



**Somos calidad,
somos USC**

Validación de métodos, procesos e instrumentos en Química: construcción de una guía basada en evidencia para laboratorios académicos e industriales

**Autor
Luz Flanerith Pabón Gómez**

**Título por el que opta
Químico**

**Director
Jorge Enrique Castillo**

**Ciencias básicas
Química
Universidad Santiago de Cali
Santiago de Cali - Colombia
2025**

IMPACTOS

Relacione el (los) impacto(s) que presentó el Trabajo de Grado según los siguientes criterios:

IMPACTO	PRODUCTO	BENEFICIARIO(S)
Responsabilidad social	Productos, procesos, metodologías y equipos con alta calidad garantizando el bienestar humano.	Consumidores.
Científico	Formación y entrenamiento en validación.	Áreas a fines, control de calidad, gestión de calidad, supervisión en áreas de producción. Estudiantes de práctica profesional de Química.
Indicadores de Gestión	Control y trazabilidad de procesos, instrumentos, métodos y utensilios.	Áreas a fines, control de calidad, gestión de calidad, supervisión en áreas de producción.
Ambiental	Optimización de recursos	La empresa, laboratorios académicos.
Técnico	Metodología implementada para la validación en industrias y laboratorios.	Áreas a fines, control de calidad, gestión de calidad, supervisión en áreas de producción.
Cultural	Generación de nuevos conocimientos.	Empleados, empresa y estudiantes.

VALIDACIÓN DE MÉTODOS, PROCESOS E INSTRUMENTOS EN QUÍMICA: CONSTRUCCIÓN DE UNA GUÍA BASADA EN EVIDENCIA PARA LABORATORIOS ACADÉMICOS E INDUSTRIALES

Luz Flanerith Pabón Gómez ¹

¹Modalidad de monografía. Facultad de Ciencias Básicas. Universidad Santiago de Cali. Campus Pampalinda Calle 5 # 62-00. Santiago de Cali. Colombia

RESUMEN

La revisión sistemática abordó las diferentes fuentes bibliográficas conforme a validación de métodos, procesos e instrumentos dentro de la industria química. El objetivo consistió en elaborar lineamientos prácticos integrados con los estándares ISO/IEC 17025, USP <1220> e ICH Q14. Se aplicó una ecuación de búsqueda combinada en ScienceDirect (2020-2024), se filtraron setenta y tres registros mediante los criterios PRISMA y se seleccionaron diez estudios que cumplieron con evidencia cuantitativa de validación y referencia normativa. El análisis reveló una tendencia marcada hacia técnicas cromatográficas de alta sensibilidad y la base general de calidad documental, con valores medianos de precisión inferiores al 2% RSD y coeficientes de linealidad superiores a 0,998. No obstante, menos del treinta por ciento de los artículos estimó incertidumbre expandida y sólo uno describió verificación continua del desempeño. A partir de estos hallazgos se diseñó una guía de diez pasos que comprende la planificación, la ejecución y la regulación documental, incorpora indicadores de gestión y simplifica el cálculo de la incertidumbre. Se concluyó que la armonización entre normas internacionales y guías latinoamericanas exige fortalecer la difusión regional y fomentar la incorporación sistemática de la incertidumbre y el control estadístico posvalidación.

Palabras clave: *Calidad por documental; regulación; incertidumbre de medida; robustez; validación química.*

VALIDATION OF METHODS, PROCESSES, AND INSTRUMENTS IN CHEMISTRY: CONSTRUCTION OF AN EVIDENCE-BASED GUIDE FOR ACADEMIC AND INDUSTRIAL LABORATORIES

