

**REGLAMENTO
TÉCNICO
CENTROAMERICANO**

RTCA 11.01.35: 06

**PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. VALIDACIÓN DE
MÉTODOS ANALÍTICOS PARA LA
EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS
MEDICAMENTOS**

Correspondencia: No hay correspondencia con ninguna norma internacional

ICS 11.120.01

RTCA 11.01.35:06

Reglamento Técnico Centroamericano editado por:

- **Ministerio de Economía, MINECO**
- **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACYT**
- **Ministerio de Fomento, Industria y Comercio, MIFIC**
- **Secretaría de Industria y Comercio, SIC**
- **Ministerio de Economía, Industria y Comercio, MEIC**

INFORME

Los respectivos Comités Técnicos de Normalización y de Reglamentación Técnica a través de los Entes de Normalización y de Reglamentación Técnica de los Países de la Región Centroamericana y sus sucesores, son los organismos encargados de realizar el estudio o la adopción de los Reglamentos Técnicos. Están conformados por representantes de los sectores Académico, Consumidor, Empresa Privada y Gobierno.

Este documento fue aprobado como Reglamento Técnico Centroamericano, RTCA 11.01.35:06, Productos Farmacéuticos. Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos, por los Subgrupos de Medidas de Normalización y de Medicamentos y Productos Afines de los Países de la Región Centroamericana. La oficialización de este reglamento técnico, conlleva la ratificación por el Consejo de Ministros de Integración Económica de Centroamérica (COMIECO)

MIEMBROS PARTICIPANTES DEL SUBGRUPO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS AFINES**Por Guatemala**

Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

Por El Salvador

Consejo Superior de Salud Pública

Por Nicaragua

Ministerio de Salud

Por Honduras

Secretaría de Salud

Por Costa Rica

Ministerio de Salud

1. OBJETO

Este reglamento técnico tiene por objeto establecer las directrices para la validación de métodos analíticos fisicoquímicos y microbiológicos utilizados en el control de calidad de medicamentos.

2. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Las directrices del presente reglamento técnico deben ser aplicadas a todos los métodos analíticos no oficiales y oficiales utilizados para el control de calidad de medicamentos con el objetivo de cumplir las normativas vigentes de buenas prácticas de manufactura y buenas prácticas de laboratorio. Los laboratorios de control de calidad que utilizan métodos analíticos oficiales deben únicamente comprobar la idoneidad del método analítico, determinando linealidad y precisión del sistema.

3. DEFINICIONES

3.1 Autoridad reguladora: Ente responsable del Registro Sanitario y/o Vigilancia Sanitaria de cada Estado Parte.

3.2 Especificidad; selectividad: Capacidad de evaluar, medir e identificar simultánea o separadamente, los analitos de interés de forma inequívoca sin interferencias de impurezas, productos de degradación, compuestos relacionados, excipientes u otras sustancias presentes en la matriz de la muestra.

3.3 Exactitud; veracidad: Expresa la cercanía entre el valor que es aceptado, sea como un valor convencional verdadero (material de referencia interno), sea como un valor de referencia aceptado (material de referencia certificado) y el valor encontrado (valor promedio) obtenido al aplicar el procedimiento de análisis un cierto número de veces.

3.4 Impurezas: Sustancias ajenas a la fórmula cuali-cuantitativa que pueden provenir de los procesos de fabricación y de almacenamiento, incluyendo la degradación de las materias primas (principios activos y productos farmacéuticos auxiliares) y formas de dosificación. La presencia de contaminantes en el producto terminado es indicativa del incumplimiento de las buenas prácticas de fabricación. Estos contaminantes se consideran en algunos casos impurezas y pueden establecerse límites para los mismos.

3.5 Intervalo de linealidad: Ámbito o rango entre la menor y la mayor concentración del analito en la muestra (incluyendo estas concentraciones) para las cuales se ha demostrado que el procedimiento analítico tiene el nivel adecuado de precisión, exactitud y linealidad.

3.6 Límite de cuantificación: Mínima cantidad del analito en una muestra que puede ser cuantitativamente determinada con exactitud aceptable. Es un parámetro del análisis cuantitativo para niveles bajos de compuestos en matrices de muestra y se usa particularmente para la determinación de concentración del analito, impurezas y productos de degradación. Se expresa como la concentración del analito.

