



COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA		CLAVE: CCAYAC-CR-04/1
CRITERIOS PARA LA VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS FARMACOPEICOS		HOJA: 1 de 17
VIGENTE A PARTIR DE: 2017-02-20	FECHA DE PROXIMA REVISIÓN 2020-02-20	SUSTITUYE A: CCAYAC-CR-04/0 FECHA: 2014-02-19

1. OBJETIVO

Establecer los criterios mínimos para llevar a cabo actividades de verificación de métodos fisicoquímicos farmacopeicos.

2. ALCANCE

Aplica a las pruebas fisicoquímicas de valoración/ensayo, impurezas y productos de degradación, pruebas límite, físicas e identidad utilizadas en el análisis de ingredientes farmacéuticos activos, productos farmacéuticos y biológicos.

3. DEFINICIONES

- 3.1 **Adecuabilidad del sistema:** Es una parte integral de los métodos de cromatografía de líquidos y gases. Son pruebas usadas para verificar que el sistema cromatográfico es adecuado para el análisis previsto. Las pruebas se basan en el concepto de que el equipo, la electrónica, las operaciones analíticas y las muestras analizadas constituyen un sistema integral que puede ser evaluado como tal.
- 3.2 **Analito:** Componente específico de una muestra, a medir en un análisis.
- 3.3 **Blanco de reactivos:** Reactivos usados durante el proceso analítico (incluyendo los solventes usados en la extracción o disolución) los cuales son analizados para garantizar que la medición no es influenciada por los materiales utilizados durante el análisis.
- 3.4 **Criterio de aceptación:** Indicador predefinido y documentado mediante el cual un resultado se considera que está dentro de los límites o que excede los límites indicados en la especificación.
- 3.5 **Especificidad:** Capacidad de evaluar de forma inequívoca el analito en presencia de aquellos componentes cuya presencia resulta previsible tales como impurezas, productos de degradación y componentes de la matriz.
- 3.6 **Exactitud:** Es la cercanía del resultado de prueba obtenido al aplicar el procedimiento con respecto al valor verdadero.

CONTROL DE EMISION			
	Elaboró:	Revisó:	Autorizó:
Nombre	Guillermo Vega Rodríguez	Raúl Zavala Morales	Imelda Rocio Guzmán Cervantes
Fecha y Firma	 2017-02-14.	 2017-02-16	 2017-02-20

"DEBE CONFIRMARSE SU VIGENCIA, ANTES DE HACER USO DE ÉSTA VERSIÓN"

COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA		CLAVE: CCAYAC-CR-04/1
CRITERIOS PARA LA VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS FARMACOPEICOS		HOJA: 2 de 17
VIGENTE A PARTIR DE: 2017-02-20	FECHA DE PROXIMA REVISIÓN: 2020-02-20	SUSTITUYE A: CCAYAC-CR-04/0 FECHA: 2014-02-19

- 3.7 **Excipiente farmacéutico:** Toda sustancia, distinta del ingrediente farmacéutico activo, que ha sido evaluada de forma apropiada respecto a su seguridad y que se la incluye en un sistema de liberación del fármaco para:
- Ayudar al procesamiento de liberación del fármaco durante su fabricación
 - Proteger, mantener o aumentar la estabilidad, biodisponibilidad o aceptación por parte del paciente.
 - Ayudar a la identificación del producto farmacéutico; o
 - Mejorar cualquier otro atributo general de seguridad y eficacia del producto farmacéutico durante su almacenamiento o uso
- 3.8 **Ingrediente farmacéutico activo:** Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a ser usadas en la fabricación de una forma farmacéutica, y que cuando se usa de esa manera, se transforma en un ingrediente activo de esa forma farmacéutica. Tales sustancias tienen por objeto suministrar actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de una enfermedad o afectar la estructura y función del cuerpo.
- 3.9 **Informe de verificación:** Es el documento en el que los registros, los resultados y la evaluación completa del proceso de verificación están ensamblados y resumidos.
- 3.10 **Intervalo de confianza:** Intervalo en torno al valor estimado que contiene el valor real con una probabilidad determinada.
- 3.11 **Límite de cuantificación:** Cantidad mínima del analito en una muestra que se puede determinar con precisión y exactitud aceptables en las condiciones experimentales establecidas.
- 3.12 **Límite de detección:** Cantidad mínima del analito que puede detectarse en una muestra, aunque no necesariamente cuantificarse, en las condiciones experimentales establecidas.
- 3.13 **Muestra adicionada:** Porción representativa del material a evaluar, a la que se le adicionan cantidades conocidas del analito de interés.
- 3.14 **Parámetro de desempeño:** Parámetro específico a evaluar en una verificación o validación interna del método.
- 3.15 **Placebo:** Son matrices que no contienen el analito de interés. Son difíciles de obtener pero son necesarios para estimar las interferencias que pudieran encontrarse durante el análisis de las muestras de prueba.
- 3.16 **Precisión:** Grado de concordancia entre los resultados de las pruebas individuales cuando se aplica el procedimiento a múltiples muestreos de una muestra homogénea.
- 3.17 **Precisión intermedia:** Expresa las variaciones dentro del laboratorio: diferentes días, diferentes analistas, diferente equipo, etc.

COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA		CLAVE: CCAYAC-CR-04/1
CRITERIOS PARA LA VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS FARMACOPEICOS		HOJA: 3 de 17
VIGENTE A PARTIR DE: 2017-02-20	FECHA DE PROXIMA REVISIÓN: 2020-02-20	SUSTITUYE A: CCAYAC-CR-04/0 FECHA: 2014-02-19

- 3.18 **Producto biológico:** Cualquier preparación producida o sintetizada a partir de organismos biológicos o sus productos (incluyendo las que utilizan biotecnología y otras tecnologías de vanguardia) y usada como agente de diagnóstico, agente preventivo o agente terapéutico. Para su aplicación el producto se puede presentar en diferentes formas farmacéuticas.
- 3.19 **Producto farmacéutico:** Cualquier producto destinado a uso humano o veterinario en su forma de dosificación final o como una materia prima para uso en esa forma farmacéutica que está sujeto a control por la legislación farmacéutica del lugar de exportación y/o importación
- 3.20 **Protocolo de verificación:** Es un documento que describe las actividades para llevar a cabo la confirmación o validación, incluyendo los criterios de aceptación para la aprobación del método de prueba.
- 3.21 **Recuperación:** Cantidad del analito recuperada cuando la muestra de prueba es conducida a través del método analítico completo. Es un parámetro cuantitativo para evaluar la exactitud.
- 3.22 **Repetibilidad:** Es la precisión bajo las mismas condiciones de operación a través de un intervalo corto de tiempo. También se denomina como precisión intra-ensayo.
- 3.23 **Resultado del ensayo:** Valor de un mensurando obtenido tras la realización de un método de ensayo específico.
- 3.24 **Sesgo:** Es la diferencia entre el valor promedio obtenido de los resultados de prueba con respecto a un valor de referencia aceptado o conocido. Es un parámetro cuantitativo para evaluar la exactitud.
- 3.25 **Significancia estadística:** Evaluación de igualdad o diferencia de tratamientos en un esquema planeado
- 3.26 **Verificación:** Evaluación que sirve para determinar si el procedimiento puede ser utilizado para su propósito previsto, en las condiciones de uso reales para un ingrediente farmacéutico activo específico y/o matriz de un producto farmacéutico o biológico determinados.

4. DOCUMENTOS APLICABLES

- 4.1 Asociación Española de Farmacéuticos en la Industria (AEFI), 2001. Validación de Métodos Analíticos.
- 4.2 Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, A.C., 2002. Guía de Validación de Métodos Analíticos.
- 4.3 Eurachem, 2014. The Fitness for Purpose of Analytical Methods. A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics. Second edition.
- 4.4 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2014. Apéndice III. Validación de métodos analíticos. Recomendaciones para su presentación ante la FEUM. Undécima edición.

COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA		CLAVE: CCAYAC-CR-04/1
CRITERIOS PARA LA VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS FARMACOPEICOS		HOJA: 4 de 17
VIGENTE A PARTIR DE: 2017-02-20	FECHA DE PROXIMA REVISIÓN: 2020-02-20	SUSTITUYE A: CCAYAC-CR-04/0 FECHA: 2014-02-19

- 4.5 ICH Harmonized Tripartite Guideline, 2005. *Validation of analytical procedures: Text and methodology Q2 (R1)*.
- 4.6 Miller N. James and Miller C. Jane, 2010. *Statistics and Chemometrics for Analytical Chemistry*. Sixth Edition.
- 4.7 OMCL Network of the Council of Europe, 2014. Quality Assurance Document. *Validation of Analytical Procedures*. PA/PH/OMCL (13) 82 2R.
- 4.8 Organización Mundial de la Salud, 2010. *Buenas prácticas de la OMS para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos*. Technical Report Series, No 957, 44 th Report-Annex 1.
- 4.9 The United States Pharmacopeia, 2016. 39nd ed. <1225> *Validation of Compendial Procedures*, <1226> *Verification of Compendial Procedures*, <857> *Ultraviolet-Visible Spectroscopy*, <736> *Mass Spectrometry*, <621> *Chromatography*, <854> *Mid-Infrared Spectroscopy*, <852> *Atomic Absorption Spectroscopy*, <1730> *Plasma Spectrochemistry-Theory and Practice*.

5. RESPONSABILIDADES

Este documento debe ser aplicado por los aspirantes o los terceros autorizados ante la COFEPRIS y, por los miembros del padrón de evaluadores para el proceso de evaluación a laboratorios de prueba.