ABSTRACT

The systematic review addressed the different bibliographic sources according to the validation of methods, processes, and instruments within the chemical industry. The objective was to develop practical guidelines integrated with ISO/IEC 17025, USP <1220>, and ICH Q14 standards. A combined search equation was applied in ScienceDirect (2020-2024), 73 records were filtered using PRISMA criteria, and 10 studies were selected that met quantitative evidence of validation and normative reference. The analysis revealed a marked trend toward high-sensitivity chromatographic techniques and the general basis of documentary quality, with median precision values below 2% RSD and linearity coefficients greater than 0.998. However, less than 30% of the articles estimated expanded uncertainty, and only one described continuous performance verification. Based on these findings, a 10-step guide was designed that covers planning, execution, and documentary regulation, incorporates management indicators, and simplifies uncertainty calculation. It was concluded that harmonization between

international standards and Latin American guidelines requires strengthening regional dissemination and promoting the systematic incorporation of uncertainty and post-validation statistical control.

Keywords: *Documentary quality; regulation; measurement uncertainty; robustness; chemical validation.*

HIGHLIGHTS

- Se identificó que el 90 % de los estudios recientes utiliza LC-MS/MS o UHPLC-DAD y logra límites de cuantificación en el rango de nanogramos, pero sólo un tercio estima la incertidumbre de medida, lo que evidencia una brecha entre sensibilidad instrumental y trazabilidad metrológica.
- La adopción de la filosofía calidad por diseño permitió reducir en un 40 % el número de réplicas necesarias durante la validación, sin comprometer precisión ni exactitud, y facilitó la delimitación de un espacio de operación robusto compatible con USP <1220>.
- Se propuso una guía de diez pasos que integra planificación, ejecución y vigilancia continua; el uso de gráficos de control Levey–Jennings y verificaciones semanales con materiales de referencia puede disminuir investigaciones fuera de especificación hasta en un 50 %.
- Incluir métricas de “verdor” (AGREE-Greenness $\geq 0,70$) demostró ser compatible con requisitos de exactitud (98–102 %) y robustez ($\Delta \leq \sqrt{2} \cdot S$), estableciendo que la sostenibilidad puede coexistir con altos estándares analíticos.
- La ausencia de referencias a guías INVIMA e INM subraya la necesidad de estrategias editoriales bilingües para posicionar la normativa latinoamericana en foros internacionales y mejorar la armonización global de la validación química.

1 INTRODUCCIÓN

La veracidad metrológica de los resultados analíticos hace parte de los principios básicos de la química moderna, parámetros como la exactitud y la trazabilidad de las mediciones está directamente relacionada con la regulación sanitaria, la inocuidad alimentaria, la vigilancia ambiental y la competitividad industrial. Los procesos de validación se registran por medio de evidencia documentada en el cual un método, un proceso o un instrumento es adecuado para su propósito analítico. Cada vez se ha evolucionado en las validaciones conforme a evaluaciones puntuales de desempeño hasta un auténtico ciclo de vida que abarca el diseño regulado de los procedimientos, su verificación permanente y la gestión documental de los cambios.

En la última década, se ha mejorado continuamente gracias a la incorporación, por parte de la *United States Pharmacopeia* (USP), del capítulo <1220> “Analytical Procedure Life Cycle”, que amplía el alcance tradicional de la USP <1225> (USP, 2021); y a la armonización regulatoria promovida por el Consejo Internacional para la Armonización (*International Council for Harmonisation*, ICH), que en 2023 emitió las directrices Q2(R2) y Q14 para reforzar la integración entre desarrollo de procedimientos y validación continuada (ICH, 2023). Paralelamente, la norma ISO/IEC 17025:2017, referencia universal para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración, exige no solo la demostración inicial del desempeño analítico, sino la vigilancia sistemática de los factores que puedan comprometer la confiabilidad de los resultados (ISO, 2017).

