las transferencias convencionales se pueden omitir en ciertas circunstancias. Para tales casos, se considera que el laboratorio receptor está calificado para usar los procedimientos de ensayos analíticos sin necesidad de comparar ni generar datos comparativos entre los laboratorios. Por ejemplo:
 - La composición del producto nuevo es comparable con la de un producto existente y/o la concentración de un ingrediente activo es similar a la de un producto existente y se analiza mediante procedimientos con los que la unidad receptora tiene experiencia previa.
 - El procedimiento analítico que se transfiere está descrito en las farmacopeas oficiales y se mantiene sin cambios. Para este caso, se debe realizar la verificación.
 - El procedimiento analítico transferido es el mismo o muy similar a un procedimiento que ya se encuentra en uso.
 - El personal a cargo del desarrollo, validación o análisis de rutina del producto en la unidad que transfiere se traslada a la unidad receptora.

Nota: Si el laboratorio receptor es elegible para una exención de transferencia, éste debe documentar dicha exención incluyendo las justificaciones apropiadas.

3.6.2 El proceso de transferencia tiene que estar documentado en cada una de sus etapas. A continuación se listan los documentos que se deben generar en este proceso:

- Protocolo de transferencia: Dicho documento expresa el consenso entre las partes, el cual indica una estrategia de ejecución y debe incluir los requisitos y responsabilidades de cada una de las partes. Se recomienda incluir en el protocolo los siguientes temas:
 - Objetivo y alcance
 - Responsabilidades de la unidad que transfiere y de la unidad receptora
 - Materiales e instrumentos que se utilizarán
 - Procedimientos analíticos y diseño experimental
 - Criterios de aceptación para todos los ensayos
 - Características del desempeño analítico
 - Análisis estadísticos a utilizar para analizar los resultados
- Informe de transferencia: Donde se describen los resultados obtenidos con respecto a los criterios de aceptación, junto con las conclusiones que confirmen que la unidad receptora está calificada para implementar el método analítico en estudio.

3.7 Cumplimiento de Buenas Prácticas para asegurar los resultados de la validación

3.7.1 Los laboratorios que desarrollen estudios de validación cumplirán como requisito indispensable

los requerimientos de Buenas Prácticas de Laboratorio aplicables en función de asegurar los resultados obtenidos.

3.7.2 En particular, se pondrá énfasis en garantizar los siguientes aspectos.

Se garantizará:

- a) La calidad de los reactivos utilizados en los estudios.
- b) El control sobre la preparación de las soluciones de ensayo (incluyendo el agua utilizada), la identificación inequívoca de las mismas y su conservación.
- c) El empleo de materiales de referencia adecuadamente caracterizados, bien sean primarios o secundarios calibrados contra los primarios. Se dispondrá de la documentación de tales patrones.
- d) La calibración y/o verificación de aquellos equipos que lo requieran antes de comenzar el estudio de validación. El laboratorio debe disponer de toda la documentación que avale el estado de la calibración y/o verificación.
- e) El control sobre la manipulación y conservación de las muestras para el estudio. Además, se garantizará la homogeneidad de dichas muestras de ensayo.
- f) La conservación de la documentación en función de la trazabilidad.
- g) La calificación y entrenamiento requeridos del personal que ejecuta la validación e interpreta los resultados obtenidos.

3.8 Clasificación de los métodos de ensayo según su propósito. Definición de parámetros

3.8.1 Según su propósito los métodos de ensayo se clasificarán en 3 grupos: ensayos de identidad, determinación de impurezas, contenido y actividad biológica o potencia:

- Los ensayos de identidad agrupan aquellos diseñados para identificar un analito en una muestra por comparación de una propiedad físico-química (comportamiento cromatográfico, espectro, reactividad química) o inmunoquímica (interacción antígeno-anticuerpo) con la de una sustancia de referencia.
- Los ensayos de determinación de impurezas agrupan aquellos utilizados para determinar impurezas cualitativa o cuantitativamente.
- Los ensayos de contenido y actividad biológica agrupan los empleados para la evaluación de la actividad biológica o potencia, así como los empleados para la cuantificación del ingrediente farmacéutico activo y preservos u otro componente del producto estrictamente asociado a la actividad farmacológica. De igual forma pueden incluirse otros tipos de métodos analíticos como los ensayos de disolución.

Nota: Los ensayos de seguridad son métodos oficiales y están destinados a la evaluación de sustancias que puedan tener incidencia sobre la seguridad de un producto, tales como la determinación de pirógenos, la inocuidad o seguridad integral, la toxicidad específica, general, la esterilidad y la reversión a la toxicidad de toxoides, entre

otros. Estos ensayos tienen sus propios requisitos de verificación descritos en las Farmacoformas.

3.8.2 La selección de los parámetros se realizará de acuerdo a la siguiente Tabla:

Parámetros de la validación				
Parámetro	Identidad	Impurezas		Contenido o Potencia
		Cuantificación	Límites	
Exactitud	-	+	-	+
Precisión	-	+	-	+
Linealidad e intervalo	-	+	-	+
Paralelismo	-	-	-	+
Especificidad	+	+	+	+
Límite de detección	±	±	+	-
Límite de cuantificación	-	+	-	-

Leyenda:

- + el parámetro debe ser evaluado obligatoriamente
- el parámetro no tiene que ser evaluado
- ± el parámetro no tiene que ser necesariamente evaluado, pero puede requerirse su determinación bajo determinadas circunstancias

3.8.3 En los métodos analíticos que no están en la clasificación descrita en 3.8.1, la definición de los parámetros se realizará caso a caso, según el propósito y las características del método.

3.9 Robustez

3.9.1 La evaluación de la robustez es relevante en los métodos desarrollados por el fabricante, debe realizarse durante la fase de desarrollo del método y depende del tipo de procedimiento, la validación está tan ligada al desarrollo del método mismo que a menudo no es posible determinar dónde termina el desarrollo y dónde comienza la validación. En tal caso, si las mediciones son susceptibles a variaciones en las condiciones analíticas estas deben ser cuidadosamente controladas e incluidas en el procedimiento.

3.9.2 En la evaluación de la robustez deben tenerse en cuenta los siguientes criterios:

- a) En ensayos donde la preparación de las muestras resulte prolongada, se analizará la estabilidad del analito en función de determinar si pequeñas variaciones del mismo en el tiempo pueden incidir en el desempeño del método.

Nota: Para ensayos físico-químicos, esto puede ser recomendable en el caso de métodos colorimétricos, conductimétricos y ensayos de disolución, entre otros, y para ensayos biológicos será aplicable donde la preparación de la muestra resulte larga y engorrosa o se analice un número de muestras excesivo.

- b) Cuando se pretenda evaluar varios factores de variabilidad en un método, deberán introducirse

varios cambios a la vez, para evaluar las interacciones.

c) Para conocer la influencia de los factores seleccionados sobre el sistema de ensayo, se determinarán la exactitud y la precisión (u otro parámetro equivalente y aplicable) de cada condición con el objetivo de estimar el grado de tolerancia de ellos en las condiciones normales de ensayo.

3.10 Desviaciones del Protocolo de Validación

3.10.1 Las actividades de validación se ejecutarán según lo establecido en los Protocolos de Validación.

3.10.2 Cualquier desviación de lo descrito en el protocolo debe ser adecuadamente justificada y documentada, ya sea como información anexa o como parte del propio protocolo. Además, debe evaluarse y documentarse la repercusión de la desviación en el proceso de validación.

3.10.3 Las desviaciones del protocolo serán analizadas y autorizadas por la dirección del laboratorio y Aseguramiento de la Calidad.