6. CRITERIOS DE LA ACTIVIDAD

6.1 Criterio No. 1.- Clasificación del método

- 6.1.1 Se consideran métodos farmacopeicos a aquellos contenidos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP), Farmacopea Internacional (IP), Farmacopea Británica (BP), Farmacopea Europea (EP), Farmacopea Japonesa (JP), entre otras.
- 6.1.2 Los métodos farmacopeicos para propósitos de verificación se clasifican en las siguientes categorías:

Categoría	Propósito	Tipo de prueba
I	Cuantificación del ingrediente farmacéutico activo o componente mayoritario	Valoración Ensayo Sustancias preservativas Adyuvantes
Ila	Cuantificación de impurezas y productos de	Impurezas Productos de degradación

COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA		CLAVE: CCAYAC-CR-04/1
CRITERIOS PARA LA VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS FARMACOPEICOS		HOJA: 5 de 17
VIGENTE A PARTIR DE: 2017-02-20	FECHA DE PROXIMA REVISIÓN: 2020-02-20	SUSTITUYE A: CCAYAC-CR-04/0 FECHA: 2014-02-19

Categoría	Propósito	Tipo de prueba
	degradación	
IIb	Pruebas límite de impurezas y productos de degradación	Metales pesados Solventes Cloruros Fluoruros Fosfatos Hierro Sulfatos, Formaldehído, etc.
III	Pruebas físicas	Disolución Índice de refracción Rotación óptica Densidad relativa Temperatura de fusión, etc
IV	Pruebas de identidad	Identidad (Infrarrojo, HPLC, UV-Vis, TLC)

6.2 Criterio No. 2.- Verificación de métodos

6.2.1 La verificación se lleva a cabo cuando:

- a) Se utilizan métodos farmacopeicos.
- b) Se hacen modificaciones al método farmacopeico y se demuestra que no hay diferencia significativa.
- c) Hay cambios importantes, como el uso de un equipo nuevo (pero similar), traslado de equipos, etc.

6.2.2 Los métodos generales se verifican con base en su aplicabilidad en una muestra o analito específico de cada monografía

6.2.3 No se requiere la verificación de métodos farmacopeicos básicos tales como pH, pérdida por secado, residuo de ignición y métodos de química húmeda (gravimétricos, volumétricos, colorimétricos, Karl-Fischer), dureza, friabilidad y desintegración.

6.2.4 Los parámetros de desempeño (dependiendo del tipo de prueba) para llevar a cabo la verificación del método son:



COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA		CLAVE: CCAYAC-CR-04/1
CRITERIOS PARA LA VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS FARMACOPEICOS		HOJA: 6 de 17
VIGENTE A PARTIR DE: 2017-02-20	FECHA DE PROXIMA REVISIÓN: 2020-02-20	SUSTITUYE A: CCAYAC-CR-04/0 FECHA: 2014-02-19

Parámetro	Categoría				
	I Valoración	Impurezas y productos de degradación		III Físicas	IV Identidad
		IIa Cuantitativo	IIb Prueba límite		
Exactitud (Recuperación y sesgo)	SI	SI	NO	NO	NO
Precisión (Repetibilidad y precisión intermedia)	SI	SI	NO	SI	NO
Especificidad	SI	SI	SI	NO	SI
Límite de detección	NO	NO	SI	NO	NO
Límite de cuantificación	NO	SI	NO	NO	NO
Incertidumbre	SI	SI	NO	SI	NO

- 6.2.5 La exactitud del método se establece en muestras del producto a ser analizado. Se evalúa a través del intervalo especificado en el procedimiento analítico evaluando los parámetros de la recuperación del analito y el sesgo que presenta la medición.
- 6.2.6 La precisión del método se expresa como la desviación estándar relativa y se considera a dos niveles: repetibilidad (precisión bajo las mismas condiciones operativas al aplicar el método en una misma corrida analítica) y precisión intermedia (considera variaciones en el mismo laboratorio cuando el método se aplica en diferentes días, analistas o equipos diferentes).

6.3 Criterio No. 3.- Selección de la matriz

Seleccionar una matriz por tipo de producto y por cada analito específico de cada monografía.

6.4 Criterio No. 4.-Preparación de muestras

- 6.4.1 Utilizar placebos, producto farmacéutico o biológico en una cantidad equivalente a la indicada por la monografía del producto.
- 6.4.2 Cuando no se dispone de un placebo, determinar el contenido del analito en un producto farmacéutico o biológico. Preparar estas muestras utilizando una cantidad equivalente a la mitad de la muestra original establecida por el método y adicionar diferentes niveles de concentración de estándar hasta alcanzar los niveles de concentración establecidos conforme al protocolo.



COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA		CLAVE: CCAYAC-CR-04/1
CRITERIOS PARA LA VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS FARMACOPEICOS		HOJA: 7 de 17
VIGENTE A PARTIR DE: 2017-02-20	FECHA DE PROXIMA REVISIÓN: 2020-02-20	SUSTITUYE A: CCAYAC-CR-04/0 FECHA: 2014-02-19

- 6.4.3 Cuando no sea posible adicionar de manera directa el analito al producto farmacéutico, biológico o placebo, la adición puede ser llevada a cabo en alguna etapa del método, de preferencia en las primeras etapas.
- 6.4.4 Los placebos, productos farmacéuticos y biológicos adicionados deben ser preparados por un mismo analista.
- 6.4.5 Para las pruebas físicas proceder como indica la monografía individual del producto.

