



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ingeniería
Escuela de Estudio de Postgrado
Maestría en Artes en Gestión Industrial

**PROPUESTA PARA DISEÑO DE UN SISTEMA DE CONTROL DE CALIDAD BASADO EN
LA HERRAMIENTA UNITED STATES PHARMACOPEIAL (USP) EN EL PROCESO DE
VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS EN EL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y
DESARROLLO PARA UNA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN VILLA NUEVA, GUATEMALA**

Ing. Edgar Joaquín Us Tumax

Asesorado por M.A. Ing. Jocelyne Melissa Puac Ixcamparic

Guatemala, agosto de 2023

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERÍA

**PROPUESTA PARA DISEÑO DE UN SISTEMA DE CONTROL DE CALIDAD BASADO EN
LA HERRAMIENTA UNITED STATES PHARMACOPEIAL (USP) EN EL PROCESO DE
VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS EN EL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y
DESARROLLO PARA UNA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN VILLA NUEVA, GUATEMALA**

TRABAJO DE GRADUACIÓN

PRESENTADO A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE INGENIERÍA
POR

ING. EDGAR JOAQUÍN US TUMAX

ASESORADO POR LA M.A. INGA. JOCELYNE MELISSA PUAC IXCAMPARIC

AL CONFERÍRSELE EL TÍTULO DE

MAESTRO EN ARTES EN GESTIÓN INDUSTRIAL

GUATEMALA, AGOSTO DE 2023

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE INGENIERÍA



NÓMINA DE JUNTA DIRECTIVA

DECANO a. i.	Ing. José Francisco Gómez Rivera
VOCAL II	Ing. Mario Renato Escobedo Martínez
VOCAL III	Ing. José Milton De León Bran
VOCAL IV	Ing. Kevin Vladimir Cruz Lorente
VOCAL V	Br. Fernando José Paz González
SECRETARIO	Ing. Hugo Humberto Rivera Pérez

TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PRIVADO

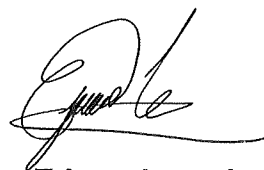
DECANA	Inga. Aurelia Anabela Cordova Estrada
EXAMINADOR	Mtro. Ing. Edgar Darío Álvarez Cotí
EXAMINADOR	Mtro. Ing. Carlos Humberto Aroche Sandoval
EXAMINADORA	Mtra. Inga. Ericka Nathalie Lopez Torres
SECRETARIO	Ing. Hugo Humberto Rivera Pérez

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

En cumplimiento con los preceptos que establece la ley de la Universidad de San Carlos de Guatemala, presento a su consideración mi trabajo de graduación titulado:

**PROPUESTA PARA DISEÑO DE UN SISTEMA DE CONTROL DE CALIDAD BASADO EN
LA HERRAMIENTA UNITED STATES PHARMACOPEIAL (USP) EN EL PROCESO DE
VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS EN EL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y
DESARROLLO PARA UNA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN VILLA NUEVA, GUATEMALA**

Tema que me fuera asignado por la Dirección de la Escuela de Estudios de Postgrado, con fecha 31 de octubre de 2021.



Ing. Edgar Joaquín Us Tumax

LNG.DECANATO.OI.593.2023

El Decano de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer la aprobación por parte del Director de la Escuela de Estudios de Posgrado, al Trabajo de Graduación titulado: **PROPUESTA PARA DISEÑO DE UN SISTEMA DE CONTROL DE CALIDAD BASADO EN LA HERRAMIENTA UNITED STATES PHARMACOPEIAL (USP) EN EL PROCESO DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS EN EL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO PARA UNA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN VILLA NUEVA GUATEMALA**, presentado por: **Ing. Edgar Joaquín Us Tumax**, que pertenece al programa de Maestría en artes en Gestión industrial después de haber culminado las revisiones previas bajo la responsabilidad de las instancias correspondientes, autoriza la impresión del mismo.

IMPRÍMASE:



Ing. José Francisco Gómez Rivera

Decano a.i.

Guatemala, agosto de 2023

AACE/gaoc



Guatemala, agosto de 2023

LNG.EEP.OI.593.2023

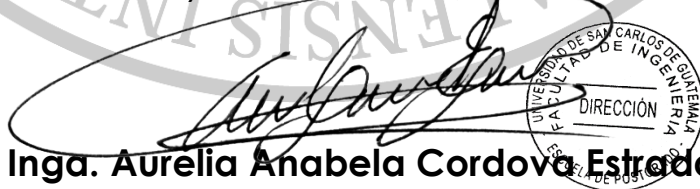
En mi calidad de Directora de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer el dictamen del asesor, verificar la aprobación del Coordinador de Maestría y la aprobación del Área de Lingüística al trabajo de graduación titulado:

“PROPUESTA PARA DISEÑO DE UN SISTEMA DE CONTROL DE CALIDAD BASADO EN LA HERRAMIENTA UNITED STATES PHARMACOPEIAL (USP) EN EL PROCESO DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS EN EL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO PARA UNA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN VILLA NUEVA, GUATEMALA”

presentado por **Ing. Edgar Joaquín Us Tumax** correspondiente al programa de **Maestría en artes en Gestión industrial** ; apruebo y autorizo el mismo.

Atentamente,

“Id y Enseñad a Todos”



Mtra. Inga. Aurelia Anabela Cordova Estrada
Directora

Escuela de Estudios de Postgrado
Facultad de Ingeniería





Guatemala, 9 de noviembre de 2022

M.A. Ing. Edgar Dario Alvarez Coti
Director
Escuela de Estudios de Postgrado
Presente

Estimado M.A. Ing. Alvarez Coti

Por este medio informo a usted, que he revisado y aprobado el **INFORME FINAL y ARTÍCULO CIENTÍFICO** titulado: **DISEÑO DE UN SISTEMA DE CONTROL DE CALIDAD BASADO EN LA HERRAMIENTA UNITED STATES PHARMACOPEIAL (USP), PARA LA VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS EN EL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE UNA INDUSTRIA FARMACÉUTICA UBICADA EN EL MUNICIPIO DE VILLA NUEVA, GUATEMALA.** del estudiante **Edgar Joaquín Us Tumax** quien se identifica con número de carné **201313711** del programa de Maestria En Gestion Industrial.

Con base en la evaluación realizada hago constar que he evaluado la calidad, validez, pertinencia y coherencia de los resultados obtenidos en el trabajo presentado y según lo establecido en el ***Normativo de Tesis y Trabajos de Graduación aprobado por Junta Directiva de la Facultad de Ingeniería Punto Sexto inciso 6.10 del Acta 04-2014 de sesión celebrada el 04 de febrero de 2014.*** Por lo cual el trabajo evaluado cuenta con mi aprobación.

Agradeciendo su atención y deseándole éxitos en sus actividades profesionales me suscribo.



Mtro. Ing. Carlos Humberto Aroche Sandoval
Coordinador
Maestria En Gestion Industrial
Escuela de Estudios de Postgrado

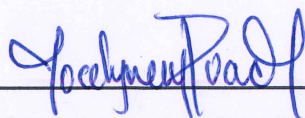
Guatemala, 9 de noviembre de 2022

M.A. Ing. Edgar Dario Alvarez Coti
Director
Escuela de Estudios de Postgrados
Presente

Estimado M.A. Ing. Alvarez Coti

Por este medio informo a usted, que he revisado y aprobado el Trabajo de Graduación y el Artículo Científico: **"DISEÑO DE UN SISTEMA DE CONTROL DE CALIDAD BASADO EN LA HERRAMIENTA UNITED STATES PHARMACOPEIAL (USP), PARA LA VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS EN EL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE UNA INDUSTRIA FARMACÉUTICA UBICADA EN EL MUNICIPIO DE VILLA NUEVA, GUATEMALA."** del estudiante **Edgar Joaquín Us Tumax** del programa de **Maestria En Gestion Industrial** identificado(a) con número de carné 201313711.

Agradeciendo su atención y deseándole éxitos en sus actividades profesionales me suscribo.



Mtra. Jocelyne Melissa Puac

IXCAMPARIC
COLEGIADO No. 2471

Mtra. Inga. Jocelyne Melissa Puac Ixcamparic

Colegiado No. 2471

Asesora de Tesis

ACTO QUE DEDICO A:

Dios

Por todas las bendiciones recibidas en mi vida, resguardarme y guiar mis pasos.

Mis padres

Carolina Tumax y Pacífico Us por ser un ejemplo de vida, teniendo humildad y sabiduría.

Mis hermanos

Javier Us y Rodrigo Us por su amistad y apoyo incondicional.

Rosa María Patzán por su amor y llenar de alegría mi vida.

Mi prometida

Por compartir tiempo y experiencia conmigo, por aquellos que ya no están y han sido parte de este proceso.

Mi familia

Por el apoyo y consejo profesional que he recibido de su parte.

Mis amigos

AGRADECIMIENTOS A:

Universidad de San Carlos de Guatemala	Por brindarme la oportunidad de aumentar mi conocimiento.
Facultad de Ingeniería	Por una oportunidad de crecimiento profesional por medio del programa de estudio de postgrado.
Mis padres	Que me han acompañado durante este proceso y brindado su amor incondicional.
Mis hermanos	Un apoyo en todas las metas que me trazo
Mi prometida	Rosa María Patzán, que me motiva a tomar nuevos retos y ver lo mejor que puedo ser cada día.
Mi asesora	Inga. Jocelyne Puac por compartir su conocimiento profesional.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	V
LISTA DE SÍMBOLOS	VII
GLOSARIO.....	IX
RESUMEN.....	XI
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	XIII
OBJETIVOS	XVII
RESUMEN DEL MARCO METODOLÓGICO	XIX
INTRODUCCIÓN.....	XXI
1. MARCO REFERENCIAL.....	1
2. MARCO TEÓRICO.....	7
2.1. Sistema de control de calidad	7
2.1.1. Organización.....	7
2.1.2. Recursos.....	8
2.1.3. Procesos.....	9
2.2. United States Pharmacopeial	10
2.2.1. Farmacología	13
2.2.2. Estándares de referencia	13
2.2.3. Compendio farmacológico	14
2.3. Métodos analíticos químicos.....	16
2.3.1. Ensayo de laboratorio	16
2.3.2. Métodos analíticos de laboratorio	17
2.3.3. Alcance	17
2.3.3.1. Aparato	18

	2.3.3.2.	Parámetros de operación.....	19
	2.3.3.3.	Estándar de referencia.....	20
	2.3.3.4.	Preparación de muestras	20
	2.3.3.5.	Cálculos.....	21
	2.3.3.6.	Reporte.....	23
2.4.		Validación de métodos analíticos químicos	24
	2.4.1.	Validación de procedimientos farmacopeicos según la USP	24
	2.4.2.	Requisitos para validar un método analítico	25
	2.4.3.	Especificidad	25
	2.4.3.1.	Exactitud.....	26
	2.4.3.2.	Precisión	28
	2.4.4.	Límite de detección	30
	2.4.5.	Límite de cuantificación	32
	2.4.6.	Intervalo	34
2.5.		Investigación y desarrollo	34
	2.5.1.	Laboratorio de Control de Calidad	36
	2.5.2.	Buenas prácticas de laboratorio	36
	2.5.3.	Instalaciones y locales	37
	2.5.4.	Equipos e instrumentos	38
	2.5.5.	Materiales y reactivos	38
	2.5.6.	Buenas prácticas de documentación	39
3.		DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN	41
4.		PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.....	45
	4.1.	Objetivo 1	45
	4.2.	Objetivo 2.....	54
	4.3.	Objetivo 3	57

5.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	67
5.1.	Objetivo 1	67
5.2.	Objetivo 2	69
5.3.	Objetivo 3	72
CONCLUSIONES		77
RECOMENDACIONES.....		79
APÉNDICES.....		81

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

FIGURAS

Figura 1.	Esquema gráfico del diseño de vida del procedimiento analítico	54
Figura 2.	Cantidad de validaciones de métodos analíticos realizadas.....	57
Figura 3.	Cantidad de validaciones de métodos analíticos programados en 2022.....	59
Figura 4.	Portada del procedimiento de validación de métodos analíticos	64

TABLAS

Tabla 1.	Ejemplo de evaluación del Departamento de Investigación y Desarrollo	42
Tabla 2.	Parámetros específicos	45
Tabla 3.	Evaluación del Departamento de Investigación y Desarrollo.....	55
Tabla 4.	Pruebas de calidad del producto, según USP	58
Tabla 5.	Plan de validación anual para analista 1	59
Tabla 6.	Plan de validación anual para analista 2	60
Tabla 7.	Plan de validación anual para analista 3	60
Tabla 8.	Plan de validación anual para analista 4	60
Tabla 9.	Plan de validación anual para analista 5	61
Tabla 10.	Plan de validación anual para analista 6	61
Tabla 11.	Plan de validación anual para analista 7	61
Tabla 12.	Plan de validación anual para analista 8	62

Tabla 13.	Plan de validación anual para analista 9	62
Tabla 14.	Plan de validación anual para analista 10.....	62
Tabla 15.	Plan de validación anual para analista 11.....	63

LISTA DE SÍMBOLOS

Símbolo	Significado
%	Porcentaje

GLOSARIO

Analito	Componente de interés analítico de una muestra que se separa de la matriz.
Cromatografía	Describe un procedimiento químico en el que se separa una mezcla en sus componentes individuales mediante una fase móvil y una fase estacionaria.
Ensayo	Procedimiento definitivo que produce un resultado de prueba.
Farmacopea	Libro oficial de medicamentos, propio de cada estado, que recoge las sustancias medicinales de uso más común o corriente, así como las normas oficiales y obligatorias de la manera de combinarlas y prepararlas.
Materia prima	Todas las sustancias activas o inactivas que se emplean únicamente para la fabricación de medicamentos, tanto si permanecen inalterados como si experimentan modificaciones.
Medicamento	Producto terminado que sirve para curar o prevenir una enfermedad, para reducir sus efectos sobre el organismo o para aliviar un dolor físico.

Principio activo	Sustancia o mezcla de sustancias destinadas a la fabricación de un medicamento y que, al ser utilizadas en su producción, se convierten en un componente activo de dicho medicamento destinado a ejercer una acción farmacológica
Trazabilidad	Serie de procedimientos que permiten seguir el proceso de evolución de un producto en cada una de sus etapas.
Validación de método	La validación de un método analítico es el proceso por el cual se establece, mediante estudios de laboratorio, que las características de desempeño del método cumplen con los requisitos para las aplicaciones analíticas previstas.
Verificación	Evaluación de la complejidad del procedimiento y del material sometido a análisis.

RESUMEN

La industria farmacéutica es un sector que siempre está en búsqueda de mejores resultados y nuevos mercados, por lo que es necesario alinearse a la legislación de cada país en donde se busca un nuevo nicho de mercado. El implementar herramientas que generen una mejor eficiencia en los procesos es el fin de este documento.

El objetivo de la investigación es generar una propuesta para un sistema de gestión de calidad en base a la farmacopea norteamericana, solucionando el problema del departamento de investigación y desarrollo para la generación de validaciones para métodos analíticos.

La metodología utilizada es descriptiva, basada en la disponibilidad de documentos físicos y digitales relacionados a las actividades operativas del departamento de investigación y desarrollo. El aporte de la investigación es un procedimiento para establecer objetivos, alcance, responsables y proceso a desarrollar dentro del área. Se presentan los parámetros requeridos por la norma norteamericana, para definir sus conceptos y la aplicación de estos. Se concluye con la identificación de factores importantes, el desarrollo de un procedimiento para la mejora continua de los procesos actuales. Así mismo, se recomienda la generación de responsabilidades dentro del área y el mantenimiento del sistema validado del procedimiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Con el propósito de formular, desarrollar y liberar nuevos y mejorados productos que ofrezcan soluciones efectivas de salud a la población guatemalteca, la industria farmacéutica debe garantizar que sus procesos de formulación y producción de medicamentos cumplen con los requisitos de calidad establecidos por los entes reguladores. El Departamento de Investigación y Desarrollo es el encargado de desarrollar y transferir metodologías de validación empleadas en el control de calidad de los productos, que genera documentación de respaldo para su liberación y posterior comercialización.

- Contexto general

Uno de los principales objetivos de la organización es su expansión a Latinoamérica, por lo que se somete a auditorías de autoridades sanitarias que verifican que los productos cumplan con los requerimientos establecidos por cada país. A raíz de una auditoría por parte de las autoridades sanitarias de México enfocadas en el área de fármacos, se generó una desviación en el sistema de calidad, que demuestra que un fármaco se mantiene constante (no degradación) al pasar condiciones de temperatura o humedad. Este es un requerimiento fundamental, ya que permite que los productos puedan obtener un registro sanitario y eventualmente liberarse al mercado. El área de Investigación y Desarrollo, como responsable del proceso de los estudios de estabilidad y validaciones de métodos analíticos, implementó correcciones y acciones correctivas en los procedimientos del área basados en la USP para demostrar que sus resultados son verídicos y confiables, de esta manera asume las

responsabilidades de corregir el problema y tomar acciones; la acción correctiva generada consiste en, cambios en los instructivos generales del área.

- Descripción del problema

La falta de lineamientos basados en la USP, United States Pharmacopeia, que considera las especificaciones básicas para la validación de metodologías analíticas y la falta de control por parte de la coordinación del área para la realización de validaciones de métodos, llevó a un incumplimiento en la gestión de calidad por no presentar la evaluación del parámetro de estabilidad analítica para el producto Rosuvastatina en tableta recubierta. Los procedimientos de prueba para la evaluación de los niveles de calidad de los artículos farmacéuticos están sujetos a diversos requisitos. Los reglamentos sobre buenas prácticas de fabricación requieren que los métodos para las pruebas, que se utilizan para la evaluación del cumplimiento de los artículos farmacéuticos con las especificaciones establecidas, deben cumplir normas de exactitud y confiabilidad, para demostrar la trazabilidad de información. Es por eso la necesidad generada sobre un programa general que evalúe que los parámetros necesarios en una validación se ejecuten de forma rutinaria.

- Formulación del problema

Con los antecedentes presentados se planteó dar respuesta a la siguiente interrogante:

- Pregunta central

- ¿Cómo es un sistema de control de calidad basado en la herramienta United States Pharmacopeial (USP) para validación de

métodos analíticos en el Departamento de Investigación y Desarrollo para una industria farmacéutica en Villa Nueva, Guatemala?

- Preguntas auxiliares

De la misma forma, derivado del tema central, se planteó una serie de interrogantes auxiliares que ayudaron a la investigación, las cuales fueron:

- ¿Qué lineamientos son específicos para la validación de métodos analíticos?
- ¿Qué etapas del flujo de trabajo actual durante la validación de métodos analíticos, tienen deficiencias según los lineamientos de la United States Pharmacopeial (USP)?
- ¿Qué beneficios se obtendrán al implementar el control de cambios, en las metodologías actuales basado en la herramienta United States Pharmacopeial (USP)?

Estas interrogantes auxiliares dieron soporte a la investigación que se realizó.

- Delimitación del problema

El trabajo de investigación se realizó en una industria farmacéutica ubicada en el municipio de Villa Nueva; los recursos a utilizar fueron proporcionados por el área de investigación y desarrollo de la organización y se llevó a cabo en el periodo de junio 2021 a septiembre 2022. Para la realización

del estudio, se contó con la aprobación de la coordinación del área analítica. El estudio evaluó el sistema de trabajo en el área mencionada, con alcance en el desarrollo de validaciones para métodos analíticos, comprende estos en análisis de identificación, desempeño y pruebas de límites, en donde se planteó un sistema integral para el control y revisión de documentos generados a partir de estas validaciones.

