

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS
LICENCIATURA EN QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

REPORTE DE SERVICIO SOCIAL:

20-ENE-22 AL 29-JUL-22

NOMBRE DEL PROYECTO ESPECÍFICO:

“ASPECTOS BÁSICOS PARA LA ELABORACIÓN DE UN PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS Y SU IMPORTANCIA EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA”

NOMBRE DEL PROYECTO GENÉRICO:

ELABORACIÓN DE MATERIAL DIDÁCTICO PARA EL SISTEMA MODULAR DE EDUCACIÓN SUPERIOR.

KAREN ITZEL FLORES BUSTILLOS

NO. DE MATRÍCULA: 206345214

VOBO:



scriba el texto aquí

ASESOR: KARINA SÁNCHEZ HERRERA

NO. ECONÓMICO: 29037

Contenido

Justificación de la Etapa en la que se Participa (Antecedentes)	3
Objetivos	4
Metodología.....	4
Validación de Métodos analíticos	5
Protocolo de validación	6
Tipos de procedimientos analíticos a validar	9
Descripción de los tipos de métodos.....	10
Parámetros de desempeño.....	10
Características de desempeño analítico.....	12
Fórmulas de cálculo	24
Aspectos básicos de la NOM-059-SSA1-2015.....	26
Resultados y análisis de resultados	26
Conclusiones.....	39
Anexo 1	40
Abreviaturas	45
Símbolos	46
Glosario.....	47
Referencias	52

Justificación de la Etapa en la que se Participa (Antecedentes)

Es un compromiso imperativo de las empresas farmacéuticas el entregar a los pacientes medicamentos que cumplan con la seguridad, calidad y eficacia para el cual se destinó su uso terapéutico o profiláctico. Esto se cumple a través de estudios previos y sistemáticos implementados en cada etapa de fabricación del producto farmacéutico.

Sin embargo, a pesar de que los procesos que conlleva el fabricar un medicamento son altamente controlados y supervisados siempre intervienen variables que puedan comprometer la calidad del producto durante su fabricación.

Es por ello que es necesario escudriñar cada etapa del ciclo de vida del medicamento, desde su desarrollo hasta su distribución y almacenamiento para reducir o eliminar los riesgos de defectos o fallas que el producto pueda presentar.

Para el desarrollo químico-farmacéutico de un nuevo medicamento es imprescindible la utilización de un método analítico que permita cuantificar el producto mayoritario en forma de materia prima o como ingrediente activo de una formulación. Para asegurar confiabilidad, los métodos analíticos se someten a un proceso de validación. (Calpena, Escribano, Fernández, 1990, p.749)

En el desarrollo de nuevas formulaciones se considera fundamental la validación de los métodos analíticos, ya que es durante esta secuencia de pruebas y análisis, en donde el químico se da cuenta si la metodología analítica cumple con los propósitos para los cuales fue diseñada.

Asimismo, para el cumplimiento de buenas prácticas de laboratorio es imprescindible la validación de métodos analíticos ya que es un requisito regulatorio por parte de comisiones de Farmacopeas y por agencias regulatorias para el registro de nuevos medicamentos. Debido a que el campo de trabajo es muy amplio y no existe un modelo único para la validación de métodos analíticos, en el presente trabajo se pretende hacer un resumen para la elaboración de un protocolo de validación y compartir algunos aspectos básicos de la NOM-059-SSA1-2015 por medio de una presentación en línea a estudiantes de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco de la carrera en Químico Farmacéutico Biólogo. Con el propósito de que en el futuro profesional del estudiante los términos empleados no sean desconocidos y puedan ser desarrollados de manera inmediata a su futura vida laboral en la industria farmacéutica.

Objetivos

General

- Presentación de aspectos básicos de la NOM-059-SSA1-2015 a estudiantes de la licenciatura de QFB en la UAM-X con enfoque a Buenas Prácticas de Laboratorio y su aplicación a validación de métodos analíticos.

Específicos

- Hacer un resumen que indique las consideraciones generales para la elaboración de un protocolo de validación de métodos analíticos de acuerdo con normas nacionales e internacionales vigentes.
- Elaboración y presentación en línea del numeral 11 de la NOM-059-SSA1-2015 "Laboratorio de control de calidad" y la importancia del uso de métodos analíticos validados con énfasis al cumplimiento de BPL a estudiantes de la licenciatura en QFB de la UAM-X.
- Elaboración y presentación en línea del numeral 12 de la NOM-059-SSA1-2015 "Liberación de producto terminado" a estudiantes de la licenciatura en QFB de la UAM-X.
- Elaboración y presentación en línea del numeral 13 de la NOM-059-SSA1-2015 "Retiro de producto del mercado" a estudiantes de la licenciatura en QFB de la UAM-X.
- Realizar una evaluación de aprendizaje a los estudiantes de la carrera en QFB de la UAM-X para valorar los conocimientos adquiridos.

Metodología

1. Desarrollo y elaboración de diapositivas en Power Point de los temas: "laboratorio de control de calidad" con enfoque a Buenas prácticas de laboratorio, "Liberación de producto terminado" y "Retiro de producto del mercado" mencionados en la NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de Fabricación de medicamentos.
2. Aplicación de Examen a los asistentes previo a la presentación.
3. Presentación en línea de los temas "laboratorio de control de calidad" con enfoque a Buenas prácticas de laboratorio, "Liberación de producto terminado" y "Retiro de producto del mercado" durante 3 sesiones con duración de aproximadamente 2 horas cada una.
4. Aplicación de Examen a los asistentes al término de todas las sesiones.

5. Análisis de resultados de evaluación de aprendizaje.
6. Elaboración de reporte.
7. Investigación documental para la elaboración de resumen de Validación de métodos analíticos con base en referencias nacional e internacional vigente.

Validación de Métodos analíticos

En la industria farmacéutica es de vital importancia proveer productos farmacéuticos que no solo cumplan con los criterios de calidad establecidos, sino que también garanticen la seguridad, eficacia, potencia e identidad de los medicamentos los cuales cumplirán un papel profiláctico o terapéutico en el paciente. Estas características se demuestran a través de los métodos analíticos que permiten evaluar los atributos de calidad y parámetros de desempeño del producto farmacéutico.

Un método analítico se puede definir como un proceso de medición de un mensurando (analito), en el cual la entrada es una muestra sujeta a un proceso analítico y la salida el valor atribuido al mensurando, el cual es obtenido, generalmente por la aplicación de una fórmula matemática que da lugar al valor del mensurando, asociado al requisito de calidad establecido en el propio método. (FEUM, 2022, p.930)

Los métodos analíticos están sujetos a varias normativas de acuerdo con el país en el cual se distribuyen comercialmente, las cuales establecen requisitos a cumplir con el propósito de proveer evidencia científica suficiente que garantice un uso seguro de los medicamentos. Para ello estos deben ser sometidos a un proceso de validación.

De acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos de América (2022) la "validación del procedimiento se refiere a la etapa del ciclo de vida del método que corresponde a la calificación del procedimiento analítico posterior al diseño y desarrollo, y anterior a su implementación en pruebas" (cap. 1210, p. 1).

Por su parte la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos define la Validación de un método como el proceso que establece, mediante estudios de laboratorio; que las características de desempeño del método satisfacen los requisitos para su aplicación analítica.

Las dos definiciones difieren en terminología ya que la USP se refiere al tiempo en el que se debe implementar (posterior al diseño y desarrollo, y anterior a su implementación en pruebas) y por otro lado la FEUM se enfoca a la herramienta demostrativa por medio del

cual se demuestra la validación de métodos analíticos (mediante estudios de laboratorio). Sin embargo, ambos conceptos coinciden en que la validación de un método corresponde a la etapa en la que se valora su intento de uso o aplicación al referirse en la USP como "calificación" y en la definición de la FEUM al de "satisfacer los requisitos". En resumidas cuentas, el objetivo es demostrar que el método analítico es adecuado para el propósito de uso para el que fue diseñado mediante condiciones preestablecidas de pruebas y análisis posteriores al desarrollo y previas a su implementación rutinaria.

Actualmente existen diversas fuentes bibliográficas las cuales dictan las pautas con las cuales un método analítico se puede validar, el tipo de validación depende en gran medida de la naturaleza del método analítico, por lo que este trabajo estará basado en la clasificación del tipo de método analítico a validar de acuerdo con los procedimientos basado en "Validación de procedimientos analíticos: metodología y texto Q2(R1)" del Consejo Internacional de Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH: International Conference on Harmonisation, por sus siglas en inglés) y se complementarán la información con la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP: United States Pharmacopeia, por sus siglas en inglés) así como con la "Guía para la industria para los procedimientos analíticos y la validación de métodos analíticos para medicamentos y productos biológicos" de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA: Food and Drug Administration, por sus siglas en inglés).

Protocolo de validación

El diseño de la validación del método analítico debe estar contenido en un protocolo antes de su ejecución. Este consiste en un plan experimental y debe contener información acerca del objetivo del procedimiento analítico, así como una descripción de las características de desempeño y criterios asociados para ser validados. En un protocolo de validación se planifican las actividades a realizar, así como la previsión de los insumos (materiales, equipos, instrumentos, etc.) a utilizar.

Se debe describir el procedimiento analítico con suficiente detalle para permitir que un analista competente reproduzca las condiciones necesarias y obtenga resultados dentro de los criterios de aceptación propuestos (FDA, 2015, p.4).

Posterior a la validación los resultados deben ser resumidos en un reporte de validación o informe.

Un protocolo debe contar de manera general con los siguientes elementos:

- Título: el cual delimite el tipo de método analítico a validar, la técnica analítica y el analito.
- Objetivo (s): Este apartado debe describir el tipo de prueba (p. ej. separación, detección, identificación, cuantificación, etc.) el analito(s) objetivo, tipo de muestra (p. ej. principio activo, forma farmacéutica, impurezas, etc.) En el caso de que se pretenda validar una forma farmacéutica se debe especificar las dosis a evaluar. Por otro lado, también se deben resumir las características de desempeño a lograr durante la validación (especificidad, linealidad, adecuabilidad, robustez, etc.).
- Materiales: tipo de material volumétrico; graduado, de vidrio, plástico, etc.
- Sustancias de referencia y reactivos: Especificar en la medida de lo posible los siguientes criterios:
 - ❖ Descripción del reactivo o estándar.
 - ❖ Grado químico (p. ej. CLAR, CG, grado reactivo).
 - ❖ Origen (p. ej. estándar de referencia FEUM, USP o EP, material de referencia estandarizado, estándar de trabajo o estándar secundario)
 - ❖ Pureza (solo para sustancias químicas puras), estado (seco, anhidro o en base húmeda) y concentración.
 - ❖ Potencia.
 - ❖ Condiciones de almacenamiento.
 - ❖ En caso necesario especificar las condiciones seguras para su manipulación y anexar su hoja de seguridad.
 - ❖ Caducidad.
- Equipos e instrumentos: incluir todos los equipos y sus componentes, marca y modelo, así como la vigencia de la calificación/calibración (p. ej. tipo de instrumento, detector, columna y sus dimensiones, propuesta de columna alternativa, tipo de filtro).
- Procedimiento analítico: descripción paso a paso del método (p. ej. tiempos de equilibrio, secuencia de escaneo/inyecciones con blancos, placebos, muestras, controles, solución de sensibilidad para métodos de impurezas y estándares para mantener la validez de la adecuabilidad del sistema durante el tiempo de análisis) rangos de operación permisibles y sus ajustes si aplica. En resumen, se debe puntualizar los pasos a seguir para la ejecución de las pruebas en el que se refleje el procedimiento exacto y las condiciones de análisis:
 - ❖ Preparación de la muestra: procedimientos (p. ej. método de extracción, dilución o concentración, tiempo de agitación magnética o sonicación) número de repeticiones de la preparación de la muestra. Una preparación individual para

preparaciones cualitativas y réplicas para análisis cuantitativos con sus unidades de concentración para soluciones de trabajo (p. ej. $\mu\text{g/mL}$ o mg/mL) e información de la estabilidad de las soluciones y condiciones de almacenamiento.

- ❖ Preparación de soluciones de control de estándares: procedimientos para la preparación y uso de todos los estándares y soluciones control con sus unidades de concentración e información de estabilidad del estándar y condiciones de almacenamiento, incluyendo estándares de calibración, estándares internos, estándares para adecuabilidad del sistema, etc.
 - ❖ Adecuabilidad del sistema: procedimiento de prueba(s) confirmatorias y parámetros para asegurar que el sistema (equipamiento, electrónicos, operaciones analíticas y controles a ser analizadas) funcionarán correctamente como el sistema integrado al tiempo de uso. Los criterios de aceptación de la adecuabilidad del sistema aplican a controles de estándares y muestras, tales como coe, precisión, resolución y criterios de aceptación de resolución pueden ser requeridos si aplican.
 - ❖ Cálculos: los métodos de integración y fórmulas de cálculo representativas para el análisis de datos (controles, estándares, muestras) para pruebas basadas en el nivel requerido y sus especificaciones (p. ej. valoración, impurezas específicas y no específicas y FRR: factor de respuesta relativo). Estos incluyen una descripción de cualquier transformación matemática o fórmulas usadas en análisis de datos, junto con una justificación científica de cualquier factor de corrección usado.
 - ❖ Informes de datos: la presentación de datos numéricos que son consistentes con las capacidades instrumentales y criterios de aceptación. El método indicado debe incluir el formato a usar para el reporte de resultados (p. ej. nivel de porcentaje requerido, peso/peso y peso/volumen) con el número específico de cifras significativas necesarias. Para métodos cromatográficos se deben incluir tiempos de retención (TR) para la identificación con base de comparación de estándar de referencia, tiempos de retención relativos (TRR') de impurezas conocidas y desconocidas, rangos aceptables y criterios de reporte de resultados de muestras.
-
- Parámetros de desempeño y especificación: realizar un plan de pruebas que consista en los parámetros de desempeño a evaluar que den soporte suficiente a la validación del método analítico a validar de acuerdo con su categorización.