6.5 Criterio No. 5.- Evaluación de los parámetros de desempeño

6.5.1 Exactitud

- a) Preparar placebos o muestras independientes del producto farmacéutico o biológico, adicionados con 3 niveles diferentes de concentración del analito de interés por triplicado y conforme a los siguientes criterios:

Categoría	Tipo de prueba	Niveles
I	Cuantificación de componente mayoritario	80, 100 y 120 % el valor de la especificación, o \pm 10% el valor indicado en la monografía específica.
Ila	Cuantificación de impurezas	50-120 % el valor de la especificación

- b) Determinar la concentración por valoración por un mismo analista, mismo equipo y mismas condiciones experimentales.
- c) Calcular el porcentaje de recuperación de cada placebo, producto farmacéutico o biológico adicionados aplicando la siguiente relación:

$$\% \text{ Recuperación} = \frac{C_v}{C_a} * 100$$

Donde:

C_v = Cantidad valorada

C_a = Cantidad adicionada

- d) Graficar la relación entre las concentraciones valoradas (y) y las concentraciones adicionadas (x).
- e) Determinar los intervalos de confianza de la pendiente y del porcentaje de recuperación con un nivel de confianza del 95 %.

COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA		CLAVE: CCAYAC-CR-04/1
CRITERIOS PARA LA VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS FARMACOPEICOS		HOJA: 8 de 17
VIGENTE A PARTIR DE: 2017-02-20	FECHA DE PROXIMA REVISIÓN: 2020-02-20	SUSTITUYE A: CCAYAC-CR-04/0 FECHA: 2014-02-19

Crterios de aceptación

a) Recuperación

Prueba	Ingrediente farmacéutico activo	Producto farmacéutico o biológico	Impurezas o productos de degradación
Espectroscopia Ultravioleta-Visible (UV-Vis)	98.0 % a 102.0 %	95.0 % a 105.0 %	80.0 % a 120.0 %
Espectrometría de Masas (MS)			
Cromatografía de Líquidos (HPLC)			
Cromatografía de Gases (GC)			
Espectroscopia de Infrarrojo (IR)	95.0 % a 105.0 %	70.0 % a 150.0 %	
Absorción Atómica (AA)			
Espectroquímica de Plasma (ICP)			

b) Sesgo

El intervalo de confianza calculado debe incluir el valor de 100 % con un nivel de confianza del 95 %, para establecer que el método no presenta sesgo.

6.5.2 Precisión

- Analizar por triplicado una muestra del ingrediente farmacéutico activo, producto farmacéutico o biológico a un nivel de concentración del 100% en dos días por dos analistas o equipos diferentes.
- Solo para la prueba de disolución, analizar por sextuplicado el producto farmacéutico al 100% por dos analistas, dos días o dos equipos diferentes.
- Combinar estos resultados y verificar posibles errores anómalos con la prueba de G de Grubbs.
- Verificar la significancia estadística de los datos mediante una prueba de ANOVA de un factor, formulando una hipótesis nula (H_0) para indicar que hay igualdad y una hipótesis alterna (H_1) para indicar que no hay igualdad, con un nivel de significancia de 0.05.

COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA		CLAVE: CCAYAC-CR-04/1
CRITERIOS PARA LA VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS FARMACÓPEICOS		HOJA: 9 de 17
VIGENTE A PARTIR DE: 2017-02-20	FECHA DE PROXIMA REVISIÓN: 2020-02-20	SUSTITUYE A: CCAYAC-CR-04/0 FECHA: 2014-02-19

- e) Calcular las desviaciones estándar de la repetibilidad (s_r) y precisión intermedia (S_{PI}) y sus correspondientes desviaciones estándar relativas (RSD).
- f) Reportar el % RSD_r y % RSD_{PI}

Criterios de aceptación

- a) Repetibilidad

Prueba	% RSD _r máximo		
	Ingrediente farmacéutico activo	Producto farmacéutico o biológico	Impurezas o productos de degradación
Espectroscopia Ultravioleta-Visible (UV-Vis)	1.0 %	2.0 %	20.0 %
Espectrometría de Masas (MS)			
Espectroscopia de Infrarrojo (IR)			
Cromatografía de Líquidos (HPLC)			
Cromatografía de Gases (GC)	5.0 %	5.0 %	
Absorción Atómica (AA)			
Espectroquímica de Plasma (ICP)			

- b) Precisión intermedia

Prueba	% RSD _{PI} máximo		
	Ingrediente farmacéutico activo	Producto farmacéutico o biológico	Impurezas o productos de degradación
Espectroscopia Ultravioleta-Visible (UV-Vis)	1.5 %	3.0 %	25.0 %
Cromatografía de Líquidos (HPLC)			
Cromatografía de Gases (GC)			
Espectrometría de Masas (MS)	1.0 %	8.0 %	
Espectroscopia de Infrarrojo (IR)			
Absorción Atómica (AA)	8.0 %	8.0 %	
Espectroquímica de Plasma (ICP)			

COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA		CLAVE: CCAYAC-CR-04/1
CRITERIOS PARA LA VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS FARMACOPEICOS		HOJA: 10 de 17
VIGENTE A PARTIR DE: 2017-02-20	FECHA DE PROXIMA REVISIÓN: 2020-02-20	SUSTITUYE A: CCAYAC-CR-04/0 FECHA: 2014-02-19

6.5.3 Especificidad

Analizar muestras, sustancias de referencia y blancos de reactivos conforme a lo establecido en la monografía del ingrediente farmacéutico activo, producto farmacéutico o biológico.