OBJETIVOS

General

Proponer un sistema de control de calidad basado en la herramienta United States Pharmacopeia (USP) en el proceso de validación de métodos analíticos en el departamento de Investigación y Desarrollo para una industria farmacéutica en Villa Nueva, Guatemala

Específicos

1. Identificar los parámetros específicos para validación de métodos analíticos dentro de la norma United States Pharmacopeia (USP).
2. Diagnosticar el estado actual del flujo de trabajo del área de Investigación y desarrollo para la identificación de deficiencias que generan incumplimientos según normativas regulatorias.
3. Evaluar los beneficios de la implementación de un sistema de calidad en el área de investigación y desarrollo para la validación de métodos a través de la herramienta United States Pharmacopeia (USP).

RESUMEN DEL MARCO METODOLÓGICO

Para llevar a cabo la presente investigación se realizó una serie de pasos ordenados para la ejecución de cada aspecto a evaluar e implementar en cada fase. El método fue descriptivo e histórico con enfoque cualitativo y cuantitativo, debido que se observó el flujo de trabajo dentro del área de Investigación y Desarrollo, se recolectó la información y analizaron diferentes propuestas de ejecución.

- Características del estudio

El enfoque del estudio propuesto fue mixto, ya que indica algunas características del enfoque cualitativo y cuantitativo, a través de variables numéricas, observación directa del proceso de validación de métodos analíticos, analizando variables de ambos enfoques.

Al ser realizado el estudio dentro del área de investigación y desarrollo, en una industria farmacéutica, se observó el flujo de trabajo y determinó las opciones de mejora para implementar un sistema de control de la calidad de las validaciones generadas, con lo que se mejorará el desempeño y eficiencia del área.

El diseño adoptado no fue experimental, pues no se realizó una prueba piloto para propuesta de diseño, la información de validación de métodos analíticos en el área de Investigación y Desarrollo se analizó en su estado original sin ninguna manipulación; con recolección de información primaria y durante un

periodo de tiempo determinado, que abarcó de noviembre 2021 a septiembre 2022, tiempo durante el cual se realizó la observación y recolección de datos.

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo de investigación realiza la propuesta para el diseño de un sistema de control de calidad basado en la herramienta United States Pharmacopeia (USP). Dicha propuesta se basa en la norma para poder evaluar el flujo de trabajo del área y generar un procedimiento para poder aplicarlo en el Departamento de Investigación y Desarrollo, esta forma de realizar las actividades presenta una mejora para el área.

Se tiene el precedente, de investigaciones anteriores, de implementaciones de validación de métodos analíticos, que muestran los diferentes requerimientos para hacer los análisis necesarios y los equipos que se pueden utilizar. Además, se fundamenta la idea, con la teoría recolectada de diferentes autores sobre métodos analíticos.

Dentro de la línea de investigación de calidad, se diseñó un sistema de control de calidad basado en la USP, para el área de investigación y desarrollo, en una industria farmacéutica, para volver eficiente esta área y prevenir los errores en la validación de métodos analíticos. Utilizar esta norma como base para el área documental, es fundamental para cumplir con los requerimientos establecidos por las regulaciones pertinentes.

Los capítulos del informe final se dividen en: capítulo 1, marco referencial, que aborda las investigaciones previas relacionadas a validaciones de métodos analíticos, capítulo 2 marco teórico, que presenta información sobre los diferentes métodos análisis, validación de métodos, normas de laboratorio y documentación, capítulo 3 desarrollo de la investigación, que incluye las fases

para el desarrollo del proyecto, capítulo 4 presentación de resultados, presenta un estudio de la norma norteamericana, el diagnóstico de la situación actual del proceso en la organización y la propuesta a desarrollarse, capítulo 5 discusión de resultados, donde se generó una comparación de los resultados con las investigaciones previas y por supuesto las conclusiones y recomendaciones del trabajo de investigación realizado.

Al final del documento, dentro de apéndices, se presenta la propuesta de diseño del sistema de control de calidad que permitirá el correcto desarrollo de actividades relacionadas a la validación de métodos analíticos químicos en el Departamento de Investigación y Desarrollo, dentro de una industria farmacéutica, con base al compendio de la USP. El presente trabajo de investigación se llevó a cabo en una industria farmacéutica ubicada en el municipio de Villa Nueva, Guatemala, en el período de octubre 2021 a septiembre 2022.

1. MARCO REFERENCIAL

En la industria farmacéutica, se siguen una serie de pasos fundamentales para poder liberar la producción de cualquier fármaco. Esta etapa de liberación se cumple a través de la ejecución de una metodología de análisis previamente validada que permita identificar y cuantificar de manera verídica y confiable el principio activo de activo de interés. La validación de un método analítico es parte esencial del control de calidad, ya que permite asegurar la veracidad y confiabilidad de los datos obtenidos, con los análisis de rutina, en los laboratorios de análisis químico.

Caro (2018), en la investigación *Validación de un método analítico mediante espectrofotometría UV/VIS, para la cuantificación de formaldehído libre en textiles y aplicación en el análisis de prendas comercializadas en el mercado colombiano*, expone sobre la utilización de un equipo con capacidad de lectura, en longitud de onda ultravioleta que permite determinar la cantidad aceptada de formaldehído en textiles. El objetivo del estudio fue determinar el procedimiento analítico correcto para detectar formaldehído en los textiles. Para ello, se utilizó una metodología experimental en la que realizó mediante espectrofotometría Ultravioleta/Visible para la detección y cuantificación de formaldehído libre en productos textiles, esto se logró tras la adaptación de un método analítico, que tomó como referencia la norma ISO 14184-1:2011.

Para la extracción del analito se utilizó una prueba con el reactivo de Nash, el cual permitió demostrar la absorbancia de cada muestra de tela, esto después de tener un tratamiento químico. Como parámetros de validación se evaluaron las características básicas requeridas por la Conferencia Internacional de

Armonización (ICH), lo que el estudio demostró un método lineal por tener un coeficiente de correlación mayor a 0.99. El método es preciso, ya que recupera la mayor cantidad de formaldehído agregada a la muestra, además, al analizar la precisión intermedia el método demuestra que puede ser reproducible, cuyos límites para ser detectados y cuantificados, se encuentran a una concentración en miligramos por cada litro de 0.4073 y 1.358 respectivamente.

Viera y Morales (2020), en la investigación titulada *Verificación interna y aplicación del método oficial para la determinación de hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) en sedimentos*, determinan que los fármacos pueden ser valorados por diferentes sistemas, para la determinación de su concentración. El objeto del estudio fue el desarrollo de una verificación interna del método analítico por medio de cromatografía gaseosa, apoyado con extracción asistida para la determinación de analitos en sedimentos. La NC TS 368:2010 establece lo requerido para la verificación del método. El proceso para extracción estandarizado consta de etapas en las que la muestra es secada, tamizada y purificada con asistencia de ultrasonido. La siguiente parte del proceso, es analizar la concentración de la muestra por medio de cromatografía de gases. Como principales resultados el estudio muestra que el método es lineal, preciso y exacto, que permite ser específico para el estudio de Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos. Este método verificado permitió analizar los contaminantes de sedimentos en la bahía de Cienfuegos, ubicada en Cuba. El estudio mostró presencia de Antraceno, Fenantreno y Criseno en la región mencionada.

Morgan, Muñoz y Trujillo (2017), en la investigación *Determinación simultánea de cuatro filtros ultravioleta en lociones para protección solar*, estableció la verificación de la incidencia de los filtros solares, en productos tipo crema por medio de cromatografía líquida. El objetivo del estudio fue desarrollar y validar un método analítico por medio de cromatografía líquida. Al realizar las

pruebas con diferentes factores, que pueden llegar a influir en los resultados esperados, de cada análisis en la concentración, de este tipo de productos. La forma correcta de presentar una validación de método es por medio de la especificación de las condiciones a trabajar los análisis diarios de laboratorio. Las muestras fueron trasladadas a balones volumétricos, para luego someterlas a ultrasonido a 30 °C para ser diluidas y analizadas en el cromatógrafo. El método utilizado en cromatografía líquida es específico, lineal, exacto, preciso y adecuado para el estudio de productos de protección solar. El análisis cromatográfico indica que los excipientes y las impurezas generadas por la degradación forzada de materiales no interfieren en el estudio de los analitos principales.

Peña (2018), en el estudio *Evaluación de los métodos analíticos, para el control de calidad de ampicilina y oxacilina*, proponen la técnica de cuantificación, por medio de cromatografía líquida de alta resolución para el control de dos analitos bajo un mismo sistema. El objetivo del estudio fue evaluar los métodos analíticos empleados para la medición de ampicilina y oxacilina utilizada en la producción de medicamentos. Con el fin de determinar los valores reales, en la concentración de medicamentos especificados. El control de calidad en la industria farmacéutica exige una trazabilidad desde el inicio de la formulación hasta el final de despacho del producto. La materia prima debe ser analizada por medio de un método validado, antes de pasar al proceso de fabricación. La técnica de cromatografía líquida en fase reversa es una opción viable. El análisis en forma detallada de la materia prima es un requerimiento regulatorio, es decir, un parámetro a cumplir de forma obligatoria. Los valores obtenidos en cada ensayo fueron procesados en base a métodos paramétricos como el ANOVA simple y la regresión lineal. El método analítico utilizado para estos fármacos cumple con la linealidad, precisión, selectividad y exactitud, lo que demuestra que se puede analizar dos analitos diferentes bajo el mismo sistema cromatográfico.

Viera y Morales (2019), en el trabajo de investigación *Comparación de los métodos de extracción para hidrocarburos aromáticos policíclicos en sedimentos marinos empleando Soxhlet y baño ultrasónico*, analizan la comparación entre métodos de extracción con Soxhlet. Los fármacos pueden presentar de forma bibliográfica, sugerencias para la cuantificación de cada uno de ellos, por lo que la función del área de desarrollo es encontrar la opción más viable para identificar un principio activo. El área de investigación debe generar una validación en base a los insumos disponibles en la industria. Las muestras fueron tratadas por medio de diferentes extracciones para luego ser analizadas por cromatógrafo de gases. Los valores obtenidos en cada ensayo fueron procesados en base a un análisis de varianza (ANOVA) con un factor fijo para determinar los valores medios de concentraciones no conocidas. Los resultados demostraron que no existe diferencia significativa al cambiar de técnica de extracción en cuanto a la especificidad y precisión, por lo que se puede sustituir el aparato Soxhlet por la extracción asistida por ultrasonidos en el estudio de sedimentos marinos.

Pirir (2014), elaboró la investigación científica titulada *Estudio para el establecimiento de sistemas de calidad integrada en la industria farmacéutica y su aplicación en Guatemala*, en el que propone la integración de un sistema de calidad dentro de la industria de fármacos. El objetivo del estudio fue realizar un estudio para el establecimiento de sistemas de calidad integrados para la industria farmacéutica y su posterior uso en Guatemala. Para esto, se utilizó una metodología de investigación para determinar los principales reglamentos que se alineaban a la normativa nacional, así como generar cuadros comparativos para evaluar los procesos actuales con las propuestas de cambio para generar un valor agregado al proceso. Los resultados de la investigación demuestran que las normas a utilizar en el sistema de una industria farmacéutica son los de gestión de calidad, gestión ambiental, gestión de la salud y seguridad laboral y gestión de gastos energéticos, basados en la normativa internacional como ISO.

Ismalej (2014), en la investigación con nombre *Guía para la implementación de un sistema de gestión de la calidad según normas ISO 9001:2008 para una municipalidad en Guatemala*, presenta una guía basada en normas internacionales para ser implementadas en una institución municipal. El objetivo del estudio fue elaborar una propuesta para apoyar diferentes instituciones o empresas, con la finalidad de implementar un sistema de gestión de calidad. Para evaluar el conocimiento de los trabajadores en la institución sobre las normas internacionales, se elaboraron encuestas que utilizaron preguntas cerradas después de tratar los datos, se preparó la guía para mostrar los campos a reforzar y los que se deben dar a conocer en su totalidad. En la evaluación de la institución se mostró el nivel dominado del tema de gestión de calidad en su personal y se presentó la guía para poder certificar el proceso de atención al usuario en una de las ventanillas de la municipalidad de Guatemala.

Utrera (2014), elaboró la investigación titulada *Guía para la elaboración de un Manual de Calidad para una Planta Empacadora de Mango Fresco (Manguifera indica L.) en Guatemala*, El objetivo del estudio fue desarrollar una guía para la realización de un Manual de Calidad dentro de Guatemala, para una planta dedicada al empaque de mango fresco con referencia en la norma ISO 9001:2008, en la que se detallan los requisitos a cumplir en un sistema de gestión de la calidad. Para el estudio se realizó una investigación descriptiva, que llevó a la caracterización de grupos, individuos, fenómenos y hechos con el objetivo de encontrar el comportamiento del estudio. Los resultados de la investigación mostraron que la información es documentada según los requerimientos, pero no se rigen a un sistema de calidad estandarizado internacionalmente, esto a través de la evaluación del personal dentro de la planta empacadora de mangos. La investigación generó una guía para la elaboración de un manual de calidad

basado en la Norma Internacional ISO 9001:2008, lo que generó listados para los principales registros y procedimientos documentales.

La maestra en Gestión de la Calidad con Especialización en Inocuidad de Alimentos, Serrano (2015), realizó la investigación *Elaboración de un manual de procedimientos operativos para una empresa comercializadora de equipos de aire acondicionado, para la implementación de un sistema de gestión de la calidad según la norma ISO 9001:2008: Sistema de gestión de la Calidad-Requisitos*, con el objetivo de realizar un manual para ser implementado en una industria dedicada a la refrigeración. La investigación fue de tipo documental y aplicada, ya que se utilizaron técnicas de recolección de datos además de información de la industria. El resultado de la investigación plantea un manual basado en la norma ISO 9001:2008, para equipos de aire acondicionado industrial esto como apoyo para el personal de la empresa. Esto generó documentos para la buena práctica de documentación.

La maestra en administración industrial y empresas de servicios Morales (2012), elaboró un trabajo de investigación titulado *Diseño y propuesta de una norma técnica de calidad para servicios de alimentación y nutrición internos en hospitales estatales de Guatemala*, en la que propone una norma de calidad para los sistemas de salud en el país. El objetivo de la investigación fue diseñar una norma técnica de calidad para los servicios de alimentación en el sistema de salud de Guatemala. La investigación fue tipo documental y aplicada, por el estudio previo de antecedentes y generar la documentación para la creación de la norma técnica. El resultado fue plantear la base para un sistema de calidad para la documentación de información en la red hospitalaria en Guatemala.

2. MARCO TEÓRICO

En este apartado se presentan las revisiones bibliográficas relacionadas al problema de investigación.

2.1. Sistema de control de calidad

El mercado actual está en constante cambio por lo que es necesario un mejoramiento en cada proceso realizado en la producción a gran escala, como herramienta para obtener el mejoramiento continuo de los procesos que presentan las industrias con los usuario, es necesario la implementación de un sistema de control de calidad, que Arias-González (2014) define como “aquel sistema de gestión que integra todos los componentes de la organización en un sistema coherente, que permite el cumplimiento de su propósito y misión” (p. 3).

Su implementación y funcionamiento, consecuentemente implica la planificación acompañada de los actos de ejecución, evaluación y control, que permitan detectar los aciertos y desaciertos, hacer ajustes o repetir el proceso según sea el caso.

2.1.1. Organización

Las organizaciones dependen del público al que están enfocados, que puede llamarse cliente, es por eso por lo que se debe entender las necesidades a suplir en el presente y en el futuro, para poder llenar el deseo de cumplir una meta u objetivo, tanto para llegar más allá de lo esperado. La organización debe determinar y proporcionar el material que sea indispensable para mantener y

generar el sistema de gestión de la calidad, porque la mejora continua aumenta la eficacia, aumenta el desarrollo de nuevos productos y el cumplimiento de las normativas del mercado. La calidad total se alcanza cuando la empresa ha alcanzado la cultura organizacional necesaria para que ocurra el cambio y además se mantenga es importante para la calidad de cualquier proceso establecer una organización que se puede cumplir en varios niveles.

Se plantea la organización de un sistema a varios conceptos que pueden variar respecto al enfoque del mercado, pero en esencia se mantienen bajo cualquier esquema. Por lo que estos se consideran como:

- Autonomía individual
- Apoyo
- Estructura
- Identidad

2.1.2. Recursos

El recurso más importante para generar calidad es el humano, por lo que el personal debe presentar las capacidades necesarias para operar en su puesto, son los que tienen en sus manos la posibilidad de lograr que la organización genere los resultados planteados. En realidad, el colaborador es el pilar para alcanzar la meta de un departamento, para manejar equipo y generar reportes, de forma tal que se pueda satisfacer sus expectativas plenamente. Como lo menciona Hernández, Chumaceiro & Atencio (2009) en base al tratar con el personal “El servicio en sí implica o involucra personas que tratan con personas” (p. 460). Lo que genera una analogía de que el personal debe entender al personal.

El control sobre el recurso evalúa el desarrollo de las actividades dentro de la gestión. El control consiste en una serie de pasos en los que se detectan desviaciones en los procesos en las empresas y se busca resolverlos mediante acciones que generen un funcionamiento efectivo. Asimismo, su categorización se divide en tres tipos: control preliminar, control concurrente y control por retroalimentación. La diferencia entre estos se deriva del momento en que se aplica. El primero se realiza antes de iniciar la acción, el segundo se desarrolla paralelamente con la acción y el tercero se realiza de acuerdo con los resultados obtenidos al final de la actividad.

2.1.3. Procesos

Una organización con producción con fines de lucro está orientada a sus resultados para poder recuperar la inversión de su capital, como lo explica Prieto (2008) “la organización debe planificar y poner en práctica procesos de seguimiento, medición, análisis y mejora necesarios para demostrar la conformidad del producto, asegurar la conformidad del sistema de calidad y mejorar continuamente la eficacia del sistema de calidad” (p. 256). Esto orientado a la mejora continua que presenta cada proceso en el desarrollo de nuevos estándares de calidad para satisfacer las necesidades de los clientes y de las regulaciones internacionales.

La función de un buen sistema de calidad orientado a resultados precisos comprende de la totalidad del entorno como la planificación, la fabricación, la elección de proveedores, control de dispositivos y las compras anticipadas para la generación de mayor valor a la organización. Las ventajas de aplicar un sistema de calidad a cualquier proceso se describen a continuación.

- Obligar a definir objetivos reales basados en la organización

- Hacer énfasis en las acciones de planificación y prevención
- Mejoras en el interior de la organización, como el clima laboral
- Mejoras externas, dirigidas a la calidad de los productos
- Reduce un trabajo inútil, como la corrección de errores

2.2. United States Pharmacopeial

Los Estados Unidos de América tienen normas federales para la producción y distribución de medicamentos las cuales deben de estar estandarizados por una sola institución, que tiene la responsabilidad en la Farmacopea de los Estados Unidos, que es la traducción de United States Pharmacopeial, USP, por sus siglas en inglés. Esta institución tiene su origen desde el siglo XIX con la reunión de un conjunto de médicos con asociación con el gobierno americano.

El propósito de este ente es generar compendios para la guía de documentos relacionados a la farmacología; la recolección de monografías de esta organización se realiza con colaboración del Formulario Nacional de medicamentos, por lo que es común encontrar las siglas USP-NF en lo relacionado a estas normas. La característica principal de este conjunto de normas es la autorización para trabajar con los ingredientes que presentar, tanto en presentación de materia prima como de producto terminado, ya que estos fueron estudiados previamente por un ente avalado por la Organización Mundial de la Salud, que además pueden presentar actualizaciones periódicamente, lo que genera un soporte mayor al uso de diferentes materiales. Esta normativa presenta varios enfoques por la naturaleza los productos a comercializar, pero el giro del negocio a estudiar plantea el área de medicamentos por lo que menciona Mendoza (2019) “el objetivo de la USP es contar con monografías de fármacos y medicamentos en los compendios USP-NF para todos los medicamentos

aprobados por la FDA en los EE. UU., incluyendo medicamentos químicos y biológicos, y sus ingredientes” (p. 4).