Tipos de procedimientos analíticos a validar

Dependiendo del objetivo de la validación y de la naturaleza del método analítico, existen distintos tipos de validación ya sea que se pretenda verificar los procedimientos farmacopeicos o probar la aptitud de un nuevo desarrollo de método analítico.

La tabla 1 muestra una comparación de los tipos de métodos analíticos a validar de acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP) y la International Conference Harmonisation Q2 (R1)

Tabla 1. Categorización de los métodos analíticos de acuerdo con el propósito de validación.

Tipos de métodos analíticos para su validación	
ICH Q2 (R1) 2005, versión actual	FEUM 2022, 13ª edición/ USP 2022, versión actual
Pruebas de identificación	Pruebas de identificación de un analito. (Categoría IV)
Pruebas cuantitativas para el contenido de impurezas	Métodos analíticos para la determinación de impurezas. Estos métodos pueden incluir determinaciones cuantitativas o pruebas límite. Los métodos de pureza quedan incluidos en esta categoría. (Categoría II)
Pruebas límite para el control de impurezas	
Pruebas cuantitativas de la fracción activa en muestras de la sustancia farmacológica o producto farmacéutico u otro(s) componente(s) seleccionado(s) en el medicamento.	Métodos analíticos para cuantificar a un componente específico en muestras de producto terminado o en estabilidad, ya sea en fármacos, aditivos o preparados farmacéuticos, u otros analitos de interés. (Categoría I)
*	Métodos analíticos para evaluar una característica de desempeño del preparado farmacéutico. (Categoría III)

*Este tipo de procedimientos analíticos no se incluyen en la ICH Q2 (R1) sin embargo, no se descarta su importancia y su implementación en textos posteriores.

Descripción de los tipos de métodos

A continuación, se muestra una breve descripción de los tipos de métodos a validar de acuerdo con la ICH Q2(R1) (noviembre 2005):

Pruebas de identificación. están destinadas a asegurar la identidad del analito en la muestra. Esto es conseguido normalmente por comparación de una propiedad de la muestra (p.ej. espectrometría, comportamiento cromatográfico, reactividad química, etc.) a un estándar de referencia (p. 1).

Pruebas de impurezas. Puede ser una prueba de cuantificación o una prueba límite de impurezas en la muestra. En estas últimas, el interés es establecer si el analito, excede o no, un valor límite. Cualquiera de las dos pruebas está destinada a reflejar con precisión las características de pureza de la muestra. Diferentes características de validación son requeridas para una prueba cuantitativa que por una prueba límite (p. 2).

Los procedimientos de valoración. Están destinados a medir el analito presente en una muestra dada. La valoración representa una medición cuantitativa del o de los componentes mayoritarios en la sustancia farmacéutica. Para el producto farmacéutico, también se aplican características de validación similares cuando se analiza el activo u otro componente(s) seleccionado (p. 2).

Por su parte la FEUM (2022) considera a las pruebas de desempeño dentro de la clasificación de tipo de método analítico a validar:

Pruebas de desempeño. Utilizados para la determinación de un analito en una muestra con el objeto de evaluar una característica de desempeño del preparado farmacéutico (disolución en cápsulas, liberación controlada en tabletas, entre otras) (p. 916).

Parámetros de desempeño

En seguida, se enlistan las características de desempeño que usualmente se efectúan durante el proceso de validación, de acuerdo con la ICH Q2(R1) (noviembre 2005) y la USP (agosto 2017):

Precisión (Repetibilidad, precisión intermedia)

Linealidad e intervalo

Exactitud

Especificidad/selectividad

Límite de detección

Límite de cuantificación

Robustez

Adecuabilidad del sistema

Adicionalmente la FEUM (2021) consideran la Tolerancia del método.

Para cada categoría de método analítico se requiere soporte analítico específico, en la tabla 2 se muestran los datos que normalmente se requieren para cada categoría de acuerdo con la USP (agosto 2017, pág. 6).

Tabla 2. Datos requeridos para la validación

Características de desempeño analítico	Categoría I	Categoría II		Categoría III	Categoría IV
	(Pruebas cuantitativas del activo o la fracción activa)	Análisis cuantitativos (contenido de impurezas)	Pruebas límite	(prueba de desempeño)	(Identificación)
Exactitud	Sí	Sí	^a	^a	No
Precisión	Sí	Sí	No	Sí	No
Especificidad	Sí	Sí	Sí	^a	Sí
Límite de detección	No	No	Sí	^a	No
Límite de cuantificación	No	Sí	No	^a	No
Linealidad	Sí	Sí	No	^a	No
Intervalo	Sí	Sí	^a	^a	No

^a Pueden requerirse, dependiendo de la naturaleza de la prueba específica.

Al validar métodos de propiedades físicas, se deben considerar las mismas características de desempeño requeridas para cualquier procedimiento analítico. Asimismo, se debe evaluar el uso de las características de desempeño para cada caso en particular, a fin de determinar que el procedimiento es adecuado para el uso previsto. Los criterios de aceptación específicos para cada parámetro de validación deben ser congruentes con el uso previsto para el método.

La verificación de los procedimientos farmacopeicos también requiere la demostración de aptitud en las condiciones reales de uso del laboratorio y se pueden usar algunas de las características de desempeño analítico mencionadas en la tabla 2. No se requiere la

verificación para los procedimientos de prueba farmacopeicos básicos que se lleven a cabo en forma rutinaria a menos que exista la indicación de que el procedimiento farmacopeico no es adecuado para el artículo en análisis.

El proceso de verificación de procedimientos farmacopeicos es la evaluación que sirve para determinar si el procedimiento puede ser utilizado para su propósito previsto, en las condiciones de uso reales para un fármaco específico o la matriz de un producto farmacéutico determinado (USP, 2019, cap. 1226, p. 1).

Si la verificación del procedimiento farmacopeico no es exitoso, entonces es necesario validar un procedimiento alternativo.

Características de desempeño analítico

1. Precisión

Definición: La precisión de un procedimiento analítico expresa el grado de concordancia entre una serie de mediciones obtenidas de múltiples muestreos de la misma muestra homogénea bajo condiciones preestablecidas. La precisión puede ser considerada en 3 niveles: repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad.

La precisión debe ser investigada usando muestras auténticas y homogéneas. Sin embargo, si no es posible obtener una muestra homogénea puede ser investigada usando muestras preparadas artificialmente o una muestra en solución.

La reproducibilidad se refiere al uso del procedimiento analítico en diferentes laboratorios, como por ejemplo en un estudio en colaboración (usualmente aplicados a metodologías de estandarización). La precisión intermedia (también conocida como tolerancia o fortaleza) expresa la variación dentro de un laboratorio, por ejemplo, en diferentes días, con diferentes analistas o con equipos diferentes dentro del mismo laboratorio. La repetibilidad se refiere a la utilización del procedimiento analítico en un laboratorio durante un periodo corto por el mismo analista con el mismo equipo (ICH Q2 (R1), 2005, parte I, p.4 y 5).

1.1 Metodología:

La Repetibilidad debe evaluarse utilizando:

- a) un mínimo de 9 determinaciones cubriendo un rango específico del procedimiento (p. ej. 3 concentraciones/3 repeticiones cada uno).

- b) Un mínimo de 6 determinaciones al 100% de la concentración de prueba.

Precisión intermedia: la medida con la cual la precisión intermedia debe ser establecida depende de las circunstancias bajo las cuales se pretende usar el procedimiento. El solicitante debe establecer los efectos de eventos aleatorios sobre la precisión del procedimiento analítico. Las variaciones típicas a estudiar incluyen días, analistas, equipos, etc. No se considera necesario el estudio de estos efectos individualmente. Se recomienda el uso de un diseño experimental (matrixing).

Reproducibilidad: se evalúa mediante un ensayo entre laboratorios. Debe ser considerado en el caso de estandarización de un procedimiento analítico, por ejemplo, para la inclusión de procedimientos en las farmacopeas (ICH Q2 (R1), 2005, parte II, p.10).

1.2 Datos recomendados:

Varianza o desviación estándar, desviación estándar relativa (coeficiente de variación).

2. Linealidad e intervalo

2.1 Definición de linealidad: es la capacidad de un procedimiento analítico para obtener resultados de prueba que sean proporcionales ya sea directamente, o por medio de una transformación matemática bien definida, a la concentración del analito en muestras dentro de un intervalo dado. En algunos casos para lograr la linealidad, puede ser necesario transformar la concentración o la medida.

Las transformaciones posibles pueden incluir logaritmo, raíz cuadrada, o el recíproco. Si no se puede lograr la linealidad, se puede utilizar un modelo no lineal. El objetivo es obtener un modelo que describa con precisión la relación de la concentración en función de la respuesta, ya sea lineal o no lineal (USP, 2019, cap. 1225, p. 4).

2.1.1 Metodología: debe evaluarse una relación lineal en todo el rango del procedimiento analítico. Puede ser demostrada directamente en el fármaco (por dilución de una solución stock del estándar) o pesando por separado mezclas sintéticas de los componentes del producto farmacéutico, utilizando el método propuesto.

La linealidad debe evaluarse por inspección visual de las señales del gráfico en función de la concentración o el contenido del analito. Si existe una relación lineal, los resultados de la prueba deben evaluarse a través de un método estadístico apropiado, por ejemplo, por el cálculo de regresión lineal por el método de mínimos cuadrados. En algunos casos, para obtener linealidad entre ensayos y concentraciones de la muestra, es posible que los datos de la prueba deban someterse a una transformación matemática previo a un análisis de

regresión. Los datos de la propia línea de la regresión lineal pueden ser de utilidad para proporcionar estimaciones matemáticas del grado de linealidad.

2.1.2 Datos recomendados: El coeficiente de correlación, coeficiente de determinación, intercepto, la pendiente de la regresión lineal y la suma residual de los cuadrados deben reportarse. También debe incluirse el gráfico de los datos. Además, un análisis de la desviación de los puntos de datos reales de la línea de la regresión lineal también puede ser de utilidad para la evaluación de la linealidad.

Para el establecimiento de la linealidad, es recomendable un mínimo de 5 concentraciones, otras aproximaciones deben ser justificadas (ICH Q2 (R1), 2005, parte II, p.8).

2.2 Definición de intervalo: es la amplitud entre las concentraciones inferior y superior del analito en la cual se puede determinar al analito con un nivel adecuado de precisión, exactitud y linealidad utilizando el procedimiento escrito. Se expresa normalmente en las mismas unidades que los resultados de la prueba obtenidos mediante el procedimiento analítico (USP, 2019, cap. 1225, p. 4).

2.2.1 Metodología: el rango especificado normalmente se deriva de estudios de linealidad y depende en la aplicación prevista del procedimiento. Se establece por la confirmación de que el procedimiento analítico proporciona un grado de linealidad aceptable, exacto y preciso cuando es aplicado a muestras que contienen cantidades del analito dentro o en los extremos del rango especificado del procedimiento analítico.

Los siguientes rangos mínimos especificados deben ser considerados:

- Para el ensayo de la sustancia farmacéutica o el producto terminado: normalmente de 80 a 120% de la concentración de prueba.
- Para la uniformidad de contenido, cubrir un mínimo del 70 al 130% de la concentración de prueba, a menos que un rango más amplio y apropiado, basado en la naturaleza de la forma de dosificación si se justifica.
- Para la prueba de disolución: +/-20% sobre el rango especificado.

Por ejemplo, si la especificación para un producto de liberación controlada cubre la región del 20% después de 1 hora, hasta el 90%, después de 24 horas, el rango válido debe ser de 0-110% de lo declarado en la etiqueta.

- Para la determinación de una impureza: del nivel de reporte de una impureza al 120% de la especificación.

- Para impurezas conocidas que son inusualmente potentes o a producir efectos farmacológicos inesperados o tóxicos, el límite de detección/cuantificación debe ser adecuado con el nivel al cual la impureza debe ser controlada.

Nota: para la validación de los procedimientos de prueba de impurezas llevados a cabo durante el desarrollo, puede ser necesario considerar el rango alrededor de un límite sugerido (probable).

- Si la valoración y pureza son realizadas juntas como una prueba y solo se utiliza un estándar al 100%, la linealidad debe cubrir el rango desde el nivel de reporte de la impureza hasta el 120% de la especificación de la valoración (ICH Q2 (R1), 2005, parte II, p.8 y 9).

3. Exactitud

Definición: es la proximidad entre los resultados de la prueba obtenidos mediante ese procedimiento y el valor verdadero. La exactitud de un procedimiento analítico debe establecerse en todo su intervalo (USP, 2019, cap. 1225, p. 2).

3.1 Metodología

3.1.1 Fármaco:

- a) Aplicación del procedimiento analítico a un analito de pureza conocida (p. ej. material de referencia);
- b) Comparación de los resultados del procedimiento analítico propuesto con aquellos de un segundo procedimiento bien caracterizado, cuya exactitud se establece o define.
- c) La exactitud puede ser inferida una vez que la precisión, linealidad y especificidad han sido establecidas.

