

REVISIÓN DE LOS PARÁMETROS DE VALIDACIÓN PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE MÉTODOS MICROBIOLÓGICOS ALTERNATIVOS

1.Canil, Ana Laura; 2.Guffanti, María Lucrecia; 3.Veron, Leonardo D.; 4. Zaccardo, Regina F.; 5.Bitonte, Lucía; 6.Mariani, Gastón E.

1-6: Departamento de Microbiología e Inmunología, Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgos, Instituto Nacional de Medicamentos; Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Palabras Clave: Control microbiológico; método alternativo; validación.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Los métodos utilizados para el control microbiológico fueron desarrollados hace más de un siglo y se continúan utilizando ya que cumplen con su función de enumerar e identificar microorganismos, contribuyendo a controlar la seguridad microbiológica de los productos farmacéuticos. Estos métodos, tienen la principal desventaja de requerir prolongados tiempos de incubación. Con la intención de resolver este punto, se desarrollaron nuevas tecnologías capaces de aumentar la sensibilidad, disminuir los tiempos de ensayo y automatizar las mediciones y el análisis de datos, con la posibilidad de tomar acciones correctivas rápidamente.

El **objetivo** del presente trabajo es exponer la revisión bibliográfica realizada sobre los parámetros significativos implicados en la validación de métodos microbiológicos alternativos y su implementación en el control de calidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de artículos, normas y capítulos de Farmacopeas, internacionalmente reconocidos, que abordan la validación de métodos microbiológicos alternativos. Los documentos revisados fueron: <5.1.6>, EP 9¹; <1223>, USP 41²; Technical report N°33, PDA³, entre otros.

RESULTADOS

Clasificación de las metodologías según fundamento

- Basados en crecimiento (requiere período de incubación)
- Basados en medición directa
- Basados en análisis de biomoléculas (técnicas fenotípicas o genotípicas)

Clasificación según tipo de determinación

- Cualitativo (CL)
- Cuantitativo (CT)
- Identificación (I)