La USP-NF (United States Pharmacopeia-National Formulary) es un compendio de normas y estándares para la calidad de los medicamentos y productos farmacéuticos en los Estados Unidos. Es publicado conjuntamente por la United States Pharmacopeial Convention (USP) y la National Formulary (NF). La USP es una organización sin fines de lucro que establece estándares para la calidad, pureza y seguridad de los medicamentos y productos farmacéuticos en los Estados Unidos. La NF, por su parte, es un compendio que contiene normas para las preparaciones farmacéuticas, como formulaciones líquidas, ungüentos, cremas y tabletas, que garantizan la calidad de los productos farmacéuticos.

La USP-NF se actualiza periódicamente para reflejar los avances en la ciencia y la tecnología farmacéutica, así como para garantizar la seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos. Estas normas son reconocidas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y se utilizan como referencia en la industria farmacéutica para garantizar la calidad y cumplir con las regulaciones vigentes. En resumen, la USP-NF es un compendio de normas y estándares para la calidad de los medicamentos y productos farmacéuticos en los Estados Unidos, utilizado para garantizar la seguridad y eficacia de los productos y cumplir con las regulaciones aplicables.

La Farmacopea de los Estados Unidos (USP, por sus siglas en inglés) es una autoridad reconocida en la industria farmacéutica y de medicamentos en los Estados Unidos. También se utiliza ampliamente como referencia en otros países para establecer estándares de calidad en la fabricación y control de medicamentos. Aquí hay algunos puntos adicionales para entender mejor qué es la USP: Revisión y actualización: La USP se revisa y actualiza periódicamente

para mantenerse al día con los avances científicos y tecnológicos en la industria farmacéutica. Esto garantiza que los estándares sean relevantes y reflejen las mejores prácticas actuales.

- **Estándares de calidad:** La USP proporciona una guía detallada sobre los estándares de calidad para medicamentos y productos farmacéuticos. Estos estándares incluyen especificaciones de identidad, pureza, potencia y calidad en general. También cubren aspectos como las pruebas y métodos analíticos utilizados para evaluar la calidad de los productos farmacéuticos.
- **Monografías:** La USP contiene monografías que describen los requisitos específicos para diferentes medicamentos y productos farmacéuticos. Estas monografías detallan los estándares de calidad, las pruebas requeridas y otra información relevante para garantizar la calidad y la seguridad de los productos.
- **Compromiso con la seguridad del paciente:** La USP se enfoca en promover la seguridad del paciente a través de sus estándares de calidad. Esto incluye la garantía de la pureza de los ingredientes activos, la identificación precisa de los medicamentos y la evaluación de la calidad de los productos a lo largo de su vida útil. Es importante destacar que la USP no solo se ocupa de medicamentos, sino que también establece estándares para otros productos farmacéuticos como suplementos dietéticos, productos biológicos y dispositivos médicos.

2.2.1. Farmacología

Es importante el estudio de fármacos y su interacción con organismos, reacciones, propiedades y efectos. En un término técnico se le considera como el estudio de los fármacos con los beneficios y probables toxicidades en el ser humano, así como los sectores que pueden aplicarse, su aplicación es en el sentido clínico para determinar la mejor opción de uso, sea de forma diagnóstica, preventiva o para el tratamiento de una enfermedad y el alivio o reducción de síntomas. Según cómo define farmacología Katzung (2013) “el estudio de las materias que interactúan con los sistemas vivos por medio de procesos bioquímicos, en especial mediante la unión con moléculas reguladoras y activadoras relacionadas con la inhibición de procesos corporales normales” (p. 1). Esto relacionado al estudio clínico en humanos.

2.2.2. Estándares de referencia

Los estándares de referencia según la USP-NF son materiales de alta calidad y pureza que se utilizan como referencia para comparar y evaluar la calidad de productos farmacéuticos, ingredientes activos y sustancias relacionadas. Estos estándares desempeñan un papel fundamental en la industria farmacéutica al proporcionar una base confiable y objetiva para la identificación, cuantificación y caracterización de compuestos en productos farmacéuticos. Los estándares de referencia se utilizan para verificar la calidad y la pureza de los ingredientes activos y otros componentes presentes en los medicamentos y productos farmacéuticos. Estos estándares son desarrollados y establecidos por la USP-NF a través de un proceso riguroso que incluye la recopilación de datos científicos, la revisión por expertos y la validación de los métodos de prueba.

Los estándares de referencia se presentan en forma de sustancias químicas o preparaciones farmacéuticas altamente purificadas, cuyas características físicas, químicas y biológicas son bien conocidas y documentadas. Estos estándares son utilizados por los laboratorios farmacéuticos y de control de calidad para calibrar sus instrumentos analíticos, verificar la precisión de los métodos de prueba y garantizar la reproducibilidad de los resultados. Además de su uso en la evaluación de la calidad de los productos farmacéuticos, los estándares de referencia también desempeñan un papel importante en la investigación y el desarrollo de nuevos medicamentos. Ayudan a los científicos y formuladores a establecer perfiles de impurezas, estudiar la estabilidad de los productos, desarrollar métodos analíticos y realizar estudios de comparabilidad entre diferentes lotes de productos.

Es importante destacar que los estándares de referencia de la USP-NF son reconocidos y utilizados a nivel mundial. La USP-NF colabora con otras organizaciones y autoridades reguladoras para promover la armonización de los estándares farmacéuticos a nivel internacional, lo que facilita el intercambio de información y la comparabilidad de los resultados analíticos entre diferentes países.

2.2.3. Compendio farmacológico

El desarrollo de procedimientos analíticos, reestructurados o nuevos, a los compendios de la farmacopea estadounidense deben poseer información necesaria para permitir que los miembros del Consejo de Expertos evalúen características propias o modificaciones de los procedimientos propuestos. Lo común de los casos, como lo desarrolla Katzung en el estudio sobre farmacología básica, se evalúa si la descripción del procedimiento analítico a desarrollar en laboratorio es entendible e integral, se determina la necesidad de los materiales,

y se evalúa la documentación que sustenta que el desarrollo de los análisis ha sido validado correctamente. La información depende del tipo de método que se evalúa.

Las monografías generadas por la USP-NF son documentos técnicos que proporcionan información detallada sobre la identificación, calidad, pureza, potencia y pruebas de productos farmacéuticos y sustancias relacionadas. Estas monografías son utilizadas como referencia por la industria farmacéutica, los reguladores y otros profesionales de la salud para garantizar la calidad y la seguridad de los medicamentos y productos farmacéuticos. Las monografías de la USP-NF abarcan una amplia gama de temas y productos, incluyendo ingredientes activos farmacéuticos, excipientes, productos biológicos, productos químicos y reactivos utilizados en el análisis farmacéutico, entre otros. Estas monografías proporcionan especificaciones claras y detalladas para cada producto o sustancia, estableciendo criterios de calidad y pruebas que deben cumplir.

Cada monografía incluye información sobre la identificación del producto, características físicas y químicas, métodos de prueba, límites de impurezas y sustancias relacionadas, así como instrucciones para el etiquetado adecuado y el almacenamiento del producto. También se incluyen referencias a métodos de prueba específicos, como cromatografía, espectroscopia y técnicas microbiológicas, que deben seguirse para evaluar la calidad del producto. Es importante destacar que las monografías de la USP-NF se actualizan regularmente para reflejar los avances científicos y tecnológicos en la industria farmacéutica. Esto garantiza que las normas y especificaciones se mantengan actualizadas y sean aplicables a los productos y sustancias farmacéuticas más recientes.

Las monografías generadas por la USP-NF desempeñan un papel fundamental en la estandarización y la garantía de calidad de los medicamentos y productos farmacéuticos. Proporcionan pautas claras y confiables para la fabricación, el control de calidad y la evaluación de productos, lo que contribuye a la seguridad y eficacia de los medicamentos y a la protección de la salud pública. En resumen, las monografías generadas por la USP-NF son documentos técnicos que establecen estándares de calidad y pruebas para los productos farmacéuticos y sustancias relacionadas. Estas monografías son utilizadas como referencia por la industria farmacéutica y los reguladores para garantizar la calidad y la seguridad de los medicamentos, y son actualizadas regularmente para reflejar los avances científicos y tecnológicos en el campo.

2.3. Métodos analíticos químicos

Para poder desarrollar correctamente un análisis químico en un laboratorio certificado, el personal debe tener la información necesaria sobre la tarea a realizar, como lo que busca del análisis, quién necesita el análisis y qué tipo de muestra se analizará. Por lo que es importante detallar la base de un ensayo de laboratorio y como objeto de esta investigación se desarrolla el concepto de método analítico para laboratorio.

2.3.1. Ensayo de laboratorio

Para la producción de un fármaco exitoso es necesaria una investigación previa de los componentes del producto, además de sus características para poder utilizar los empaques necesarios, que se utilizarán para la conservación de los medicamentos a agentes externos como al paso del tiempo. Por lo que es importante desarrollar un estudio con una serie de ensayos de laboratorio que

determinarán las propiedades correctas que llevarán el próximo lanzamiento de una organización dedicada a las soluciones de salud.

2.3.2. Métodos analíticos de laboratorio

La USP-NF (2017) en su versión 43 define método analítico como “la descripción de la secuencia de actividades, recursos materiales y parámetros que se deben cumplir, para llevar a cabo el análisis de un componente específico de una muestra” (p. 1225). Con lo que se entiende como el proceso para demostrar, por medio de análisis de laboratorio, que el objetivo del método analítico satisface la aplicación analítica deseada; esta actividad se plantea por los siguientes procesos:

2.3.3. Alcance

El objetivo de estudiar química es la constante búsqueda para mejorar la composición química de materiales con origen natural, así como las sintéticas como lo explica Christian (2009) “la química analítica continuamente busca medios mejorados para medir la composición química de los materiales naturales y artificiales” (p. 2). El fin de esta ciencia es identificar los materiales que pueden usarse para producción de nuevos elementos que sean de ayuda a la sociedad, especialmente aquellos materiales que generen una rentabilidad a la industria, que invierten en el desarrollo de nuevas tecnologías que son de apoyo a las investigaciones. Los investigadores trabajan para mejorar la confiabilidad de métodos utilizados en la actualidad en laboratorios a fin de satisfacer las exigencias de mejores mediciones químicas que surgen constantemente en el mercado de las formulaciones. Llevan a un esquema con condiciones específicas hacia una más general a utilizar a nivel laboratorio, así como metodologías probadas a nuevos desarrollos de materiales o para reconocer nuevas

interrogantes acerca de su composición y sus mecanismos de reacción. El esfuerzo de los investigadores es una herramienta para las necesidades de muchas áreas:

- En ciencias médicas, la química ayuda a los médicos a diagnosticar enfermedades y a esquematizar el progreso de la recuperación.
- En la industria manufacturera, la química brinda los medios para desarrollar nuevos productos que generan un retorno de la inversión. Así como analizar la calidad de diversos materiales colocados en el mercado.
- La calidad del medio ambiente a menudo se evalúa mediante pruebas para detectar la presencia de contaminantes en el aire y en las fuentes de agua natural.
- El valor nutritivo de los alimentos es un nivel de control de calidad, que puede ser detectado por medio de análisis de laboratorio.

2.3.3.1. Aparato

En el desarrollo del análisis químico es importante generar la necesidad de un equipo que pueda medir los resultados obtenidos durante el ensayo químico, por lo que se considera a los sistemas instrumentales como herramientas para el análisis y el control en laboratorio para la optimización de procesos, por lo que desarrolla Cervantes et. al. (2021) en el Manual de Buenas Prácticas de Laboratorio los sistemas instrumentales “requieren menos separaciones químicas y son seguros y sensibles” (p. 138). Así como define que la constantes evaluación de equipos es una buena práctica de laboratorio.

Estos equipos pueden tener variedad de funciones para auxiliar al analista para caracterizar el analito como conductividad, potencial de electrodo, métodos de absorción para la identificación cuantitativa y cualitativa. Todos los equipos utilizados en laboratorio deben contar con especificaciones que detallan su uso correcto, además de una breve explicación de sus principales características.

2.3.3.2. Parámetros de operación

En el desarrollo de química analítica Christian (2009) define el uso de técnicas instrumentales que “se usan para muchos análisis y constituyen la disciplina del análisis instrumental y se basan en la medición de una propiedad física de la muestra” (p. 11). Los conceptos para manejar en la química analítica moderna se encuentran la espectrofotometría, la fluorometría, la absorción atómica, el espectro de masas, la espectrometría para la resonancia magnética y la radioquímica. Los parámetros para cada instrumento por lo general en los modernos son más sensibles y selectivos que las técnicas clásicas, y presentan una mayor precisión en su uso.

Estas tecnologías modernas son más costosas, en términos de capital, pero dependiendo de la cantidad de análisis a realizar por una organización pueden tener un mayor retorno de capital y una reducción en la cantidad de horas trabajadas por el personal. Se caracterizan porque son más rápidos, se pueden automatizar y ser capaces de analizar más de un producto a la vez. Las técnicas de cromatografía son especialmente potentes para analizar mezclas en cualquier mercado, con una especialización en el control de calidad; permiten realizar de manera simultánea y eficiente la separación y la medición. Los analitos se identifican cuando se les hace pasar (eluye) a lo largo de una columna del material indicado en la metodología de análisis adecuado que interactúa con los materiales en grados variables, y los analitos se analizan y cuantifican mediante

un detector, generalmente una lámpara, adecuado cuando salen de la sílica, para generar una señal que puede ser manipulada por medio de un *software* específico.

2.3.3.3. Estándar de referencia

Los Estándares de Referencia (ER) provistos por la Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos de América los define USP-NF (2017) “son materiales altamente caracterizados que han demostrado tener las cualidades apropiadas que respaldan su uso previsto” (p. 11). Los ER no son aptos para uso clínico por su grado de toxicidad. Los ER están relacionados a ensayos pertinentes en los procesos de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) o del Formulario Nacional (NF). Están establecidos como disponibles para el uso de ensayos de laboratorio. Cuando se aprueban de esta forma, los ER adquieren estatus oficial y el aval de los Estados Unidos de América y otras jurisdicciones internacionales.

Las sustancias de referencia representan un elemento necesario para el desarrollo del método y una referencia en la evaluación de los parámetros de desempeño de cada análisis, lo que permite establecer la veracidad del método. Antes de adquirirlo, porque representa una inversión importante, se debe contar con instrucciones para su manejo y aplicación, también con registros del uso y con la documentación que certifique una buena práctica de manejo para cada sustancia.

2.3.3.4. Preparación de muestras

Para la realización de un análisis químico es necesaria una muestra representativa, así que se debe tomar una pequeña porción del material a

estudiar y llevarlo a las condiciones descritas en el método analítico, por lo general toda muestra utilizada en un laboratorio de análisis químico es de carácter destructiva porque no será utilizada en el futuro, ya que tendrá un cambio en su estructura física o química. Christian (2009) desarrolla la necesidad del sistema de calidad para poder muestrear la porción de analito a estudiar, ya que no es viable que todo un lote de producción sea evaluado en laboratorio. El material para estudiar puede presentarse de diversas formas como líquida o sólida, con un manejo adecuado para cada presentación. Antes de poder ser analizado es necesario la homogeneización del producto ya que esto contribuye al análisis correcto del estudio.

2.3.3.5. Cálculos

En su versión 43, la USP-NF (2017) plantea que el diseño de una investigación “debe asegurar un nivel aceptable de incertidumbre en un estudio de estimación o un riesgo aceptable por haber llegado a la conclusión equivocada en una prueba de inferencia” (p. 1010). Para poder respaldar la información que se encontró en la prueba de laboratorio, para su posterior análisis y discusión de los resultados. Es recomendado el tratamiento de datos por medio de herramientas de diseño estadístico, que toman en cuenta la incorporación de la distribución en bloques y la necesidad de réplicas. El diseño de una metodología debe considerar estrategias para la elección de muestras y las condiciones a las cuales se recomienda ejecutar el estudio, que están conectadas con las experiencias en la rutina de análisis.

Al determinar la concentración de principio activo en la solución preparada de la práctica, los resultados son necesarios para calcular la cantidad de analito en la muestra seleccionada. El formato para reportar depende de la unidad que exige el análisis, con ser una opción de ser relativa o absoluta, al ser un factor

importante la dimensional a trabajar. En la mayoría de los casos se reporta un valor relativo, como lo es la dimensional de tanto por ciento (%) o partes por millón (ppm), en un valor promedio, para expresar la exactitud. Para lograr un análisis confiable se debe realizar repeticiones (tres pruebas o más) para manifestar una precisión del ensayo, como puede ser desviación estándar.

La norma aborda el tema de la incertidumbre y su relación con las decisiones basadas en datos analíticos. Destaca la importancia de comprender los riesgos asociados con la toma de decisiones incorrectas y cómo la incertidumbre puede influir en ellas. También se menciona que el estudio de la medición y la incertidumbre es parte del campo de la metrología. Concepto de incertidumbre y su relación con el riesgo:

La incertidumbre se refiere a la variabilidad de un resultado y comunica qué tan cerca está de su valor verdadero. Se destaca que la probabilidad y la confianza son elementos fundamentales de la incertidumbre. Se menciona que el riesgo puede expresarse como una probabilidad, pero también se relaciona con los costos y las pérdidas asociadas con la toma de decisiones incorrectas. La incertidumbre está directamente vinculada al riesgo, ya que una mayor incertidumbre aumenta el riesgo de tomar decisiones incorrectas. Se menciona que todos los resultados de estudios basados en datos analíticos son estimaciones del valor verdadero y contienen incertidumbre. Se destacan algunos principios estadísticos básicos relacionados con la estimación y la incertidumbre de la media de una población. Se mencionan medidas estadísticas como la media, la desviación estándar y el coeficiente de variación, que se utilizan para estimar la centralidad y la dispersión de una población.

Se destaca la importancia de justificar y verificar los supuestos estadísticos en relación con el proceso subyacente de obtención de datos. Se

menciona que en algunos casos es apropiado utilizar el promedio de varias mediciones en lugar de mediciones individuales para reducir la variabilidad y obtener una estimación más precisa. Se menciona que la regla de decisión debe ser explícita en relación con el parámetro de interés y que se debe tener cuidado al tomar decisiones basadas en mediciones individuales. Se presentan las fórmulas para calcular la media muestral y la desviación estándar muestral. Se menciona que el coeficiente de variación es una medida apropiada de variabilidad solo para cantidades absolutas y se advierte sobre su uso incorrecto en otras situaciones. Se destaca la importancia de tener en cuenta la incertidumbre asociada con la medida al informar los resultados analíticos.

Intervalos estadísticos: se mencionan tres tipos de intervalos estadísticos: intervalos de predicción, intervalos de tolerancia e intervalos de confianza. Se explica brevemente la función de cada tipo de intervalo y se presenta la fórmula para construir un intervalo de confianza bilateral para la media de una población. Se menciona que los intervalos de confianza proporcionan una forma de incorporar la incertidumbre en la estimación de un parámetro de población.

2.3.3.6. Reporte

El valor significativo de una investigación en cualquier campo es el aporte que genera a futuros científicos y el aporte a la sociedad, pero para poder compartir esta información se necesita que los datos encontrados en una práctica puedan tener una interpretación y un orden, para que el conocimiento sea compartido.

Es recomendado por la USP-NF (2017) los resúmenes deberían complementarse con intervalos o límites de confianza, que expresan la incertidumbre en los resultados resumidos. El reporte de un análisis debe

contener la información de una forma concreta, robusta y con un esquema de fácil entendimiento. La identificación de los analistas involucrados en el desarrollo de la metodología debe presentarse en un informe, además de la descripción de la técnica utilizada, los materiales usados, el equipo de medición y los auxiliares, para poder generar una trazabilidad de análisis a lo largo de la cadena de trabajo.

En la actualidad existen infinidad de *softwares* que están enfocados al análisis y modelado estadístico los cuales contienen otras herramientas para sondear supuestos asociados con las técnicas de análisis. Todas pueden ser utilizadas, si antes pasaron por un proceso de validación, que permita ser de uso específico para el tratamiento de datos requeridos.