3.1.2 Producto farmacéutico:

- a) Aplicación del procedimiento analítico a mezclas sintéticas de los componentes del producto farmacéutico al cual se le han añadido cantidades conocidas de la sustancia farmacéutica a analizar.
- b) En casos donde es imposible obtener muestras de todos los componentes del producto farmacéutico, puede ser aceptable cualquiera ya sea añadir cantidades conocidas del analito al producto farmacéutico o el comparar los resultados obtenidos de un segundo procedimiento bien caracterizado, cuya exactitud se establece o define.

c) La exactitud puede ser inferida una vez que la precisión, linealidad y especificidad han sido establecidas.

3.1.3 Impurezas (Cuantificación)

La exactitud debe evaluarse en muestras (del producto farmacéutico o del fármaco) a las que se hayan agregado cantidades conocidas de impurezas. Cuando no sea posible obtener muestras de algunas impurezas o productos de degradación, los resultados deben compararse con los obtenidos mediante un procedimiento independiente. En ausencia de otra información, puede resultar necesario calcular la cantidad de una impureza basándose en la comparación de su respuesta con la del fármaco, pero el cociente entre las respuestas de cantidades iguales de la impureza y del fármaco (factor de respuesta relativa) debe ser utilizado, siempre que se le conozca.

Debe aclararse como se determinarán las impurezas individuales o totales, por ejemplo, peso/peso o porcentaje de área, en todos los casos con respecto al analito principal.

3.2 Datos recomendados

La exactitud debe ser evaluada usando un mínimo de 9 determinaciones sobre un mínimo de 3 niveles de concentración en el rango especificado (p. ej. 3 concentraciones/3 réplicas por cada concentración del procedimiento analítico total).

La exactitud debe reportarse como el porcentaje de recobro mediante el ensayo de una cantidad conocida del analito añadido en la muestra o como la diferencia entre el promedio y el valor verdadero aceptado junto con los intervalos de confianza (ICH Q2 (R1), 2005, parte II, p. 9 y 10).

4. Especificidad

Definición: es 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. La falta de especificidad de un procedimiento analítico individual puede compensarse usando otros procedimientos analíticos complementarios (USP, 2019, cap. 1225, p. 3).

Dependiendo del procedimiento analítico a validar se requiere determinar la especificidad en los siguientes métodos:

4.1 Identificación: las pruebas de identificación adecuadas deben ser capaces de discriminar entre compuestos de estructuras estrechamente relacionadas que es probable

estén presentes. La discriminación del procedimiento puede confirmarse obteniendo resultados positivos (quizá por comparación con un material de referencia conocido) de muestras que contienen el analito, junto con resultados negativos de muestras que no contienen el analito. Además, la prueba de identificación puede aplicarse a materiales estructuralmente similares o relacionadas estrechamente con el analito para confirmar que no se obtiene una respuesta positiva. La elección de tales materiales potencialmente interferentes debe basarse en un juicio científico sólido con una consideración de las interferencias que podrían ocurrir.

4.2 Valoración y prueba(s) de impureza(s)

Para procedimientos cromatográficos, deben usarse cromatogramas representativos para demostrar especificidad y los componentes individuales deben etiquetarse apropiadamente. Se deben dar consideraciones similares a otras técnicas de separación.

Las separaciones críticas en cromatografía pueden investigarse en un nivel apropiado. Para separaciones críticas, la especificidad puede demostrarse mediante la resolución de dos componentes que eluyen cercanamente uno del otro.

En casos donde se usen ensayos o valoraciones no específicas, se deben utilizar otros procedimientos analíticos de apoyo para demostrar especificidad general. Por ejemplo, cuando se adopta la titulación para analizar la liberación del fármaco, la combinación de valoración y pruebas adecuadas para impurezas pueden usarse.

El enfoque es similar tanto para las pruebas de valoración e impurezas:

Cuando las impurezas están disponibles:

Valoración: implica la demostración de la discriminación del analito en presencia de impurezas o excipientes, en la práctica esto puede hacerse por la adición de sustancias puras (fármaco o producto farmacéutico) con los niveles apropiados de impurezas o excipientes y demostrando que el resultado de la valoración no se ve afectada por la presencia de estos materiales (por comparación con el resultado obtenido de la valoración en las muestras sin adición)

Pruebas de impurezas: la discriminación puede establecerse por la adición de la sustancia farmacéutica o el producto farmacéutico con los niveles apropiados de impurezas y demostrando la separación de estas impurezas individualmente o de otros componentes en la matriz de la muestra.

Cuando las impurezas no están disponibles:

Si los estándares de impurezas o productos de degradación no están disponibles, la especificidad puede demostrarse comparando los resultados de pruebas de muestras que contienen impurezas o productos de degradación con un segundo procedimiento bien caracterizado p. ej. método farmacopeico u otro procedimiento analítico validado (procedimiento independiente). Según corresponda, esto debería incluir muestras almacenadas bajo condiciones de estrés relevantes: luz, calentamiento, humedad, hidrólisis ácido-base y oxidación.

-para la valoración, los dos resultados deben compararse.

-para pruebas de impurezas, los perfiles de impurezas deben compararse.

Las pruebas de pureza de pico, pueden ser de utilidad para demostrar que el pico cromatográfico del analito no es atribuible a más de un componente (p. ej. arreglo de diodos, espectrometría de masas) (ICH Q2 (R1), 2005, parte II, p. 7 y 8).

5. Límite de detección

Definición: Es la cantidad mínima de analito que puede detectarse en una muestra, aunque no necesariamente cuantificarse, en las condiciones experimentales indicadas. Estas pruebas comprueban que la cantidad de analito se encuentra por encima o por debajo de un nivel determinado. El límite de detección se expresa como concentración del analito (p. ej. ppm o porcentaje) en la muestra (USP, 2019, cap. 1225, p. 4).

5.1 Metodología: existen diversos enfoques para la determinación del límite de detección, dependiendo de si el procedimiento es o no instrumental. Pueden usarse los enlistados a continuación, pero otros también son aceptables.

a. Basado en evaluación visual: puede usarse para métodos no instrumentales, pero pueden también utilizarse en métodos instrumentales.

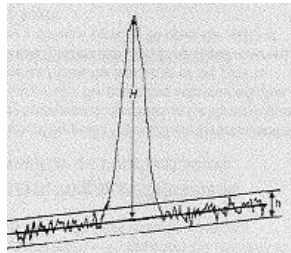
El límite de detección se determina mediante el análisis de muestras con concentraciones conocidas del analito y estableciendo el nivel mínimo al cual el analito puede detectarse confiablemente.

b. Basado en la señal-ruido: este puede aplicarse solamente a procedimientos analíticos que exhiben ruido en la línea base.

La determinación de la relación señal-ruido se realiza por comparación de señales medidas de muestras con bajas concentraciones conocidas del analito con las de las muestras blanco y estableciendo la concentración mínima al cual el analito

puede ser detectado confiablemente. Generalmente la relación señal-ruido se considera aceptable entre 3 o 2:1 para la estimación del límite de detección.

Figura 1. Relación señal/ruido H/h para Límite de Detección.



c. basado en la desviación estándar de la respuesta y la pendiente: el límite de detección (LD) puede expresarse como:

$$LD = \frac{3.3 \sigma}{S}$$

Donde:

σ = a la desviación estándar de la respuesta

S = es la pendiente de la curva de calibración.

La pendiente S puede estimarse de la curva de calibración del analito. El estimado de σ puede llevarse a cabo en una variedad de formas, por ejemplo:

Basado en la desviación estándar del blanco: la medición de la magnitud analítica de la respuesta de fondo se realiza analizando un apropiado número de muestras blanco y calculando la desviación estándar de esas respuestas.

Basado en la curva de calibración: debe estudiarse una curva de calibración específica usando muestras que contienen el analito en el rango del límite de detección. La desviación estándar residual de la regresión lineal o la desviación estándar del intercepto-y de la regresión lineal puede usarse como la desviación estándar.

Datos recomendados: se debe presentar el límite de detección y el método usado para la determinación del límite de detección. Si el límite de detección está basado en la evaluación visual o sobre la relación señal ruido, la presentación de los cromatogramas pertinentes se considera aceptable para su justificación.

En los casos en los que se obtenga un valor estimado para el límite de detección mediante el cálculo o extrapolación, esta estimación puede validarse posteriormente mediante el

análisis independiente de un número adecuado de muestras que se sabe están cerca del límite de detección o preparadas en él (ICH Q2 (R1), 2005, parte II, p. 11 y 12).

6. Límite de cuantificación

Definición: es una característica de las valoraciones cuantitativas de compuestos que se encuentran en baja concentración en la matriz de una muestra, tales como: impurezas en fármacos a granel y productos de degradación en productos farmacéuticos terminados. Es la mínima cantidad del analito en una muestra que se puede determinar con Precisión y exactitud aceptables en las condiciones experimentales indicadas. Se expresa habitualmente como concentración del analito (p. ej. partes por billón o porcentaje) en la muestra (USP, 2019, cap. 1225, p. 4).

6.1 Metodología: existen diversos enfoques para la determinación del límite de cuantificación, dependiendo de si el procedimiento es o no instrumental. Pueden usarse los enlistados a continuación, pero otros también son aceptables.

Basado en evaluación visual: la evaluación visual puede utilizarse en métodos no instrumentales, pero también pueden utilizarse en métodos instrumentales.

El límite de cuantificación generalmente se determina mediante el análisis de muestras con concentraciones conocidas del analito y estableciendo el nivel mínimo al cual el analito puede cuantificarse con exactitud y precisión aceptable.

Basado en un enfoque de señal-base. Este enfoque puede aplicarse solamente a procedimientos analíticos que exhiben ruido en la línea base.

La determinación de la relación señal-ruido se realiza comparando las señales medidas de muestras con bajas concentraciones conocidas del analito con las de las muestras blanco y estableciendo la concentración mínima al cual el analito puede cuantificarse confiablemente. Una relación señal-ruido típica es de 10:1.

Basado en la desviación estándar de la respuesta y la pendiente.

El límite de cuantificación (LC) puede expresarse como:

$$LC = \frac{10 \sigma}{S}$$

σ = la desviación estándar de la respuesta.

S = la pendiente de la curva de calibración.

La pendiente S puede estimarse de la curva de calibración del analito. El estimado de σ puede llevarse a cabo en una variedad de formas, por ejemplo:

Basado en la desviación estándar del blanco: la medición de la magnitud de la respuesta del fondo analítico se realiza mediante el análisis de un número apropiado de muestras del blanco y calculando la desviación estándar de estas respuestas.

Basado en la curva de calibración: Debe estudiarse una curva de calibración específica utilizando muestras que contengan el analito en el rango del límite de cuantificación. La desviación estándar residual de la regresión lineal o la desviación estándar del intercepto y de la regresión lineal puede usarse como desviación estándar.

Datos recomendados: el límite de cuantificación y el método utilizado para la determinación del límite de cuantificación debe presentarse.

El límite debe validarse posteriormente mediante el análisis de un número adecuado de muestras que se sabe están cerca del límite de cuantificación o preparadas en él (ICH Q2 (R1), 2005, parte II, p. 12 y 13).

7. Robustez

Definición: es una medida de su capacidad para no ser afectado por variaciones pequeñas, aunque deliberadas, en los parámetros del procedimiento indicados en la documentación, y provee una indicación de su aptitud durante condiciones normales de uso. La robustez puede determinarse durante la etapa de desarrollo del procedimiento analítico (USP, 2019, cap. 1225, p. 5).

7.1 Metodología: si las mediciones son susceptibles a variaciones en las condiciones analíticas, la condición analítica debe ser controlada adecuadamente o deben tomarse medidas precautorias en el procedimiento. Una de las consecuencias de la evaluación de la robustez debe ser una serie de parámetros para la adecuabilidad del sistema (p. ej. prueba de resolución) es establecida para asegurar que la validez del procedimiento analítico se conserva sin importar su uso (ICH Q2 (R1), 2005, parte II, p. 13).

Los ejemplos de variaciones típicas son:

Estabilidad de la solución analítica.

Tiempo de extracción.

En caso de cromatografía líquida, los ejemplos de variación son:

Influencia de variaciones de pH en la fase móvil.

Influencia de variaciones en la composición de la fase móvil.

Diferentes columnas (diferentes lotes o proveedores)

Temperatura

Velocidad de flujo

En el caso de cromatografía de gases, los ejemplos de variaciones son:

Columnas diferentes (diferentes lotes o proveedores)

Temperatura

Velocidad de flujo.

Para su investigación se pueden presentar los siguientes casos:

- a) Investigación de tres factores como máximo. Se establecen un nivel inferior y uno superior respecto del nivel normal de operación. Por lo que es necesario evaluar por triplicado una misma muestra a cada nivel, incluyendo el nivel normal. Se debe realizar para cada uno de los factores a investigar. Por ejemplo, si la velocidad de flujo es de 1 mL/min, el nivel superior puede ser 1.2 mL/min y el inferior 0.8 mL/min.

7.2 Análisis de datos: Calcular la media aritmética de los tres niveles (inferior, normal y superior) y la diferencia absoluta porcentual de la media aritmética de los niveles superior e inferior, comparada con el nivel normal; estos valores no deben exceder el criterio establecido, de acuerdo con las siguientes ecuaciones:

$$\frac{|\bar{y}_s - \bar{y}_N|}{\bar{y}_N} \times 100$$

$$\frac{|\bar{y}_l - \bar{y}_N|}{\bar{y}_N} \times 100$$

Donde:

\bar{y}_s = media aritmética del nivel superior.

\bar{y}_N = media aritmética del nivel normal.

\bar{y}_l = media aritmética del nivel inferior.