4. Desarrollo del proceso de validación. Evaluación de los parámetros.

4.1 Determinación de la Exactitud

4.1.1 Tipos de muestras usadas en el estudio de la exactitud:

- Enriquecidas unidas a la matriz
- Caracterizadas
- Matrices sin analito + MR reales

4.1.2 La exactitud puede realizarse según los siguientes métodos:

- a) Para cuantificación de Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA).
 - Aplicación del método analítico a un analito de pureza conocida (ejemplo un Material de Referencia).
 - Comparación de resultados obtenidos utilizando el método analítico con un segundo método bien caracterizado con exactitud probada y definida.
- b) Para cuantificación de Producto Terminado (PT).
 - Mezcla de excipientes de la formulación del P.T. (Blanco), al que se adicionan cantidades conocidas del IFA.
 - Cuando no se dispone de todos los excipientes de la formulación, es aceptable adicionar cantidades conocidas de analito puro (MR) al P.T. y comparar los resultados con un segundo método bien caracterizado con exactitud probada y definida.
- c) Para cuantificación de impurezas.
 - Muestras (IFA o PT) a las que se adicionan cantidades conocidas de impurezas o productos de degradación.

- Cuando no se dispone de las impurezas, es aceptable comparar los resultados de las muestras sometidas a condiciones extremas de degradación con un segundo método bien caracterizado.
- Para el ensayo de disolución, si la forma de dosis es una cápsula, deberá agregarse a la mezcla el mismo tipo de cápsula, en cuanto a color y tamaño. Las soluciones deben ser ensayadas estableciendo los mismos parámetros del método (temperatura, velocidad de rotación, filtros, tipo de muestreo y modo de detección). Si las soluciones de exactitud son preparadas a 5 niveles de concentraciones a través del intervalo, las alícuotas pueden ser colectadas en el intervalo de muestreo especificado en el método y analizadas de acuerdo al procedimiento cuantitativo establecido.

Nota: Se recomienda realizar al menos 9 determinaciones en 3 concentraciones cubriendo el intervalo especificado (Ej.: 3 concentraciones /3 réplicas de cada una) en condiciones de repetibilidad. Además debe calcularse el porcentaje de recuperación de la cantidad valorada con respecto a la cantidad conocida de analito añadida a la muestra o como la diferencia entre la media de la valoración y el valor verdadero considerando los intervalos de confianza.

4.1.3 La evaluación de la exactitud se puede realizar calculando el porcentaje de recuperación en todo el intervalo de la valoración o evaluando la linealidad de la relación entre las concentraciones estimadas y las reales.

4.1.4 El criterio estadístico más utilizado es que el intervalo de confianza para la pendiente esté comprendido dentro de un intervalo alrededor de 1.0, o alternativamente, que el valor de la pendiente esté cercano a 1.0.

4.1.5 El criterio de aceptación dependerá de la valoración, de su variabilidad y del producto.

4.1.6 Para que la evaluación de la exactitud se considere satisfactoria, no existirán diferencias significativas entre los valores obtenidos experimentalmente y los valores asignados.

4.1.7 La exactitud puede ser inferida una vez que la precisión, linealidad y especificidad hayan sido evaluadas como satisfactorias.

4.1.8 En ensayos biológicos los métodos antes descritos pueden no ser aplicables. En su lugar (o de forma concomitante) la determinación de la exactitud podrá realizarse por la siguiente variante:

a) Valor teórico en el intervalo de confianza del valor experimental: Se utilizarán diluciones diferentes (al menos 5) de un material de referencia, las cuales serán analizadas por duplicado en 3 ensayos como mínimo. En todos los casos, el valor teórico (esperado) deberá estar comprendido en el intervalo de confianza del valor experimental (hallado).

Nota: Podrá ser utilizado cualquier otro método siempre que se demuestre estadísticamente la exactitud.

4.2 Determinación de la precisión

4.2.1 Las muestras utilizadas para evaluar la precisión deben ser muestras reales de producto terminado tanto para la determinación cuantitativa del principio activo en la muestra como para la determinación cuantitativa de impurezas.

4.2.2 La determinación de la precisión se realizará a 3 niveles, siempre que proceda: intraensayo (repetibilidad), interensayo (precisión intermedia) e interlaboratorios (reproducibilidad).

4.2.2 En ensayo físico – químicos la evaluación de la precisión podrá seguir los siguientes diseños experimentales:

a) Evaluación de la repetibilidad: (1) se prepararan muestras de 3 concentraciones diferentes, una inferior, media y superior del intervalo especificado y realizar 3 réplicas de cada una o (2) realizar un mínimo de 6 determinaciones a la concentración del 100 %.

b) Evaluación de la precisión intermedia: Se implementará un diseño donde se evaluarán 3 concentraciones de una muestra (como mínimo), o realizar 3 réplicas de la concentración al 100 % por triplicado en días diferentes por al menos 2 analistas. Pueden emplearse instrumentos diferentes.

c) Evaluación de la reproducibilidad: La reproducibilidad es evaluada por medio de ensayos interlaboratorios. Este parámetro no es obligatorio a menos que se quiera estandarizar el procedimiento analítico, por ejemplo, para su inclusión en farmacopeas.

Nota: Podrá ser utilizado cualquier otro método siempre que se demuestre estadísticamente la precisión.

d) Para el ensayo de disolución se determina ensayando al menos 6 alícuotas de la mezcla homogénea de la muestra de cada fortaleza o dosis del producto. Puede ser evaluado también en el intervalo especificado de la forma de dosis ensayada. Si la forma de dosis requiere el uso de la condición de insaturación, la condición de insaturación especificada en el método debe ser evaluada en la precisión.

4.2.3 En cada caso se evaluará la media, desviación estándar típica y el coeficiente de variación (CV).

4.2.4 Los resultados de los estudios de precisión se expresarán en términos de CV, el límite debe establecerse en dependencia de la especificación y de la variabilidad de cada método. Según el estado del arte para ensayos físico-químico el CV no debe exceder el 5%. Generalmente se aceptarán variabilidades menores para algunos métodos como los cromatográficos ($\leq 2\%$) y los espectrofotométricos ($\leq 3\%$). La variabilidad

aceptada en estudios de repetibilidad será menor para análisis de IFA que para determinación de impurezas o de producto terminado, por la influencia de la concentración de analito. El intervalo de confianza debe ser reportado para cada tipo de precisión investigada.

4.2.5 En ensayos biológicos la evaluación de este parámetro podrá seguir los siguientes diseños experimentales:

a) Evaluación de la repetibilidad: Para los ensayos *in vitro* (inmunoensayos y ensayos en cultivos celulares) se prepararán no menos de 5 réplicas de cada dilución de muestra utilizada en el ensayo y se evaluarán en un mismo ensayo (3 veces como mínimo por el mismo analista). Para los ensayos *in vivo*, se seleccionarán 3 concentraciones (rango alto, medio y bajo del ensayo) y se prepararán 3 réplicas de cada una, las cuales se analizarán en un mismo ensayo o en ensayos diferentes por un mismo analista. Se calculará el CV y el límite se establecerá en dependencia de la especificación y de la variabilidad de cada método.

b) Evaluación de la precisión intermedia: Se evaluará en el intervalo de trabajo, en al menos 6 determinaciones independientes, involucrando diferentes analistas, instrumentos y materiales de laboratorio. Se evaluará la variabilidad entre analistas y días. Se calculará el CV y el límite se establecerá en dependencia de la especificación y de la variabilidad de cada método.

c) Evaluación de la reproducibilidad: Se implementará en forma de estudio interlaboratorio. Se evaluarán entre 3 y 5 lotes de fabricación, de ser posible de diferentes actividades biológicas, en todo el rango de trabajo en al menos 10 ensayos independientes, involucrando diferentes analistas, reactivos e instrumentos en cada laboratorio.