2.4. Validación de métodos analíticos químicos

La validación de un proceso es la sucesión de pasos ordenados que demuestran la validez de un análisis, estos deben tener un respaldo que se detallan en esta sección.

2.4.1. Validación de procedimientos farmacopeicos según la USP

La USP-NF (2017) en su versión 43 define una validación como “el proceso que establece, mediante estudios en laboratorio, que las características de desempeño del procedimiento cumplen los requisitos para las aplicaciones analíticas previstas” (p. 1225). Esta entidad genera las principales actividades a cumplir para poder realizar una validación como lo detalla la organización de los Estados Unidos Americano, que considera que los valores presentados en cada validación generan un valor por su consistencia estadística. Al estar referenciado a la USP, los métodos que sean validados con base a esta guía tendrán un mayor

alcance para productos farmacéuticos que tengan como destino el mercado internacional.

El procedimiento por desarrollar en el análisis químico debería especificar cual es el alcance de cada prueba, y que el resultado del análisis es una representación estadística de las pruebas realizadas. Otra consideración de la USP es la corrección en los estándares de referencia como lo son corrección de los volúmenes de gas a temperatura y presión estándar, es decir, el resultado de una prueba podría ser un resultado generado a partir de varios valores observados. Se tiene la excepción que un resultado de cualquier prueba puede ser el valor de informe final que se evaluaría con los criterios de aceptación de una especificación para cada material. Validación de métodos analíticos.

2.4.2. Requisitos para validar un método analítico

La farmacopea de los Estados Unidos establece los requisitos mínimos a evaluar en una validación para métodos analíticos químicos, los cuales están basados en la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos y las Buenas Prácticas de Fabricación vigentes. Estos parámetros por cumplir por cualquier laboratorio dedicado a desarrollo analítico se detallan a continuación.

2.4.3. Especificidad

También conocida como selectividad, es el análisis por el cual se demuestra que el procedimiento tiene la capacidad de reconocer el analito de interés, con la finalidad de diferenciarlo de otros que puedan estar presentes en la solución o el producto, tal como, materia prima, excipiente o impurezas propias de cada sal. Al realizar este paso, se garantiza la validez del análisis para identificar un compuesto principal. Al realizar esta prueba se agregan varios

factores, como agentes degradantes o exposición a condiciones extremas, a la muestra de interés para conocer su posible efecto en el principio activo a estudiar. En equipos cromatográficos es recomendado presentar evidencia de cromatogramas de una forma cualitativa sin la necesidad de cuantificar el analito.

2.4.3.1. Exactitud

Obtener el resultado de una muestra respecto a la cantidad teórica esperada puede ser el concepto que defina exactitud en una validación de métodos analíticos, pero la USP-NF (2017) define como “la proximidad entre los resultados de la prueba obtenida mediante un procedimiento y el valor verdadero” (p. 1225). Lo que se realiza en esta prueba es demostrar que la técnica de análisis muestra una linealidad proporcional, entre la respuesta y la cantidad agregada al análisis. La organización norteamericana recomienda evaluar de forma correcta este parámetro por medio de, como mínimo, nueve muestras al ser diferenciadas en tres niveles diferentes, con la sugerencia de tener tres repeticiones en cada nivel. La aceptación de este parámetro es a partir de que su correlación entre datos sea cercana a 1.0, tenga un valor promedio mayor a 0.99, con lo que la hipótesis estadística es aceptada.

Para evaluar la exactitud de un método analítico, se utilizan varios cálculos estadísticos. A continuación, se presentan algunos de los más comunes:

- Error medio: el error medio es la diferencia promedio entre el valor medido y el valor verdadero o aceptado de una muestra. Se calcula sumando todas las diferencias y dividiendo el resultado entre el número total de muestras.

$$\text{Error medio} = \Sigma(\text{valor medido} - \text{valor verdadero}) / \text{número de muestras} \quad (\text{Ec. 1})$$

- Error absoluto medio (MAE): el error absoluto medio es similar al error medio, pero se consideran solo los valores absolutos de las diferencias. Esto proporciona una medida promedio de la magnitud del error sin tener en cuenta su dirección.

$$\text{MAE} = \Sigma|\text{valor medido} - \text{valor verdadero}| / \text{número de muestras} \quad (\text{Ec. 2})$$

- Sesgo: el sesgo indica la tendencia sistemática del método para desviarse consistentemente del valor verdadero. Se calcula como la diferencia promedio entre el valor medido y el valor verdadero.

$$\text{Sesgo} = \Sigma(\text{valor medido} - \text{valor verdadero}) / \text{número de muestras} \quad (\text{Ec. 3})$$

- Coeficiente de recuperación: el coeficiente de recuperación se utiliza para evaluar la capacidad del método para recuperar con precisión un analito en muestras conocidas. Se calcula dividiendo el valor medido entre el valor verdadero y multiplicando por 100 para obtener un resultado en porcentaje.

$$\text{Coeficiente de recuperación} = (\text{valor medido} / \text{valor verdadero}) \times 100 \quad (\text{Ec. 4})$$

- Desviación estándar del sesgo: la desviación estándar del sesgo mide la dispersión de las desviaciones del método en relación con el valor verdadero. Proporciona información sobre la consistencia y precisión del sesgo. Se calcula utilizando la desviación estándar de las diferencias entre los valores medidos y los valores verdaderos.

$$\text{Desviación estándar del sesgo} = \sqrt{(\sum(\text{valor medido} - \text{valor verdadero} - \text{sesgo})^2 / (\text{número de muestras} - 1))} \quad (\text{Ec. 5})$$

Estos cálculos estadísticos ayudan a evaluar la exactitud de un método analítico al comparar los resultados obtenidos con los valores verdaderos o aceptados. Proporcionan medidas cuantitativas de la diferencia y la consistencia entre los valores medidos y los valores de referencia, lo que permite evaluar el grado de sesgo o error sistemático presente en el método.

2.4.3.2. Precisión

Para evaluar este parámetro la organización norteamericana recomienda preparar un mínimo de seis muestras a una concentración de 100 %, según la metodología de trabajo, para determinar si se puede desarrollar una repetibilidad de datos. La precisión según la USP-NF (2027) es “la desviación estándar o la desviación estándar relativa de una serie de mediciones” (p. 1225). Las cuales indican que tan probable es que una serie de datos se mueva hacia un extremo de los datos centrales. Esta prueba evalúa la repetibilidad del análisis por medio de factores diversos como período de tiempo, cambio de laboratorio o cambio de analista.

Para evaluar la precisión de un método analítico, se utilizan varios cálculos estadísticos. A continuación, se presentan algunos de los más comunes:

- Desviación estándar (SD): la desviación estándar es una medida de dispersión que indica cuánto se alejan los resultados individuales del promedio. Se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$SD = \sqrt{(\sum(\text{valor medido} - \text{promedio})^2 / (\text{número de muestras} - 1))} \quad (\text{Ec. 6})$$

- Coeficiente de variación (CV): el coeficiente de variación es una medida relativa de la precisión y se expresa como un porcentaje. Se calcula dividiendo la desviación estándar entre el promedio y multiplicando por 100.

$$CV = (\text{desviación estándar} / \text{promedio}) \times 100 \quad (\text{Ec. 7})$$

- Error estándar (SE): el error estándar es una medida de la precisión de la media. Se calcula dividiendo la desviación estándar entre la raíz cuadrada del número de muestras.

$$SE = \text{desviación estándar} / \sqrt{\text{número de muestras}} \quad (\text{Ec. 8})$$

- Coeficiente de correlación (r): el coeficiente de correlación se utiliza para evaluar la relación entre dos conjuntos de datos. En el contexto de la precisión de un método analítico, se puede calcular el coeficiente de correlación entre los valores medidos en diferentes repeticiones o entre los valores medidos y los valores de referencia.
- Coeficiente de variación intraensayo (CVi) y coeficiente de variación interensayo (CVe): estos coeficientes se utilizan para evaluar la precisión dentro y entre ensayos, respectivamente. El CVi se calcula utilizando la desviación estándar de las mediciones repetidas en una misma muestra, mientras que el CVe se calcula utilizando la desviación estándar de las mediciones realizadas en diferentes días o condiciones.

Estos cálculos estadísticos ayudan a evaluar la precisión de un método analítico al proporcionar medidas de dispersión y relación entre los resultados obtenidos. La desviación estándar, el coeficiente de variación y el error estándar son medidas de dispersión que indican la variabilidad de los resultados, mientras que el coeficiente de correlación evalúa la relación entre los datos. Los coeficientes de variación intraensayo e interensayo permiten evaluar la precisión dentro y entre diferentes condiciones o repeticiones del ensayo.

2.4.4. Límite de detección

Conocer la cantidad mínima de principio activo a trabajar es un parámetro importante para evaluar, ya que de este modo se expresa que la porción a trabajar en cada análisis debe ser mayor al valor encontrado en esta evaluación. La USP-NF (2017) lo define como “la cantidad mínima de analito que puede detectarse en una muestra, aunque no necesariamente cuantificarse, en las condiciones experimentales indicadas” (p. 1225). Lo que menciona, es la importancia de la identificación en el sistema de trabajo, pero no es el valor con suficiente respaldo para poder cuantificar esta mínima porción. Este parámetro es fundamental en el análisis de trazas e impurezas, ya que las porciones a analizar son minúsculas, pero en los sistemas cromatográficos se debe diferenciar entre el ruido generado por el equipo y la señal generada por el analito.

El límite de detección (LOD, por sus siglas en inglés) de un método analítico se calcula utilizando diferentes enfoques estadísticos. A continuación, se presentan algunos de los cálculos comunes utilizados para determinar el LOD:

- Método del desvío estándar de la blancura (SD): en este enfoque, se toman múltiples mediciones de una muestra en blanco (sin analito) y se

calcula la desviación estándar de esas mediciones. El LOD se define como aproximadamente tres veces el valor de la desviación estándar de la blancura.

- Método del cociente señal-ruido (S/N): en este método, se mide la señal del analito (generalmente en presencia de una muestra matriz) y se compara con el ruido de fondo. El LOD se determina calculando la relación señal-ruido (S/N) en la cual se puede detectar y cuantificar el analito de manera confiable. Un valor típico para el LOD basado en el cociente S/N es de 3:1 o 2:1.
- Método de la pendiente de la curva de calibración: en este enfoque, se construye una curva de calibración utilizando una serie de estándares conocidos del analito. Luego, se mide el valor de la señal obtenida a partir de una muestra con una concentración muy baja. El LOD se define como la concentración correspondiente en la que la señal se encuentra por encima del ruido y se puede distinguir del blanco.
- Método de la desviación estándar residual (RSD): este método utiliza una regresión lineal de los datos de calibración y calcula la desviación estándar residual de los puntos de la curva respecto a la línea de calibración. El LOD se determina como un múltiplo (generalmente tres) de la desviación estándar residual.

Es importante tener en cuenta que el cálculo del LOD puede variar dependiendo del método analítico específico y las características de la muestra. Además, es fundamental seguir las directrices y los procedimientos recomendados por las autoridades regulatorias o las normas internacionales

relevantes para calcular el LOD de manera precisa y reproducible en un contexto específico.

2.4.5. Límite de cuantificación

El concepto desarrollado en la sección anterior es análogo al límite de cuantificación, pero este parámetro exige una relación con la señal de ruido mayor al límite de detección. Además, es importante generar una linealidad en base a diferentes puntos al tener como origen el límite de cuantificación, por lo que el método es capaz de identificar el analito principal a diferentes concentraciones, incluso menores a las indicadas en el procedimiento general. La USP-NF (2017) lo define como “la mínima cantidad de analito en una muestra que se puede determinar con precisión y exactitud aceptables en las condiciones experimentales indicadas” (p. 1225). Esta prueba está en función de la cantidad de muestras a trabajar en la metodología y su concentración analítica de trabajo.

Para calcular el límite de cuantificación de un método analítico según la USP-NF (Farmacopea de los Estados Unidos-Normas Nacionales), se utilizan varios cálculos estadísticos. A continuación, se describen los métodos comunes utilizados:

- Desviación estándar de los blancos en blanco (S_0): al igual que en el cálculo del límite de detección, se determina mediante la realización de un número adecuado de mediciones del blanco en blanco (muestras que no contienen analito) y calculando la desviación estándar de estas mediciones.
- Pendiente de la curva de calibración (S): se obtiene realizando una serie de mediciones del analito en concentraciones conocidas y trazando una

curva de calibración. La pendiente de esta curva se utiliza en el cálculo del límite de cuantificación.

- Desviación estándar residual ($S_{y/x}$): se calcula a partir de los residuos de la regresión lineal de las concentraciones conocidas del analito frente a las respuestas del detector, al igual que en el cálculo del límite de detección. Los residuos se calculan como la diferencia entre los valores medidos y los valores predichos por la curva de calibración. La desviación estándar residual es una medida de la dispersión de los puntos de datos alrededor de la línea de regresión.

Además de estos parámetros, se utilizan los siguientes cálculos adicionales:

- Relación señal-ruido (S/N): se calcula dividiendo la respuesta promedio del analito en blanco entre la desviación estándar de los blancos en blanco (S_0).
- Coeficiente de variación (CV): se calcula dividiendo la desviación estándar residual ($S_{y/x}$) entre la pendiente de la curva de calibración (S).

Una vez que se han obtenido estos parámetros, se pueden utilizar diferentes enfoques para calcular el límite de cuantificación. Algunos de los métodos comunes incluyen:

- Límite de cuantificación según la fórmula $10S_0 / S$: en este enfoque, el límite de cuantificación se calcula multiplicando 10 por la desviación estándar de los blancos en blanco (S_0) y dividiendo el resultado por la pendiente de la curva de calibración (S).

- Límite de cuantificación según la fórmula $10S_{y/x} / S$: en este caso, el límite de cuantificación se calcula multiplicando 10 por la desviación estándar residual ($S_{y/x}$) y dividiendo el resultado por la pendiente de la curva de calibración (S).

Es importante tener en cuenta que la USP-NF puede proporcionar orientación adicional y específica sobre cómo calcular y reportar el límite de cuantificación para diferentes tipos de métodos analíticos utilizados en la industria farmacéutica. Por lo tanto, es recomendable consultar las normas y directrices actualizadas de la USP-NF para obtener información detallada y precisa sobre el cálculo del límite de cuantificación.

2.4.6. Intervalo

Es conocida como la prueba de linealidad, en la que se demuestra por modelos matemáticos la relación de concentración analítica de la muestra y el tratamiento de datos a realizar. La USP-NF (2017) define linealidad del sistema como “la capacidad para obtener resultados de prueba que sean proporcionales ya sea directamente, o con una transformación matemática definida, a la concentración de analito en muestras dentro de un intervalo dado” (p. 1225). También recomienda que se estudien límites inferiores y superiores de este intervalo para dar a conocer el rango de trabajo del análisis.

2.5. Investigación y desarrollo

La estadística muestra que la mayoría de los nuevos fármacos se originan en investigaciones desarrolladas en organizaciones del sector público como lo son universidades e instituciones dedicadas a la investigación. Sin embargo, con apoyo económico necesario y la búsqueda de tener un acceso eficiente y la

implementación de varios recursos tecnológicos, la mayor parte de los nuevos productos farmacéuticos se producen después en compañías farmacéuticas. Un dato para resaltar por Katzung (2013) es que “sólo dos de cada 10 fármacos que se comercializan permiten recuperar su inversión en investigación y desarrollo y por tanto muchos esfuerzos están enfocados en la producción de fármacos exitosos” (p. 13). Esto muestra el poco deseo del sector comercial por invertir en un producto que no sea exitoso, en otras palabras, los mercados farmacéuticos no se arriesgan con nuevos productos que no generen ganancias holgadas. Porque el proceso de desarrollo de un nuevo producto conlleva el estudio previo de antecedentes, de cinéticas de reacción con los agentes que serán recubiertos, un seguimiento de farmacovigilancia y la adaptación legal en el mercado a comercializar, por eso, las casas farmacéuticas apuestan por el fármaco más seguro de venta.

En nuestro país esta aplicación de un departamento de investigación y desarrollo es promovido por la constante necesidad en el mercado de ofrecer nuevos productos para un nicho de mercado que no es atendida con los medios necesarios. Al tomar los costos de la investigación, formulación y producción, la retribución económica es enorme para el lanzamiento de un nuevo fármaco o su nueva presentación.

Por lo general la introducción de un nuevo fármaco se genera por varios enfoques que pueden ser:

- Identificación de un vacío legal de propiedad de molécula
- Diseño de una molécula adaptada a una nueva presentación
- Valoración de un producto anteriormente catalogado como biológico
- Modificación de una molécula actual en el mercado

2.5.1. Laboratorio de Control de Calidad

La autorización de un laboratorio para operar en su campo por medio de un aval externo que según Chrisitan (2009) es “la acreditación de laboratorios por parte de una organización formal o una dependencia gubernamental” (p. 14). Esto logra de forma voluntaria por parte de las organizaciones que buscan un alcance mayor para su investigación o en el caso de la industria, de un mayor mercado, pero también se genera al ser un requisito para laboratorios que operen mediciones reglamentarias.

A una visión mayor, una acreditación llega a ser procedimiento en que cuerpo de autoridad otorga un reconocimiento formal para que un laboratorio capacitado sea autorizado para llevar a cabo análisis dirigidos a un sector específico. Para proceder a una acreditación puede generarse desde una inspección de calidad de las operaciones del laboratorio para certificar que se opere con las normas de buenas prácticas de laboratorio, por lo que se evalúan aspectos varios como documentación ordenada y manejo correcto de datos, validación, pruebas de competencia al personal y equipos.

2.5.2. Buenas prácticas de laboratorio

La definición sobre las buenas prácticas de laboratorio está basada en los aspectos importantes de un laboratorio de análisis químico, como lo son organización, administración, personal, instalaciones, equipo, métodos de trabajo, procesos de validación, calidad y documentación.

Para lograr normas que sean claras y ordenadas para todos los laboratorios que tengan un enfoque en análisis, los organismos como International Organization of Standards (ISO) y la Organización para la

Cooperación y el Desarrollo Económico, llamada OECD generan las normas para las Buenas Prácticas de Laboratorio, además cada gobierno genera normativos propios para el buen funcionamiento de los laboratorios, basado en la legislación local. Las industrias que están sujetas a estas normas regulatorias son las que cuentan con formulaciones de alimentos, medicamentos y productos agrícolas.

Las organizaciones mencionadas basan sus normas en los procedimientos estandarizados y unidad de calidad, que pueden certificar el trabajo de cada área. La primera parte es la enfocada en el trabajo diario de los análisis, el flujo de trabajo y la entrega de resultados, mientras que el segundo enfoque es un agente externo que supervisa el trabajo del laboratorio en períodos de tiempo determinado.

2.5.3. Instalaciones y locales

Las responsabilidades de un laboratorio para operar según las regulaciones internacionales están comprendidas con la estructura de las instalaciones, esta función le compete al área de calidad del laboratorio mismo, porque genera las condiciones mínimas para realizar un trabajo de calidad.

Un área de trabajo debe contar con ventilación controlada y sin fuentes naturales de luz, pero con iluminación que cumpla con las normativas de cada región. Es requisito la organización de las instalaciones por áreas de trabajo, que estas se señalizan de forma clara, contar con protocolos de evacuación y acciones correctivas en situaciones de emergencia.

2.5.4. Equipos e instrumentos

Un instrumento analítico es una herramienta para auxiliar al analista en su finalidad de identificar o cuantificar un material, estos aparatos son diversos dentro del área analítica porque son definidos por la certeza en que presenta los resultados. Cada equipo para utilizar en el laboratorio cumple con los requisitos de control de calidad, los cuales pueden presentar sus resultados de forma robusta y con revisiones constantes para su certificación. La calibración de cada equipo depende de su uso, pero consta de estándares de referencia para determinar su umbral de sensibilidad, siendo estos los extremos, como se realiza en la calibración de una balanza analítica.