- b) Investigación de cuatro a siete factores. Se utiliza un diseño factorial fraccionado (2^n) conocido como diseño de Placket Burman.

Placket Burman: permite investigar el efecto lineal de $n-1$ factores o menos, a partir de n corridas experimentales; donde para investigar el efecto de cualquier factor, siempre se emplean dos niveles (alto y bajo). Estos diseños pueden ser utilizados en la validación de métodos analíticos para investigar la robustez del método a factores, en los cuales la variación de los niveles sea de magnitud pequeña, pero deliberada; en términos de corrida analítica (FEUM, 2022, p.922 y 923).

8. Adecuabilidad del sistema.

Está basado en el concepto de que el equipo, electrónica, operaciones analíticas y muestras a analizar constituyen un sistema integral que puede evaluarse como tal. Los parámetros de prueba de la adecuabilidad del sistema que se establecerán para un procedimiento en particular dependen del tipo de procedimiento que se valide (ICH Q2 (R1), 2005, parte II, p. 13).

Esta prueba es parte integral de los métodos de cromatografía de líquidos y de gases y se usa para verificar que el sistema cromatográfico sea adecuado para el análisis que se pretende efectuar (USP, 2019, cap. 621, p. 9).

Los factores que pueden afectar el comportamiento cromatográfico incluye lo siguiente:

- Composición, fuerza iónica, temperatura y pH aparente de la fase móvil.
- Velocidad de flujo, dimensiones de la columna, temperatura de la columna y presión.
- Las características de la fase estacionaria, incluyendo el tipo de soporte cromatográfico, tamaño de partícula, tamaño de poro y área superficial específica.
- En fase reversa y otras modificaciones superficiales de las fases estacionarias, el grado de modificación química (según se expresa mediante recubrimiento exhaustivo (end capping), carga de carbono, entre otros).

9. Tolerancia del Método

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

Metodología. Se deben establecer aquellos factores ajenos al método como: diferentes equipos, lotes de reactivos, columnas, etc., que se puedan presentar al reproducir el método en otras condiciones. Fijar por lo menos dos condiciones y analizar una misma

muestra por lo menos por triplicado a cada condición. Reportar los resultados de las muestras de las condiciones investigadas.

Análisis de datos. Calcular la media aritmética, desviación estándar y coeficiente de variación de todos los resultados de todas las condiciones investigadas. Se debe cumplir el criterio establecido en función con el coeficiente de variación (FEUM, 2022, p.922).

Fórmulas de cálculo

ESTADÍSTICO	SÍMBOLO	FÓRMULA
Desviación estándar o Varianza	S	$S = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}}$
Desviación estándar relativa o coeficiente de variación	C.V	$\% CV = \frac{S}{\bar{Y}} \times 100\%$
Coeficiente de correlación	r	$r = \frac{n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)}{\sqrt{(n(\sum x^2) - (\sum x)^2)(n(\sum y^2) - (\sum y)^2)}}$
Coeficiente de determinación	r ²	$r^2 = \frac{(n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y))^2}{(n(\sum x^2) - (\sum x)^2)(n(\sum y^2) - (\sum y)^2)}$
Pendiente	b	$b = \frac{n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)}{n(\sum x^2) - (\sum x)^2}$
Intercepto	a	$a = \frac{\sum y - b \sum x}{n}$ o $a = \frac{(\sum y)(\sum x^2) - (\sum x)(\sum xy)}{n(\sum x^2) - (\sum x)^2}$
Suma de x	$\sum x$	$x_1 + x_2 + x_n$
Suma de y	$\sum y$	$y_1 + y_2 + y_n$
Suma de xy	$\sum xy$	$xy_1 + xy_2 + xy_n$

Suma de x al cuadrado	-	$\sum x^2$
Suma de y al cuadrado	-	$\sum y^2$
% de Recobro	%R	$\%R = \frac{\text{cantidad recuperada}}{\text{cantidad adicionada}} \times 100$
Intervalo de confianza del recobro	IC	$IC = \%recobro_{prom} \pm t_{0,975, n-1_{g,l}} \left(\frac{S}{\sqrt{n}} \right)$
Intervalo de confianza para la pendiente	IC(b)	$IC(b) = b \pm t_{0,975, n-2_{g,l}} (S_b)$
Intervalo de confianza para el intercepto	IC(a)	$IC(a) = a \pm t_{0,975, n-2_{g,l}} (S_a)$
Error estándar de la estimación	($S_{y/x}$)	$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - b(\sum xy) - a(\sum y)}{n-2}}$ <p style="text-align: center;">o</p> $S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum (y - \bar{y})^2}{n-2}}$
Error estándar de la estimación para la pendiente	S_b	$S_b = S_{y/x} \sqrt{\frac{1}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$
Error estándar de la estimación para el intercepto	S_a	$S_a = S_{y/x} \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{(\bar{x})^2}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$
Factor de respuesta relativo	FRR	$FRR = \frac{\text{Pendiente de la impureza}}{\text{Pendiente del activo}}$
Residual	R	$R = (y_{real} - Y_{estimada})$
Residual al cuadrado	R^2	$R^2 = (y_{real} - Y_{estimada})^2$

Número de datos	n	-
t de student al 95% de confianza y n-2 grados de libertad (g.l)	$t_{0.975, n-2}$	Valor obtenido de tablas o Excel.
y promedio	\bar{y}	$\bar{y} = \frac{\sum y}{n}$

Aspectos básicos de la NOM-059-SSA1-2015

La industria farmacéutica es un importante elemento de los sistemas de asistencia sanitaria en todo el mundo; está constituida por numerosas organizaciones públicas y privadas dedicadas al descubrimiento, desarrollo, fabricación y comercialización de medicamentos para la salud humana y animal (Gennaro 1990). Aparte de contribuir a la salud de millones de personas es también uno de los vínculos profesionales más amplios e inmediatos que se encuentran disponibles en el campo laboral para los estudiantes y egresados relacionados con el sector. Por lo que el conocer los aspectos básicos para la fabricación de medicamentos resulta de gran importancia para la formación académica y profesional en el perfil del Químico Fármaco Biólogo.

En México, la normativa que proporciona los requisitos mínimos necesarios para la fabricación de medicamentos es la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. Por este motivo parte de este trabajo se dedicó a la difusión de los numerales 11: Laboratorio de Control de Calidad, 12: Liberación de producto terminado y 13: Retiro de Producto de Mercado de la NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos por medio de presentaciones en línea a estudiantes de la licenciatura en QFB de la UAM-Xochimilco. Adicionalmente se extendió la invitación al público en general a través de Facebook.

Por cada sesión se realizó un registro de cada asistente recabándose información como edad, género, grado de estudios, lugar de origen por país y por estado de la República Mexicana, esto con la finalidad de obtener un panorama general acerca de la población al que van dirigidas las sesiones, obteniéndose un total de aproximadamente 720 asistentes por las 3 sesiones.

Resultados y análisis de resultados

En la gráfica 1 se puede observar que el rango de edad de los asistentes a las sesiones va desde los 16 a los 63 años, lo cual indica que la difusión y participación de las presentaciones en línea tuvieron un rango de edad variado. Los asteriscos indican valores atípicos en un intervalo de los 51 a los 63 años.

La tabla 3 muestra que la media de edad es de 30 años y la mediana de 27 años. Lo que podría interpretarse en que los asistentes se encuentran en edad laboral o en busca de un acercamiento profesional con la industria farmacéutica al conectarse a las sesiones.

Gráfica 1. Gráfica de caja de edad de los asistentes a las presentaciones en línea de la NOM-059-SSA1-2015.

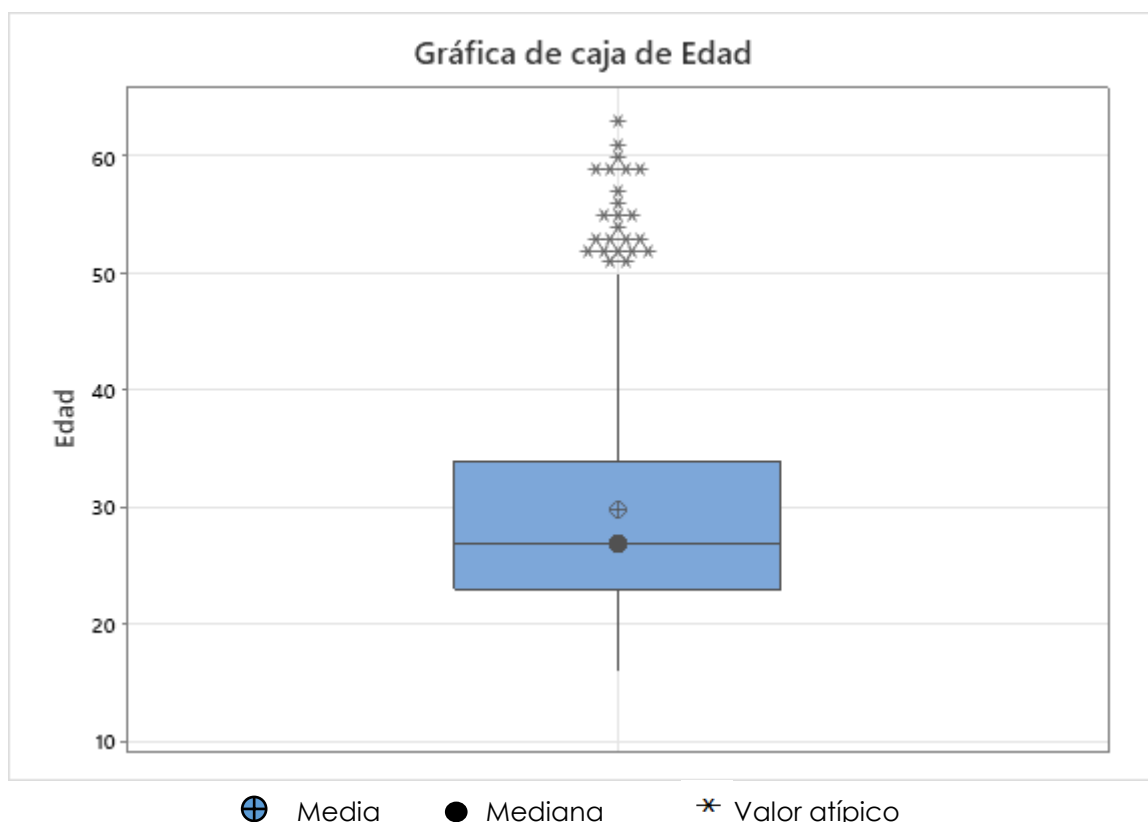


Tabla 3. Estadísticas de edad de los asistentes a las sesiones en línea de la presentación de Buenas prácticas de fabricación con enfoque a la NOM-059-SSA1-2015.

Variable	N	Media	Desv.Est.	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo	Modo	N para moda
Edad	718	29.816	8.740	16.000	23.000	27.000	34.000	63.000	24	75

N: Población

Q: Cuartil

Por otro lado, en la gráfica 2 se puede visualizar que el género femenino fue el que más predominó en la asistencia a las presentaciones en línea con 70.56% de participación, con

respecto al género masculino del que se obtuvo una asistencia del 29.44%, tal como se indica en la tabla 4.

Gráfica 2. Gráfica de barras de género de los asistentes a las presentaciones en línea de la NOM-059-SSA1-2015.

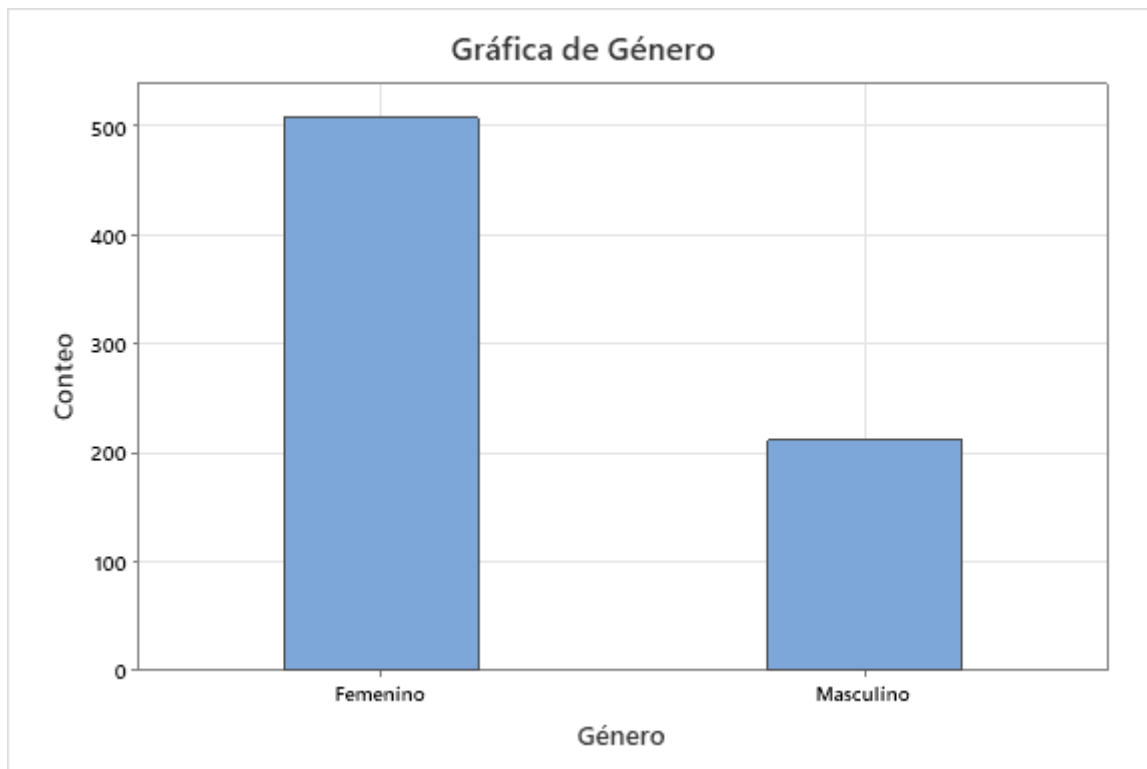


Tabla 4. Conteo del género de los asistentes a las sesiones en línea de Buenas prácticas de fabricación con enfoque a la NOM-059-SSA1-2015.