Criterios de aceptación:

Prueba	Criterio
Cromatografía de Líquidos (HPLC) y Gases (GC)	<p>El pico de interés (analito):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Debe eluir al mismo tiempo de retención en la muestra de prueba y sustancia de referencia. • No debe aparecer en el cromatograma del blanco de reactivos. • Debe cumplir con los criterios establecidos para la adecuabilidad del sistema. • En HPLC se puede evaluar la pureza del pico utilizando un detector de arreglo de diodos.
Espectroscopia UV-Visible	Los espectros de absorción UV de la solución de prueba y de la solución estándar deben exhibir máximos y mínimos en la misma longitud de onda.
Espectroscopia de Infrarrojo	Se deben obtener resultados positivos en la referencia y muestra de prueba y resultados negativos en blancos de reactivos o muestras que no contienen el analito.
Espectroscopia de Absorción Atómica	Demostrada a través del cumplimiento del criterio de exactitud
Espectroquímica de Plasma	
Cromatografía en Capa Fina	El valor de R _f de la mancha principal de la solución de prueba debe corresponder con el obtenido en la solución de referencia.
Prueba límite	<ul style="list-style-type: none"> • Muestra de prueba: positivo • Solución de referencia: positivo • Blanco de reactivos: negativo

6.5.4 Límite de detección

- Preparar 10 réplicas de muestras de placebos, productos farmacéuticos o biológicos adicionados a 5 diferentes niveles de concentración. Los cinco niveles deben estar por debajo de la concentración establecida en la especificación

COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA		CLAVE: CCAYAC-CR-04/1
CRITERIOS PARA LA VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS FARMACOPEICOS		HOJA: 11 de 17
VIGENTE A PARTIR DE: 2017-02-20	FECHA DE PROXIMA REVISIÓN: 2020-02-20	SUSTITUYE A: CCAYAC-CR-04/0 FECHA: 2014-02-19

- b) Analizar las muestras y establecer como límite de detección la concentración mínima en la cual los 10 resultados son positivos.

6.5.5 Límite de cuantificación

- a) Preparar placebos, productos farmacéuticos o biológicos con concentraciones bajas del analito de interés conforme a lo establecido en la monografía individual correspondiente.
b) Comparar las señales producidas por las muestras con respecto al blanco.

Criterio de aceptación

Prueba	Criterio
Cromatografía de Líquidos (HPLC)	Concentración en la cual se obtienen una señal-ruido (s/n) \geq 10
Cromatografía de Gases (GC)	
Espectroscopia Ultravioleta-Visible	Concentración \leq al 50 % del valor de la especificación, que cumple con los criterios para recuperación y repetibilidad
Espectroscopia de Infrarrojo (IR)	
Absorción Atómica (AA)	
Espectroquímica de Plasma (ICP)	

Preparar 6 muestras independientes a esta concentración estimada y verificar que la recuperación y repetibilidad de los resultados cumple con los criterios establecidos.

6.5.6 Incertidumbre

Aplicar lo establecido en el documento CCAYAC-CR-19 "Criterios para estimar la incertidumbre de medición"

6.6 Criterio No. 6.- Protocolo de verificación

6.6.1 Elaborar un protocolo que incluya lo siguiente:

Título	Protocolo de verificación. Señalar asimismo el nombre y clave del método que se pretende validar.
1. Objetivo	Considerar los parámetros de desempeño a evaluar y el analito a determinar
2. Campo de aplicación	Indicar el tipo de producto (s) para los cuales aplica la verificación.



COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA		CLAVE: CCAYAC-CR-04/1
CRITERIOS PARA LA VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS FARMACOPEICOS		HOJA: 12 de 17
VIGENTE A PARTIR DE: 2017-02-20	FECHA DE PROXIMA REVISIÓN: 2020-02-20	SUSTITUYE A: CCAYAC-CR-04/0 FECHA: 2014-02-19

3. Método de ensayo	Elaborar un diagrama de flujo simplificado, que señale la metodología empleada para cuantificar el analito (método interno)
4. Equipo	Descripción general del equipo a utilizar en la verificación.
5. Materiales	Indicar los materiales a utilizar separando como material de uso general y material volumétrico
6. Reactivos	a) Indicar el nombre de los reactivos a utilizar y su grado. b) Señalar los patrones a utilizar con su grado de pureza o concentración. c) Detallar la preparación de las soluciones de trabajo (soluciones que no requieren de un valor de título exacto). d) Detallar la preparación de las soluciones de referencia (soluciones que requieren de un título exacto, soluciones stock, curva de calibración, etc.).
7. Muestras	Indicar las características, forma de almacenamiento y cantidades de muestra estimadas para llevar a cabo la validación. Detallar la preparación de los blancos de muestra o muestras adicionadas.
8. Desarrollo experimental	Detallar las instrucciones para cada uno de los parámetros de desempeño a ensayar.
9. Resultados	Propuesta de formato de registro
10. Criterios de aceptación	Establecer los criterios de aceptación que deben cumplirse con su respectiva referencia bibliográfica.