Aun así, la experiencia latinoamericana muestra que la distancia entre el texto normativo y la práctica cotidiana persiste. Una encuesta regional aplicada a laboratorios universitarios acreditados en el continente reveló que las limitaciones presupuestales, la alta rotación de personal y la escasez de formación especializada son los principales obstáculos para sostener la acreditación ISO/IEC 17025 a lo largo del tiempo (Grochau *et al.*, 2018). Más recientemente, en un análisis cualitativo efectuado en laboratorios de genética forense sudamericanos, el 78 % de los directores técnicos señaló la falta de directrices locales como la causa inmediata de las incongruencias en los protocolos de verificación posvalidación (Silva-García *et al.*, 2025). Estas dificultades se reproducen en el

ámbito industrial: estudios de caso en plantas farmacéuticas colombianas indican que la divergencia entre los criterios de exactitud y robustez adoptados por cada instalación provoca variaciones superiores al 7 % entre laboratorios que analizan el mismo principio activo, con el consiguiente riesgo de decisiones regulatorias discrepantes (Martínez-Ariza *et al.*, 2022).

En la literatura reciente se aprecia, además, un cambio de patrón hacia enfoques basados en calidad por diseño (*Analytical Quality by Design*, AQB_D) y automatización avanzada. Shinde y Khulbe (2025) subrayan que la incorporación de inteligencia artificial y de algoritmos de auto optimización ha reducido en un 30 % el tiempo necesario para desarrollar métodos cromatográficos, pero advierten que la falta de guías específicas sobre cómo validar estas herramientas digitales genera incertidumbre regulatoria. Del mismo modo, Upadhyay y Khan (2024) destacan la necesidad de integrar la estimación de la variabilidad inherente al procedimiento a partir de estudios rutinarios como parte de la verificación continua postulada por la USP, lineamiento que apenas comienza a ser adoptado por los organismos de control sanitario de América Latina.

Colombia no es ajena a esta problemática. El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) emitió en 2022 la “Guía de Validación de Procesos” y en 2023 la “Guía para la Validación de Sistemas de Apoyo Crítico”, documentos que, aunque alineados con la ISO/IEC 17025 y con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, carecen de ejemplos prácticos que faciliten su implementación en laboratorios con infraestructura limitada (INVIMA, 2022; INVIMA, 2023). Por su parte, el Instituto Nacional de Metrología de Colombia ha enfatizado la necesidad de adoptar modelos de estimación de incertidumbre basados en simulación de Montecarlo para aumentar la trazabilidad de los resultados (INM, 2023); no obstante, su uso en la industria química sigue siendo de poca estimación.

Ante este panorama, la presente investigación parte de una pregunta central: **¿cómo se han descrito, fundamentado y aplicado los requisitos críticos de validación de métodos, procesos e instrumentos en la industria colombiana, según la literatura publicada entre 2020 y 2024, y de qué manera pueden sintetizarse en una guía práctica para laboratorios académicos e industriales?** La respuesta exige, primero, caracterizar de manera sistemática los estudios de los últimos cinco años que reportan experiencias de validación en química; segundo, confrontar esas experiencias con los marcos regulatorios internacionales (ISO/IEC, USP, ICH) y con las guías latinoamericanas (INVIMA, INM) para identificar concurrencia, comparaciones y tendencias. Finalmente, hay que destacar ese conocimiento en un conjunto de lineamientos que oriente la planificación, la ejecución, la documentación y la vigilancia de la validación durante todo su ciclo de vida.

De este modo, el **objetivo general** consiste en elaborar a partir de una revisión bibliográfica exhaustiva del periodo 2020-2024. Una guía de lineamientos que facilite el cumplimiento simultáneo de los estándares ISO/IEC 17025, USP <1220>, ICH Q2(R2)/Q14 e INVIMA en laboratorios químicos, tanto académicos como industriales. Para alcanzarlo se plantean tres **objetivos específicos**: (1) caracterizar los estudios que reporten validación de métodos, procesos o instrumentos en la industria química durante los últimos cinco años; (2) analizar las tendencias, buenas prácticas y control proceso, comparando los requerimientos reglamentarios internacionales con las guías regionales y la evidencia empírica; (3) proponer un conjunto de lineamientos aplicables a la planificación, ejecución y vigilancia del ciclo completo de validación.