<u>Género</u>	<u>Conteo</u>	<u>Porcentaje</u>	<u>CntAcum</u>	<u>PrcAcum</u>
Femenino	508	70.56	508	70.56
Masculino	212	29.44	720	100.00
N=	720			

Con respecto al estado de la República Mexicana con más asistencia a las presentaciones en línea provienen de la Ciudad de México con un total de 227 asistentes seguido del Estado de México con 193 participaciones, esto debido a que gran parte de la difusión estaba dirigida a estudiantes de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, sin embargo, con apoyo de la coordinación de la carrera de químico farmacéutico biólogo se logró una mayor extensión a través de Facebook, contando con presencia virtual no solo a nivel nacional sino también en varios países de Latinoamérica tal como se observa en las tablas 5 y 6.

Tabla 5. Conteo de lugar de origen de los asistentes por Entidad Federativa de la República Mexicana a las sesiones en línea de Buenas prácticas de fabricación con enfoque a la NOM-059-SSA1-2015.

Entidad federativa de México	Conteo	Porcentaje	CntAcum	PrcAcum
Aguascalientes	3	0.42	3	0.42
Baja California	3	0.42	6	0.85
Baja California Sur	3	0.42	9	1.27
Chiapas	4	0.57	13	1.84
Ciudad de México	227	32.15	240	33.99
Estado de México	193	27.34	433	61.33
Guanajuato	13	1.84	446	63.17
Guerrero	23	3.26	469	66.43
Hidalgo	15	2.12	484	68.56
Jalisco	26	3.68	510	72.24
Michoacán	17	2.41	527	74.65
Morelos	20	2.83	547	77.48
Nuevo León	4	0.57	551	78.05
Oaxaca	13	1.84	564	79.89
Otro	28	3.97	592	83.85
Puebla	42	5.95	634	89.80
Querétaro	9	1.27	643	91.08
Quintana Roo	4	0.57	647	91.64
San Luis Potosí	16	2.27	663	93.91
Sinaloa	3	0.42	666	94.33
Sonora	1	0.14	667	94.48
Tabasco	8	1.13	675	95.61
Tamaulipas	2	0.28	677	95.89
Tlaxcala	7	0.99	684	96.88
Veracruz	13	1.84	697	98.73
Yucatán	2	0.28	699	99.01
Zacatecas	7	0.99	706	100.00
N=	706			

Tabla 6. Conteo de Nacionalidad de los asistentes a las sesiones en línea de Buenas prácticas de fabricación con enfoque a la NOM-059-SSA1-2015.

País de procedencia	Conteo	Porcentaje	CntAcum	PrcAcum
Bolivia	10	1.39	10	1.39
Colombia	3	0.42	13	1.81
Ecuador	6	0.83	19	2.64
El Salvador	4	0.56	23	3.19
Guatemala	10	1.39	33	4.58
Honduras	4	0.56	37	5.14
México	675	93.75	712	98.89
Nicaragua	2	0.28	714	99.17
Perú	6	0.83	720	100.00
N=	720			

Con relación al grado de estudios de los asistentes a las sesiones se puede observar en la gráfica 3 que se contó con una participación muy variada desde estudiantes de nivel

medio superior hasta profesionistas y estudiantes de doctorado, presentándose una mayoría de estudiantes de licenciatura sobre los asistentes titulados de licenciatura. Asimismo, se demuestra que el grado de preparación técnica que la audiencia busca no se limita solo a estudiantes, sino que se extiende sobre todo aquel que busque actualización de conocimientos y un mayor acercamiento a la industria farmacéutica.

Una de las opciones en la encuesta se determinó como "otros" sin dejar cabida a una respuesta abierta que permitiera conocer a qué ramo académico o profesional se encuentre y del cual sería de gran importancia conocer con fines estadísticos.

La tabla 7 permite visualizar con número de asistentes y porcentajes el nivel de estudios que se conectaron a las sesiones.

Gráfica 3. Gráfica de pastel del nivel de estudios de los asistentes a las presentaciones en línea de la NOM-059-SSA1-2015.

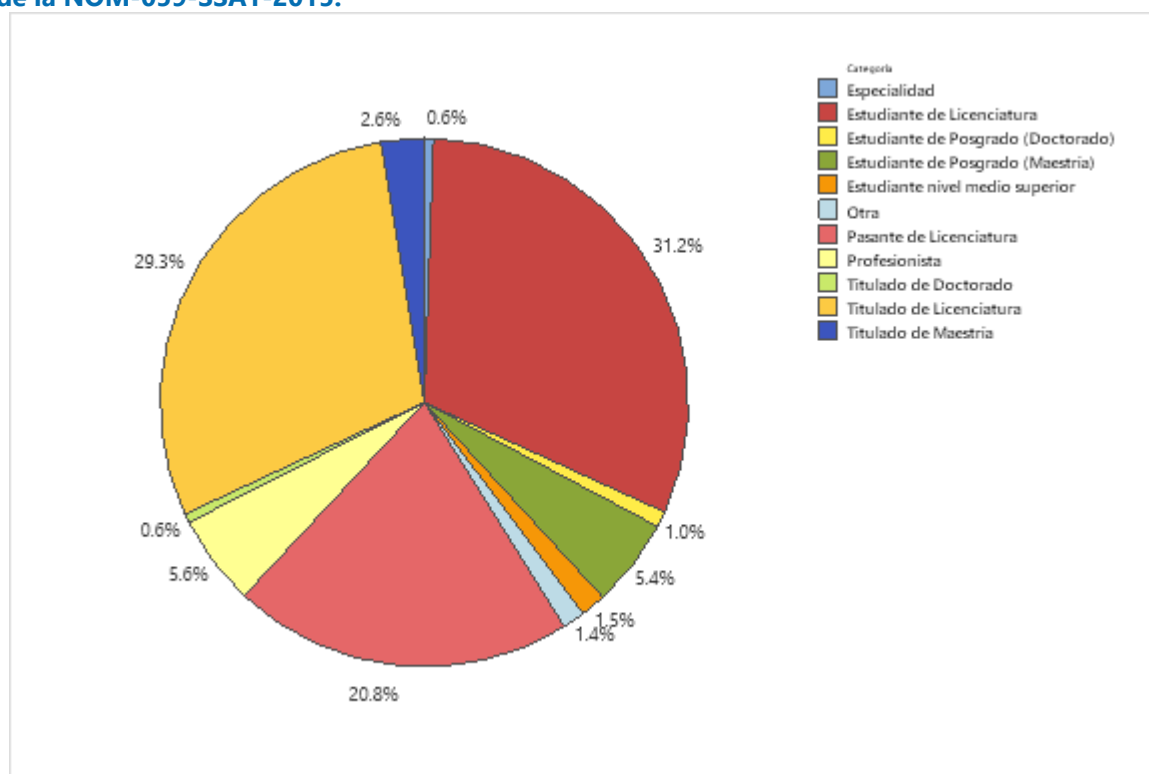


Tabla 7. Conteo en porcentaje del nivel de estudios de los asistentes a las sesiones en línea de Buenas prácticas de fabricación con enfoque a la NOM-059-SSA1-2015.

Nivel de estudios	Conteo	Porcentaje
-------------------	--------	------------

Especialidad	4	0.56
Estudiante de Licenciatura	225	31.25
Estudiante de Posgrado (Doctorado)	7	0.97
Estudiante de Posgrado (Maestría)	39	5.42
Estudiante nivel medio superior (secundaria, bachillerato, etc.)	11	1.53
Otra	10	1.39
Pasante de Licenciatura	150	20.83
Profesionista	40	5.56
Titulado de Doctorado	4	0.56
Titulado de Licenciatura	211	29.31
Titulado de Maestría	19	2.64
N=	720	

En el marco de conocimientos generales sobre Buenas Prácticas de Fabricación con enfoque a la NOM-059-SSA1-2015 de los estudiantes de la licenciatura en QFB y asistentes interesados en el tema se realizó un examen diagnóstico al inicio y al término de las presentaciones en línea con la finalidad de evaluar la utilidad de las presentaciones en línea. Para fines estadísticos se tomarán en cuenta solo las preguntas que fueron elaboradas en los temas específicos de los numerales 11. Laboratorio de Control de Calidad, 12. Liberación de producto terminado y 13. Retiro de Producto de Mercado de la NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos (Anexo 1).

A continuación, se mencionan las preguntas y las opciones de respuestas en donde se señala con color azul la respuesta correcta. Se recopilaron las respuestas obtenidas a través del cuestionario que se efectuó antes y después de las presentaciones en línea y se realizó su conteo en donde se calculó el porcentaje para visualizar el comparativo por medio de gráficas de barras.

Con respecto al numeral 11. Laboratorio de control de calidad, se efectuaron las siguientes preguntas:

Pregunta 1. Factores básicos para la transferencia de métodos analíticos.

- a) Procedimientos Normalizados de Operación, manuales de los equipos e instructivos y calificación de personal.
- b) Protocolos y metodologías analíticas a transferir, instalaciones, equipos, instrumentos y personal calificados. (Respuesta correcta)**
- c) Muestras, procedimientos normalizados de operación y metodología analítica a transferir.

En la tabla 8 se resume el porcentaje de contestaciones obtenidas antes y después de la presentación en línea, en las cuales se observa que algunos asistentes eligieron más de una opción como respuesta.

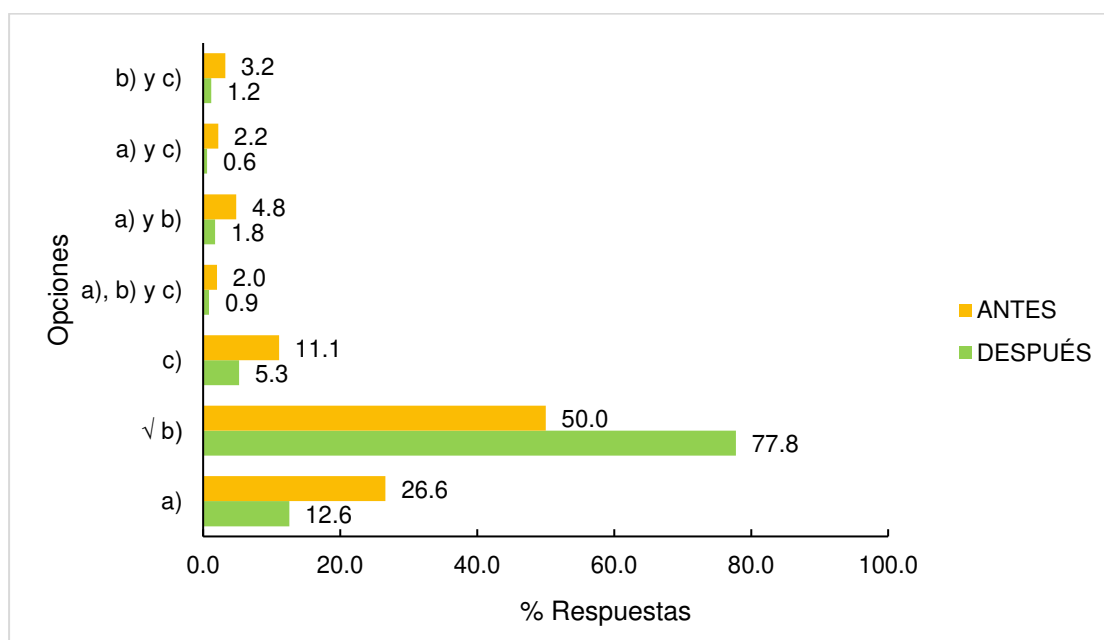
Tabla 8. Porcentaje de respuestas obtenidas antes y después de la presentación en línea sobre el tema de transferencia de métodos analíticos.

Respuestas seleccionadas	% Obtenido antes	% Obtenido después
a)	26.6	12.6
b)	50.0	77.8
c)	11.1	5.3
a), b) y c)	2.0	0.9
a) y b)	4.8	1.8
a) y c)	2.2	0.6
b) y c)	3.2	1.2
Total	100.0	100.0

Nota: Ver opciones de respuestas de la pregunta 1 para la interpretación de los incisos.

En la gráfica 4 se visualiza que hubo un efecto de las presentaciones en línea ya que el porcentaje de respuestas correctas aumentó en aproximadamente un 27.8% con respecto a la evaluación recabada previo a las presentaciones en línea. Asimismo, se percibe que disminuyó el porcentaje de personas que seleccionaron más de una respuesta como opción.

Gráfica 4. Comparativo de % de respuestas obtenidas antes y después de la presentación en línea sobre el tema de transferencia de métodos analíticos.



√ Respuesta correcta

Pregunta 2. Proporcionan recomendaciones para el SGC dentro del cual debe realizarse el análisis de los ingredientes activos (API), excipientes y productos farmacéuticos para demostrar que los resultados son confiables.

- a) BPDA (Buenas Prácticas de Distribución y Almacenamiento)
- b) **BPL (Buenas prácticas de laboratorio). (Respuesta correcta)**
- c) BPD (Buenas Prácticas de Documentación).