4.3 Determinación de la especificidad

4.3.1 El diseño de los estudios de especificidad dependerá de las características del método, del uso propuesto y del tipo de muestra que se vaya a analizar.

4.3.2 Las muestras utilizadas para evaluar la especificidad pueden ser muestras blanco, caracterizadas y muestras reales sometidas a condiciones de estrés.

4.3.3 La evaluación de la especificidad, en función de las características de los métodos de ensayo, deberá estar dirigido a los siguientes aspectos:

a) Identidad: (1) Se demostrará que el método es capaz de identificar el principio activo en presencia de otras sustancias con estructuras estrechamente relacionadas realizando una comparación con un material de referencia bien caracterizado. (2) Tratamiento del placebo con el reactivo utilizado para provocar la reacción química y demostrar que no existe interferencia o reacción del placebo con el reactivo químico.

b) Cuantificación de impurezas: Se demostrará que el método permite cuantificar con exactitud el contenido de impurezas de un analito (por ejemplo, prueba de sustancias relacionadas, límite de metales pesados, impurezas orgánicas volátiles). (1) Se puede determinar mediante la adición al principio activo o producto terminado una cantidad conocida de impurezas en concentraciones adecuadas y demostrar que las impurezas se determinan con exactitud y precisión adecuada. (2) Si no se dispone de estándares de impurezas o de productos de degradación puede demostrarse la especificidad comparando los resultados de las pruebas de las muestras que contengan impurezas o productos de degradación con los de un segundo método bien caracterizado. Estas comparaciones deben incluir muestras sometidas a condiciones forzadas relevantes (por ejemplo luz, calor, humedad, hidrólisis ácida y alcalina y oxidación).

c) Determinación cuantitativa de un componente (o para ensayos de actividad): Se asegurará que la señal medida por el método analítico corresponde exclusivamente al analito sin interferencias de excipientes, productos de degradación y/o impurezas. (1) Se puede determinar adicionando al principio activo o al producto terminado una cantidad conocida de excipiente o impurezas en concentraciones adecuadas y demostrar que el análisis no resulta afectado por la presencia de estas sustancias. (2) Si no se dispone de impurezas o productos de degradación proceder según método 2 (acápites 4.3.3 b) de la cuantificación de impurezas.

d) Para los ensayos de disolución una mezcla del medio de disolución y el excipiente (incluyendo las cápsulas si procede) debe ser ensayada en el estudio de especificidad. La estabilidad del principio activo en el medio de disolución debe ser considerada desde que el ensayo expone al principio activo en el medio hidrolítico a 37 °C durante el intervalo de tiempo especificado. El monitoreo simple del espectro de absorción de las soluciones no es suficiente para determinar la degradación ya que muchos productos de degradación tienen el mismo espectro de absorción que el principio activo. Por lo tanto el ensayo de especificidad puede ser confirmado por el análisis de las muestras de exactitud por un método de análisis más selectivo como por ejemplo HPLC. Si el material de la cápsula interfieren en la cuantificación del principio activo, se pueden corregir los resultados con un factor de corrección. Factores de corrección mayores que el 25 % de la cantidad o dosis es inaceptable.

4.3.4 La falta de especificidad de un método no implicará su invalidación para el uso propuesto, pero sí requerirá la utilización de un procedimiento complementario que garantice la especificidad del método analítico o el uso de un patrón interno para compensar las pérdidas del analito.

Nota: Cuando se utilizan procedimientos cromatográficos deberán presentarse cromatogramas representativos para demostrar el grado de selectividad y los picos deberán identificarse adecuadamente. Las pruebas de perezas de pico (por ejemplo, utilizando arreglo de diodos o espectrometría de masa) pueden resultar útiles para demostrar que el pico cromatográfico del analito no puede atribuirse a más de un solo componente.

4.3.5 Para ensayos biológicos los diseños descritos anteriormente resultan aplicables. También se puede analizar la especificidad a través de la dilución paralela de la muestra de referencia con y sin la adición de la interferencia potencial. Si las curvas son similares y la potencia se ajusta a lo esperado de la comparación entre ambas muestras, el ensayo es específico con respecto al compuesto. Tanto la similitud como la potencia pueden ser evaluadas usando métodos equivalentes apropiados.

4.4 Determinación de la linealidad e intervalo

4.4.1 La linealidad debe establecerse en el intervalo del método analítico. Este estudio se efectuará sobre solución patrón de analito que contenga concentraciones crecientes que cubran el intervalo del método.

4.4.2 En ensayos físicos – químicos los estudios de linealidad responderán a diseños similares a los que se describen a continuación:

4.4.2.1 Se utiliza normalmente un mínimo de 5 concentraciones en los intervalos especificados a continuación:

- Cuantificación del Ingrediente Farmacéutico Activo y Producto Terminado: (80 – 120) % de la concentración del valor nominal a cuantificar.
- Uniformidad de contenido: (70 – 130) % de la concentración del ensayo.
- Ensayos de disolución: ± 20 % del rango especificado.
- Determinación de impurezas: desde el nivel reportado hasta el 120 % de la especificación.

Nota 1: En los ensayos de disolución si las especificaciones de un producto de liberación controlada cubren una región que varía de 20% después de una hora de administrado a 90% después de 24 horas, el intervalo validado debe comprender entre 0 y 110 % del valor especificado en la etiqueta.

Nota 2: Para impurezas conocidas como extraordinariamente potentes o que producen efectos tóxicos farmacológicos inesperados los límites de detección y cuantificación estarán en proporción con el nivel al cual las impurezas deben ser controladas.

Nota 3: Si se realiza el ensayo de cuantificación y pureza al mismo tiempo, se debe utilizar un estándar al 100 % y la linealidad debe cubrir el intervalo reportado para el ensayo de impurezas.

4.4.2.2 Se evaluarán los datos estadísticamente a fin de verificar la linealidad y proporcionalidad con alguna de las siguientes opciones:

- Significación de la regresión: Se determinará el coeficiente de correlación (debe ser ≥ 0.990) y el de determinación (valores superiores a 0.98).
- Verificación de linealidad: Se efectuará por determinación del CV de los factores de respuesta (cociente respuesta / concentración), el cual no será superior al 5%. También se evaluará la varianza de la pendiente de la línea de regresión.
- Verificación de proporcionalidad: Los resultados de este ensayo deberán incluir el 0 para el grado de probabilidad definido.

Nota: Podrá ser utilizado cualquier otro método siempre que se demuestre estadísticamente la linealidad.

4.4.3 En ensayos biológicos la determinación de la linealidad involucrará la preparación de 3 a 6 diluciones de la muestra en el intervalo definido y su análisis por triplicado en 3 ensayos independientes. En este caso, se calculará la exactitud y precisión para cada dilución, los cuales deberán ser aceptables para que se considere lineal el método.

Nota: En algunos ensayos biológicos para determinación de potencia, los programas estadísticos para conocer la actividad biológica del producto evalúan el cumplimiento de la linealidad como parte de los criterios de validez del ensayo, de modo que resulta adecuado utilizar tales confirmaciones para estimar la linealidad del sistema.

4.5 Determinación del paralelismo

4.5.1 Aplicable a ensayos biológicos en los cuales la curva dosis – respuesta sea lineal, de forma natural o transformada. Este estudio resultará un test de identidad entre 2 preparaciones, el material de referencia y el analito diluidos en un mismo tampón de ensayo o fluido, y deberá realizarse de forma concomitante al estudio de Linealidad.