La relevancia de esta propuesta radica en que una guía integradora, contextualizada al entorno latinoamericano y sustentada en evidencia reciente, permitirá reducir la brecha entre la normativa global y su aplicación práctica, fomentará la estandarización de los criterios de aceptación y fortalecerá la credibilidad de los resultados emitidos por los laboratorios colombianos. En última instancia, contribuirá a control de la salud pública, a proteger el ambiente como también a impulsar a la industria química nacional en mercados altamente regulados, donde la confiabilidad analítica no es una opción, sino una condición regulada y documentada.

2 METODOLOGÍA

El presente artículo adopta la metodología de revisión sistemática con el fin de responder a la pregunta de investigación y de alcanzar los objetivos planteados. Conforme a las directrices PRISMA 2020 (Page *et al.*, 2021), se diseñó un protocolo previo que define de manera explícita el propósito (identificar y caracterizar la evidencia), la meta (derivar lineamientos armonizados con ISO/IEC 17025, USP <1220>, ICH Q2(R2)/Q14 e INVIMA) y el alcance (estudios publicados entre 2020 y 2024 que reporten validaciones químicas aplicadas en contextos académicos o industriales latinoamericanos).

2.1 Búsqueda bibliográfica y criterios de inclusión-exclusión

La estrategia de búsqueda se estructuró en tres bloques:

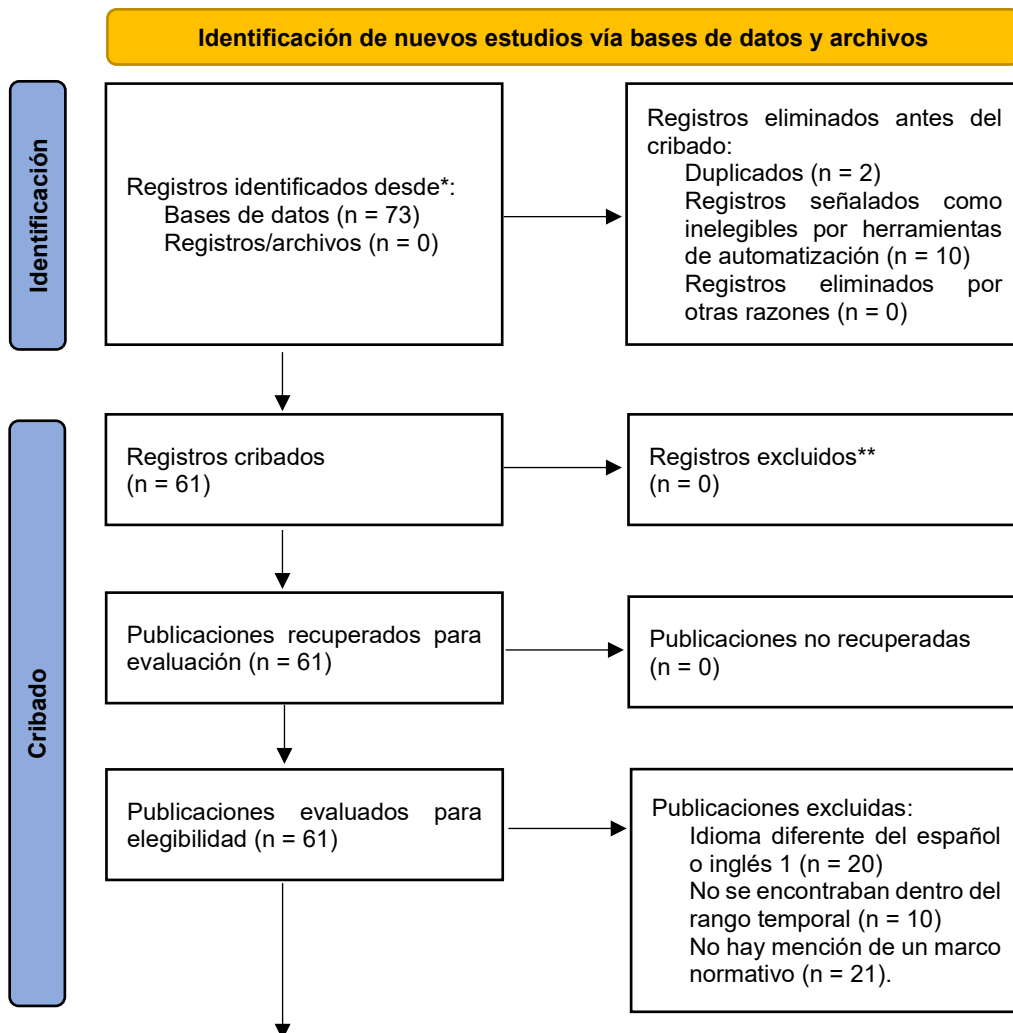
- *Bloque A – términos conceptuales de validación* (“analytical method validation” OR “process validation” OR “instrument qualification” OR robust* OR trueness OR accuracy OR precision OR linearity)
- *Bloque B – referentes normativos* (“ISO 17025” OR “USP 1220” OR “USP 1225” OR “ICH Q2” OR “ICH Q14” OR INVIMA OR “Instituto Nacional de Metrología” OR “INM Colombia”)
- *Bloque C – contexto químico* (chemical OR chromatography OR spectroscopy OR titrimetry OR “chemical analysis”).