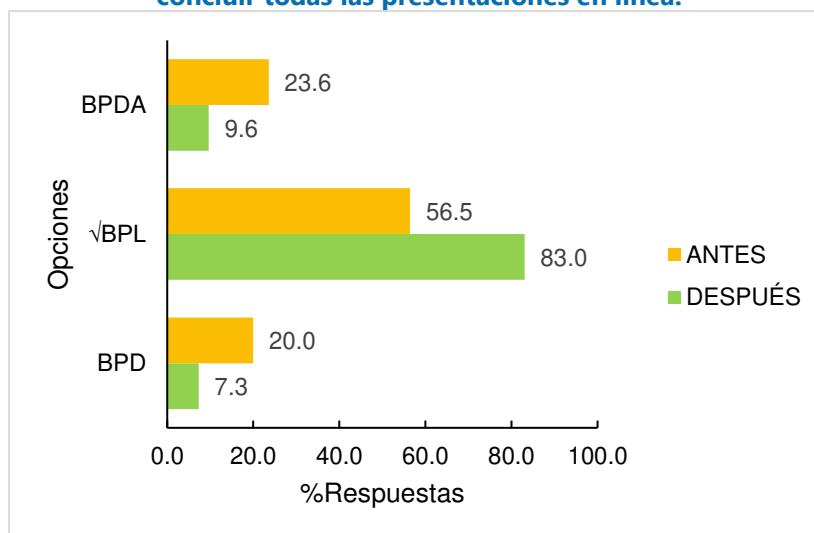
En la tabla 9 se presenta el porcentaje de contestaciones obtenidas antes y al finalizar todas las sesiones en línea, con respecto al tema de laboratorio de control de calidad.

Tabla 9. Porcentaje de respuestas obtenidas antes y al finalizar todas las presentaciones en línea sobre Buenas Prácticas de Laboratorio.

Opciones de respuestas	% obtenido antes	% obtenido después
<i>BPDA</i>	20.0	7.3
<i>BPL</i>	56.5	83.0
<i>BPD</i>	23.6	9.6
Total	100.0	100.0

En la gráfica 5 se plasma el comparativo del porcentaje de respuestas obtenidas y se demuestra que las presentaciones en línea tuvieron un efecto positivo en la audiencia ya que la cantidad de respuestas correctas aumentaron en aproximadamente un 26.5% con respecto a la evaluación recabada previo a las presentaciones en línea.

Gráfica 5. Comparativo de % de respuestas obtenidas sobre el tema de BPL previo y al concluir todas las presentaciones en línea.



√ Respuesta correcta

Referente al numeral 12. Liberación de producto terminado se elaboraron las siguientes preguntas:

Pregunta 3. Para la liberación de producto terminado ¿Qué otra consideración mínima se debe tomar además del expediente del lote?

- a) Reporte anual del producto
- b) Validación del proceso de fabricación.
- c) **Toma de muestras de retención correspondientes. (Respuesta correcta).**

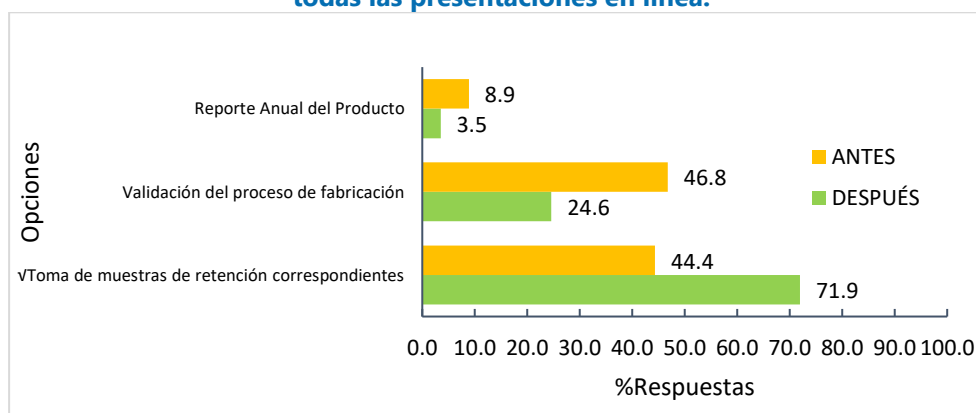
Las respuestas recabadas se pueden observar en la tabla 10, en el que se presentan los porcentajes obtenidos previo y posterior a todas las presentaciones en línea.

Tabla 10. Porcentaje de respuestas obtenidas antes y al finalizar todas las presentaciones en línea sobre las consideraciones mínimas que se deben tener para la Liberación de producto terminado.

Opciones de respuestas	% Respuestas obtenidas antes	% Respuestas obtenidas después
<i>Reporte Anual del Producto</i>	8.9	3.5
<i>Validación del proceso de fabricación</i>	46.8	24.6
<i>Toma de muestras de retención correspondientes</i>	44.4	71.9
Total	100.0	100.0

El comparativo de las respuestas obtenidas se observa en la gráfica 6 en donde se muestra un incremento del 27.5% de respuestas correctas. Lo que demuestra un impacto significativo en la difusión de la información.

Gráfica 6. Comparativo de % de respuestas obtenidas sobre el tema de consideraciones mínimas que se deben tener para la Liberación de producto terminado antes y al finalizar todas las presentaciones en línea.



√ Respuesta correcta

Pregunta 4 Unidad responsable de aprobar o rechazar un producto.

- a) Unidad de producción.
- b) Unidad de planeación y logística.
- d) **Unidad de calidad. (Respuesta correcta).**

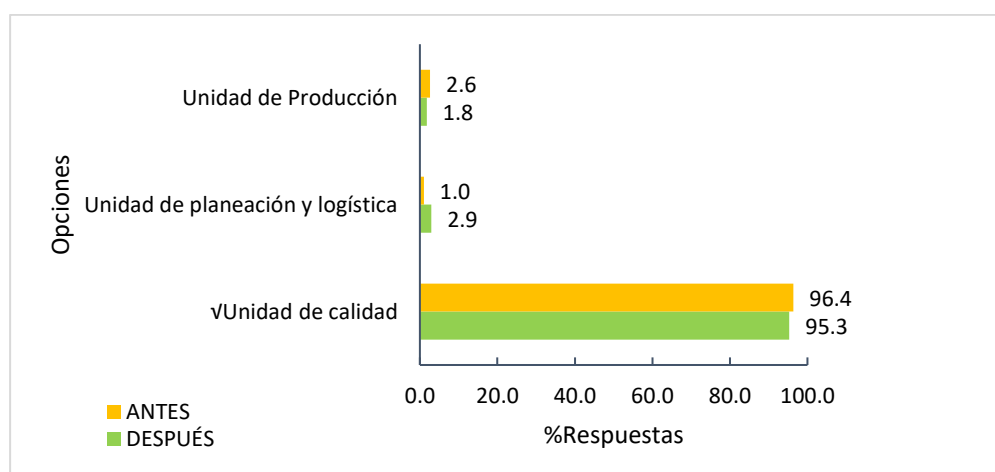
El porcentaje de respuestas obtenidas se visualizan en la tabla 11, en donde se tabula el comparativo antes y después de todas las presentaciones en línea.

Tabla 11. Por ciento de respuestas obtenidas antes y al finalizar todas las presentaciones en línea sobre Unidad responsable de aprobar o rechazar un producto.

% Respuestas Obtenidas antes	% Respuestas Obtenidas después	Opciones de respuestas
96.4	95.3	Unidad de calidad
1.0	2.9	Unidad de planeación y logística
2.6	1.8	Unidad de Producción
100.0	100.0	

Al igual que las demás respuestas se elaboró una gráfica de barras (Ver gráfica 7) en el que se visualiza el porcentaje de respuestas obtenidas de la tabla 8, obteniéndose una diferencia del 1.1%, en el que se consiguieron más respuestas acertadas previo a las sesiones en línea con un 96.4% con respecto al finalizar las presentaciones con un total de 95.3% de respuestas correctas, sin embargo, el valor de la diferencia no permite determinar un retroceso en el nivel de aprendizaje.

Gráfica 7. Comparativo de % de respuestas obtenidas previo y al finalizar las sesiones en línea sobre la pregunta de Unidad responsable de aprobar o rechazar un producto.



√ Respuesta correcta

Con respecto al numeral 13. Retiro de producto del mercado de la NOM-059-SSA1-2015, se realizaron las siguientes preguntas:

Pregunta 5. Acción mediante la cual se evalúa la eficacia del proceso de retiro de productos.

- a) **Simulacro. (Respuesta correcta)**
- b) Recall.
- c) Auditoría.

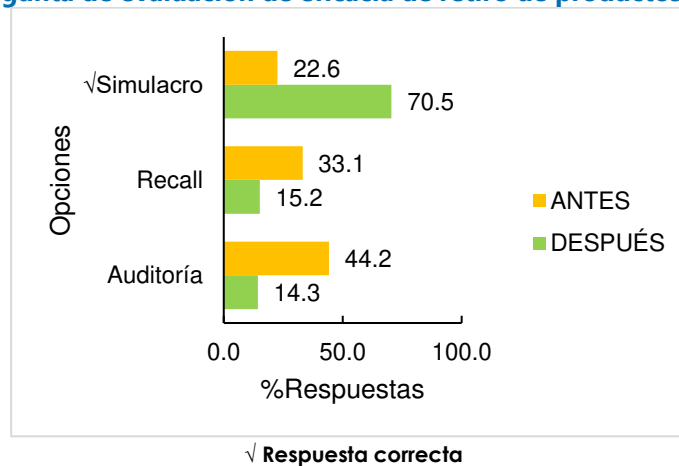
El análisis de las respuestas se puede observar en la tabla 12, en donde se tabula el comparativo del porcentaje de respuestas obtenidas antes y después de finalizar la presentación en línea.

Tabla 12. Porcentaje de respuestas obtenidas antes y al finalizar todas las presentaciones en línea sobre evaluación de eficacia de retiro de productos del mercado.

% Respuestas obtenidas antes	% Respuestas obtenidas después	Opciones de Respuestas
44.2	14.3	<i>Auditoría</i>
33.1	15.2	<i>Recall</i>
22.6	70.5	<i>Simulacro</i>
100.0	100	

El análisis comparativo de las respuestas se puede visualizar de una mejor manera en la gráfica 8 en donde se nota un aumento de respuestas correctas al finalizar las sesiones, con aproximadamente el 70.5% de respuestas acertadas al finalizar las sesiones dando como resultado una mejoría del 47.9%.

Gráfica 8. Comparativo de % de respuestas obtenidas previo y al finalizar las sesiones en línea sobre la pregunta de evaluación de eficacia de retiro de productos del mercado.



Pregunta 6 En el caso de Retiro de producto del mercado se debe:

- a) **Contar con un sistema para retirar producto del mercado, notificar a la secretaría a través de COFEPRIS, tener un procedimiento y evaluar la efectividad del proceso. (Respuesta correcta).**
- b) Notificar a la secretaría a través de COFEPRIS para que indiquen los planes a tomar para actuar de manera inmediata.
- c) Poner en marcha de manera inmediata el sistema de retiro de producto del mercado previamente establecido y dar aviso de manera inmediata a COFEPRIS.

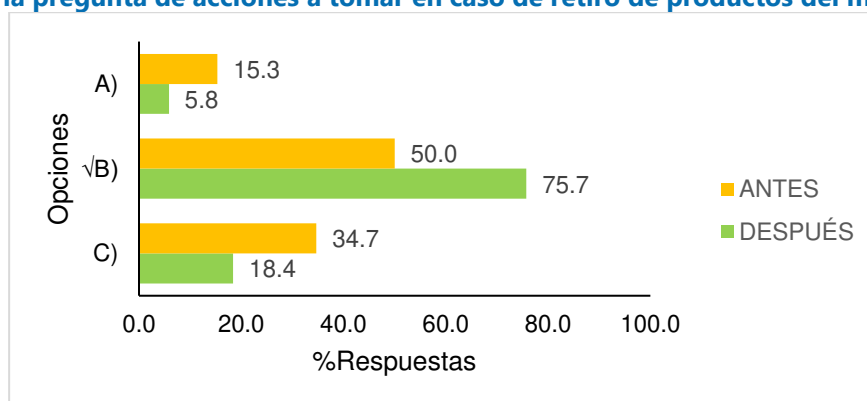
Los resultados se resumen en la tabla 13, en donde se ordenan las respuestas obtenidas antes y después de las presentaciones en línea.

Tabla 13. Porcentaje de respuestas obtenidas antes y al término de todas las presentaciones en línea sobre acciones a tomar en caso de retiro de productos del mercado.

% Respuestas obtenidas antes	% Respuestas obtenidas después	Opciones de respuestas
50.0	75.7	<i>Contar con un sistema para retirar producto del mercado, Notificar a la secretaría a través de COFEPRIS, tener un procedimiento y evaluar la efectividad del proceso</i>
15.3	5.8	<i>Notificar a la secretaría a través de COFEPRIS para que indiquen los planes a tomar para actuar de manera inmediata</i>
34.7	18.4	<i>Poner en marcha de manera inmediata el sistema de retiro de producto del mercado previamente establecido y dar aviso de manera inmediata a COFEPRIS</i>
100.0	100.0	Total

Comparativamente los resultados se aprecian de mejor manera en la gráfica 9, mostrando un aumento de resultados acertados al finalizar las sesiones con un 75.7% teniendo una diferencia con respecto al inicio de las sesiones de 25.7%.