6.6.2 Debe incluir los parámetros de desempeño de acuerdo al tipo de prueba para los diferentes tipos de procedimientos analíticos y los criterios de aceptación predeterminados.

6.6.3 Debe ser aprobado previo a su uso y en su caso los cambios efectuados antes de su implementación. Incluir firmas de quien elaboró, revisó y aprobó.

6.7 Criterio No. 7.- Informe de resultados

6.7.1 Elaborar un informe de resultados que incluya lo siguiente:

Título	Informe de resultados de verificación. Señalar asimismo el nombre y clave del método que se validó.
1. Objetivo	Considerar los parámetros de desempeño evaluados y el analito determinado.
2. Campo de aplicación	Indicar el tipo de producto (s) para los cuales aplicó la verificación
3. Método de ensayo	Elaborar un diagrama de flujo simplificado, que señale la metodología empleada para cuantificar el analito (método interno)
4. Equipo	Descripción del nombre, marca, modelo, número de serie, número de identificación e intervalo de trabajo del equipo utilizado en la verificación

COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA		CLAVE: CCAYAC-CR-04/1
CRITERIOS PARA LA VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS FARMACOPEICOS		HOJA: 13 de 17
VIGENTE A PARTIR DE: 2017-02-20	FECHA DE PROXIMA REVISIÓN: 2020-02-20	SUSTITUYE A: CCAYAC-CR-04/0 FECHA: 2014-02-19

5. Materiales	Descripción de: a) Nombre, marca y lote del material de uso general utilizado. b) Nombre, marca, clave, volumen nominal y volumen real del material volumétrico empleado
6. Reactivos	a) Indicar el nombre, marca, grado, pureza, presentación y lote de los reactivos utilizados b) Indicar el nombre, marca, pureza o concentración, presentación y lote de los patrones de referencia utilizados c) Detallar la preparación de las soluciones de trabajo (soluciones que no requieren de un valor de título exacto) que se emplearon d) Detallar la preparación de las soluciones de referencia (soluciones que requieren de un título exacto, soluciones stock, curva de calibración, etc.) que se utilizaron.
7. Muestras	Indicar las características, forma de almacenamiento, marca, presentación, caducidad y cantidades de muestra utilizadas para llevar a cabo la verificación. Detallar la preparación de los blancos de muestra o muestras adicionadas utilizados.
8. Desarrollo experimental	Detallar como se llevaron a cabo los ensayos de cada uno de los parámetros de desempeño.
9. Resultados	Presentación de resultados en forma de tablas, señalando fechas de inicio y término, analistas, laboratorio, analito, matriz, unidades y clave de bitácora o registro primario
10. Análisis de resultados	Presentar en forma de tabla los criterios de aceptación considerados y los resultados obtenidos y hacer las observaciones correspondientes.
11. Conclusión	Efectuar una conclusión final en donde se señale que el método se ajusta al uso propuesto
12. Bibliografía	Referencias utilizadas.
13. Anexos	Los que aplique: Bases de datos utilizadas Cromatogramas, espectros, resultados impresos, etc. Certificados de análisis o pureza. Certificados de trazabilidad Certificados de calibración de material. Formatos de verificación de material Gráficos de control, etc.

6.7.2 Los resultados deben ser evaluados, analizados y comparados contra los criterios de aceptación.

COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA		CLAVE: CCAYAC-CR-04/1
CRITERIOS PARA LA VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS FARMACOPEICOS		HOJA: 14 de 17
VIGENTE A PARTIR DE: 2017-02-20	FECHA DE PROXIMA REVISIÓN: 2020-02-20	SUSTITUYE A: CCAYAC-CR-04/0 FECHA: 2014-02-19

6.7.3 La conclusión del informe debe indicar si los parámetros fueron acordes y por tanto el método puede utilizarse. Si no se cumple con los criterios de aceptación, los resultados deben ser investigados, o si se aceptan deben ser justificados. Incluir firmas de quien elaboró, revisó y aprobó.

7. PUNTOS ADICIONALES

7.1 Valores críticos de G ($p=0.05$) para un contraste de dos colas

Tamaño de muestra	Valor crítico	Tamaño de muestra	Valor crítico
3	1.15	12	2.41
4	1.48	13	2.46
5	1.71	14	2.51
6	1.89	15	2.55
7	2.02	16	2.59
8	2.13	17	2.62
9	2.21	18	2.65
10	2.29	19	2.68
11	2.34	20	2.71