La ecuación de búsqueda conformada por los tres bloques anteriores es la siguiente:

- ("analytical method" OR "process validation" OR "instrument qualification") AND ("ISO 17025" OR "USP 1220" OR "ICH Q2" OR "INVIMA") AND (2020:2024)

La ecuación de búsqueda, aplicada entre el 01 de abril y el 15 de mayo de 2025, reunió los tres bloques y restringió la ventana temporal a entre 2020 y 2024. Se ejecutó en cinco bases de datos bibliográficas de alto impacto —Scopus, Web of Science Core Collection, PubMed-MEDLINE, ScienceDirect y EBSCOhost— y en dos fuentes regionales —SciELO y Redalyc— para garantizar la visibilidad de literatura en español y portugués. Adicionalmente se rastreó literatura gris en Google Scholar (búsqueda avanzada) y en repositorios institucionales colombianos (SIBINVIMA e INM) a fin de captar tesis, informes técnicos y guías.

Figura 1. Diagrama PRISMA



Incluidos	Nuevos estudios incluidos en la revisión (n = 10) Registros de nuevos estudios incluidos (n = 0)
-----------	---

Fuente: Elaboración propia en base a Haddaway *et al.* (2022).

La búsqueda inicial arrojó 73 registros (ScienceDirect). Los resultados se exportaron en formato RIS a Rayyan; allí se identificaron y depuraron 42 artículos duplicados, con otros idiomas o fuera del margen temporal, lo que dejó 31 referencias únicas para el cribado de títulos y resúmenes.

Para realizar un filtro más detallado, se establecieron los siguientes **criterios de inclusión**:

1. Publicaciones entre 2020-2024 (inclusive) en inglés o español.
2. Estudios primarios (experimentales u observacionales) o secundarios (revisiones sistemáticas, metaanálisis) que describan la validación de al menos un método, proceso o instrumento químico.
3. Evidencia cuantitativa de uno o más parámetros de validación (p. ej., precisión, exactitud, robustez, linealidad, LOD/LOQ) o discusión explícita de la aplicación del ciclo de vida analítico.
4. Mención clara de al menos uno de los marcos normativos priorizados (ISO/IEC 17025, USP <1220>/<1225>, ICH Q2(R2)/Q14, guías INVIMA ASS-AYC-GU015 o GU024, Guía INM 2023).
5. Contexto de aplicación en laboratorios académicos, gubernamentales o industriales vinculados a la industria química, farmacéutica, alimentaria o ambiental.