Gráfica 9. Comparativo de % de respuestas obtenidas antes y al concluir las sesiones en línea sobre la pregunta de acciones a tomar en caso de retiro de productos del mercado.



√ Respuesta correcta

Pregunta 7 ¿Se pueden regalar como muestras médicas los productos se sospechen estén fuera de especificación?

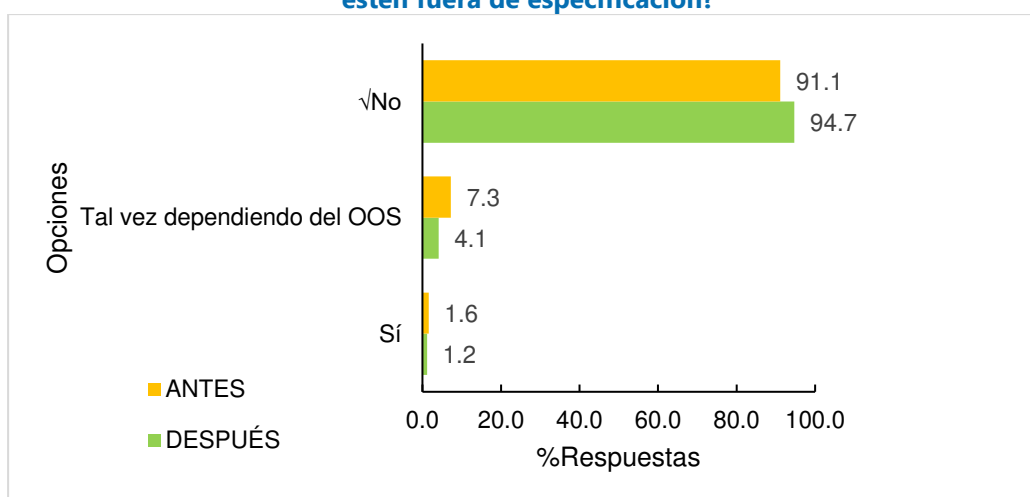
- a) Sí.
- b) **No (Respuesta correcta).**
- c) Tal vez dependiendo del OOS.

El porcentaje de respuestas conseguidas de esta pregunta se pueden visualizar en la tabla 14 y el comparativo gráfico del antes y después de las sesiones en línea se puede consultar en la gráfica 9, en donde se observa que la respuesta correcta ya contaba con más del 90% de respuestas correctas previo a la presentación en línea, sin embargo, se obtiene un porcentaje mayor de respuestas correctas al finalizar las sesiones con un 94.7% obteniéndose una diferencia del 3.6%, lo cual representa una mejoría.

Tabla 14. Porcentaje de respuestas obtenidas antes y al término de todas las presentaciones en línea sobre la pregunta ¿se pueden regalar como muestras médicas los productos se sospechen estén fuera de especificación?

% Respuestas obtenidas antes	% Respuestas obtenidas después	Opciones de respuestas
1.6	1.2	Sí
91.1	94.7	No
7.3	4.1	Tal vez dependiendo del OOS
100.0	100.0	Total

Gráfica 10. Comparativo de % de respuestas obtenidas antes y al concluir las sesiones en línea sobre la pregunta ¿se pueden regalar como muestras médicas los productos se sospechen estén fuera de especificación?



√ Respuesta correcta

Conclusiones

Se elaboró un resumen sobre las consideraciones generales a tomar para la elaboración de un protocolo de validación de métodos analíticos con base en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, la Farmacopea de los Estados Unidos de América, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la Conferencia Internacional de Armonización Q2(R1) esto con el fin de relacionar uno de los pilares más importantes de las buenas prácticas de fabricación que son las buenas prácticas de laboratorio, cumpliendo así con el objetivo planteado.

Adicionalmente y gracias al apoyo de la coordinación de la licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo de la UAM-X se logró el objetivo de presentar en línea los Aspectos básicos de la NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos con enfoque a sólidos orales a los alumnos de la carrera en QFB y al público en general. Se presentaron los temas de Laboratorio de Control de Calidad, Liberación de producto terminado y Retiro de Producto de Mercado y se realizó una evaluación diagnóstica antes de iniciar las sesiones y al finalizarlas.

Los resultados fueron satisfactorios ya que a través del análisis de resultados de las evaluaciones se demuestra que en la mayoría de respuestas obtenidas existe un aumento de aciertos al finalizar las presentaciones en comparación con la evaluación inicial. Asimismo, en cada sesión se abrió un espacio de preguntas y respuestas que permitió resolver en su mayoría las dudas e inquietudes que los asistentes tenían con respecto a los temas presentados.

Este tipo de actividades contribuyen a un mayor acercamiento del estudiante en la carrera de QFB con la industria farmacéutica, un sector en el que el perfil del egresado de la licenciatura puede explorar en vías de especializarse en cualquiera de sus rubros.

Anexo 1

Evaluación sobre los Aspectos básicos de la NOM-059-SSA1-2015 Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos con enfoque a sólidos orales.

1. Factores básicos para la transferencia de métodos analíticos.
 - a) Procedimientos Normalizados de Operación, manuales de los equipos e instructivos y calificación de personal.
 - b) Protocolos y metodologías analíticas a transferir, instalaciones, equipos, instrumentos y personal calificados.
 - c) Muestras, procedimientos normalizados de operación y metodología analítica a transferir.
2. Son ejemplos de procesos de acuerdo con la clasificación de área Clase B
 - a) Llenado aséptico, Operaciones asépticas, Muestreo, pesado y surtido de insumos estériles.
 - b) Entorno clase C, Cuartos aisladores, Cuartos incubadores y de refrigeración (localizados en área de producción), Preparación y envasado primario de formas farmacéuticas no estériles, Muestreo, Pesado y surtido de insumos no estériles.
 - c) Entorno clase A, para productos estériles que no llevan esterilización terminal, Exclusas a cuartos de llenado, Cuartos vestidores para áreas Clase A.
3. La identificación de tuberías debe ser conforme a:
 - a) NOM-026-STPS-2008
 - b) NOM-020-STPS-2011
 - c) NOM-005-STPS-1998
4. Que elementos componen el plan maestro de validación:
 - a) Política de validación, Estructura organizacional para las actividades de validación, Responsabilidades, Comité de validación o su equivalente, Listado de las instalaciones, equipos, sistemas, métodos y procesos a calificar y/o validar, Expediente maestro del sitio de fabricación, Formatos a emplearse para los protocolos y reportes, Matriz de capacitación y calificación del personal, Control de cambios, Referencia a documentos aplicables, Métodos analíticos, Sistemas computacionales que impactan a la calidad del producto, Sistemas críticos, Equipo de producción y acondicionamiento, Procedimiento o métodos de limpieza y/o sanitización, Procesos de producción y acondicionamiento,

Mantenimiento del estado validado, Debe incluir un programa de actividades, el cual deberá ser actualizado con la frecuencia requerida.

- b) Política de validación, Estructura organizacional para las actividades de validación, Responsabilidades, Comité de validación o su equivalente, Listado de las instalaciones, equipos, sistemas, métodos y procesos a calificar y/o validar, Formatos a emplearse para los protocolos y reportes, Matriz de capacitación y calificación del personal, Control de cambios, Referencia a documentos aplicables, Métodos analíticos, Sistemas computacionales que impactan a la calidad del producto, Sistemas críticos, Equipo de producción y acondicionamiento, Procedimiento o métodos de limpieza y/o sanitización, Procesos de producción y acondicionamiento, Mantenimiento del estado validado, Debe incluir un programa de actividades, el cual deberá ser actualizado con la frecuencia requerida.
 - c) Política de validación, Estructura organizacional para las actividades de validación, Responsabilidades, Comité de validación o su equivalente, Listado de las instalaciones, equipos, sistemas, métodos y procesos a calificar y/o validar, Formatos a emplearse para los protocolos y reportes, Matriz de capacitación y calificación del personal, Control de cambios, Referencia a documentos aplicables, Métodos analíticos, Sistemas computacionales que impactan a la calidad del producto, Equipo de producción y acondicionamiento, Procedimiento o métodos de limpieza y/o sanitización, Procesos de producción y acondicionamiento, Mantenimiento del estado validado, Debe incluir un programa de actividades, el cual deberá ser actualizado con la frecuencia requerida.
5. Etapa de validación de procesos:
- a) Diseño del proceso (Etapa 1), Calificación del proceso (Etapa 2), Verificación continua del proceso (Etapa 3).
 - b) Diseño del proceso (Etapa 1), Validación del proceso (Etapa 2), Verificación continua del proceso (Etapa 3).
 - c) Diseño del proceso (Etapa 1), Calificación del proceso (Etapa 2), Mantenimiento del estado validado (Etapa 3).
6. Debe llevarse a cabo un mapeo inicial de temperatura y humedad en el área de almacenamiento antes de su uso, en condiciones representativas. Los equipos de monitoreo de temperatura y humedad deberán estar ubicados de acuerdo con los resultados del ejercicio de mapeo, colocándolos en las zonas de mayor fluctuación.

- El ejercicio de mapeo debe repetirse tras un ejercicio de valoración de riesgos o cuando haya modificaciones importantes en las instalaciones o en los equipos de control de temperatura.
- a) Falso.
 - b) Verdadero.
7. Acción mediante la cual se evalúa la eficacia del proceso de retiro de productos.
- d) Simulacro.
 - e) Recall.
 - f) Auditoría.
8. Definición de Sistema de Gestión de Calidad.
- a) Cualquier equipo, proceso u operación que tenga acoplada una o más computadoras y un software asociado o un grupo de componentes de hardware diseñado y ensamblado para realizar un grupo específico de funciones.
 - b) Manera como la organización dirige y controla las actividades asociadas con la calidad.
 - c) Aquéllos sistemas que tienen impacto directo en los procesos y productos.
9. La Calidad por Diseño, se aplica a todos los estadios de la vida del producto, desde la fabricación del medicamento en fase de investigación, la transferencia de tecnología, su fabricación comercial, hasta la discontinuación del medicamento. La Gestión de Calidad debe extenderse al periodo de desarrollo farmacéutico, debe favorecer la innovación y la mejora continua, y fortalecer la unión entre el desarrollo farmacéutico y las actividades de fabricación.
- a) Verdadero.
 - b) Falso.
10. Para la liberación de producto terminado ¿Qué otra consideración mínima se debe tomar además del expediente del lote?
- e) Reporte anual del producto
 - f) Validación del proceso de fabricación.
 - g) Toma de muestras de retención correspondientes.
11. Unidad responsable de aprobar o rechazar un producto.
- c) Unidad de producción.
 - d) Unidad de planeación y logística.
 - e) Unidad de calidad.

12. ¿Se pueden regalar como muestras médicas los productos se sospechen estén fuera de especificación?
- d) Sí.
 - e) No.
 - f) Tal vez dependiendo del OOS.
13. En el caso de Retiro de producto del mercado se debe:
- d) Contar con un sistema para retirar producto del mercado, notificar a la secretaría a través de COFEPRIS, tener un procedimiento y evaluar la efectividad del proceso.
 - e) notificar a la secretaría a través de COFEPRIS para que indiquen los planes a tomar para actuar de manera inmediata.
 - f) Poner en marcha de manera inmediata el sistema de retiro de producto del mercado previamente establecido y dar aviso de manera inmediata a COFEPRIS.
14. Proporcionan recomendaciones para el SGC dentro del cual debe realizarse el análisis de los ingredientes activos (API), excipientes y productos farmacéuticos para demostrar que los resultados son confiables.
- d) BPDA (Buenas Prácticas de Distribución y Almacenamiento)
 - e) BPL (Buenas prácticas de laboratorio).
 - f) BPD (Buenas Prácticas de Documentación).
15. ¿Es uno de los elementos más importantes para asegurar la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos?
- a) Los sistemas de Fabricación.
 - b) La metodología de fabricación.
 - c) El personal.
16. Para la fabricación de medicamentos se debe de tener en cuenta que el surtido de las materias primas debe ser con base a procedimientos normalizados de operación y respetar...
- a) PEPS
 - b) Liberación de PT
 - c) Liberación de equipos e instrumentos.
17. Selecciona un control operacional para formas farmacéuticas solidas
- a) Prueba de sellado
 - b) Densidad
 - c) Desintegración

18. ¿Quién es el responsable de la Calidad de los productos y de dar respuesta a las autoridades en caso de una posible queja?
- a) Responsable sanitario.
 - b) Director técnico.
 - c) Gerente de planta
19. Es un documento el cual describe las actividades que se desempeñaran durante la vigencia de contratación de servicio:
- a) Contrato.
 - b) Acuerdo técnico.
 - c) Procedimientos normalizados de operación.
20. Requisito mínimo necesario que debe tener un contratado para prestar servicio de subcontratación
- a) Personal calificado.
 - b) FEUM
 - c) Certificado de COFEPRIS de BPF.

Abreviaturas

API: Active Pharmaceutical Ingredient (Ingrediente activo farmacéutico).

BPD: Buenas Prácticas de Documentación.

BPDA: Buenas Prácticas de Distribución y Almacenamiento.

BPF: Buenas Prácticas de Fabricación.

BPL: Buenas Prácticas de Laboratorio.

CG: Cromatografía de Gases.

CLAR: Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución.

CntAcum: Conteo Acumulado.

COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

Desv.Est.: Desviación estándar.

FDA: Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos).

FEUM: Farmacopea de los Estados Unidos de México.

FRR: Factor de Respuesta Relativo.

ICH: International Conference Harmonisation.

mg: miligramos

mL: mililitro

OOS: Out Of Specification (fuera de especificación).

p.: página.

PrcAcum: Porcentaje acumulado.