4.6 Determinación del Límite de detección y cuantificación

4.6.1 La evaluación de ambos parámetros puede efectuarse bajo el mismo diseño y se utilizan muestras blancas.

- a) Relación señal ruido: Se compararán la respuesta del blanco (matriz sin analito) con las muestras que contienen pequeñas cantidades de analito adicionadas al blanco. Deberá obtenerse el nivel medio de ruido del blanco y se multiplicará por 2 o 3 para el límite de detección o por 6 o 10 para el límite de cuantificación. Posteriormente se compararán estos valores con las respuestas de las series blanco - analito y se hallará la concentración de analito que corresponda al valor de la señal.
- b) Estudio de la menor cantidad detectable: Muy recomendado para cromatografía de capa delgada en la detección de impurezas y/o productos de degradación en IFA. Se determinará la carga máxima de muestra que se separa correctamente en las condiciones cromatográficas establecidas, y posteriormente se prepararán diluciones (a una concentración ya evaluada) más cantidades decrecientes del analito a estudiar. El límite de detección se calculará a partir de la dilución en que no sea posible distinguir entre la

respuesta del analito y la del blanco. El resultado se expresará en valor absoluto o en porcentaje (con respecto a la carga máxima).

- c) Por estimación: El límite de detección y el de cuantificación podrán extrapolarse del valor de la ordenada en el origen (en unidades de concentración), de la recta del ensayo de linealidad o por análisis repetido del blanco de la muestra. En todos los casos se aplicarán cálculos matemáticos para estimar ambos límites y estos serán verificados mediante el análisis de muestras que contengan el analito en concentraciones iguales o aproximadas a los límites estimados.

4.6.2 Tanto el límite de detección como el de cuantificación son valores numéricos. No se aceptarán como especificaciones índices cualitativos como “no presencia o ausencia del analito” o la expresión “no contiene”.

4.7 Pruebas de Idoneidad del Sistema

Nota: Las pruebas de adecuación del sistema son parte esencial de muchos métodos analíticos y dan la seguridad de que el sistema analítico se ejecuta correctamente. Se basa en el concepto de que el equipamiento, las operaciones analíticas y las muestras utilizadas en el ensayo son evaluados de forma integral para demostrar la estabilidad del sistema durante la medición o cuantificación del analito. Las farmacopeas establecen las pruebas de idoneidad del sistema que deben realizarse antes de acometer el ensayo para cada método analítico.

4.7.1 La prueba de idoneidad del sistema debe establecerse para cada método analítico en particular dependiendo del tipo de método que se va a validar.

4.7.2 En los métodos cromatográficos (líquido y gaseoso) se establecerá el número de réplicas de inyecciones de la solución estándar, la resolución entre dos picos consecutivos, el número de platos teóricos de la columna, el factor de simetría del pico cromatográfico, etc.

4.7.3 En los métodos volumétricos se establecerán las condiciones de estandarización de las soluciones volumétricas utilizadas en los ensayos.

4.7.4 En el caso de los métodos espectrofotométricos se establecerá, al menos, el número de réplicas necesario de los espectros de absorción de las soluciones estándar.

4.7.5 En los estudios de disolución la idoneidad del sistema puede efectuarse a través de la calibración química del disolutor utilizando tabletas calibradoras antes de ejecutar la validación del método analítico.

4.7.6 La respuesta generada por la solución estándar debe exhibir desviaciones estándar relativas o coeficientes de variación dentro de los límites permitidos según el método analítico utilizado.

5. Validación de los parámetros intrínsecos del ensayo de disolución.

5.1 La validación del método de análisis para cuantificar el porcentaje de ingrediente activo se realiza según lo descrito en este Anexo.

5.2 En la validación de los parámetros intrínsecos del ensayo de disolución deben evaluarse los siguientes aspectos:

a) Estabilidad de las soluciones analíticas: La solución estándar se almacena bajo condiciones que aseguren la estabilidad. La estabilidad del estándar se analiza durante un período específico, empleando una solución estándar recién preparada a cada intervalo para realizar la comparación. La solución muestra usualmente se almacena a temperatura ambiente, la misma se analiza durante un período específico empleando la respuesta de la solución de muestra original para realizar la comparación. El intervalo típico aceptable para la estabilidad de la solución muestra puede encontrarse entre 98% y 102% comparado con el análisis inicial de las soluciones de la muestra. Si la solución no es estable, los aspectos a considerar pueden ser la temperatura (puede requerirse refrigeración), protección de la luz y material de los vasos (plástico o vidrio). El procedimiento puede indicar que los estándares y las muestras requieren ser analizados dentro de un período durante el cual se demuestre la estabilidad aceptable de la solución de muestra y la del estándar.

b) Evaluación del filtro: Este parámetro debe ser estudiado debido a la necesidad de filtrar los medios de disolución antes de comenzar el ensayo y antes de la cuantificación. Típicamente se utiliza un filtro desechable con un tamaño de poro entre 0,2 y 10 μm . El mismo, además, debe ser compatible con el medio de disolución y no debe alterar significativamente la concentración del medicamento en la solución. Puede lograrse mediante la preparación de una solución estándar adecuada o una solución de muestra completamente disuelta (p.ej., preparada como una muestra típica en un vaso o una muestra colocada en un vaso de precipitados mezclada con un mezclador magnético durante 1 hora). Para soluciones estándar, comparar los resultados de las soluciones filtradas (después de desechar el volumen apropiado) con los resultados de soluciones sin filtrar. Para soluciones de muestra, comparar los resultados de las soluciones filtradas (después de desechar el volumen apropiado) con los resultados de soluciones sin filtrar y centrifugadas.

c) Validación de los sistemas automatizados: Es similar a la validación realizada para el muestreo manual, con la particularidad de que es necesario demostrar que el ingrediente farmacéutico activo en estudio no se adsorbe en las tuberías del sistema y que el arrastre del sistema automatizado no introduce errores de cuantificación significativos. Algunos instrumentos están equipados con muestreo a través del eje de la paleta o la canastilla. Estos casos pueden requerir una validación apropiada (p.ej., probada equivalencia en función de los resultados con el procedimiento de muestreo usual). Se debe tener en cuenta la perturbación de la hidrodinámica del vaso ocasionada por sondas de muestreo y se debe realizar una validación adecuada para garantizar que las sondas de

muestreos no causan un cambio significativo en la velocidad de disolución. Se deben comparar los procedimientos manuales con los automatizados para evaluar la intercambiabilidad de los procedimientos. Esto puede lograrse al comparar los datos de diferentes corridas o, en algunos casos, mediante un muestreo que se realice de ambas maneras a partir del mismo vaso. Los resultados deben ser coherentes con los requisitos para la precisión intermedia (descritos en esta regulación) si se considera que los procedimientos son intercambiables. Otros aspectos de la validación de la automatización pueden incluir el arrastre de residuos del fármaco, los efectos de mantener la sonda en el vaso durante el ensayo (los muestreos simultáneos mencionados previamente pueden no ser apropiados en este caso), adsorción del fármaco y los ciclos de limpieza y/o enjuague.

6. Documentación de los resultados de la validación.

6.1 Todos los datos primarios serán perfectamente auditables y trazables en la documentación del laboratorio.

6.2 Una vez concluidos los estudios de validación y analizados los resultados, se elaborarán los informes técnicos o de validación correspondiente, los cuales deberán incluir:

- a) Identificación del Laboratorio y/o institución a la que pertenece.
- b) Identificación del Informe Técnico.
- c) Título del estudio de validación.
- d) Referencias de la calibración, verificación y/o calificación de instrumentos de medición y equipos utilizados.
- e) Resultados de las determinaciones de cada parámetro contra las especificaciones, incluyendo datos primarios (esquemas, curvas de calibración, espectros y cromatogramas originales, lecturas de absorbancia, fotos, figuras, etc.).
- f) Discusión de los resultados y conclusiones.
- g) Nivel de aprobación de los resultados.
- h) Fechas de inicio y conclusión del estudio.