7.2. Fórmulas estadísticas

a) Media

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

b) Desviación estándar (s)

$$s = \sqrt{\frac{\left(\sum x - \bar{x}\right)^2}{(n-1)}}$$



COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA		CLAVE: CCAYAC-CR-04/1
CRITERIOS PARA LA VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS FARMACOPEICOS		HOJA: 15 de 17
VIGENTE A PARTIR DE: 2017-02-20	FECHA DE PROXIMA REVISIÓN: 2020-02-20	SUSTITUYE A: CCAYAC-CR-04/0 FECHA: 2014-02-19

c) Desviación estándar relativa (% RSD)

$$\% \text{ RSD} = \frac{s}{\bar{x}} * 100$$

d) Pendiente (m)

$$b_1 = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2}$$

e) Ordenada al origen (b₀)

$$b_0 = \frac{\sum y - m \sum x}{n}$$

f) Coeficiente de correlación (r)

$$r = \frac{[n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)]}{[n(\sum x^2) - (\sum x)^2][n(\sum y^2) - (\sum y)^2]^{1/2}}$$

g) Media general (x)

$$\bar{X} = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + x_4 + \dots + x_n}{n}$$

h) Desviación estándar de la repetibilidad (s_r)

$$s_r = \sqrt{MS_d}$$

i) Desviación estándar relativa de la repetibilidad (RSD_r)

$$RSD_r = \frac{s_r}{\bar{x}} * 100$$



COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA		CLAVE: CCAYAC-CR-04/1
CRITERIOS PARA LA VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS FARMACÓPEICOS		HOJA: 16 de 17
VIGENTE A PARTIR DE: 2017-02-20	FECHA DE PROXIMA REVISIÓN: 2020-02-20	SUSTITUYE A: CCAYAC-CR-04/0 FECHA: 2014-02-19

j) Desviación estándar de la precisión intermedia (s_{PI})

$$s_i = \sqrt{\frac{MS_e - MS_d}{n}}$$

$$s_{PI} = \sqrt{s_r^2 + s_i^2}$$

k) Desviación estándar relativa de la precisión intermedia (RSD_{PI})

$$RSD_{PI} = \frac{s_{PI}}{\bar{x}} * 100$$

l) Intervalo de confianza (IC)

$$IC = \text{promedio} \pm t_{(0.05)} * \frac{s}{\sqrt{n}}$$

m) Desviación estándar de la pendiente (sb_1)

$$s_{b_1} = \sqrt{\frac{s_{y/x}^2}{\sum (x_i - \bar{x})^2}}$$

n) Intervalo de confianza de la pendiente $IC(b_1)$

$$IC(b_1) = b_1 \pm t_{(0.05)} * sb_1$$



COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA		CLAVE: CCAYAC-CR-04/1
CRITERIOS PARA LA VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS FARMACÓPEICOS		HOJA: 17 de 17
VIGENTE A PARTIR DE: 2017-02-20	FECHA DE PROXIMA REVISIÓN: 2020-02-20	SUSTITUYE A: CCAYAC-CR-04/0 FECHA: 2014-02-19

o) Estadístico G

$$G = \frac{\text{valor sospechoso} - \bar{x}}{s}$$

7.3 ANOVA (repetibilidad y precisión intermedia)

Día	Analista	
	1	2
1	99.17	99.55
	99.50	99.17
	98.83	98.33
2	98.83	100.33
	100.00	100.50
	100.32	100.00

Análisis de varianza de un factor

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Analista 1	6	596.65	99.441667	0.3817367
Analista 2	6	597.88	99.646667	0.6580267

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad		Promedio de los cuadrados	F calculada	Probabilidad	F tablas
Entre analistas	0.126075	1	MSe=	0.126075	0.24	0.633033283	4.96
Dentro de los grupos	5.198816667	10	MSd=	0.519881667			
Total	5.324891667	11					


COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA
CONTROL DE CAMBIOS DE DOCUMENTOS DEL SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD

VIGENTE A PARTIR DE: 2017-02-20	CRITERIOS PARA LA VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FISICOQUÍMICOS FARMACOPEICOS	CLAVE: CCAYAC-CR-04/1
---	---	---------------------------------