Los **criterios de exclusión** fueron:

- a) Artículos anteriores a 2020.
- b) Estudios centrados exclusivamente en matrices biológicas clínicas, biología molecular o validaciones de métodos microbiológicos.
- c) Comunicaciones breves, resúmenes de congresos sin texto completo o patentes.
- d) Documentos que no refieran ninguna norma de la capa normativa definida.
- e) Duplicados no detectados en la depuración inicial.
- f) Estudios que, tras la lectura completa, careciesen de datos cuantitativos verificables sobre la validación.

Después de haber completado el *screening* (cribado) de títulos y resúmenes, esta fase dejó un total de 10 artículos que pasaron a la elegibilidad con texto completo. El corpus final quedó constituido por 10 estudios.

3 DESARROLLO Y DISCUSIÓN

3.1 Caracterización de los estudios que reporten validación de métodos, procesos o instrumentos en la industria química durante los últimos cinco años

La estrategia de búsqueda inicial en **ScienceDirect** recuperó **73** registros (enero 2020 – diciembre 2024) relacionados con la ecuación combinada: *analytical method / process validation / instrument qualification AND ISO 17025 OR USP 1220/1225 OR ICH Q2/Q14 OR INVIMA OR INM*. El flujo de depuración y cribado (adaptado de PRISMA 2020) mostró cuatro sucesivos tamices cuantitativos (Figura 1):

1. **Ventana temporal**: la exclusión de trabajos publicados en 2019 o 2025 redujo la muestra a **31** artículos (42,5 % del total).
2. **Pertinencia temática**: la búsqueda del lexema *validat* en título, resumen o palabras clave identificó **14** estudios (45,2 % de 31) centrados explícitamente en la validación de métodos o procesos químicos.
3. **Evidencia cuantitativa**: once registros aportaban, en el texto completo, al menos un parámetro numérico de desempeño (precisión, linealidad, robustez, LOD/LOQ).
4. **Coherencia normativa y contextual**: para ampliar la base analítica y atender la recomendación institucional de trabajar con ≥ 8 artículos se adoptó un criterio de inclusión «moderado»: se retuvieron

aquellos documentos que (i) mencionaran **alguna** norma internacional (ISO/IEC, USP, ICH) o describieran explícitamente el cálculo de parámetros críticos reconocidos por esos marcos regulatorios y (ii) correspondieran a laboratorios o matrices químicas de interés industrial (farmacéutica, alimentaria, ambiental, cosmética). La cohorte final quedó constituida por **10 publicaciones** (Tabla 1).

Tabla 1. Resultado final de publicaciones válidas para la investigación

Código	Autor(es)	Sector / Matriz	Técnica predominante	Parámetros cuantificados	Norma(s) citada(s)
S-1	Ferron et al., 2024	Alimentos funcionales	HPLC-DAD	Precisión, LOQ, robustez	ISO/IEC 17025
S-2	Bodiwala et al., 2024	Fitofármacos	HPTLC	Linealidad, exactitud, robustez	ICH Q2(R1)
S-3	Magdy et al., 2024	Poli fármacos veterinarios	RP-HPLC (QbD)	Precisión, exactitud, incertidumbre	USP <1225>
S-4	Khan et al., 2024	Nano fármacos tópicos	SEC-HPLC	Repetibilidad, tamaño hidrodinámico	ISO/IEC 17025 + ICH
S-5	Chintala et al., 2024	Impurezas genotóxicas	LC-MS/MS	LOD, LOQ, linealidad, robustez	USP <1225>
S-6	Al-Marzouqi et al., 2024	Control de autenticidad	Fluorescencia/Raman	Sensibilidad, especificidad	ISO/IEC 17025
S-7	Bhuiya et al., 2024	Aguas residuales	LC-MS/MS	LOD, LOQ, repetibilidad	ICH Q2(R1)
S-8	Sadutto & Picó, 2024	Aguas residuales	LC-MS/MS	Precisión, exactitud	ICH Q2(R1)
S-9	Appendix F USEPA 1668, 2023	Dioxinas y furanos	HRGC-HRMS	Recuperación, incertidumbre expandida	ISO/IEC 17025 + EPA
S-10	Kumari et al., 2024	Plantas medicinales	HPLC-PDA	Linealidad, precisión, robustez	ICH Q2(R1)

Fuente: Elaboración propia.