6.3 Toda la documentación (protocolo, informes, datos primarios, registros de ensayo, cromatogramas y espectros) se archivará adecuadamente mientras se encuentre en uso el método validado.

7. Aseguramiento de los resultados y monitoreo de los ensayos validados.

7.1 Aseguramiento de los resultados de los métodos validados

7.1.1 Durante el uso rutinario de los ensayos validados o verificados se insertarán, con la frecuencia establecida por cada laboratorio y en dependencia de las características de cada técnica analítica, muestras controles positivos y negativos.

Nota: En el caso de ensayos biológicos, en todos los ensayos deben incluirse controles positivos y negativos.

7.2 Utilización de gráficos de control

7.2.1 Los ensayos validados deberán ser monitoreados a intervalos regulares a través de gráficos de control (donde proceda) u otras herramientas estadísticas que posibiliten mantener el control sobre el desempeño rutinario de los ensayos.

7.3 Revalidación de métodos analíticos

7.3.1 Los métodos se revalidarán si existen cambios reales o posibles en su ejecución, de acuerdo a las siguientes recomendaciones.

- a) Cambios menores en el método: Si el o los cambios son menores sólo se requerirá una validación parcial (validación del cambio), dirigida a demostrar que el cambio no posee impacto en el desempeño del método. Cambios esperados como la sustitución de un lote de material de referencia de trabajo por otro, cambio en el lote de conjugado o recubrimiento (por sólo citar algunos ejemplos), no implicarán la necesidad de revalidar, sino que se demostrará que el sistema analítico permanece bajo control tras los cambios a través de gráficos de control o herramientas equivalentes.
- b) Cambios mayores en el método: Se requerirá revalidación exhaustiva (revalidación de todos los parámetros aplicables), la cual se ejecutará de acuerdo a lo establecido en este Anexo (Apartado 4.).

7.3.2 Igualmente, los métodos analíticos serán revalidados si existen cambios mayores en los procesos de fabricación tanto del ingrediente farmacéutico activo como del producto terminado y si existen cambios en las matrices o rangos de las muestras ensayadas.

Nota: Otros tipos de cambio, podrán ser enfrentados según un análisis de riesgo que evalúe su impacto en la validación y de acuerdo con esto se define la necesidad o no de revalidar y su alcance.

7.3.3 La documentación relativa a los resultados de la revalidación se elaborará según se establece en el Apartado 4 de este Anexo.

8. Bibliografía.

- 8.1 Anon. Minitab Statistical Software Release 8. *QC Supplement: Quality Control and Improvement* 1991. Rosemont, PA, USA: Quickset: 21.15-21.20.
- 8.2 Balls M et al. Practical aspects of the validation of toxicity test procedures. The report and recommendations of ECVAM workshop 5. *ATLA* 1995; 23: 129-147.
- 8.3 Balls M et al. Report and recommendations of the CAAT/ERGATT workshop on the validation of toxicity test procedures. *ATLA* 1990; 18: 313-337.
- 8.4 Balls M y Karcher W. The validation of alternative test methods. *ATLA* 1995; 23: 884-886.
- 8.5 Council of Europe. Analytical Validation. In *Pharmeuropa Technical Guide* 1996: 28-40. Strasbourg France: Council of Europe.

- 8.6 Curren RD et al. The role of prevalidation in the development, validation and acceptance of alternative methods. *ATLA* 1995; 23: 211-217.
- 8.7 FDA. Guidance for Industry. Bioanalytical methods validation for human studies. CDER. 1998.
- 8.8 Fentem J y Balls M. The ECVAM approach to validation. In *Animal Alternatives, Welfare and Ethics* (ed. LFM van Zutphen and M Balls): 1083-1089. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier.
- 8.9 Fentem JH et al. Validation: lesson learned from practical experience. *Toxicology in Vitro* 1995; 9: 857-862.
- 8.10 Ferguson M et al. Conferencias Magistrales del II Curso de la Red Global de Entrenamiento de OMS "Implementación de un Sistema de Calidad en Laboratorios Nacionales de Control" 1998.
- 8.11 Finney DJ. Control Charts. In *Statistical Method in Biological Assay* 1964. London, UK: Charles Griffin and Company Limited: 161-162.
- 8.12 G-ENAC-04. Guía para la acreditación Laboratorios que realizan análisis microbiológicos. Marzo 1997.
- 8.13 Griffiths E. Assuring the quality of vaccines: regulatory requirements for licensing and batch release. In *Methods in Molecular Medicine: Vaccine Protocols* (ed. A Robinson, G Farrar and C Wiblin). Totowa, NJ, USA: Humana Press 1996: 269-288.
- 8.14 Guidance for Industry (Draft). Analytical procedures and methods validation. CBER and CDER. 2000.
- 8.15 ICH. *Validation of Analytical Procedures: text and methodology Q2(R1)*, 2005
- 8.16 International Organization for Standardization. Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. *ISO 5725-1, ISO 5725-2, ISO 5725-3, ISO 5725-4, ISO 5725-6*, Ginebra 1994.
- 8.17 NC 376:2004 "Terminología sobre Laboratorios Clínicos y Diagnosticadores".
- 8.18 Regulación 41-2007 "Validación de Métodos Analíticos".
- 8.19 NC-ISO/IEC 17025. Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración. ISO. 2008.
- 8.20 OMS. Comité de Expertos en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. *Serie de Informes Técnicos No 957 Anexo 1*, OMS Ginebra, 2010.
- 8.21 OMS. Comité de Expertos en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. Validación de los procedimientos analíticos empleados en el examen de los materiales farmacéuticos. *Serie de Informes Técnicos No 823 Anexo 5*, 1992.
- 8.22 PDA. Analytical Methods Validation and Transfer for Biotechnology Product Report No.57. 2012
- 8.23 PNO 07.001 Forma y contenido de las disposiciones reguladoras. CECMED. Cuba.2013
- 8.24 Reglamentación, contenido y revisión de las disposiciones reguladoras. CECMED. Cuba,
- 8.25 Regulación 37-2012 "Buenas Prácticas para Laboratorios de Control de Medicamentos". www.cecmed.sld.cu
- 8.26 USP. Validation of Compendial Methods (1225), General Information. *The United States Pharmacopeia 35.2012*
- 8.27 WHO Good Practices for pharmaceutical microbiology laboratories. WHO Technical Report Series 961, Annex 2, 2011.
- 8.28 WHO. Supplementary Guidelines on GMP: Validation. 2003.

ANEXO 1

Validación de Métodos Microbiológicos

1. Los principios generales de esta regulación relativa a la organización del proceso de validación, la caracterización de los métodos, su selección, la extensión de la validación y el cumplimiento de BP, resultan aplicables a los ensayos microbiológicos.
 - 1.1 Los aspectos contemplados en el Apartado 4 pueden tener una aplicabilidad más limitada, aunque se recomienda su consulta rigurosa durante la planificación de la validación de los métodos microbiológicos.
 2. Los métodos microbiológicos no oficiales o alternativos a los descritos en las farmacopeas, deben ser validados antes de su uso.
 - 2.1 En la validación de los ensayos microbiológicos cualitativos se evaluará, cuando sea apropiado: la especificidad, el límite de detección, la robustez, la repetibilidad y la tolerancia
 - 2.1.1 Especificidad: La especificidad de un método microbiológico cualitativo es la capacidad para detectar una gama de microorganismos que pueden estar presentes en la muestra. Se determina a través de la promoción del crecimiento en los medios para métodos cualitativos que dependen del crecimiento para demostrar la presencia o ausencia de microorganismos. En los métodos que no requieren del crecimiento como indicador de la presencia de microorganismos, la especificidad de la valoración de microorganismos asegura que la materia extraña en el Sistema de prueba no Interfiere con la prueba.
 - 2.1.2 Límite de Detección: Es el número más bajo de microorganismos que en una muestra puede detectarse, pero no necesariamente cuantificarse, bajo las condiciones experimentales establecidas. Una prueba de límite microbiológico determina la presencia o ausencia de microorganismos. Dada la naturaleza de la microbiología, el límite de detección se refiere al número de organismos presentes en la muestra original antes de los pasos de dilución o incubación; no se refiere al número de organismos presentes en el momento de la valoración.
 - 2.1.3 Tolerancia (fortaleza o resistencia): La tolerancia de un método microbiológico cualitativo es el grado de precisión de los resultados de la prueba obtenidos