2.5.5. Materiales y reactivos

Todo material utilizado en laboratorio debe estar correctamente identificado para su uso correcto, teniendo un lugar adecuado y ventilado para cada tipo de reactivo, esto para optimizar el tiempo de análisis y evitar los accidentes en el área de trabajo por contaminación cruzada. Las sales, los solventes y las soluciones que pertenecen al laboratorio deben estar rotuladas como mínimo con su nombre, lote de fabricación, fecha de apertura o preparación, fecha de vencimiento, condiciones de almacenamiento y los diagramas de cuidados. Las entidades de regulación exigen un control sobre el uso de reactivos por lo que es necesario un inventario de materiales, el cual debe actualizarse periódicamente y presentar las descargas que se tienen por el uso de los mismos materiales.

2.5.6. Buenas prácticas de documentación

Las normativas enfocadas a laboratorio indican que los datos generados por cada análisis deben tener trazabilidad y confiabilidad, por lo que se deben tener registros de datos, los cuales deben estar con anotaciones diarias y con letra clara. Estos registros que contienen la información diaria pueden ser trazables y auditables. Las buenas prácticas de documentación se basan en recolección y registro de datos, registro de laboratorio y certificados de análisis.

3. DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN

Para llevar a cabo la ejecución de la propuesta para diseño de un sistema de control de calidad, se cumplió con una serie de etapas o fases que se describen a continuación:

- Fase 1: recopilación de información bibliográfica, para la redacción de los antecedentes y marco teórico. Y con ello se obtuvo información para realizar la propuesta de diseño del sistema de gestión de calidad.

En esta fase, se realizó una exhaustiva búsqueda de información bibliográfica relevante para la redacción de los antecedentes y el marco teórico del sistema de control de calidad. Se consultaron diversas fuentes como libros, revistas científicas y bases de datos especializadas. El objetivo principal fue obtener conocimientos actualizados sobre los estándares y mejores prácticas en el control de calidad en la industria farmacéutica. La información recopilada proporcionó la base teórica necesaria para el diseño del sistema de gestión de calidad.

- Fase 2: recopilación de información en el área, diagnóstico situacional del flujo de trabajo, utilizando como base la United State Pharmacopeial, con la finalidad de diseñar la propuesta del diseño del sistema de gestión de calidad.

En esta fase, se llevó a cabo un diagnóstico situacional del flujo de trabajo en el área de investigación y desarrollo. Se recopiló información específica sobre los procesos existentes, los protocolos de calidad utilizados y los recursos

disponibles. Para ello, se utilizó como referencia la United States Pharmacopeial (USP), una autoridad reconocida en la industria farmacéutica. El objetivo fue evaluar la situación actual e identificar las áreas de mejora en términos de control de calidad.

En la siguiente tabla se describe el esquema a cubrir durante la recolección de datos dentro del departamento de investigación y desarrollo.

Tabla 1.

Ejemplo de evaluación del Departamento de Investigación y Desarrollo

Objetivo del departamento
Descripción de trabajo
Flujo de trabajo
Personal

Nota. Ejemplo de evaluación. Elaboración propia, realizado con Word.

- Fase 3: análisis de la información, consiste en desarrollar la investigación con base al análisis de las condiciones internas y externas de la industria farmacéutica.

En esta fase, se realizó un análisis detallado de la información recopilada en las fases anteriores. Se examinaron las condiciones internas y externas de la industria farmacéutica, incluyendo factores como la normativa legal, las tendencias del mercado y los avances tecnológicos relevantes. Este análisis permitió obtener una visión integral del contexto en el que se desarrolla el sistema de control de calidad y facilitó la identificación de oportunidades y desafíos.

- Fase 4: interpretación de información a través de la evaluación diagnóstica se analizaron los resultados obtenidos para la propuesta de mejora.

En esta fase, se procedió a interpretar y analizar los resultados obtenidos del diagnóstico situacional y del análisis de la información. Se evaluaron los puntos fuertes y las debilidades del sistema de control de calidad actual, así como las áreas de mejora identificadas. Se tuvieron en cuenta los hallazgos para determinar las acciones correctivas y preventivas necesarias, con el objetivo de mejorar la eficiencia y la eficacia del sistema.

- Fase 5: propuesta de solución se realizó el diseño del sistema de gestión de la calidad y se proponen las mejoras necesarias para el flujo de trabajo y el personal del área de investigación y desarrollo, con la propuesta de mejora en el departamento.

En la última fase, se diseñó el sistema de gestión de la calidad, incorporando las mejoras identificadas durante el proceso. Se propusieron soluciones concretas para optimizar el flujo de trabajo y se definieron las acciones a implementar en el área de investigación y desarrollo. Se establecieron objetivos claros, se diseñaron protocolos y se determinaron los recursos necesarios para la correcta implementación del sistema de control de calidad. La propuesta de mejora presentada en este informe tiene como objetivo garantizar la optimización del proceso de validación de métodos analíticos.

4. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

En esta sección se presentan los resultados de la investigación planteados por el orden de los objetivos específicos

4.1. Objetivo 1

Identificación de los parámetros específicos para validación de métodos analíticos dentro de la norma United States Pharmacopeial (USP).

En la tabla se presentan los parámetros de validación necesarios para una metodología analítica de productos farmacéuticos según la norma internacional norteamericana.

Tabla 2.

Parámetros específicos

Parámetro	Descripción
Exactitud	La exactitud de un procedimiento analítico es la proximidad entre los resultados de la prueba obtenidos mediante ese procedimiento y el valor verdadero.
Precisión	La precisión de un procedimiento analítico es el grado de concordancia entre los resultados de las pruebas individuales cuando se aplica el procedimiento repetidamente a múltiples muestreos de una muestra homogénea.

Continuación de la tabla 2.

Parámetro	Descripción
Especificidad	Los documentos de ICH definen especificidad como la capacidad de evaluar de manera inequívoca el analito en presencia de aquellos componentes cuya presencia resulta previsible, tales como impurezas, productos de degradación y componentes de la matriz.
Límite de detección	Es la cantidad mínima de analito que puede detectarse en una muestra, aunque no necesariamente cuantificarse, 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.
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.
Linealidad	La linealidad de un procedimiento analítico es su capacidad para obtener resultados de prueba que sean proporcionales ya sea directamente, o por medio de una transformación matemática bien definida, a la concentración de analito en muestras dentro de un intervalo dado.
Intervalo	El intervalo de un procedimiento analítico es la amplitud entre las concentraciones inferior y superior del analito (incluyendo estos niveles) en la cual se puede determinar al analito con un nivel adecuado de precisión, exactitud y linealidad utilizando el procedimiento según se describe por escrito.
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.

Nota. Parámetros específicos para validación de métodos analíticos según la norma USPUSP versión 43. Obtenido de USP-NF. (2017). *Capítulos generales.* (p. 1225). United States Pharmacopeial.

En la tabla anterior se presentan los parámetros requeridos por la norma norteamericana para una validación de métodos analíticos, siendo esta exactitud, precisión, especificidad, límite de detección, límite de cuantificación, linealidad, intervalo y robustez.

Dentro del capítulo 1220 de la USP-NF Ciclo de vida del procedimiento analítico, se genera un esquema como sugerencia para el desarrollo de procedimientos analíticos, estos se detallan en el siguiente apartado. El concepto de ciclo de vida del procedimiento analítico descrito aquí se alinea con los principios de calidad por diseño establecidos en las guías del Consejo Internacional de Armonización (ICH). Este enfoque enfatiza la importancia de utilizar métodos científicos sólidos y una gestión de riesgos de calidad para el desarrollo, control, implementación y uso de los procedimientos analíticos. En este capítulo, se utiliza el concepto de error total, aunque también se puede emplear el concepto de incertidumbre de medición.

- Etapa 1: diseño del procedimiento
 - Preparación para el desarrollo del procedimiento analítico

Antes de iniciar el diseño del procedimiento, es recomendable establecer los criterios de aceptación para los atributos de calidad que requieren análisis. Se pueden utilizar diferentes técnicas que cumplan con estos criterios. Contar con conocimientos previos relevantes, como las propiedades físicas y químicas de los analitos, información de fuentes científicas y procedimientos existentes similares, puede ser de ayuda en el desarrollo del procedimiento. También se puede considerar el uso de tecnologías analíticas o procedimientos de plataforma relevantes que aceleren el desarrollo del procedimiento.

- Desarrollo del procedimiento analítico

Una vez seleccionada la tecnología, si es necesario desarrollar un nuevo procedimiento analítico, se debe recopilar información pertinente antes de comenzar el desarrollo. Esta información puede incluir estructuras químicas conocidas y sus propiedades, estándares de referencia, reactivos, posibles instrumentos y sistemas, así como cualquier otra información relacionada con los requisitos operativos, como la configuración de los instrumentos y la preparación de la muestra. El objetivo principal del desarrollo del procedimiento es identificar las condiciones que minimicen los sesgos, optimicen la variabilidad y establezcan parámetros operativos robustos que cumplan con los criterios de aceptación. Esto se logra a través de estudios sistemáticos y la optimización de los instrumentos y las condiciones de preparación de la muestra cuando sea necesario. Es importante comprender cómo los parámetros del procedimiento afectan el rendimiento y su impacto en los criterios de aceptación.

- Validación del procedimiento analítico:

Es esencial definir los objetivos del desarrollo del procedimiento en términos de niveles deseados de robustez y riesgos asociados con su uso. Esto determinará el nivel de desarrollo necesario, que puede incluir experimentación y modelado para optimizar el rendimiento del procedimiento. El resultado del desarrollo del procedimiento son las condiciones operativas que representan el nivel deseado de robustez.

- Gestión de riesgo de calidad y procedimiento analítico:

La gestión de riesgo de calidad (QRM) para un procedimiento analítico es un proceso sistemático que evalúa, controla, comunica y revisa el riesgo para la

calidad de los resultados en todo el ciclo de vida del procedimiento. El objetivo del QRM es evaluar las condiciones propuestas del procedimiento y establecer controles adecuados para los parámetros del procedimiento y los atributos de los materiales, asegurando así el cumplimiento de los criterios de aceptación. Se deben considerar todas las variables asociadas con el procedimiento, como la preparación de la muestra, los estándares, los parámetros de los instrumentos y equipos, y las variables ambientales. El QRM se puede llevar a cabo tanto de manera formal como informal durante el desarrollo del procedimiento, identificando, reduciendo o eliminando las fuentes principales de sesgo y variabilidad mediante el uso adecuado de tecnologías y condiciones del procedimiento.

- Evaluación de riesgos en el procedimiento analítico

El primer paso en el proceso de QRM es la evaluación de riesgos, que comienza con la identificación de los mismos. Para facilitar esta identificación, se puede utilizar un diagrama.

- Etapa 2: verificación del rendimiento del procedimiento analítico

La segunda etapa implica confirmar (o verificar) que el procedimiento cumple con los requisitos del ATP en las instalaciones donde se llevará a cabo de forma rutinaria. Esta verificación se realiza después de definir la ACS inicial.

Los elementos descritos en la etapa 1 establecen el procedimiento analítico, la ACS preliminar y la estrategia para las determinaciones repetidas, y concluyen las actividades iniciales de desarrollo. Una vez establecido el procedimiento, se somete a una verificación del rendimiento del procedimiento analítico (VRPA). La VRPA se lleva a cabo en la etapa 2 del ciclo de vida y evalúa

si el procedimiento es capaz de generar consistentemente un valor de informe que cumpla con el ATP definido y si es adecuado para su propósito previsto en el laboratorio. El concepto de VRPA engloba todas las actividades del procedimiento analítico que a menudo se denominan verificación, validación y transferencia en otras fuentes de la bibliografía científica y guías. Este capítulo amplía estas actividades conocidas e integra en el ciclo de vida del procedimiento para incorporar el ATP.

- Protocolo y diseño del estudio

La VRPA es un hito importante en el ciclo de vida analítico y, por lo tanto, es una actividad documentada con un protocolo. El alcance del diseño del estudio de la VRPA depende de varios factores, incluido el tipo de tecnología del procedimiento que se está verificando.

El protocolo de un estudio de verificación generalmente incluye lo siguiente:

- El ATP.
- Los criterios de aceptación necesarios para cumplir con el ATP, como exactitud, precisión e intervalo, y las características de rendimiento específicas del procedimiento, como especificidad, modelo de calibración y límite de cuantificación. También se hace referencia a otras guías relevantes relacionadas con la validación, verificación o transferencia del procedimiento. Según los datos recopilados en la Etapa 1, puede ser apropiado incluirlos como referencia en lugar de repetir el experimento.

- Una descripción o referencia del procedimiento y los controles iniciales del procedimiento analítico, incluidos los requisitos de aptitud del sistema.
- Una descripción de los experimentos de verificación que se llevarán a cabo y del enfoque estadístico que se utilizará para analizar los datos. Si es necesario, el diseño experimental puede incluir factores de variabilidad para demostrar un rendimiento aceptable en condiciones de rutina.
- Referencias a procedimientos de plataforma, universales y generales aplicables a varios productos y analitos que podrían permitir reducir el número de experimentos según estudios de verificación previos.
- Referencias a datos generados durante la Etapa 1 que se utilizarán para demostrar la verificación, así como la robustez.
- Resultados de la VRPA y documentación

Una vez completado con éxito el estudio de verificación, se realiza una evaluación para determinar si el análisis cumple con los criterios establecidos en la ACS, incluidos los criterios de aptitud del sistema definidos en la Etapa 1. Pueden incluirse controles adicionales o modificaciones de los criterios de aptitud del sistema para reducir las fuentes

- Etapa 3: seguimiento continuo del rendimiento del procedimiento

La etapa 3 del ciclo de vida del procedimiento se asegura de que el procedimiento analítico se mantenga bajo control durante su uso rutinario y siga cumpliendo los criterios establecidos en el ATP.

Esta etapa implica el monitoreo regular de los datos relacionados con el rendimiento del procedimiento analítico y la evaluación del rendimiento después de realizar cambios para determinar si el procedimiento sigue siendo adecuado para su propósito. Dado que se realizan múltiples análisis a lo largo del tiempo durante la aplicación del procedimiento, el monitoreo ofrece una excelente oportunidad para obtener datos confiables sobre el rendimiento durante el uso rutinario. Esto permite identificar comportamientos inusuales y posibles desviaciones del rendimiento esperado.

- Monitoreo regular

Un monitoreo efectivo del procedimiento analítico proporciona una confianza continua en la idoneidad de los resultados generados.

Esta etapa incluye la implementación de un programa continuo para recolectar y analizar datos relacionados con el rendimiento del procedimiento analítico. El monitoreo puede involucrar el seguimiento de atributos de rendimiento analítico, como la precisión del sistema (SST), incluyendo casos de incumplimiento de los límites aceptables; tendencias en los datos de las muestras, como resultados fuera de las especificaciones o tendencias atípicas; y otros atributos relevantes. El alcance del monitoreo debe basarse en el riesgo asociado con cada atributo de calidad y con el propio procedimiento analítico. Los datos y la información monitoreados deben evaluarse periódicamente,

dependiendo de la frecuencia de los análisis realizados. Si hay alguna indicación de que el procedimiento no está bajo control, se debe llevar a cabo una investigación y tomar acciones correctivas y preventivas.

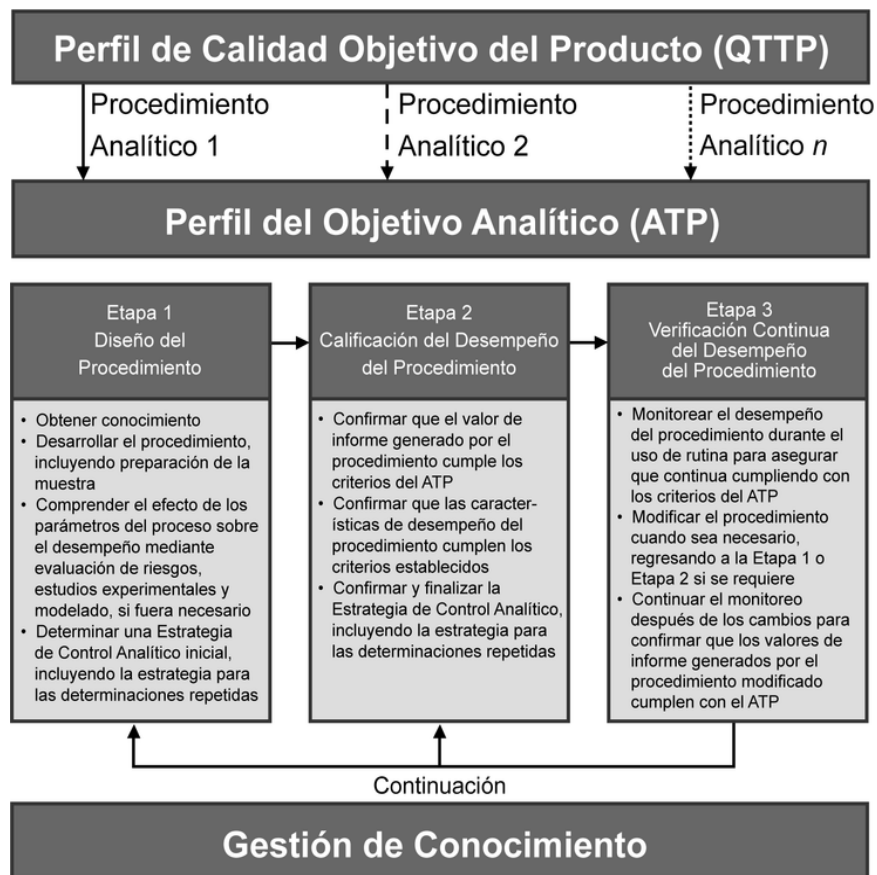
- Atributos del control analítico

Los datos relacionados con el rendimiento del procedimiento se pueden obtener mediante la aplicación del propio procedimiento analítico o a través de análisis adicionales de muestras de control. Estas muestras de control pueden ser idénticas o representativas de las muestras que se analizan, pueden ser resultados de confirmación estándar o incluir adiciones estándar a las muestras. Estos controles adicionales se pueden implementar según el nivel de riesgo, como en procedimientos complejos o cuando se han observado fallos de rendimiento durante el programa de monitoreo.

El control analítico de calidad se puede utilizar como fuente para identificar los atributos relevantes que se utilizarán en el monitoreo continuo, como la precisión del sistema, la relación señal-ruido o la simetría de los picos. Los atributos operativos que no están directamente relacionados con el ATP pueden no ser adecuados para el programa de monitoreo del rendimiento. Sin embargo, el monitoreo de tales atributos, como la resolución o la simetría de los picos en cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), puede proporcionar beneficios al determinar de manera proactiva las acciones necesarias, como la sustitución de una columna de HPLC.

Figura 1.

Esquema gráfico del diseño de vida del procedimiento analítico



Nota. Esquema gráfico. Obtenido de USP-NF. (2017). *Capítulos generales*. (p. 1230). United States Pharmacopeial.

4.2. Objetivo 2

Diagnóstico del estado actual del flujo de trabajo del área de Investigación y desarrollo para la identificación de deficiencias que generan incumplimientos según normativas regulatorias.

En la presente tabla se describe el funcionamiento actual del departamento de investigación y desarrollo, alineado desde el punto de vista de la organización y las responsabilidades del personal dentro del área.

Tabla 3

Evaluación del Departamento de Investigación y Desarrollo

Objetivo del departamento	La organización tiene como propósito ofrecer soluciones de salud innovadoras, accesibles y de calidad para brindar salud y bienestar a la sociedad. Por lo que el departamento de investigación y desarrollo presenta innovaciones para nuevas presentaciones de productos que estarán en el mercado, garantizando calidad.
Descripción de trabajo	Para el cumplimiento de los objetivos planteados por el departamento, el área de desarrollo analítico tiene como una de sus funciones el desarrollo de métodos analíticos, los cuales son necesarios para la comprobación científica de un principio activo específico en un medicamento determinado. Estos métodos analíticos son validados por medio de un proceso lógico asignado a un analista.
Flujo de trabajo	Para desarrollar una validación de método analítico, la coordinación del área asigna el principio activo, la forma farmacéutica y el método requerido, según la jefatura del departamento. La función del analista es realizar una investigación sobre el principio activo en estudios anteriores, luego realizar un protocolo de validación, realizar análisis de prueba, ejecutar la validación y generar un informe de validación, el cual debe ser aprobado por la coordinación y jefatura.