3.7 Límite de detección: Mínima cantidad de analito en una muestra que puede ser detectada por una única medición, con un nivel de confianza determinado, pero no necesariamente cuantificada con un valor exacto. Es comúnmente expresado como concentración del analito.

3.8 Linealidad: Habilidad del procedimiento analítico (dentro de un ámbito determinado, de obtener resultados de prueba que sean directamente proporcionales a la concentración de analito en la muestra.

3.9 Método analítico: Adaptación específica de una técnica analítica para un propósito de medición seleccionado, en la cual se identifican los recursos materiales y el procedimiento.

3.10 Microorganismos viables: Organismos microscópicos como bacterias y hongos con capacidad de reproducción y dan lugar a la formación de colonias.

3.11 Neutralización: Proceso que bloquea el efecto de un agente preservante por la adición de un agente químico o por dilución.

3.12 Parámetros de desempeño analítico; parámetros de mérito o elementos requeridos para el ensayo de validación: Características de validación que necesitan ser evaluadas y que típicamente corresponden a la siguiente lista: exactitud, precisión, especificidad, límite de detección, límite de cuantificación, linealidad e intervalo de linealidad.

3.13 Precisión: Expresa el grado de concordancia entre una serie de mediciones obtenidas de múltiples muestreos de una misma muestra homogénea original o bien a partir de varias muestras obtenidas por dilución de la muestra bajo condiciones establecidas. Existen tres formas de determinación: repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad.

3.14 Procedimiento analítico: Descripción detallada de los pasos necesarios para aplicar un método analítico.

3.15 Procedimiento analítico oficial: Procedimiento analítico estandarizado y validado contenido en las bibliografías de referencias oficiales, según listado armonizado por los Países de la Región Centroamericana.

3.16 Prueba de detección de microorganismos patógenos: Determina la presencia de microorganismos nocivos específicos en una muestra.

3.17 Prueba de efectividad antimicrobiana: Determina la efectividad de los agentes preservantes en la muestra.

3.18 Prueba de esterilidad: Determinación de la ausencia de microorganismos viables en la muestra.

3.19 Prueba de límite microbiano: Es el recuento de los microorganismos viables presentes en una muestra no estéril, para determinar si se encuentra dentro de los límites establecidos

3.20 Prueba de promoción del crecimiento: Determina la capacidad del medio de cultivo para permitir el crecimiento de determinados microorganismos viables.

3.21 Prueba de recuperación microbiológica: Determina la neutralización provocada por los agentes preservantes u otros agentes que causen inhibición del crecimiento de microorganismos viables.

3.22 Validación: Establecimiento de la evidencia documental que un procedimiento analítico conducirá con un alto grado de seguridad a la obtención de resultados precisos y exactos dentro de las especificaciones y atributos de calidad previamente establecidos.

3.23 Validación de un procedimiento analítico: Procedimiento para establecer pruebas documentales que demuestren científicamente que un método analítico tiene las características de desempeño que son adecuadas para cumplir los requerimientos de las aplicaciones analíticas pretendidas. Implica la demostración de la determinación de las fuentes de variabilidad y del error sistemático y al azar de un procedimiento, no sólo dentro de la calibración sino en el análisis de muestras reales.

4. PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS QUE SON OBJETO DE VALIDACIÓN

Se deben validar los siguientes procedimientos analíticos químicos, físicos y microbiológicos:

4.1 Categoría I: pruebas cuantitativas del contenido del (los) principio(s) activo(s), constituyen procedimientos químicos o microbiológicos que miden el (los) analito(s) presente(s) en una muestra determinada.

4.2 Categoría II: pruebas para la determinación del contenido de impurezas o de valores límites para el control de impurezas. Pueden ser pruebas cuantitativas o una prueba cualitativa para determinar si la impureza está presente en la muestra por encima o por debajo de un valor límite especificado. Cualquiera de los dos pretende reflejar las características de pureza de la muestra. Los parámetros de validación requeridos por una prueba cuantitativa son diferentes a los de una prueba de cumplimiento de límite.