- mediante el análisis de las mismas muestras bajo diversas condiciones normales de prueba, tales como el empleo de analistas, instrumentos, lotes de reactivos y laboratorios diferentes. Se puede definir como la resistencia intrínseca a influencias ejercidas por variables operativas y ambientales sobre los resultados del método microbiológico. La tolerancia es el parámetro de validación más apropiado para la determinación del método de prueba por parte del proveedor que tenga fácil acceso a múltiples instrumentos y lotes de los componentes.
- 2.1.4 Robustez: La robustez de un método microbiológico cualitativo es la medida de la capacidad del método para no ser afectado por variaciones pequeñas, aunque deliberadas, en los parámetros del método, y representa un indicador de su confiabilidad durante uso normal.
- 2.2 En la validación de los ensayos microbiológicos cuantitativos se evaluará cuando sea apropiado: la exactitud, la precisión, especificidad, el límite de detección, el límite de cuantificación, la linealidad, el intervalo operativo, robustez, repetibilidad y la tolerancia
- 2.2.1 Exactitud: La exactitud de un método microbiológico cuantitativo es la proximidad de los resultados de la prueba obtenidos mediante el método de prueba alternativo con respecto a los obtenidos por el método tradicional. Debe demostrarse a lo largo del intervalo operativo de la prueba. Usualmente, la exactitud se expresa como el porcentaje de la recuperación de los microorganismos mediante el método de valoración.
- 2.2.2 Precisión: La precisión de un método microbiológico cuantitativo es el grado de coincidencia entre los resultados de las pruebas individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a muestreos múltiples de suspensiones de microorganismos de laboratorio a lo largo del intervalo de la prueba. La precisión de un método microbiológico habitualmente se expresa como la desviación estándar o la desviación estándar relativa (coeficiente de variación). Sin embargo, se pueden aplicar otras medidas adecuadas.
- 2.2.3 Especificidad: La especificidad de un método microbiológico cuantitativo es su capacidad para detectar un panel de microorganismos aptos para demostrar que el método sirve al objetivo propuesto. Esto se demuestra empleando los organismos adecuados para el propósito del método alternativo. Es importante desafiar el método a validar de forma tal que se promuevan resultados falsos positivos (específicos para el método alternativo) para así demostrar la aptitud del método alternativo en comparación con el método tradicional.
- 2.2.4 Límite de Cuantificación: Es el número más bajo de microorganismos que pueden contarse con exactitud. Dado que no es posible obtener una muestra confiable que contenga un número conocido de microorganismos, es esencial que el límite de cuantificación de una valoración se determine a partir de un número de repeticiones ($n > 5$) en al menos 5 puntos diferentes a lo largo del intervalo operativo de la valoración. El límite de cuantificación no debería ser mayor que el del método tradicional.
- 2.2.5 Linealidad: La linealidad de un método microbiológico cuantitativo es la capacidad para generar resultados que sean proporcionales a la concentración de microorganismos presentes en la muestra dentro de un intervalo dado. La linealidad debería determinarse en el intervalo de la prueba. Un método para su determinación consiste en seleccionar por lo menos 5 concentraciones de cada microorganismo de desafío estándar y llevar a cabo por lo menos 5 lecturas repetidas de cada concentración. Una medida adecuada sería calcular el cuadrado del coeficiente de correlación, r^2 , a partir de un análisis de regresión lineal de los datos generados previamente. El método alternativo no debería tener un valor r^2 menor de 0,95.
- 2.2.6 Límite de Detección: (Ver 2.1.2). Un método para demostrar el límite de detección para una valoración cuantitativa consiste en evaluar los dos métodos (alternativo y farmacopeico) por medio de la inoculación de un número bajo de microorganismos de desafío (no más de 5 ufc por unidad), seguido de una medición de la recuperación. El nivel de inoculación debe ajustarse hasta observar crecimiento en por lo menos el 50% de las muestras con la prueba farmacopeica. Es necesario repetir esta determinación varias veces, puesto que el límite de detección de una valoración se determina a partir de un número de repeticiones (no menor de 5). La capacidad de los dos métodos para detectar la presencia de números bajos de microorganismos puede demostrarse empleando la prueba del Chi cuadrado.
- 2.2.7 Intervalo: El intervalo operativo de un método microbiológico cuantitativo es el intervalo que existe entre los niveles superiores e inferiores de microorganismos que han demostrado poder determinarse con precisión, exactitud y linealidad.
- 2.2.8 Tolerancia: (Ver 2.1.3)
- 2.2.9 Robustez (Ver 2.1.4)
- 2.3 Se debe tener en cuenta un importante grado de variabilidad y los efectos potencialmente inhibitorios de la muestra.
- 2.4 Los resultados de los ensayos se deben evaluar por métodos estadísticos apropiados como los descritos en las farmacopeas.
3. Los métodos microbiológicos oficiales (ej. farmacopeicos) se consideran validados, pero el laboratorio necesita demostrar la aptitud del método para la recuperación de bacterias, levaduras y hongos en presencia del producto específico.
- 3.2 Se debe demostrar que los criterios de desempeño del método son conocidos por el laboratorio antes de su introducción con propósitos de rutina (verificación del método) y que el método de ensayo es apto para el

producto específico (aptitud del método incluyendo controles negativos y positivos).

ANEXO 2

Validación de métodos alternativos

1. Los elementos descritos en esta regulación son perfectamente aplicables a los métodos alternativos. El establecimiento de un método alternativo contemplará su validación exhaustiva (según se define en el Apartado 4 de la regulación) y la validación de su correlación con el ensayo normalizado o estandarizado de referencia o con los resultados de la eficacia del producto (ensayos clínicos).

2. La validación de un método alternativo deberá dividirse en 5 fases, como se describirá a continuación:

a) Fase de desarrollo: Se definirán el propósito, las necesidades, la aplicabilidad, el procedimiento y el modelo predictivo para la interpretación de los resultados.

b) Fase de pre – validación: Se asegurará que cualquier método incluido en un estudio de validación formal cumple con los criterios definidos para su inclusión en él. Los principales aspectos a considerar en esta etapa son:

- Definición de las bases y objetivos del ensayo
- Desarrollo del protocolo
- Desarrollo de los valores control
- Perfeccionamiento de los datos/resultados del modelo de predicción
- Medición de la reproducibilidad entre los laboratorios
- Identificación de las limitaciones del ensayo
- Análisis del desarrollo del ensayo y los resultados de la pre-validación
- Normalización del protocolo

c) Validación: Se implementará por la ejecución de un estudio colaborativo a doble ciego como base para evaluar si el ensayo es relevante y confiable para su propósito específico de acuerdo a los criterios de desempeño definidos. Los elementos a tener en cuenta en esta fase son:

- Definición del objetivo del estudio de validación
- Diseño del estudio
- Selección de los laboratorios participantes
- Establecimiento de los procedimientos de gestión y supervisión
- Selección, codificación y distribución de las sustancias de referencia
- Realización de los ensayos correspondientes
- Análisis y resumen de los resultados del ensayo
- Comparación de los resultados con el modelo de predicción establecido
- Aceptación o rechazo del modelo de predicción

d) Evaluación independiente: Los resultados serán evaluados por paneles de expertos que realizarán un análisis exhaustivo de la relevancia del ensayo como método alternativo.

e) Solicitud de la aprobación del ensayo por la autoridad reguladora: Se presentará toda la documentación necesaria que avala la solicitud y se realizará la evaluación por órganos reguladores que decidirán su aceptación o no como método alternativo y promoverán su utilización a gran escala.