Continuación de la tabla 3.

Personal	La jerarquía del área es la siguiente: jefatura investigación y desarrollo, coordinación de desarrollo analítico y analista químico. La jefatura es la encargada de planificar la cantidad de productos a desarrollar para la organización. La coordinación es la que gestiona la cantidad de métodos analíticos a desarrollar y proveer los insumos necesarios para las pruebas. El analista químico es el encargado de ejecutar las validaciones requeridas por el área. En el departamento, actualmente se cuentan con 10 analistas químicos, que ejecutan las pruebas requeridas, teniendo un promedio de una validación de método analítico cada mes.
----------	--

Nota. Evaluación. Elaboración propia, realizado con Word.

En el flujo de trabajo actual del departamento se desarrolla una validación por analista cada mes, por lo que se espera que la cantidad mensual de validaciones sea 10 validaciones mensuales.

En un período de 2 años, 2020 a 2021, se han realizado 96 validaciones de método analítico en el departamento, teniendo un resumen en la siguiente figura. Estos análisis se ejecutaron por un total de 5 analistas.

Figura 2.

Cantidad de validaciones de métodos analíticos realizadas



Nota. Cantidad de validaciones de métodos analíticos realizadas en el departamento de Investigación y desarrollo en el período de los años 2020-2021. Elaboración propia, realizado con Excel.

En la figura se describen las validaciones realizadas en el departamento, donde se observa que la mayor cantidad de análisis realizados fueron enfocados en tres tipos cuantificación, disolución e impurezas orgánicas, lo que muestra el enfoque del departamento hacia esta clasificación.

4.3. Objetivo 3

Evaluación de los beneficios de la implementación de un sistema de calidad en el área de investigación y desarrollo para la validación de métodos a través de la norma United States Pharmacopeial (USP).

El análisis de medicamentos orales se divide en dos categorías: pruebas para evaluar los atributos generales de calidad del producto y pruebas para

evaluar su desempeño, que se relaciona con estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia. Las pruebas de calidad evalúan atributos como la identificación, contenido, impurezas, uniformidad, pH, llenado mínimo, contenido de alcohol, volátiles y microbios. Las pruebas de desempeño evalúan la liberación del fármaco in vitro Para los medicamentos orales líquidos en solución, se considera que su desempeño es óptimo y no se requiere una prueba específica. Esto basado en el capítulo general de la USP, en Medicamentos orales—pruebas de calidad del producto.

Tabla 4.

Pruebas de calidad del producto, según USP

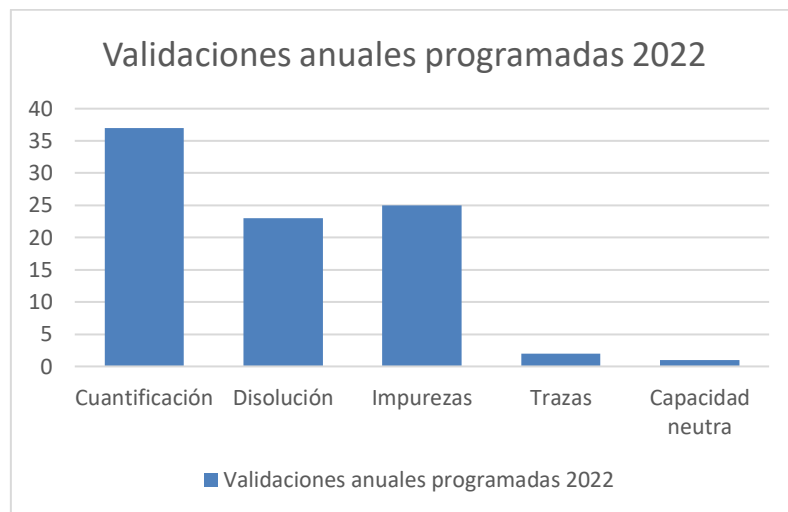
Pruebas universales para medicamentos orales	
Identificación	
Valoración	
Impurezas	
Pruebas específicas para tabletas	Pruebas específicas para líquidos
Contenido volátil	Volumen de entrega
Desintegración	Determinación de alcohol
Friabilidad de las tabletas	pH
Fuerza de ruptura de las tabletas	Contenido microbiano
Uniformidad de unidades de dosificación	Antioxidante

Nota. Pruebas de calidad. Obtenido de USP-NF. (2017). *Capítulos generales*. (p. 1225). United States Pharmacopeial.

El departamento tiene como plan de trabajo la ejecución de 88 validaciones en el año 2022, por lo que es necesario ejecutarlo de una forma gradual y conocer los tiempos de entrega de cada uno de ellos, la cantidad y distribución de análisis se describen en la siguiente figura.

Figura 3.

Cantidad de validaciones de métodos analíticos programados en 2022



Nota. Cantidad de validaciones de métodos analíticos. Elaboración propia, realizado con Excel.

En el programa de validaciones anuales del año 2022 se planean ejecutar un total de 88 validaciones, por lo que se cuenta con un aumento en la capacidad del personal, con lo que trabaja con un total de 11 analistas, esto genera una planificación como la presentada en las siguientes tablas, indicando el programa a ejecutar por cada uno de los analistas que se tienen a disponibilidad en el área.

Tabla 5.

Plan de validación anual para analista 1

ACTIVIDAD	RESPONSABLE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEPT	OCT
Val. Cuantificación Tamsulosina	Analista 1									
Val. Cuantificación Esomeprazol	Analista 1									
Val. Disolución buffer de propinoxato + clonixinato	Analista 1									
Val. Impurezas Clorfeniramina	Analista 1									
Val. Disolución Dipirone Magnésica	Analista 1									
Val. Impurezas de Dipirone Magnésica	Analista 1									
Val. Cuantificación Dipirone Magnésica	Analista 1									
Val. Impurezas de Sulfametilina	Analista 1									

Nota. Cantidad de validaciones de métodos analíticos. Elaboración propia, realizado con Excel.

Tabla 6.

Plan de validación anual para analista 2

ACTIVIDAD	RESPONSABLE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEPT	OCT
Val. Disolución Dutasteride	Analista 2									
Val. Impurezas Claritromicina	Analista 2									
Val. Cuantificación Claritromicina (Informe)	Analista 2									
Val. Cuantificación de propinoxato + clonixinato	Analista 2									
Val. Cuantificación de Vit A	Analista 2									
Val. Cuantificación de Vit D	Analista 2									
Val. Cuantificación de Vit E	Analista 2									
Val. Impurezas orgánicas	Analista 2									
Val. Cuantificación Bilastina	Analista 2									
Val. Disolución Cianocobalamina	Analista 2									
Val. Cuantificación Hierro	Analista 2									

Nota. Plan de validación anual. Elaboración propia, realizado con Excel.

Tabla 7.

Plan de validación anual para analista 3

ACTIVIDAD	RESPONSABLE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEPT	OCT
Val. Impurezas Esomeprazol	Analista 3									
Val. Disolución Buffer Esomeprazol	Analista 3									
Val. Disolución ácida	Analista 3									
Val. Cuantificación de preservantes	Analista 3									
Val. Cuantificación de Fenilefrina, dextrometorfano y clorfeniramina	Analista 3									
Val. Cuantificación cianocobalamina	Analista 3									
Val. Cuantificación 4-aminofenol	Analista 3									
Val. Disolución Hierro	Analista 3									
Val. Hidróxido de magnesio	Analista 3									

Nota. Plan de validación anual. Elaboración propia, realizado con Excel.

Tabla 8.

Plan de validación anual para analista 4

ACTIVIDAD	RESPONSABLE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEPT	OCT
Val. Impurezas de Dutasteride	Analista 4									
Val. Impurezas Fosfomicina	Analista 4									
Val. Cuantificación Sulfamida	Analista 4									
Val. Impurezas Guaifenesina	Analista 4									
Val. Impurezas de metformina	Analista 4									
Val. Cuantificación de impurezas de Bilastina	Analista 4									
Val. parabenos	Analista 4									
Val. Disolución de Bilastina	Analista 4									
Val. Disolución de ácido fólico	Analista 4									
Val. Hidróxido de aluminio	Analista 4									

Nota. Plan de validación anual. Elaboración propia, realizado con Excel.

Tabla 9.

Plan de validación anual para analista 5

ACTIVIDAD	RESPONSABLE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEPT	OCT
Val. Impurezas de Tamsulosina	Analista 5									
Val. Impurezas Claritromicina	Analista 5									
Val. Disolucion Sultamicilina	Analista 5									
Val. Impurezas Sultamicilina	Analista 5									
Val. Impurezas de vildagliptina	Analista 5									
Val. Disolución Riboflavina	Analista 5									
Val. Cuantificación de sultamicilina	Analista 5									

Nota. Plan de validación anual. Elaboración propia, realizado con Excel.

Tabla 10.

Plan de validación anual para analista 6

ACTIVIDAD	RESPONSABLE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEPT	OCT
Val. Cuantificación Claritromicina (Informe)	Analista 6									
Val. Disolución Claritromicina	Analista 6									
Val. Cuantificación de Guaifenesina	Analista 6									
Val. Disolucion vildagliptina + metformina	Analista 6									
Val. Cuantificación de Donepezilo	Analista 6									
Val. Disolucion de Nitazoxanida	Analista 6									
Val. Impurezas de Nitazoxanida	Analista 6									
Val. Cuantificación de Nitazoxanida	Analista 6									
Val. Cuantificación tramadol + paracetamol	Analista 6									
Val. Impurezas de bilastina	Analista 6									
Val. De Capacidad Neutralizante	Analista 6									

Nota. Plan de validación anual. Elaboración propia, realizado con Excel.

Tabla 11.

Plan de validación anual para analista 7

ACTIVIDAD	RESPONSABLE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEPT	OCT
Val. Disolucion ácida Esomeprazol	Analista 7									
Val. Impurezas de clonkinato	Analista 7									
Val. Impurezas Fenilefrina	Analista 7									
Val. Cuantificación vildagliptina + metformina	Analista 7									
Val. Cuantificación ác pantoténico	Analista 7									
Val. Cuantificación Vit B1,B2,B3,B6 y C	Analista 7									
Val. Disolución Hierro	Analista 7									
Val. Cuantificación de cianocobalamina	Analista 7									
Val. Cuantificación de ácido fólico	Analista 7									

Nota. Plan de validación anual. Elaboración propia, realizado con Excel.

Tabla 12.*Plan de validación anual para analista 8*

ACTIVIDAD	RESPONSABLE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEPT	OCT
Val. Impurezas de diclofenaco	Analista 8									
Val. Impurezas de propinoxato	Analista 8									
Val. Impurezas Dextrometorfano	Analista 8									
Val. Cuantificación Hierro	Analista 8									
Val. Disolución de Donepezilo	Analista 8									
Val. Impurezas de Donepezilo	Analista 8									

Nota. Plan de validación anual. Elaboración propia, realizado con Excel.

Tabla 13.*Plan de validación anual para analista 9*

ACTIVIDAD	RESPONSABLE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEPT	OCT
Val. Impurezas de Tramadol	Analista 9									
Val. Trazas de Cefadroxilo en superficies	Analista 9									
Val. De Trazas de Levofloxacina en Superficies	Analista 9									
Val. Disolución tramadol + paracetamol	Analista 9									

Nota. Plan de validación anual. Elaboración propia, realizado con Excel.

Tabla 14.*Plan de validación anual para analista 10*

ACTIVIDAD	RESPONSABLE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEPT	OCT
Val. Cuantificación Lisina	Analista 10									
Val. Disolución Vit A Q (75%)	Analista 10									
Val. Disolución de Bilastina	Analista 10									
Val. Parabenos	Analista 10									
Val. Cuantificación de Terbinafina	Analista 10									
Val. Disolución de Terbinafina	Analista 10									
Val. Impurezas de Terbinafina	Analista 10									
Val. Impurezas de diclofenaco sódico	Analista 10									

Nota. Plan de validación anual. Elaboración propia, realizado con Excel.

Tabla 15.

Plan de validación anual para analista 11

ACTIVIDAD	RESPONSABLE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEPT	OCT
Val. Disolución Tamsulosina	Analista 11									
especificidad y LM Cuantificación	Analista 11									
Val. Cuantificación Calcio	Analista 11									
Val. Cuantificación Vit A y Vit D	Analista 11									
Val. Cuantificación de Bilastina	Analista 11									
Val. Cuantificación de diclofenaco sódico	Analista 11									
Val. Disolución de Vit A	Analista 11									

Nota. Plan de validación anual. Elaboración propia, realizado con Excel.

Para el desarrollo de un flujo de trabajo dentro del departamento de investigación y desarrollo dentro de una organización farmacéutica, se presenta las propuestas para un mejor desarrollo del procedimiento de validación de métodos analíticos, como se muestra en el apéndice 2, Procedimiento para validaciones de métodos analíticos en el departamento de investigación y desarrollo. En este documento se presenta el alcance, los objetivos y responsables del procedimiento de validación de métodos analíticos, así como las entradas y salidas de cada etapa del proceso. La portada de este documento se presenta a continuación y el documento total se encuentra en la sección de apéndices. Este documento presenta el formato necesario para institución así que se mantiene el formato requerido y en esta sección se presenta únicamente su porta y se describe el desarrollo de su contenido.

Figura 4.

Portada del procedimiento de validación de métodos analíticos

ID	PROCEDIMIENTO PARA VALIDACIONES DE METODOS ANALITICOS EN EL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION Y DESARROLLO		VERSION 00			
			CODIGO			
	NOMBRE DE LA UNIDAD: INVESTIGACION Y DESARROLLO	FECHA DE EMISION 30/09/2022	P-SGC-ID-001			
			Página	XX	de	n

**PROCEDIMIENTO PARA VALIDACIONES DE MÉTODOS
ANALÍTICOS EN EL DEPARTAMENTO DE
INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO**

	Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Nombre:	Joaquín Us	María José Morales	Elisa Monroy
Puesto funcional:	Analista químico	Coordinador desarrollo analítico	Gerente de investigación y desarrollo
Fecha:			
Firma:			

Nota. Portada del procedimiento de validación de métodos analíticos en el departamento de Investigación y desarrollo. Elaboración propia, realizado con Excel.

Esta propuesta presenta las secciones de propósito y alcance, que son definidas dentro del departamento descrito. El segundo capítulo describe las definiciones y abreviaturas, con el desarrollo de método y procedimiento analíticos. En el tercer capítulo se desarrollan las responsabilidades de cada línea del departamento. Como cuarto capítulo se gestiona el procedimiento a desarrollar para la validación de métodos analíticos dentro del departamento de

investigación y desarrollo, describiendo cómo será el flujo de trabajo dentro del área. Como último capítulo se presentan las referencias documentales.

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.1. Objetivo 1

Los parámetros encontrados dentro de la norma USP, son las herramientas para verificar los métodos de análisis químicos para medicamentos. Para la exactitud se determina que el método analítico desarrollado sea capaz de medir de forma lineal los analitos evaluados en el análisis. La precisión de un método es similar a la exactitud con la diferencia de que solicita usar la matriz de producto para determinar la diferencia entre producto y muestra de referencia.

La norma United States Pharmacopeial (USP) establece parámetros específicos para la validación de métodos analíticos utilizados en productos farmacéuticos. Estos parámetros son cruciales para garantizar la calidad y la precisión de los resultados obtenidos mediante los procedimientos analíticos utilizados en la industria farmacéutica. En la tabla proporcionada, se presentan los parámetros de validación requeridos por la norma USP, que incluyen la exactitud, la precisión, la especificidad, el límite de detección, el límite de cuantificación, la linealidad, el intervalo y la robustez.

La exactitud se refiere a la proximidad entre los resultados obtenidos a través del procedimiento analítico y el valor verdadero del analito. Es importante que los resultados sean lo más cercanos posible al valor verdadero para asegurar la confiabilidad de los resultados.

La precisión se relaciona con la concordancia entre los resultados de las pruebas individuales cuando se aplica el procedimiento repetidamente a múltiples

muestras de una muestra homogénea. Una mayor precisión implica una menor variabilidad entre los resultados.

La especificidad se define como la capacidad de evaluar de manera inequívoca el analito en presencia de otros componentes que pueden estar presentes, como impurezas, productos de degradación y componentes de la matriz. Es importante que el procedimiento analítico sea capaz de identificar y medir el analito específico sin interferencias de otros componentes.

El límite de detección es la cantidad mínima de analito que se puede detectar en una muestra, aunque no necesariamente cuantificar. Las pruebas de límite verifican si la cantidad de analito está por encima o por debajo de un nivel determinado.

El límite de cuantificación se refiere a la concentración más baja de un analito que se puede medir con una precisión adecuada y una exactitud aceptable. Este parámetro es especialmente relevante cuando se analizan compuestos presentes en bajas concentraciones.

La linealidad se refiere a la capacidad del procedimiento analítico para obtener resultados proporcionales a la concentración del analito dentro de un rango determinado. Es importante que el método sea lineal para facilitar la cuantificación precisa del analito en diferentes concentraciones.

El intervalo es la amplitud entre las concentraciones más bajas y más altas del analito en las que se puede determinar con precisión, exactitud y linealidad utilizando el procedimiento descrito. Este parámetro establece los límites en los que el método es válido y confiable.

La robustez se refiere a la capacidad del procedimiento analítico para mantener su rendimiento incluso ante pequeñas variaciones deliberadas en los parámetros del procedimiento. Esto garantiza que el método sea resistente a las variaciones en las condiciones de análisis y proporciona una indicación de su aptitud para su uso en condiciones normales.

El desarrollo y la validación de un procedimiento analítico según la norma USP siguen un enfoque de ciclo de vida del procedimiento analítico. Esto implica la preparación para el desarrollo del procedimiento, el desarrollo del procedimiento analítico en sí, la validación del procedimiento analítico y la gestión del riesgo de calidad y el procedimiento analítico. La preparación para el desarrollo del procedimiento analítico.

5.2. Objetivo 2

En la evaluación del flujo de trabajo en el departamento, se observa que uno de los objetivos es lograr gestionar la mayor cantidad de productos nuevos para cumplir los objetivos de la organización; por lo que se deben desarrollar una cantidad grande de métodos analíticos durante el año para garantizar la calidad del producto terminado.

Para lograr la meta establecida, el área cuenta con una capacidad de 10 validaciones de métodos analíticos mensuales, por lo que se pueden llegar a realizar hasta 100 validaciones al año, según el ritmo de cada analista, pero al ver la tabla de validaciones realizadas en tres años, se logró un promedio de 32 validaciones anuales.

En la tabla se describe la cantidad de validaciones realizadas por el departamento de Investigación y Desarrollo, donde se evidencia que los métodos

para el análisis de cuantificación representan una mayor demanda en comparación con los métodos de disolución, impurezas orgánicas o uniformidad de contenido.

La necesidad de desarrollo de validaciones de método para cuantificar es mayor, ya que es el análisis que mide la cantidad de principio activo de una muestra homogeneizada ya sea para producto terminado, producto a granel y materia prima. Además, estos análisis se pueden realizar a medicamentos en diferentes presentaciones, como sólidos, líquidos, semisólidos y polvos para suspensión. Al tener un objetivo amplio se realizan en mayor cantidad.

Las disoluciones son un análisis de desempeño, en el que se evalúa las propiedades de un producto terminado, teniendo la segunda mayor cantidad de validaciones en este período de tiempo porque califican como un medicamento se solubiliza en el cuerpo. Estos análisis solo se pueden realizar a presentaciones sólidas como tabletas o cápsulas.