CLAVE / REVISIÓN: CCAYAC-CR-04/0 de fecha 2014-02-19

PÁGINA	NUMERAL O PÁRRAFO	CAMBIOS:
1	2	<p>Decía: Este documento debe ser aplicado por el personal de los laboratorios de ensayo aspirantes a terceros autorizados ante la COFEPRIS, para la verificación de sus pruebas fisicoquímicas de valoración/ensayo, impurezas y productos de degradación, disolución e identidad utilizadas según aplique, en el análisis de medicamentos, fármacos y productos biológicos y es factible establecer no conformidades con base en los criterios descritos en el mismo.</p> <p>Dice: Aplica a las pruebas fisicoquímicas de valoración/ensayo, impurezas y productos de degradación, pruebas límite, físicas e identidad utilizadas en el análisis de ingredientes farmacéuticos activos, productos farmacéuticos y biológicos.</p>
1, 2 y 3	3	<p>Se eliminan las definiciones 3.6 Fármaco y 3.11 Medicamento.</p> <p>Se agregan las definiciones de "exactitud", "excipiente farmacéutico", "ingrediente farmacéutico activo", "precisión", "producto farmacéutico", "sesgo" y "significancia estadística".</p> <p>Decía: Verificación: 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 y/o matriz de un producto farmacéutico determinado.</p> <p>Dice: Verificación: Evaluación que sirve para determinar si el procedimiento puede ser utilizado para su propósito previsto, en las condiciones de uso reales para un ingrediente farmacéutico activo específico y/o matriz de un producto farmacéutico o biológico determinados.</p> <p>Se Actualizan los numerales</p>
3 y 4	4	<p>Se actualiza la referencia bibliográfica de los numerales 4.5, 4.6, 4.7, 4.9, 4.11 y 4.12</p> <p>Se eliminan los numerales 4.4 Entidad Mexicana de Acreditación. Política de incertidumbre de mediciones MP-CA005-05. 2013, 4.5 Eurachem/CITAG Guide CG 4. Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement. Third Edition, 4.8 GUM. Evaluation of measurement data-Guide to the expression of uncertainty in measurement. First edition 2008 y 4.10 NMX-CH-140-IMNC-002 Guía para la expresión de incertidumbre en las mediciones</p>
4	5	<p>Se eliminan los numerales 5.1 y 5.2</p> <p>5.1 Decía: Laboratorio Tercero Autorizado; Aplicar este documento para la validación interna o confirmación de sus métodos según corresponda.</p> <p>5.2 Padrón de evaluadores; Aplicar este documento para el proceso de evaluación a laboratorios de prueba</p> <p>Solo queda el numeral 5</p> <p>Dice: Este documento debe ser aplicado por los aspirantes o los terceros autorizados ante la COFEPRIS y, por los miembros del padrón de evaluadores para el proceso de evaluación a laboratorios de prueba.</p>
4 y 5	6.1.2	<p>Tipo de prueba:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se elimina "potencia" de la categoría I • Se sustituye "conservadores" por "sustancias preservativas" en la categoría I. • Se elimina "conservadores" de la categoría II. • Se sustituye "disolución" por "pruebas físicas", y se agrega "índice de refracción", "rotación óptica", "densidad relativa" y "temperatura de fusión" en la categoría III.

COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA

CONTROL DE CAMBIOS DE DOCUMENTOS DEL SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD

VIGENTE A PARTIR DE: 2017-02-20	CRITERIOS PARA LA VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FISICOQUÍMICOS FARMACOPEICOS	CLAVE: CCAYAC-CR-04/1
------------------------------------	---	--------------------------

CLAVE / REVISIÓN: CCAYAC-CR-04/0 de fecha 2014-02-19

PÁGINA	NUMERAL O PÁRRAFO	CAMBIOS:
		<ul style="list-style-type: none"> La categoría II se divide en las categorías Ila y I Ib
5	6.2.1	<p>Decía: Se lleva a cabo para métodos farmacopeicos. Dice:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Cuando se utilizan métodos farmacopeicos. b) Cuando se hacen modificaciones al método farmacopeico y se demuestra que no hay diferencia significativa. c) Hay cambios importantes, como el uso de un equipo nuevo (pero similar), traslado de equipos, etc.
5	6.2.2	Se Anexa Los métodos generales se verifican con base en su aplicabilidad en una muestra o analito específico de cada monografía
5	6.2.3	<p>Decía: No se requiere la verificación de métodos farmacopeicos básicos tales como pH, pérdida por secado, residuo de ignición y Karl-Fischer. Dice: No se requiere la verificación de métodos farmacopeicos básicos tales como pH, pérdida por secado, residuo de ignición y métodos de química húmeda (gravimétricos, volumétricos, colorimétricos, Karl-Fischer), dureza, friabilidad y desintegración.</p>
6	6.2.4	<ul style="list-style-type: none"> En la columna de parámetro se agregan "exactitud", "sesgo" y "precisión" La columna de categoría II se divide en Ila cuantitativos y I Ib pruebas límite En la columna de la categoría III se cambia "disolución" por "físicas"
6	6.3	Se eliminan 6.3.1 y 6.3.2 y queda como: 6.3 Seleccionar una matriz por tipo de producto y por cada analito específico de cada monografía.
6	6.4.1	<p>Decía: Utilizar placebos o forma farmacéutica en una cantidad equivalente a la indicada por la monografía del producto Dice: Utilizar placebos, producto farmacéutico o biológico en una cantidad equivalente a la indicada por la monografía del producto.</p>
6 y 7	6.4.2, 6.4.3, 6.4.4	Se sustituye el concepto "forma" por "producto" y se agrega "biológico"
7	6.4.5	<p>Decía: Para la prueba de disolución proceder como indica la monografía individual del producto Dice: Para las pruebas físicas proceder como indica la monografía individual del producto.</p>
7, 8, 9, 10 y 11	6.5	<p>Los parámetros de desempeño Recuperación, Repetibilidad y precisión intermedia, se sustituyen por:</p> <ul style="list-style-type: none"> 6.5.1 Exactitud 6.5.2 Precisión 6.5.3 Especificidad 6.5.4 Límite de detección 6.5.5 Límite de cuantificación 6.5.6 Incertidumbre
7, 8, 9, 10 y 11	6.5	Se incluye una tabla de criterios de aceptación para cada uno de los parámetros de desempeño descritos en 6.5.1 a 6.5.5
15 y 16	7.2	<ul style="list-style-type: none"> Se cambia el concepto "coeficiente de variación (CV)" por "desviación estándar relativa"