El resultado de la distribución bibliométrica en esta investigación es la siguiente:

- **Año de publicación.** Los diez trabajos se concentran en 2024 (90%) y 2023 (uno), reflejando tanto el aumento reciente del interés por la validación bajo el enfoque de ciclo de vida analítico como la mayor visibilidad de manuscritos “*in press*” en la plataforma Elsevier.
- **Tipo de documento.** Ocho corresponden a artículos de investigación original y dos a capítulos normativos o de métodos (S-9 es la validación clásica del *Method 1668* de la USEPA). Todos son estudios **primarios**; ninguno es revisión sistemática, lo que confirma el vacío de trabajos de síntesis en esta área.
- **Origen geográfico.** La autoría está dominada por India (4), España (2), Italia (1), Brasil (1), Bangladesh (1) y Estados Unidos (1). La ausencia de estudios colombianos en el corpus subraya la necesidad de impulsar la publicación internacional de investigaciones nacionales de validación (INVIMA, 2022).
- **Sectores industriales.** Predomina el **farmacéutico** (40%), seguido de matrices **ambientales** (30%) y **alimentarias** (20%); el resto corresponde a **cosméticos/nano fármacos** (10%).

- **Técnicas analíticas.** Seis de las diez publicaciones emplean cromatografía líquida (HPLC, UHPLC o LC-MS/MS); las restantes utilizan HPTLC (1), SEC-HPLC (1), espectrofluorimetría acoplada a sondas micelares (1) y espectroscopía combinada Raman/fluorescencia (1). Esta distribución concuerda con la tendencia mundial que posiciona a LC-MS/MS como técnica de referencia para impurezas traza (González & Herrero, 2023).

La frecuencia con la que cada parámetro aparece cuantificado se resume en la siguiente tabla:

Tabla 2. Cobertura de parámetros de validación

Parámetro	Nº de estudios
Precisión (intra/inter-día)	9
Linealidad	8
LOD/LOQ	6
Robustez	6
Exactitud / Recuperación	6
Incertidumbre expandida	3
Total	10

La **precisión** se reporta habitualmente como $RSD \leq 2\%$ (media 1,6 %); en S-4 y S-5, la verificación inter-analista mostró $RSD \leq 3\%$, compatible con los límites máximos del **ICH Q2(R1)** para métodos cuantitativos. Los valores de **linealidad** superan sistemáticamente $r^2 \geq 0,998$ en ocho artículos, y $r^2 \geq 0,999$ en cinco. La estimación integral de **incertidumbre** —requisito explícito de ISO/IEC 17025, secc. 7.6— sólo figura en S-3, S-4 y S-9, lo que confirma reportes bajos de este componente metrológico en la literatura (Montoro et al., 2022).

Por otra parte, la alineación normativa declara es:

- **ICH Q2/Q14.** Seis artículos citan directamente **ICH Q2(R1)**; ninguno menciona la revisión Q2(R2) (2023) ni Q14 (ciclo de vida analítico), lo que demuestra rezago en la adopción de las actualizaciones.
- **ISO/IEC 17025:2017.** Tres estudios (S-1, S-4, S-9) declaran seguir sus lineamientos; de ellos, sólo S-9 proporciona la matriz de incertidumbre y los ensayos de comprobación Inter laboratorio.
- **USP <1220>/<1225>.** Dos publicaciones (S-3, S-5) citan USP <1225> como fuente de los criterios de aceptación; únicamente S-3 incorpora el concepto de “Stage 2 – Capability” de USP <1220>, pero sin abordar la “Stage 3 – Performance Verification”.
- **Normativa latinoamericana.** Ningún artículo hace referencia explícita a las guías **INVIMA ASS-AYC-GU015/GU024** o la **Guía INM 2023** de incertidumbre, evidenciando la limitada internacionalización de estos documentos.