Otro obstáculo detectado se encuentra en la cantidad de validaciones asignadas a cada analista ya que además de la función que cumplen al validar métodos analíticos, poseen otras atribuciones como asistir a reuniones, capacitaciones o funciones administrativas en el mantenimiento del Sistema de Gestión de Calidad de la organización.

Caro (2018), realizó la validación de un método de cuantificación por medio de espectrofotometría, esto para determinar la cantidad de formaldehído libre en textiles. Lo que demuestra la importancia de los análisis de cuantificación para demostrar la cantidad de un compuesto dentro de un producto terminado.

Morgan, Muños y Trujillo (2017) desarrollaron la validación de un método analítico para filtros ultravioleta en lociones. Es un análisis de cuantificación porque los investigadores demostraron la variación de los diferentes tipos de filtro para la loción.

La tabla y la figura proporcionadas describen el funcionamiento actual del departamento de Investigación y Desarrollo de una empresa farmacéutica. El objetivo del departamento es ofrecer soluciones de salud innovadoras, accesibles y de calidad, y se enfoca en presentar innovaciones para nuevas presentaciones de productos en el mercado, garantizando la calidad de los mismos.

El departamento de desarrollo analítico desempeña un papel importante en el logro de los objetivos del departamento. Su función principal es el desarrollo de métodos analíticos necesarios para la comprobación científica de principios activos en medicamentos específicos. Estos métodos analíticos son validados a través de un proceso asignado a un analista.

El flujo de trabajo para la validación de un método analítico involucra la asignación del principio activo, la forma farmacéutica y el método requerido por la coordinación del área, según lo establecido por la jefatura del departamento. El analista lleva a cabo una investigación sobre el principio activo, elabora un protocolo de validación, realiza análisis de prueba, ejecuta la validación y genera un informe que debe ser aprobado por la coordinación y la jefatura.

La jerarquía del departamento incluye la jefatura de investigación y desarrollo, la coordinación de desarrollo analítico y los analistas químicos. La jefatura es responsable de planificar la cantidad de productos a desarrollar, mientras que la coordinación se encarga de gestionar la cantidad de métodos analíticos a desarrollar y proporcionar los insumos necesarios para las pruebas.

Los analistas químicos son responsables de ejecutar las validaciones requeridas por el área. Actualmente, el departamento cuenta con 10 analistas químicos y se realiza en promedio una validación de método analítico por mes.

La figura proporcionada muestra la cantidad de validaciones de métodos analíticos realizadas en el departamento durante el período de 2020 a 2021. Se realizaron un total de 96 validaciones en este período, y se observa que la mayoría de los análisis se enfocaron en tres tipos: cuantificación, disolución e impurezas orgánicas. Esto indica el enfoque del departamento en estas áreas específicas.

En resumen, el Departamento de Investigación y Desarrollo de la empresa farmacéutica tiene como objetivo ofrecer soluciones de salud innovadoras y de calidad. El departamento cuenta con un flujo de trabajo establecido para la validación de métodos analíticos, en el cual los analistas químicos desempeñan un papel fundamental. La figura muestra que se han realizado un número significativo de validaciones en los últimos dos años, con un enfoque particular en cuantificación, disolución e impurezas orgánicas. Estos datos proporcionan una visión general del estado actual del flujo de trabajo del departamento, pero es importante realizar un análisis más detallado para identificar posibles deficiencias que generen incumplimientos con las normativas regulatorias.

5.3. Objetivo 3

Para un mejor desempeño del área de investigación y desarrollo se generó el procedimiento de validaciones que puede implementarse y tener mejores resultados. Al identificar cual es el objetivo de este procedimiento se dirige el desarrollo hacia un entregable, además de delegar las responsabilidades de cada

integrante del departamento, genera un flujo de trabajo apropiado a implementar en poco tiempo.

Los informes deben de presentar un correlativo para poder gestionar un orden y trazabilidad de los procedimientos generados en el área, antes de esto, el protocolo debe ser el anteproyecto que plantea las bases a las pruebas a realizar, este tiene el correlativo similar al informe, todo esto generado por una solicitud de validación.

La implementación del procedimiento propuesto en el área de investigación y desarrollo generaría resultados beneficiosos como la reducción en el tiempo de entrega de las validaciones, lo que aumentaría la productividad de cada analista y por ende, del área completa. Asimismo, quedaría establecida una jerarquía para el proceso de revisión de las validaciones entregadas, lo que garantizaría la confiabilidad de los resultados actúa como una medida que previene llevar a cabo procesos largos de correcciones a los métodos validados.

Serrano (2015) en su investigación de elaboración de un manual operativo, planteó las bases para el flujo de trabajo en una industria de refrigeración, basado en la norma ISO 9001:2008. A partir de esto generó documentos cumpliendo con las buenas prácticas de documentación y mostrando los lineamientos correctos de un manual, que incluyen los objetivos y alcance del mismo, para saber cuál será la función de cada responsable.

Es necesario la planificación de validaciones de métodos para poder llegar a las metas establecidas por el departamento de Investigación y desarrollo. Una buena planificación permite establecer objetivos, definir las estrategias y recursos necesarios para alcanzarlos, y finalmente, evaluar los resultados obtenidos. En el ámbito del departamento, la planificación es crucial para alcanzar el éxito en

cualquier organización. Una buena planificación permite al laboratorio establecer objetivos claros y definir los recursos necesarios para alcanzarlos. Además, la planificación permite al departamento anticipar los posibles obstáculos y tomar medidas preventivas para evitarlos. De esta manera, la planificación reduce la incertidumbre y el riesgo en alcanzar los objetivos, lo que se traduce en una mayor rentabilidad y sostenibilidad a largo plazo.

La distribución de forma equitativa entre los 11 analistas con lo que cuenta el departamento, ayuda al departamento a la obtención de los objetivos planteados, en promedio cada analista realiza una validación mensual, como se planteaba en la situación del área, pero está en función de la característica del análisis, ya que las cuantificaciones presentan una ejecución de 3 semanas, mientras que las impurezas orgánicas puede durar hasta 5 semanas, así que es la función de distribuir de una forma ordenada para los análisis según los analistas.

La implementación de un sistema de calidad basado en la norma USP para la validación de métodos analíticos en el área de investigación y desarrollo de una empresa farmacéutica ofrece una serie de beneficios significativos. Estos beneficios se pueden analizar en función de la mejora en la calidad de los resultados analíticos, la eficiencia operativa y la conformidad con los estándares regulatorios.

En primer lugar, la implementación de un sistema de calidad según la norma USP garantiza la obtención de resultados analíticos confiables y precisos. Los métodos analíticos validados de acuerdo con los requisitos de la USP son reconocidos y aceptados a nivel internacional, lo que proporciona una base sólida para la evaluación de la calidad de los productos farmacéuticos. Al seguir los

procedimientos establecidos en la norma, se reducen los errores y las variaciones en los análisis, lo que conduce a resultados más consistentes y confiables.

Además de mejorar la calidad de los resultados, la implementación de un sistema de calidad en el área de investigación y desarrollo también contribuye a la eficiencia operativa. El establecimiento de procedimientos estandarizados y la validación de métodos permiten una mayor reproducibilidad y repetibilidad de los análisis. Esto facilita la transferencia de métodos entre analistas y equipos, lo que a su vez agiliza los procesos de investigación y desarrollo. La utilización de métodos validados también reduce el tiempo y los recursos necesarios para la resolución de problemas y la optimización de los métodos analíticos, ya que se cuenta con una base sólida y documentada para llevar a cabo estas tareas.

En términos de conformidad con los estándares regulatorios, la implementación de un sistema de calidad basado en la norma USP es fundamental para cumplir con las regulaciones y requisitos aplicables a la industria farmacéutica. Las agencias reguladoras, como la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), exigen que los métodos analíticos utilizados cumplan con estándares reconocidos internacionalmente. Al seguir la norma USP, se demuestra el compromiso de la organización con la calidad y se facilita el cumplimiento de las regulaciones, lo que a su vez puede agilizar los procesos de aprobación y comercialización de productos farmacéuticos.

En cuanto a los resultados específicos presentados en las tablas y figuras proporcionadas, se observa que se ha planificado un programa de validaciones anuales con un total de 88 validaciones de métodos analíticos programadas para el año 2022. Además, se cuenta con un equipo de 11 analistas para llevar a cabo estas validaciones. Esta planificación y distribución de trabajo permite una

gestión eficiente de las validaciones y asegura que se cumplan los plazos establecidos.

Por otro lado, se presenta un procedimiento propuesto para la validación de métodos analíticos en el departamento de investigación y desarrollo. Este procedimiento establece los roles y responsabilidades de los diferentes actores involucrados, desde el gerente de investigación y desarrollo hasta los analistas químicos.

CONCLUSIONES

1. Se identificaron ocho parámetros para la validación de métodos analíticos requeridos por la norma USP, los cuales son: exactitud, precisión, especificidad, límite de detección, límite de cuantificación, intervalo y robustez.
2. El Departamento de Investigación y Desarrollo tiene el personal capacitado para realizar las validaciones de métodos analíticos del laboratorio farmacéutico propuestos por la organización, sin embargo, se evidencia asignación de actividades a otras áreas que solicitan el apoyo restando tiempo a dicho personal, lo que hace que no se cumpla a cabalidad con los objetivos del departamento.
3. El ciclo de vida del procedimiento analítico consta de tres etapas: diseño del procedimiento, verificación del rendimiento y seguimiento continuo. En la etapa de diseño, se establecen los criterios de aceptación y se desarrolla el procedimiento analítico, considerando las propiedades de los analitos y las tecnologías disponibles. Luego, se realiza la verificación del rendimiento para confirmar que el procedimiento cumple con los requisitos establecidos, en la etapa de seguimiento continuo, se monitorea regularmente el rendimiento del procedimiento y se toman acciones correctivas y preventivas según sea necesario. El monitoreo se basa en atributos de control analítico y permite mantener el procedimiento bajo control y obtener resultados confiables.

4. La implementación de un sistema de calidad en el área de investigación y desarrollo para la validación de métodos a través de la herramienta United States Pharmacopeia (USP) proporciona numerosos beneficios. La implementación de un sistema de calidad permite la estandarización y el control de los procesos de validación de métodos, lo que resulta en la obtención de resultados más precisos y confiables.

RECOMENDACIONES

1. Establecer criterios de aceptación claros y relevantes antes de iniciar el diseño del procedimiento analítico. Es importante definir los atributos de calidad que requieren análisis y utilizar técnicas que cumplan con esos criterios. Además, se sugiere aprovechar los conocimientos previos relevantes, como propiedades físicas y químicas de los analitos, información científica y procedimientos existentes similares, para facilitar el desarrollo del procedimiento.
2. Implementar un programa continuo de monitoreo del rendimiento del procedimiento analítico. Este programa debe incluir la recolección y análisis regular de datos relacionados con el rendimiento del procedimiento, como la precisión del sistema y las tendencias en los resultados de las muestras. El monitoreo permite identificar comportamientos inusuales y desviaciones del rendimiento esperado, lo que brinda la oportunidad de tomar acciones correctivas y preventivas de manera oportuna para mantener el procedimiento bajo control.
3. Considerar el diagnóstico del estado actual del flujo de trabajo del departamento de Investigación y Desarrollo, se hace la siguiente recomendación: Implementar un programa de capacitación continua para los analistas químicos con el objetivo de diversificar y fortalecer sus habilidades analíticas en áreas más allá de la cuantificación, disolución e impurezas orgánicas.

4. Establecer un sistema de gestión eficiente para la validación de métodos analíticos en el departamento de Investigación y Desarrollo de la empresa farmacéutica. Esto implica desarrollar un programa anual de validación y cumplimiento de metodologías analíticas, asignar responsabilidades claras a los diferentes roles involucrados (gerente de Investigación y Desarrollo, coordinador de Desarrollo Analítico, analista químico, entre otros) y establecer un flujo de trabajo efectivo. Un enfoque estructurado y planificado facilitará la ejecución de las validaciones y garantizará la calidad de los resultados analíticos.
5. Considerar la actualización y revisión constante de los métodos analíticos utilizados en los laboratorios de calidad y desarrollo analítico de la empresa farmacéutica. Esto implica evaluar la factibilidad de implementar métodos oficiales cuando estén disponibles, realizar investigaciones bibliográficas para encontrar métodos adecuados y actualizar los métodos internos existentes. Mantener los métodos analíticos actualizados y validados adecuadamente garantizará la precisión y confiabilidad de los resultados de los análisis de materia prima y productos terminados.

REFERENCIAS

- Arias-González, M. (2014). Integración de los Sistemas de Gestión de Calidad, el Medio Ambiente y la Seguridad y Salud del Trabajo. *Ciencias Holguín*, XX(2), 1–11.
<http://www.ciencias.holquin.cu/index.php/cienciasholquin/article/view/829/882>
- Caro, A. (2018). Validación de un método analítico mediante espectrofotometría UV/VIS, para la cuantificación de formaldehído libre en textiles y aplicación en el análisis de prendas comercializadas en el mercado colombiano. *Informador técnico*, 82(1), 50-66. <https://n9.cl/363zt>
- Cervantes, M., Gutiérrez, L. M., Reynoso, A. F., Canihua, J., López, E. E., Munarriz Aedo, J. S. & Guerrero, J. M. (2021). *Manual de buenas prácticas de laboratorio*. <http://repositorio.inia.gob.pe/handle/20.500.12955/1375>
- Christian, G. D. (2009). *Química analítica*. McGraw-Hill/Interamericana Editores.
- Hernández, J., Chumaceiro, A. C., & Atencio Cárdenas, E. (2009). Calidad de servicio y recurso humano: caso estudio tienda por departamentos. *Revista Venezolana de Gerencia*, 14(47), 458-472.
http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S1315-99842009000300009&script=sci_arttext
- Ismalej, N. (2014). *Guía para la implementación de un sistema de gestión de la calidad según normas ISO 9001:2008 para una municipalidad en Guatemala*. [Tesis

de maestría, Universidad de San Carlos de Guatemala]. Repositorio institucional.

Katzung, B. (2013). *Farmacología básica y clínica*. McGraw-Hill Education.

Mendoza, M. (2019). *Determinación de Equivalencia Terapéutica In Vitro de Tabletas de Enalapril Maleato 20mg de Fabricación y Comercialización Nacional* [Tesis de pregrado, Universidad de San Carlos de Guatemala]. Archivo digital. <https://n9.cl/hffi5>

Morales, S. (2012). *Diseño y propuesta de una norma técnica de calidad para servicios de alimentación y nutrición internos en hospitales estatales de Guatemala*. [Tesis de maestría, Universidad de San Carlos de Guatemala]. Repositorio institucional.

Morgan, J., Muñoz, J. A. M., y Trujillo, M. (2018). Determinación simultánea de cuatro filtros ultravioleta en lociones para protección solar. *Revista Cubana de Farmacia*, 51(2). <https://n9.cl/18jwq>

Peña, M. C., Martínez, A. F., Peña, C. M. G., Espinosa, V. M., Armas, M. L., y Borges, L. G. (2019). Evaluación de los métodos analíticos para el control de calidad de ampicilina y oxacilina. *Revista Cubana de Farmacia*, 52(1), 1-21. <https://n9.cl/v0s1w>

Pérez, F. (2012). *La guerra de los capinegros*. Alfaguara.

Pirir, H. (2014). *Estudio para el establecimiento de sistemas de calidad integrados en la industria farmacéutica y su aplicación en Guatemala* [Tesis de maestría, Universidad de San Carlos de Guatemala]. Repositorio institucional.

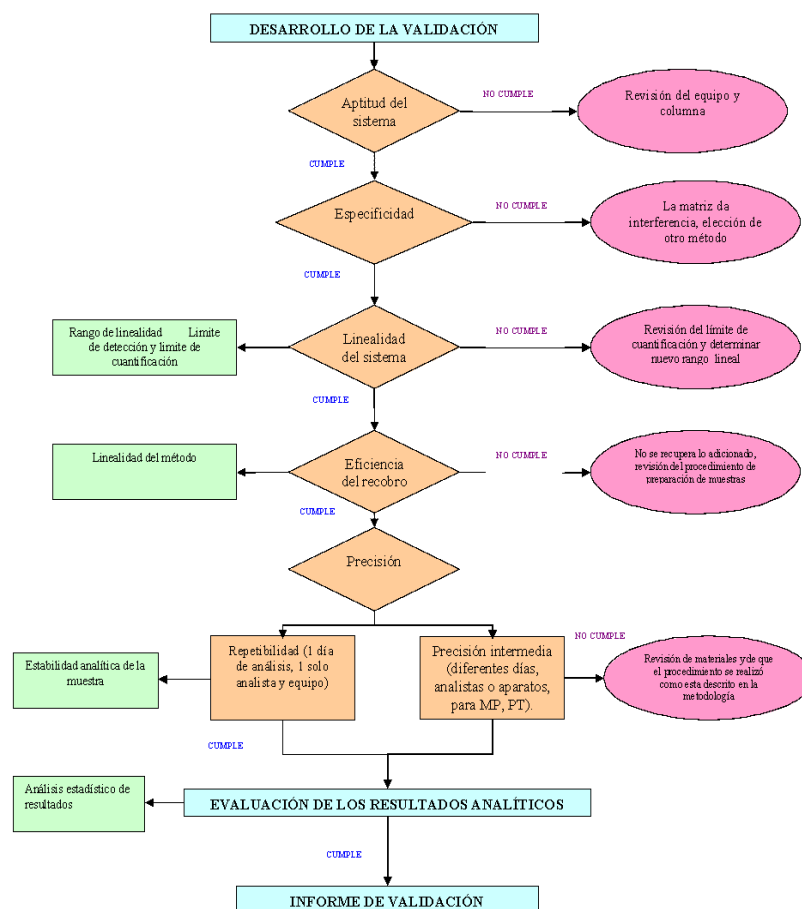
- Prieto, Y. (2008). Buenas prácticas de laboratorio y las normas ISO 9001: 2000. Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC), Dirección de Diagnóstico Microbiológico. *Biotecnología aplicada*, (25), 254-257.
- Rodríguez, B. (2007). *La pobreza en hogares liderados por mujeres*. [Tesis de pregrado, Universidad de San Carlos de Guatemala]. Repositorio institucional.
- Serra, V. (2007). *Metodología para el diseño de sistemas de control de gestión: estructura organizativa y modelo económico*. Partida Doble.
- Serrano, W. (2015). *Elaboración de un manual de procedimientos operativos para una empresa comercializadora de equipos de aire acondicionado, para la implementación de un sistema de gestión de la calidad según la norma ISO 9001:2008: Sistema de gestión de la Calidad-Requisitos*. [Tesis de maestría, Universidad de San Carlos de Guatemala]. Repositorio institucional.
- USP-NF. (2017). *Capítulos generales*. United States Pharmacopeial.
- Utrera, L. (2014). *Guía para la elaboración de un Manual de Calidad para una Planta Empacadora de Mango Fresco (Mangifera indica L.) en Guatemala*. [Tesis de maestría, Universidad de San Carlos de Guatemala]. Repositorio institucional.
- Viera, O. M., y Morales Fernández, S. (2019). Comparación de los métodos de extracción para hidrocarburos aromáticos policíclicos en sedimentos marinos empleando Soxhlet y baño ultrasónico. *Centro Azúcar*, 47(3), 14-23.
<https://n9.cl/y2smc>

Viera, O. M., y Morales, S. (2020). Verificación interna y aplicación del método oficial para la determinación de hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) en sedimentos. *Revista Cubana de Química*, 32(3), 455-477. <https://n9.cl/t0dnl>

APÉNDICES

Apéndice 1.

Diagrama de flujo de validaciones de metodologías analíticas



Nota. Diagrama de flujo de validaciones. Elaboración propia.

Apéndice 2.