3. Los estudios de correlación con respecto a ensayos normalizados o estandarizados de referencia deberán realizarse con no menos de 10 muestras (preferiblemente de actividades o concentraciones diferentes, dentro y fuera de especificación) y por triplicado. Se determinarán comparativamente las características del desempeño (exactitud y precisión) del método alternativo contra el método de referencia. Los coeficientes de correlación serán calculados y se implementarán pruebas de significación apropiadas para estimar el grado de correlación entre los métodos.

4. Una vez aceptado el método alternativo, éste será utilizado de forma paralela al ensayo de referencia durante un tiempo (no menos de 10 ensayos), a menos que se justifique su aplicación oficial y ésta sea aprobada por la Autoridad Reguladora de Medicamentos.

5. Los métodos alternativos serán igualmente monitoreados para asegurar su desempeño, y serán revalidados según se establece en 7.3, incluyendo nuevamente, si procede, la correlación con el ensayo de referencia.

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

RESOLUCIÓN No. 41/2014

POR CUANTO: Por Resolución No. 263 de fecha 11 de mayo 2011, del Ministerio de Economía y Planificación, se autorizó la fusión de las unidades presupuestadas denominadas Buró Regulatorio para la Protección de la Salud, Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos y Centro de Control Estatal de Equipos Médicos, y la creación de la unidad presupuestada denominada Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED, todas subordinadas al Ministerio de Salud Pública.

POR CUANTO: Por Resolución No. 153 de fecha 27 de junio del año 2011, del Ministerio de Salud Pública, se creó el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED, donde se dispuso que los bienes, recursos, derechos y obligaciones de toda índole de las unidades presupuestadas que se fusionan se transfieren al CECMED, el cual se subroga en sus lugares y grados a todos los efectos legales según corresponda.

POR CUANTO: Por Resolución No. 208 de fecha 24 de agosto del año 2011, del Ministerio de Salud Pública, la que suscribe fue designada como Directora Adjunta del CECMED.

POR CUANTO: El Decreto No. 139 de fecha 4 de febrero del año 1988 que aprueba el Reglamento de la Ley de la Salud Pública de la República de Cuba, en su artículo 186, especifica que los establecimientos donde se realice la producción farmacéutica para uso humano, cualquiera que sea su naturaleza, característica o destino, cumplirán los requisitos sanitarios establecidos por el Ministerio de Salud Pública, con el fin de garantizar su óptima calidad.

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 120 de fecha 12 de agosto de 1994 se establecen las funciones y atribuciones del CECMED, entre las que se encuentran en su apartado 1.6, otorgar certificados, licencias, autorizaciones y otros documentos resultantes de la actividad rectora del Centro.

POR CUANTO: La Resolución No. 02 de fecha 3 de agosto de 2007 del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud, "Reglamento sobre el Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas y la Certificación de las Buenas Prácticas de Fabricación", en su artículo 20 establece que el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación se expide una vez que el establecimiento farmacéutico o línea de producción ha cumplimentado satisfactoriamente las disposiciones establecidas al efecto y se ha demostrado, mediante inspección, que presenta un cumplimiento de las Buenas Prácticas aplicables y vigentes en la República de Cuba.

POR CUANTO: En Inspección Estatal de Buenas Prácticas realizada en marzo de 2014 al Instituto Finlay, Centro de Investigación-Producción de Vacunas y Sueros, se comprobó el cumplimiento de los aspectos establecidos en la Resolución No. 156 de fecha 17 de septiembre del año 2012, dispuesta por el Director del CECMED, poniendo en vigor la Regulación No. 16-2012 "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos" y en otros documentos aplicables vigentes en la República de Cuba, según se argumenta en el informe conclusivo correspondiente.

POR TANTO: En el ejercicio de las facultades que me están conferidas,

RESUELVO

PRIMERO: Otorgar el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación 011-14-B al Instituto Finlay, Centro de Investigación-Producción de Vacunas y Sueros, para la fabricación, en Planta de Producción III, IFA 1, de los ingredientes farmacéuticos activos:

- Polisacárido purificado de *Neisseria meningitidis* serogrupo A.
- Polisacárido purificado de *Neisseria meningitidis* serogrupo C cepa IM2135.
- Polisacárido purificado de *Neisseria meningitidis* serogrupo W135.
- Polisacárido Vi purificado de *Salmonella typhi*.
- Polisacárido purificado de *Neisseria meningitidis* serogrupo C cepa C11 ATCC.
- Vesículas de Membrana Externa de *Neisseria meningitidis* serogrupo B cepa 385-83.

SEGUNDO: El certificado es válido por 30 meses a partir de la fecha de emisión.

TERCERO: Emítase el certificado correspondiente.

CUARTO: La presente Resolución surtirá efectos a partir de la fecha de su firma y deroga cuantas disposiciones de igual o menor rango se opongan a lo aquí dispuesto.

QUINTO: Las discrepancias que surjan se solucionarán de acuerdo con las disposiciones emitidas por el CECMED para ese fin sobre "Quejas, Reclamaciones y Reconsideración de Decisiones Regulatorias" y otras vigentes en dependencia de la naturaleza del asunto.

SEXTO: El solicitante, titular u otro interesado, inconforme con alguna decisión final o sanción aplicada por el CECMED, podrá interponer Recurso de Apelación ante el Ministro de Salud Pública en el término que se disponga en la norma que dicte esa instancia al efecto, con la posibilidad de instar a la Reconsideración de decisiones reguladoras ante el CECMED previamente o directamente al Ministro por estimar que la primera no procede.

COMUNÍQUESE a Instituto Finlay, Centro de Investigación-Producción de Vacunas y Sueros.

La presente Resolución quedará archivada en el protocolo de la Asesoría Jurídica del Centro desde el que se emitirán las copias fieles que sean menester.

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

DADA en La Habana a los 12 días del mes de mayo del año 2014.

"Año 56 de la Revolución".

Lic. Liana Figueras Ferradás
Directora Adjunta

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

RESOLUCIÓN No. 42/2014

POR CUANTO: Por Resolución No. 263 de fecha 11 de mayo 2011, del Ministerio de Economía y Planificación, se autorizó la fusión de las unidades presupuestadas denominadas Buró Regulatorio para la Protección de la Salud, Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos y Centro de Control Estatal de Equipos Médicos, y la creación de la unidad presupuestada denominada Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED, todas subordinadas al Ministerio de Salud Pública.

POR CUANTO: Por Resolución No. 153 de fecha 27 de junio del año 2011, del Ministerio de Salud Pública, se creó el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED, donde se dispuso que los bienes, recursos, derechos y obligaciones de toda índole de las unidades presupuestadas que se fusionan

se transfieren al CECMED, el cual se subroga en sus lugares y grados a todos los efectos legales según corresponda.

POR CUANTO: Por Resolución No. 155 de fecha 27 de junio del año 2011, del Ministerio de Salud Pública, el que suscribe fue designado como Director General del CECMED.

POR CUANTO: El Decreto No. 139 de fecha 4 de febrero del año 1988 que aprueba el Reglamento de la Ley de la Salud Pública de la República de Cuba, en su artículo 186, especifica que los establecimientos donde se realice la producción farmacéutica para uso humano, cualquiera que sea su naturaleza, característica o destino, cumplirán los requisitos sanitarios establecidos por el Ministerio de Salud Pública, con el fin de garantizar su óptima calidad.