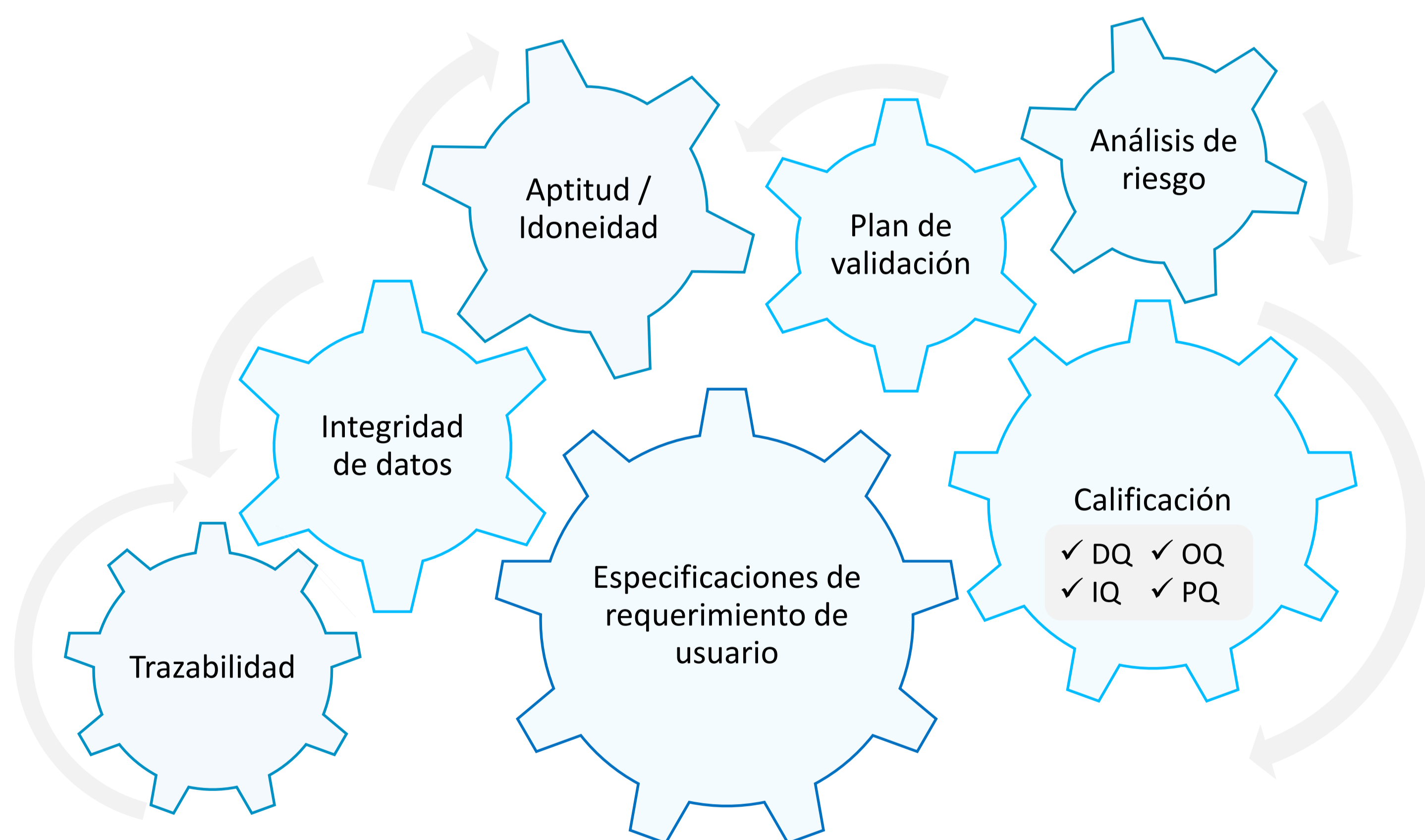
Campo de aplicación

- Control microbiológico de productos terminados
- Ensayo de desafío de conservantes
- Microbiología analítica
- Control ambiental, de procesos o materias primas
- Investigación de microorganismos

Tabla 1: Comparación de parámetros de validación

Parámetro	EP		USP		PDA	
	CL	CT	CL	CT	CL	CT
Especificidad	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Exactitud	No*	Sí	No	Sí	No	Sí
Precisión						
-Repetibilidad	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí
-Precisión intermedia			Sí	Sí	Sí	Sí
-Reproducibilidad	N/D	N/D	N/D	N/D	Sí	Sí
Límite de detección	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Límite de cuantificación	No	Sí	No	Sí	No	Sí
Linealidad	No	Sí	No	Sí	No	Sí
Rango	No	Sí	No	Sí	No	Sí
Robustez	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Equivalencia	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

N/D: No definido *Puede utilizarse en lugar del atributo Límite de Detección.



El capítulo de EP¹ clasifica la validación en primaria (a cargo del proveedor) y la destinada para el uso. Define los atributos según la clasificación por tipo de determinación.

El capítulo de USP² define cada parámetro y para algunos de ellos ejemplifica el procedimiento, concentraciones de microorganismos, n° de replicas y análisis estadísticos. Para el atributo de equivalencia desarrolla modelos matemáticos para su determinación, según el tipo de determinación.

La guía PDA³ establece lineamientos generales para el procedimiento de determinación de cada atributo y los criterios de aceptación. Propone niveles de concentración de microorganismos, n° de réplicas y análisis estadísticos.

Las guías analizadas presentan lineamientos generales sobre el análisis de estos atributos, evidenciándose leves diferencias en la terminología, procedimientos de validación, interpretación de datos, criterios de aceptación y uso de métodos estadísticos.

CONCLUSIÓN

Los métodos microbiológicos alternativos pueden resultar útiles para la detección de microorganismos en diferentes matrices. Según surge de la revisión realizada, se destaca el requisito de contar con procedimientos de ensayo detallados, con el objetivo de establecer los atributos de validación para productos farmacéuticos. Bajo este marco, se evidencia la necesidad de continuar los trabajos abordados a los fines de confeccionar una guía de recomendaciones para la validación de métodos alternativos.

BIBLIOGRAFIA

- European Pharmacopoeia 9th edition (EP 9). <5.1.6> Alternative methods for control of microbiological quality; 2017.
- United States Pharmacopeial and National Formulary (USP 41- NF 36). <1223> Validation of alternative microbiological method; 2018.
- Parenteral Drug Association (PDA). Technical report N°33. Evaluation, validation and implementation of new microbiological testing methods; 2013.
- Farmacopea Argentina 7ma Edición (FA). <1130> Validación de métodos analíticos;
- Organización Internacional de Normalización. Norma ISO 16140. Microbiology of food and animal feeding stuffs – Method validation; 2016.
- Organismo Argentino de Acreditación (OOA). Guía para la validación de métodos microbiológicos, 2013.

Correo electrónico de contacto ana.canil@anmat.gov.ar