QFB: Químico Farmacéutico Biólogo.

SGC: Sistema de Gestión de Calidad.

TR: Tiempo de retención.

TRR: Tiempo de retención relativo.

UAM: Universidad Autónoma Metropolitana.

UAM-X: Universidad Autónoma Metropolitana unidad Xochimilco.

USP: United States of Pharmacopeia (Farmacopea de los Estados Unidos de América).

µg: microgramos.

Símbolos

%: Por ciento.

N: Población.

Q: cuartil.

Glosario

Adecuabilidad del sistema. Son pruebas utilizadas para verificar que el sistema funciona correctamente, con base en criterios establecidos previamente. Esta verificación permite establecer la confiabilidad del sistema, antes del procesamiento de las muestras durante el uso rutinario del método; también se le conoce como buen o correcto funcionamiento del sistema.

Analito. Componente de interés analítico en una muestra.

Buenas prácticas de laboratorio: Son guías que proporcionan recomendaciones para el sistema de gestión de calidad dentro del cual debe realizarse el análisis de los ingredientes farmacéuticos activos (API, por sus siglas en inglés), excipientes y productos farmacéuticos para demostrar que se obtienen resultados confiables.

Concentración nominal. Es la concentración analítica o de trabajo presente en la muestra a evaluar y lista para su análisis.

Cromatograma: representación gráfica de la respuesta del detector, concentración del analito en el efluente u otra cantidad usada como una medida de concentración del efluente en función del volumen de efluente o del tiempo.

Cuartiles: son valores de la variable que dividen los datos ordenados en cuartos; cada conjunto de datos tiene tres cuartiles. El primer cuartil, Q_1 , es un número tal que a lo sumo 25% de datos son menores en valor que Q_1 y a lo sumo 75% son mayores. El segundo cuartil es la mediana. El tercer cuartil, Q_3 , es un número tal que a lo sumo 75% de los datos son menores en valor que Q_3 y a lo sumo 25% son mayores.

Curva de calibración. Es la representación gráfica de una señal (derivada de una propiedad física), que se mide en función de la concentración de un analito.

Es construida con cantidades conocidas de una sustancia de referencia y sus respuestas obtenidas a través de un método analítico (ejemplo: absorbancia o áreas cromatográficas), que se utiliza para determinar la cantidad presente de esa sustancia en una muestra desconocida.

Disolventes residuales. Líquidos orgánicos, utilizados durante el proceso de manufactura. Estos son generalmente de toxicidad conocida.

End capping: en cromatografía se refiere al reemplazo de grupos silanoles disponibles ligados a una fase estacionaria por grupos trimetilsilanos. Estas columnas tienen mucho menos grupos silanoles residuales comparadas con las columnas sin recubrimiento. Las columnas recubiertas muestran retención menor por los aceptores de hidrógenos ligados, tales como bases ionizadas, e incremento de retención por bases protonadas.

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

Para el caso de **especificidad** se debe determinar, la respuesta a componentes como: aditivos, sustancias relacionadas estructuralmente al fármaco, etc. Para el caso de **selectividad** se debe determinar la respuesta a componentes como: sustancias de degradación del fármaco originadas por la influencia de las condiciones de almacenamiento (temperatura, humedad, luz, etc.) o en condiciones extremas (hidrólisis, oxidación, etc.).

Estabilidad analítica de las soluciones. Propiedad de una solución, preparada para su cuantificación, para verificar la conservación de su integridad fisicoquímica y la concentración del analito, después de almacenarse durante un tiempo determinado bajo condiciones específicas.

Estándar. Es una entidad (química o física) de calidad reconocida, utilizada como referencia para comparar diferentes magnitudes.

Estándar primario (Patrón primario). Son estándares oficiales que tienen el aval y la certificación sobre su calidad y alta pureza de una organización oficial. Ejemplo estándar USP, EP, etc.

Estándar secundario (Patrón secundario/ Working Standard). Material en el que los valores de una o más de sus propiedades están certificados por un procedimiento técnicamente validado, bien sea que este acompañado de, o pueda obtenerse, un certificado u otra documentación emitida por un certificador.

Estándar interno. Es una sustancia química que se agrega en cantidad constante al blanco, estándares y muestras en un análisis químico. Debe ser similar al analito para que arroje señales semejantes y tener un tiempo de retención diferente para que el instrumento sea capaz de distinguirlos

Exactitud. Es la concordancia absoluta entre el resultado obtenido con el método y la cantidad verdadera del analito presente en la muestra, a una cantidad fija.

Excipiente (aditivo). Es toda aquella materia prima que tiene una función en un producto farmacéutico distinta al principio activo y no tiene actividad farmacológica intrínseca.

Fármaco (Principio activo). Toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

Forma farmacéutica. Es la disposición física que se da a los fármacos y aditivos para constituir un medicamento y facilitar su dosificación y administración.

Impureza. Son aquellas sustancias que pueden generarse durante el proceso de manufactura o almacenamiento del fármaco, y aquellas sustancias contaminantes adicionadas durante el proceso de manufactura del preparado farmacéutico. Pueden presentarse durante el proceso de síntesis, extracción y/o almacenaje del fármaco. Éstas pueden ser orgánicas o inorgánicas, volátiles o no volátiles, incluir precursores, subproductos, intermediarios, productos de degradación, reactivos, ligandos y catalizadores. Para fines de este procedimiento, se aplica este nombre a todas las sustancias relacionadas y/o productos de degradación.

Intervalo. Es el rango comprendido entre las concentraciones superior e inferior del analito (incluyendo dichas concentraciones) y para el que se ha demostrado que el analito es cuantificado con un nivel satisfactorio de precisión, exactitud y linealidad, cuando se aplica en el método analítico.

Límite de cuantificación. Es la cantidad mínima de analito en una muestra, que puede ser determinada cuantitativamente con exactitud y precisión aceptable, bajo las condiciones de aplicación del método. Las unidades del límite se expresan como se indica en el método analítico (por ejemplo, porcentaje, ppm, partes por billón, mg/g, etc.).

Límite de detección. Es la cantidad mínima de analito en una muestra que puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada, bajo las condiciones de aplicación del método. Así las pruebas límite solamente indican que la cantidad del analito es superior o inferior a la concentración establecida. El límite de detección se expresa generalmente como la concentración indicada en el método analítico (por ejemplo, porcentaje, ppm, partes por billón, mg/g, etc.).

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

Media: la media se encuentra al sumar todos los valores de la variable y dividir la suma entre el número de estos valores.

Mediana: Es el valor de los datos que ocupa la posición media cuando los datos están clasificados en orden de acuerdo con su tamaño.

Método Analítico. Descripción de la secuencia de actividades, recursos materiales, instrumentos, equipos y parámetros que se deben cumplir, para llevar a cabo el análisis de un compuesto específico.

Moda: es el valor de x que se presenta con mayor frecuencia.

Muestra. Cantidad de material cuya composición es representativa del lote que va a ser examinado.

Muestra adicionada. Porción representativa del material a evaluar, a la que se le adicionan cantidades conocidas del analito.

Muestra analítica. Porción del material a evaluar de acuerdo con el método analítico.

Perfil de impurezas. Descripción de las impurezas identificadas y no identificadas presentes en una muestra analítica.

Pico: la porción del cromatograma que registra la respuesta del detector cuando un componente individual eluye de la columna. Si la separación es incompleta, se puede registrar la elución de dos o más componentes como un pico no resuelto.

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

Placebo adicionado. Muestra de un placebo analítico al cuál se le adiciona una cantidad conocida del analito.

Población: es la colección, o conjunto de individuos, objetos o eventos cuyas propiedades serán analizadas.

Precisión. Es el grado de concordancia, entre los resultados de las pruebas individuales cuando se aplica el procedimiento analítico repetidamente a múltiples muestreos de una misma muestra homogénea. Este parámetro puede considerarse a tres niveles: repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad.

Precisión del sistema. Es el grado de concordancia relativa de la respuesta analítica de soluciones de referencia de concentración o magnitud conocida.

Precisión intermedia. Expresa la variación dentro de un mismo laboratorio, cuando el método analítico se aplica en diferentes días y con diferentes analistas (condiciones de precisión intermedia).

Principio activo. es cualquier sustancia o mezcla de sustancias producida por síntesis química, fermentación, proceso de recombinación, extracción o recobro de materiales naturales o cualquier combinación que tiene una actividad farmacológica y es utilizada como componente en un producto terminado y que es el objeto del análisis.

Procedimiento analítico. Documento que contiene a detalle las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.

Producto a granel (Producto en proceso). Es el producto en cualquier etapa del proceso de producción antes de su acondicionamiento primario.

Producto terminado. Es el producto en su presentación final.

Protocolo. Plan de trabajo escrito que establece los objetivos, procedimientos, métodos y criterios de aceptación, para realizar un estudio.

Rango. Intervalo de concentraciones donde se confirma que el método analítico es exacto, preciso y lineal.

Recall: retiro por su significado en español se refiere a la medida de seguridad sanitaria que la Secretaría de Salud, a través de COFEPRIS ejecuta con la participación de los procesadores y consumidores, con fundamento en procedimientos legales. Consiste en sustraer del mercado aquellos productos que no cumplen con las disposiciones aplicables o bien; dicho cumplimiento es parcial. Para los propósitos de inocuidad sanitaria, las siguientes son consideradas medidas de seguridad: Suspensión de actividades y servicios, Aseguramiento y destrucción de objetos, productos o sustancias, Prohibición y renovación de actos de uso.

Recobro. Cantidad del analito determinada en el placebo adicionado o muestra adicionada, empleando el método analítico.

Repetibilidad. Precisión obtenida bajo las mismas condiciones de operación, en un intervalo corto de tiempo (mismo día), por un mismo analista, en la misma muestra homogénea y en el mismo equipo.

Reproducibilidad. Grado de concordancia relativa entre los resultados obtenidos al aplicar el método analítico bajo diferentes condiciones analíticas (diferentes días y diferentes analistas).

Resolución: es la separación de dos componentes en una mezcla.

Re-validación. Procedimiento de validación completa o parcial, mediante el cual se asegura que el método analítico validado continúa desempeñándose adecuadamente aun cuando se presenten cambios en la composición del producto, en el método analítico o cambios críticos en los procesos de fabricación.

Robustez. Capacidad del método analítico de mantener su desempeño al presentarse variaciones pequeñas pero deliberadas, en las características normales de operación del método. Influencia de factores internos que pueden afectar la exactitud del método.

Tiempo de retención: en cromatografía líquida y cromatografía de gases, el tiempo de retención se define como el tiempo transcurrido entre la inyección de la muestra y la aparición de la respuesta máxima.

Tolerancia. Es el grado de reproducibilidad de los resultados de prueba obtenidos por el análisis de la misma muestra, bajo una variedad de condiciones tales como: diferentes laboratorios, analistas, instrumentos, lotes de reactivos, días etc. Influencia de factores externos al método que pueden impactar la reproducibilidad de este.

Validación de un método. Es el proceso que establece, mediante estudios de laboratorio; que las características de desempeño del método satisfacen los requisitos para su aplicación analítica. Aplica a los métodos analíticos desarrollados internamente, o Métodos descritos en la FEUM u otras farmacopeas de reconocimiento internacional, que no cumplan con el alcance deseado.

Verificación/Aplicabilidad: Aplica para los métodos compendiales o proveedores provenientes de países de alta vigilancia regulatoria autorizados por la COFEPRIS, cuando la Metodología es adecuada para el propósito del análisis, es decir para liberación de fármacos o medicamentos, para Estudios de Estabilidad, Validaciones de procesos, etc. Sirve para determinar si el procedimiento puede ser utilizado para el propósito previsto, en las condiciones de uso reales para un fármaco específico y/o fármaco en la matriz de un producto farmacéutico determinado; teniendo en cuenta la ruta de síntesis del fármaco, el método de fabricación del producto farmacéutico o ambos, si es aplicable.

Referencias

- Calpena AC, Escribano E, Fernández C. Validación de los métodos analíticos. *Farmacia Clínica* 1991;7(9):749-58.
- Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (2022). *Estimación de la incertidumbre de métodos analíticos farmacopeicos*. Ciudad de México: Secretaría de Salud.
- Farmacopea de los Estados Unidos de América. (01-may-2018). *Métodos Estadísticos para la Validación de Procedimientos Analíticos*. https://online.uspnf.com/uspnf/document/4_GUID-13ED4BEB-4086-43B5-A7D7-994A02AF25C8_6_es-ES
- Farmacopea de los Estados Unidos de América. (01-ago-2017). *Validación de procedimientos farmacopeicos*. https://online.uspnf.com/uspnf/document/4_GUID-E2C6F9E8-EA71-4B72-A7BA-76ABD5E72964_4_es-ES
- Farmacopea de los Estados Unidos de América. (01-dic-2019). *Verificación de procedimientos farmacopeicos*. https://online.uspnf.com/uspnf/document/4_GUID-18A6E56B-8EA7-4B37-AB7D-82352B73A309_3_es-ES
- Farmacopea de los Estados Unidos de América. (01-ago-2017). *Cromatografía*. https://online.uspnf.com/uspnf/document/4_GUID-6C3DF8B8-D12E-4253-A0E7-6855670CDB7B_1_es-ES
- Food and Drug Administration. (2015). *Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics*. Estados Unidos de América: Autor.
- Genaro, A. 1990. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18 edición. Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company.
- International Conference on Harmonisation of technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. (November 2005). *Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2 (R1)*. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q2%28R1%29%20Guideline.pdf>
- Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, "Buenas prácticas de fabricación de medicamentos"