POR CUANTO: La Resolución Ministerial No. 173 de fecha 4 de octubre del año 2000, del Ministerio de Salud Pública, establece el Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas y en su apartado segundo declara que las Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas serán otorgadas por el CECMED.

POR CUANTO: La Resolución No. 02 de fecha 3 de agosto de 2007 del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud, "Reglamento sobre el Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas y la Certificación de las Buenas Prácticas de Fabricación", en su artículo 3 dispone que constituye un requisito de obligatorio cumplimiento establecido en la reglamentación farmacéutica nacional la obtención de la Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas (LSOF), sin la cual no pueden fabricarse, importarse, distribuirse o exportarse los medicamentos ni los ingredientes farmacéuticos activos y preceptúa en su capítulo III las condiciones de otorgamiento.

POR CUANTO: En Inspección Estatal de Buenas Prácticas realizada en abril de 2014 al Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), Planta 10, se comprobó el cumplimiento de los aspectos establecidos en la Resolución No. 156 de fecha 17 de septiembre del año 2012, dispuesta por el Director del CECMED, poniendo en vigor la Regulación No. 16-2012 "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos" y en otros documentos aplicables vigentes en la República de Cuba, según se argumenta en el informe conclusivo correspondiente.

POR TANTO: En el ejercicio de las facultades que me están conferidas,

RESUELVO

PRIMERO: Otorgar la Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas al Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), para la fabricación, en Planta 10 de productos biofarmacéuticos para uso humano registrados por el CIGB, realizando las operaciones farmacéuticas de revisión visual (de inyectables liofilizados) y etiquetado, envase y embalaje.

SEGUNDO: La licencia otorgada recibe el No. **002-14-1B** y es válida por 5 años a partir de la fecha de emisión.

TERCERO: Emítase el certificado correspondiente.

CUARTO: La presente Resolución surtirá efectos a partir de la fecha de su firma y deroga cuantas disposiciones de igual o menor rango se opongan a lo aquí dispuesto.

QUINTO: Las discrepancias que surjan se solucionarán de acuerdo con las disposiciones emitidas por el CECMED para ese fin sobre "Quejas, Reclamaciones y Reconsideración de Decisiones Regulatorias" y otras vigentes en dependencia de la naturaleza del asunto.

SEXTO: El solicitante, titular u otro interesado, inconforme con alguna decisión final o sanción aplicada por el CECMED, podrá interponer Recurso de Apelación ante el Ministro de Salud Pública en el término que se disponga en la norma que dicte esa instancia al efecto, con la posibilidad de instar a la Reconsideración de decisiones regulatorias ante el CECMED previamente o directamente al Ministro por estimar que la primera no procede.

COMUNÍQUESE a Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB).

La presente Resolución quedará archivada en el protocolo de la Asesoría Jurídica del Centro desde el que se emitirán las copias fieles que sean menester.

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

DADA en La Habana a los 12 días del mes de mayo del año 2014.
"Año 56 de la Revolución".

Dr. Rafael B. Pérez Cristiá
Director General

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

RESOLUCIÓN No. 43/2014

POR CUANTO: Por Resolución No. 263 de fecha 11 de mayo 2011, del Ministerio de Economía y Planificación, se autorizó la fusión de las unidades presupuestadas denominadas Buró Regulatorio para la Protección de la Salud, Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos y Centro de Control Estatal de Equipos Médicos, y la creación de la unidad presupuestada denominada Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED, todas subordinadas al Ministerio de Salud Pública.

POR CUANTO: Por Resolución No. 153 de fecha 27 de junio del año 2011, del Ministerio de Salud Pública, se creó el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED, donde se dispuso que los bienes, recursos, derechos y obligaciones de toda índole de las unidades presupuestadas que se fusionan se transfieren al CECMED, el cual se subroga en sus lugares y grados a todos los efectos legales según corresponda.

POR CUANTO: Por Resolución No. 155 de fecha 27 de junio del año 2011, del Ministerio de Salud Pública, el que suscribe fue designado como Director General del CECMED.

POR CUANTO: El Decreto No. 139 de fecha 4 de febrero del año 1988 que aprueba el Reglamento de la Ley de la Salud Pública de la República de Cuba, en su artículo 186, específica que los establecimientos donde se realice la producción farmacéutica para uso humano, cualquiera que sea su naturaleza, característica o destino, cumplirán los requisitos sanitarios establecidos por el Ministerio de Salud Pública, con el fin de garantizar su óptima calidad.

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 120 de fecha 12 de agosto de 1994 se establecen las funciones y atribuciones del CECMED, entre las que se encuentran en su apartado 1.6, otorgar certificados, licencias, autorizaciones y otros documentos resultantes de la actividad rectora del Centro.

POR CUANTO: La Resolución No. 02 de fecha 3 de agosto de 2007 del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud, "Reglamento sobre el Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas y la Certificación de las Buenas Prácticas de Fabricación", en su artículo 20 establece que el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación se expide una vez que el establecimiento farmacéutico o línea de producción ha cumplimentado satisfactoriamente las disposiciones establecidas al efecto y se ha demostrado, mediante inspección, que presenta un cumplimiento de las Buenas Prácticas aplicables y vigentes en la República de Cuba.

POR CUANTO: En Inspección Estatal de Buenas Prácticas realizada en abril de 2014 al Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), Planta 10, se comprobó el cumplimiento de los aspectos establecidos en la Resolución No. 156 de fecha 17 de septiembre del año 2012, dispuesta por el Director del CECMED, poniendo en vigor la Regulación No. 16-2012 "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos" y en otros documentos aplicables vigentes en la República de Cuba, según se argumenta en el informe conclusivo correspondiente.

POR TANTO: En el ejercicio de las facultades que me están conferidas,

RESUELVO

PRIMERO: Otorgar el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación 010-14-B al Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), para la fabricación, en Planta 10, de productos biofarmacéuticos para uso humano registrados por el CIGB, realizando las

operaciones farmacéuticas de revisión visual (de inyectables liofilizados) y etiquetado, envase y embalaje.

SEGUNDO: El certificado es válido por 30 meses a partir de la fecha de emisión.

TERCERO: Emítase el certificado correspondiente.

CUARTO: la presente Resolución surtirá efectos a partir de la fecha de su firma y deroga cuantas disposiciones de igual o menor rango se opongan a lo aquí dispuesto.

QUINTO: Las discrepancias que surjan se solucionarán de acuerdo con las disposiciones emitidas por el CECMED para ese fin sobre "Quejas, Reclamaciones y Reconsideración de Decisiones Reguladoras" y otras vigentes en dependencia de la naturaleza del asunto

SEXTO: El solicitante, titular u otro interesado, inconforme con alguna decisión final o sanción aplicada por el CECMED, podrá interponer Recurso de Apelación ante el Ministro de Salud Pública en el término que se disponga en la norma que dicte esa Instancia al efecto, con la posibilidad de instar a la Reconsideración de decisiones reguladoras ante el CECMED previamente o directamente al Ministro por estimar que la primera no procede.

COMUNÍQUESE al Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB).

La presente Resolución quedará archivada en el protocolo de la Asesoría Jurídica del Centro desde el que se emitirán las copias fieles que sean menester.

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

DADA en La Habana a los 12 días del mes de mayo del año 2014.
"Año 56 de la Revolución".

Dr. Rafael B. Pérez Cristiá
Director General

La edición de este número estuvo a cargo de un grupo de trabajo constituido por:

Lic. Digna Elena Fernández Cerdido

Dra. C. Celeste Sánchez González

M.C. Francisco Debesa García

Lic. Eloína Amada Pérez Estrada