Procedimiento para validaciones de métodos analíticos

ID	PROCEDIMIENTO PARA VALIDACIONES DE METODOS ANALITICOS EN EL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO		VERSIÓN 00			
			CODIGO			
	NOMBRE DE LA UNIDAD: INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO	FECHA DE EMISION 30/09/2022	P-SGC-ID-001			
			Página	1	de	10

PROCEDIMIENTO PARA VALIDACIONES DE MÉTODOS ANALÍTICOS EN EL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

	Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Nombre:	Joaquín Us	María José Morales	Elisa Monroy
Puesto funcional:	Analista químico	Coordinador desarrollo analítico	Gerente de investigación y desarrollo
Fecha:	30/sep/2022		
Firma:			

Continuación del apéndice 2.

ID	PROCEDIMIENTO PARA VALIDACIONES DE METODOS ANALITICOS EN EL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO		VERSIÓN 00			
			CODIGO			
	NOMBRE DE LA UNIDAD: INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO	FECHA DE EMISION 30/09/2022	P-SGC-ID-001			
			Página	2	de	10

1. Propósito y Alcance

Propósito: Definir el procedimiento a seguir para la validación de metodologías analíticas de materia prima y producto terminado.

Alcance: Metodologías analíticas utilizadas en los laboratorios de calidad y desarrollo analítico de Novoswiss pharmaceuticals.

2. Definiciones y abreviaturas

- **Método analítico**
Adaptación específica de una técnica analítica para un propósito de medición seleccionada.
- **Procedimiento analítico**
Forma en que se realiza el análisis. Debe describir en detalle los pasos necesarios para realizar cada prueba analítica.

3. Responsabilidades

- 3.1. **Gerente de Investigación y Desarrollo:**
Aprueba el programa de anual de validación de metodologías analíticas. Aprueba los controles de cambio correspondientes a los informes de validación de métodos analíticos.
- 3.2. **Coordinador de Desarrollo Analítico:**
Encargado de que el siguiente procedimiento se cumpla en el área de desarrollo analítico. Encargado de revisar y aprobar el protocolo e informe final de Validación de un Método analítico. Responsable de actualizar el Programa anual de validación de metodologías. Emite controles de cambios respectivos a los informes de validación de métodos analíticos.
- Gestiona a través del Departamento de compras la adquisición de reactivos, insumos y equipo de seguridad para el cumplimiento de la programación diaria de análisis.
- 3.3. **Analista Químico:**
Brinda apoyo a la Coordinación de Desarrollo Analítico para dar cumplimiento al siguiente procedimiento y en la elaboración del Programa anual de validación de metodologías. Encargado de

Continuación del apéndice 2.

ID	PROCEDIMIENTO PARA VALIDACIONES DE METODOS ANALITICOS EN EL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO		VERSIÓN 00			
			CODIGO			
	NOMBRE DE LA UNIDAD: INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO	FECHA DE EMISION 30/09/2022	P-SGC-ID-001			
			Página	3	de	10

elaborar el protocolo, reportar y discutir el informe final de validación del método analítico. También es el encargado de archivar y asignar correlativos a cada uno de los documentos que se generen. Recopila información bibliográfica de la metodología analítica de productos en desarrollo a validar.

3.4. Analista Químico/Técnico analista:

Brinda apoyo a la Coordinación de Desarrollo Analítico para dar cumplimiento al siguiente procedimiento. Encargado de ejecutar el protocolo de validación de método analítico y reportar los resultados obtenidos.

4. Procedimiento

4.1. Condiciones generales

Para la aplicación del procedimiento, se debe contar con una metodología analítica caracterizada.

4.2. Descripción de actividades

4.2.1. Solicitud de Validación de Metodología Analítica

A través de la solicitud para validaciones de métodos analíticos y estandarización de patrones secundarios, se gestiona la validación de métodos analíticos.

La solicitud se divide en dos partes; la primera es información sobre el producto y/o material a validar, descripción del motivo y sus requisitos para la validación. Esta parte debe ser llenada por el solicitante, en esta debe especificar el tipo de validación que requiere el producto y/o material.

La segunda parte del formato es revisada por parte del Analista Químico de validaciones y es dictaminada por el Coordinador de Desarrollo Analítico. En esta segunda parte se evalúa la factibilidad de la validación con base a los requisitos cumplidos en la parte anterior del formato y a la revisión de la monografía o método analítico entregado por el solicitante.

Al aprobar la solicitud se asigna correlativo para dar seguimiento al requerimiento y se le da ingreso en el Programa Anual de Validación y Cumplimiento de Metodologías Analíticas.

De ser rechazada la solicitud se le notificara al solicitante el motivo del rechazo.

Continuación del apéndice 2.

ID	PROCEDIMIENTO PARA VALIDACIONES DE METODOS ANALITICOS EN EL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO		VERSIÓN 00			
			CODIGO			
	NOMBRE DE LA UNIDAD: INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO	FECHA DE EMISION 30/09/2022	P-SGC-ID-001			
			Página	4	de	10

En el caso de re validaciones, se elabora una solicitud por parte del analista químico de validaciones.

4.2.2. Elaboración de Programa Anual de Validación y Cumplimiento de Metodologías Analíticas:

El departamento de Investigación elabora durante el último trimestre del año, el Programa Anual de Validación y Cumplimiento de Metodologías Analíticas.

Este programa se elabora con base a las solicitudes para validaciones de métodos analíticos y estandarización de patrones secundarios. El programa será aprobado por la gerencia de investigación y desarrollo.

El programa será actualizado cada tres meses, de acuerdo a las necesidades, así mismo con base a lo que ha sido ejecutado del programa.

Este programa contiene casillas en la parte superior donde se evalúa trimestralmente el porcentaje de cumplimiento del programa.

(VAL. FINALIZADAS/VAL. PROGRAMADAS * 100)

Cuando una metodología no se logra validar en el tiempo estipulado, debe colocarse nuevamente en el programa en una nueva fecha.

4.2.3. Validación de Metodologías Analíticas

Con base al programa anual de validación de metodologías analíticas y el Instructivo de Validación de Métodos Analíticos.

4.2.3.1 Productos comercializados

El Analista Químico dará inicio al proceso de validación verificando la referencia del método. En caso, se indique método interno, se realiza una investigación bibliográfica en búsqueda de un método oficial. En caso de existir, se procede a evaluar la factibilidad para ejecutar dicho método, evaluando patrones, reactivos y equipos. Si es factible, se procederá a realizar pruebas para su ejecución, se elaborará el protocolo de validación de metodologías analíticas y luego su validación. Si no es factible la ejecución del método oficial o no hay existencia de un método oficial, se valida el método original (método

Continuación del apéndice 2.

ID	PROCEDIMIENTO PARA VALIDACIONES DE METODOS ANALITICOS EN EL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO		VERSIÓN 00			
			CODIGO			
	NOMBRE DE LA UNIDAD: INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO	FECHA DE EMISION 30/09/2022	P-SGC-ID-001			
			Página	5	de	10

interno) y se procede a realizar el protocolo de validación de metodologías analíticas y posteriormente su validación.

Si el método en su referencia indica alguna farmacopea, se verifica que la información contenida corresponda a lo indicado en la farmacopea, si no es así, se procede a actualizar el método. Al realizar la validación se debe dejar en el protocolo el registro de la fecha en la que se realizó cada uno de los parámetros de la validación y así mismo el peso del estándar, peso de la muestra y placebo.

4.2.4. Asignación de número correlativo

Al protocolo y al informe de validación se le asignará un número correlativo al ser ingresado a la base de datos de Validación de Métodos Analíticos, para lo cual debe incluirse el título de la validación (nombre del principio (s) activo (s), concentración), forma farmacéutica, tipo de validación, número correlativo de protocolo (PRO-MVAL-000XX), número correlativo de informe (INF-MVAL-000XX), fecha de realización (ingresar la fecha que aparece en el certificado), vigencia y observaciones.

La asignación de correlativos deberá ser de la siguiente forma:

Caso	Corresponde
Metodología nueva de producto nuevo	Correlativo nuevo
Metodología nueva de producto comercializado	Correlativo nuevo
Metodología nueva de producto reformulado	Correlativo nuevo
Metodología vigente de producto reformulado	Correlativo nuevo
Re validación	Correlativo nuevo y dar de baja la validación anterior en la base de datos.

El informe de validación debe ser archivado por el analista químico en el departamento de Investigación y Desarrollo. Se debe identificar la carpeta en el frente con el nombre y correlativo de validación y por el costado con el nombre y el correlativo de informe.

Se almacenarán todos los datos en forma electrónica, cada carpeta debe ser identificada según el principio activo. En casos de multi fármacos se identificará con su nombre comercial.

Continuación del apéndice 2.

ID	PROCEDIMIENTO PARA VALIDACIONES DE METODOS ANALITICOS EN EL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO		VERSIÓN 00			
			CODIGO			
	NOMBRE DE LA UNIDAD: INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO	FECHA DE EMISION 30/09/2022	P-SGC-ID-001			
			Página	6	de	10

4.2.5. Desarrollo de método analítico

ETAPA 1: DISEÑO DEL PROCEDIMIENTO

- Preparación para el Desarrollo del Procedimiento Analítico:
Antes de iniciar el diseño del procedimiento, es recomendable establecer los criterios de aceptación para los atributos de calidad que requieren análisis. Se pueden utilizar diferentes técnicas que cumplan con estos criterios. Contar con conocimientos previos relevantes, como las propiedades físicas y químicas de los analitos, información de fuentes científicas y procedimientos existentes similares, puede ser de ayuda en el desarrollo del procedimiento. También se puede considerar el uso de tecnologías analíticas o procedimientos de plataforma relevantes que aceleren el desarrollo del procedimiento.

- Desarrollo del Procedimiento Analítico:
Una vez seleccionada la tecnología, si es necesario desarrollar un nuevo procedimiento analítico, se debe recopilar información pertinente antes de comenzar el desarrollo. Esta información puede incluir estructuras químicas conocidas y sus propiedades, estándares de referencia, reactivos, posibles instrumentos y sistemas, así como cualquier otra información relacionada con los requisitos operativos, como la configuración de los instrumentos y la preparación de la muestra. El objetivo principal del desarrollo del procedimiento es identificar las condiciones que minimicen los sesgos, optimicen la variabilidad y establezcan parámetros operativos robustos que cumplan con los criterios de aceptación. Esto se logra a través de estudios sistemáticos y la optimización de los instrumentos y las condiciones de preparación de la muestra cuando sea necesario. Es importante comprender cómo los parámetros del procedimiento afectan el rendimiento y su impacto en los criterios de aceptación.

- Validación del Procedimiento Analítico:
Es esencial definir los objetivos del desarrollo del procedimiento en términos de niveles deseados de robustez y riesgos asociados con su uso. Esto determinará el nivel de desarrollo necesario, que puede incluir experimentación y modelado para optimizar el rendimiento del procedimiento. El resultado del desarrollo del procedimiento son las condiciones operativas que representan el nivel deseado de robustez.

Continuación del apéndice 2.

ID	PROCEDIMIENTO PARA VALIDACIONES DE METODOS ANALITICOS EN EL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO		VERSIÓN 00			
			CODIGO			
	NOMBRE DE LA UNIDAD: INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO	FECHA DE EMISION 30/09/2022	P-SGC-ID-001			
			Página	7	de	10

- **Gestión de Riesgo de Calidad y Procedimiento Analítico:**
La gestión de riesgo de calidad (QRM) para un procedimiento analítico es un proceso sistemático que evalúa, controla, comunica y revisa el riesgo para la calidad de los resultados en todo el ciclo de vida del procedimiento. El objetivo del QRM es evaluar las condiciones propuestas del procedimiento y establecer controles adecuados para los parámetros del procedimiento y los atributos de los materiales, asegurando así el cumplimiento de los criterios de aceptación. Se deben considerar todas las variables asociadas con el procedimiento, como la preparación de la muestra, los estándares, los parámetros de los instrumentos y equipos, y las variables ambientales. El QRM se puede llevar a cabo tanto de manera formal como informal durante el desarrollo del procedimiento, identificando, reduciendo o eliminando las fuentes principales de sesgo y variabilidad mediante el uso adecuado de tecnologías y condiciones del procedimiento.

- **Evaluación de Riesgos en el Procedimiento Analítico:**
El primer paso en el proceso de QRM es la evaluación de riesgos, que comienza con la identificación de los mismos. Para facilitar esta identificación, se puede utilizar un diagrama.

ETAPA 2: VERIFICACIÓN DEL RENDIMIENTO DEL PROCEDIMIENTO ANALÍTICO

La segunda etapa implica confirmar (o verificar) que el procedimiento cumple con los requisitos del ATP en las instalaciones donde se llevará a cabo de forma rutinaria. Esta verificación se realiza después de definir la ACS inicial.

Los elementos descritos en la Etapa 1 establecen el procedimiento analítico, la ACS preliminar y la estrategia para las determinaciones repetidas, y concluyen las actividades iniciales de desarrollo. Una vez establecido el procedimiento, se somete a una verificación del rendimiento del procedimiento analítico (VRPA). La VRPA se lleva a cabo en la Etapa 2 del ciclo de vida y evalúa si el procedimiento es capaz de generar consistentemente un valor de informe que cumpla con el ATP definido y si es adecuado para su propósito previsto en el laboratorio. El concepto de VRPA engloba todas las actividades del procedimiento analítico que a menudo se denominan verificación, validación y transferencia en otras fuentes de la bibliografía científica y guías. Este capítulo amplía estas actividades conocidas e integra en el ciclo de vida del procedimiento para incorporar el ATP.

Continuación del apéndice 2.

ID	PROCEDIMIENTO PARA VALIDACIONES DE METODOS ANALITICOS EN EL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO		VERSIÓN 00			
			CODIGO			
	NOMBRE DE LA UNIDAD: INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO	FECHA DE EMISION 30/09/2022	P-SGC-ID-001			
			Página	8	de	10

- Protocolo y Diseño del Estudio

La VRPA es un hito importante en el ciclo de vida analítico y, por lo tanto, es una actividad documentada con un protocolo. El alcance del diseño del estudio de la VRPA depende de varios factores, incluido el tipo de tecnología del procedimiento que se está verificando.

El protocolo de un estudio de verificación generalmente incluye lo siguiente:

- El ATP.
- Los criterios de aceptación necesarios para cumplir con el ATP, como exactitud, precisión e intervalo, y las características de rendimiento específicas del procedimiento, como especificidad, modelo de calibración y límite de cuantificación. También se hace referencia a otras guías relevantes relacionadas con la validación, verificación o transferencia del procedimiento. Según los datos recopilados en la Etapa 1, puede ser apropiado incluirlos como referencia en lugar de repetir el experimento.
- Una descripción o referencia del procedimiento y los controles iniciales del procedimiento analítico, incluidos los requisitos de aptitud del sistema.
- Una descripción de los experimentos de verificación que se llevarán a cabo y del enfoque estadístico que se utilizará para analizar los datos. Si es necesario, el diseño experimental puede incluir factores de variabilidad para demostrar un rendimiento aceptable en condiciones de rutina.
- Referencias a procedimientos de plataforma, universales y generales aplicables a varios productos y analitos que podrían permitir reducir el número de experimentos según estudios de verificación previos.
- Referencias a datos generados durante la Etapa 1 que se utilizarán para demostrar la verificación, como la robustez.
- Resultados de la VRPA y documentación

Una vez completado con éxito el estudio de verificación, se realiza una evaluación para determinar si el análisis cumple con los criterios establecidos en la ACS, incluidos los criterios de aptitud del sistema definidos en la Etapa 1. Pueden incluirse controles adicionales o modificaciones de los criterios de aptitud del sistema para reducir las fuentes

Continuación del apéndice 2.

ID	PROCEDIMIENTO PARA VALIDACIONES DE METODOS ANALITICOS EN EL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO		VERSIÓN 00			
			CODIGO			
	NOMBRE DE LA UNIDAD: INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO	FECHA DE EMISION 30/09/2022	P-SGC-ID-001			
			Página	9	de	10

ETAPA 3: SEGUIMIENTO CONTINUO DEL RENDIMIENTO DEL PROCEDIMIENTO

La Etapa 3 del ciclo de vida del procedimiento se asegura de que el procedimiento analítico se mantenga bajo control durante su uso rutinario y siga cumpliendo los criterios establecidos en el ATP.

Esta etapa implica el monitoreo regular de los datos relacionados con el rendimiento del procedimiento analítico y la evaluación del rendimiento después de realizar cambios para determinar si el procedimiento sigue siendo adecuado para su propósito. Dado que se realizan múltiples análisis a lo largo del tiempo durante la aplicación del procedimiento, el monitoreo ofrece una excelente oportunidad para obtener datos confiables sobre el rendimiento durante el uso rutinario. Esto permite identificar comportamientos inusuales y posibles desviaciones del rendimiento esperado.

- Monitoreo regular

Un monitoreo efectivo del procedimiento analítico proporciona una confianza continua en la idoneidad de los resultados generados.

Esta etapa incluye la implementación de un programa continuo para recolectar y analizar datos relacionados con el rendimiento del procedimiento analítico. El monitoreo puede involucrar el seguimiento de atributos de rendimiento analítico, como la precisión del sistema (SST), incluyendo casos de incumplimiento de los límites aceptables; tendencias en los datos de las muestras, como resultados fuera de las especificaciones o tendencias atípicas; y otros atributos relevantes. El alcance del monitoreo debe basarse en el riesgo asociado con cada atributo de calidad y con el propio procedimiento analítico. Los datos y la información monitoreados deben evaluarse periódicamente, dependiendo de la frecuencia de los análisis realizados. Si hay alguna indicación de que el procedimiento no está bajo control, se debe llevar a cabo una investigación y tomar acciones correctivas y preventivas.

- Atributos del control analítico

Los datos relacionados con el rendimiento del procedimiento se pueden obtener mediante la aplicación del propio procedimiento analítico o a través de análisis adicionales de muestras de control. Estas muestras de control pueden ser idénticas o representativas de las muestras que se analizan, pueden ser

Continuación del apéndice 2.

ID	PROCEDIMIENTO PARA VALIDACIONES DE METODOS ANALITICOS EN EL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO		VERSIÓN 00			
			CODIGO			
	NOMBRE DE LA UNIDAD: INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO	FECHA DE EMISION 30/09/2022	P-SGC-ID-001			
			Página	10	de	10

resultados de confirmación estándar o incluir adiciones estándar a las muestras. Estos controles adicionales se pueden implementar según el nivel de riesgo, como en procedimientos complejos o cuando se han observado fallos de rendimiento durante el programa de monitoreo.

El control analítico de calidad se puede utilizar como fuente para identificar los atributos relevantes que se utilizarán en el monitoreo continuo, como la precisión del sistema, la relación señal-ruido o la simetría de los picos. Los atributos operativos que no están directamente relacionados con el ATP pueden no ser adecuados para el programa de monitoreo del rendimiento. Sin embargo, el monitoreo de tales atributos, como la resolución o la simetría de los picos en cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), puede proporcionar beneficios al determinar de manera proactiva las acciones necesarias, como la sustitución de una columna de HPLC.

4.2.6. Actualización de Metodologías Analíticas

Al finalizar la ejecución de la validación del método de análisis, una vez revisado y aprobado el informe de validación de metodología analítica el Coordinador de Desarrollo Analítico emite el control de cambios dirigido a Documentación técnica.

Al concluir la validación se debe actualizar el método según la validación, colocar en referencia del método el nombre y código de la validación del método analítico. En anexos se deben integrar cromatogramas de patrón, muestra, fase móvil, diluyente, medio de disolución y placebo, cuando aplique.

Si la modificación es para un método de un producto en desarrollo, se debe enviar la metodología modificada al formulador encargado del producto, para que se efectúe el cambio en el lanzamiento del producto.

5. Referencias de Documentos

5.1. Externas

- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Guideline. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1).
- Guía de verificación de las BPL, OMS (Informe, 32)
- RTCA 11.03.42.07

Nota. Procedimiento para validaciones de métodos analíticos en el departamento de investigación y desarrollo. Elaboración propia.