4.3 Categoría III: pruebas físico químicas de desempeño. Constituyen procedimientos de ensayo que miden características propias del desempeño del medicamento, por ejemplo la prueba de disolución. Las características de la validación son diferentes a las de las otras pruebas, aunque las pueden incluir

4.4 Categoría IV: pruebas de identificación. Aquellas que se realizan para asegurar la identidad de un analito en una muestra. Esto normalmente se realiza por comparación de una propiedad de la muestra, contra la de un estándar de referencia, por ejemplo espectros, comportamiento cromatográfico, reactividad química y pruebas microcristalinas.

4.5 Pruebas microbiológicas: aquellas que se realizan para asegurar la calidad microbiana del medicamento.

Los parámetros de mérito para cada categoría de prueba se detallan en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1. Parámetros de desempeño de los procedimientos analíticos físico-químicos y potencia microbiológica.

Categoría de prueba Parámetro de desempeño	Categoría I	Categoría II		Categoría III	Categoría IV
	Principio(s) activo(s)	Cuantitativos	De límite	Físico químico desempeño	Identificación
Exactitud	SI	SI	*	*	NO
Precisión	SI	SI	NO	SI	NO
Especificidad	SI	SI	SI	*	SI
Límite de Detección	NO	NO	SI	*	NO
Límite de Cuantificación	NO	SI	NO	*	NO
Linealidad	SI	SI	NO	*	NO
Intervalo	SI	SI	*	*	NO

* Puede requerirse dependiendo de la naturaleza del ensayo.

Tabla 2. Parámetros de desempeño de los procedimientos microbiológicos

Tipo de prueba Parámetro de desempeño	Límite microbiano y detección de microorganismos patógenos	Detección de microorganismos patógenos	Esterilidad	Efectividad antimicrobiana
Efectividad del medio de cultivo)	SI	SI	SI	SI
Efectividad del método de neutralización de los agentes preservantes)	SI	SI	SI	NO

5. DE LA DOCUMENTACIÓN QUE DEBE PRESENTARSE PARA LA REVISIÓN DE LOS MÉTODOS ANALÍTICOS VALIDADOS

Para la revisión por parte de la Autoridad Reguladora de los métodos validados, el informe del estudio de validación debe contener la siguiente documentación:

- a. Descripción detallada del procedimiento analítico.
- b. Descripción de los parámetros de desempeño evaluados según las tablas 1 y 2.

- c. Evaluación y cálculos estadísticos para la verificación de los parámetros de desempeño.
- d. Datos instrumentales necesarios para la justificación de los resultados (Gráficos).
- e. Resumen de los resultados de la validación obligatoriamente en idioma español/castellano.
- f. Conclusiones deben ser obligatoriamente entregadas en idioma español/castellano.
- g. Certificados de calibración o calificación de los equipos.
- h. Certificado(s) de análisis del (los) estándar(es), patrón(es) o material de referencia.

6. RECHAZO DE LA DOCUMENTACIÓN PRESENTADA

La documentación presentada será rechazada si se detectan incongruencias técnicas o científicas, inadecuado soporte estadístico de las conclusiones o fallas en el diseño experimental o en la realización de la validación. Una vez comunicado por la Autoridad Reguladora el rechazo de una documentación de validación, el interesado tiene cinco días hábiles para presentar su apelación y treinta días hábiles para presentar la documentación técnica que sustente la apelación. La Autoridad Reguladora comunicará su decisión final hasta un máximo de veinte días hábiles después de recibir la documentación técnica que sustenta la apelación.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Text on Validation of Analytical Procedures(March).ICH Q2A.1995.
- Validation of Analytical Procedures: Methodology(May).ICH Q2B.1997.
- Validation of Compendial Methods. General Chapter <1225> US Pharmacopeia 27, United States Pharmacopeical Convention, Inc., Rockville MD.2004.
- ISO/IEC 17025:2000 Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración.
- The Fitness For Purpose Of Analytical Methods. A Laboratory Guide To Method Validation And Related Topics. EURACHEM Guide. Editor: H. Holcombe, LGC, Teddington:1998.

8. VIGILANCIA Y VERIFICACIÓN

La vigilancia y verificación de este reglamento técnico corresponde a la Autoridad Reguladora de cada país.

9. TRANSITORIO

Este reglamento entrará en vigencia doce meses después de la fecha de la firma de la resolución COMIECO.