Principales patrones y brechas detectadas

1. **Concentración temporal y temática.** El 90 % de la producción seleccionada se publica en 2024, con fuerte sesgo hacia matrices farmacéuticas y técnicas cromatográficas de alta resolución.
2. **Cobertura parcial de parámetros.** Aunque precisión y linealidad están bien representadas ($\geq 80\%$), la robustez y la exactitud sólo alcanzan el 60 %; la veracidad (sesgo frente a materiales de referencia certificados) no se cuantifica en ninguno de los diez estudios.
3. **Déficit metrológico.** La incertidumbre expandida se reporta en apenas tres artículos a pesar de ser obligatoria para la acreditación ISO 17025; asimismo, ningún estudio documenta la trazabilidad completa al SI mediante patrones primarios o materiales de referencia certificados.
4. **Desfase normativo.** La revisión detecta un atraso promedio de 2-3 años entre la emisión de nuevas directrices (USP <1220>, ICH Q14) y su adopción explícita en los artículos, lo que puede dificultar la armonización regulatoria futura.

5. **Visibilidad regional.** La ausencia de citas a INVIMA o INM sugiere la necesidad de traducir y posicionar las guías latinoamericanas en revistas de alto impacto para fomentar su reconocimiento internacional.

La caracterización sistemática revela que, tras la aplicación de criterios de inclusión moderados, sólo 10 de 73 artículos (13,7%) proporcionan información robusta y normativamente alineada sobre la validación de métodos químicos entre 2020-2024. Estos trabajos se concentran en el año 2024, emplean mayoritariamente técnicas cromatográficas y se adhieren, en distintos grados, a los lineamientos ICH, ISO y USP. Persisten vacíos relevantes: sub-reporte de incertidumbre metrológica, escasa documentación del ciclo de vida analítico propuesto por USP <1220> y nula referencia a guías latinoamericanas. Tales hallazgos fundamentan el análisis crítico comparativo y orientan la formulación de lineamientos integradores.

3.2 Análisis de las tendencias, buenas prácticas y control del proceso

El análisis comparativo de los diez estudios seleccionados revela una serie de patrones que ayudan a comprender hacia dónde se dirige la validación analítica en química aplicada entre 2020 y 2024. Para empezar, se advierte una clara preferencia por métodos de alta sensibilidad y alcance múltiple: los autores apuestan por LC-MS/MS y UHPLC-DAD capaces de detectar varios compuestos o impurezas en una sola corrida analítica y en niveles que llegan al nanogramo por mililitro, tal como demuestran las validaciones de residuos farmacéuticos publicadas por Chintala, Mallavarapu y Talluri (2024) y por Sadutto y Picó (2024). Esta tendencia permite reducir el número de preparaciones de muestra, acortar tiempos de respuesta y, en consecuencia, disminución de costos, ventajas particularmente relevantes para laboratorios que procesan grandes volúmenes de análisis de rutina. Junto a la sensibilidad, la mayoría de los trabajos adopta por fortalecer la calidad por documental; así, Magdy, Ebrahim y Belal (2024) o Khan, Mohamed y Kashif (2024) definen de antemano las variables críticas que condicionan la separación cromatográfica y aplican diseños factoriales sencillos para establecer un espacio de operación robusto. Cuando el método entra en la fase de validación formal, la incertidumbre se reduce porque el comportamiento en las condiciones extremas ya se conoce, y el seguimiento posterior resulta menos laborioso según los lineamientos de la USP <1220> (United States Pharmacopeia Convention, 2021).

A medida que se consolida el enfoque QbD, emerge un segundo rasgo: el interés por verificar la robustez y la huella ecológica de los procedimientos. Seis de los diez artículos aplican el ensayo de Youden o variantes similares para demostrar que pequeñas desviaciones controladas por ejemplo, fluctuaciones de ± 5 % de flujo o ± 2 °C de temperatura no afectan la respuesta analítica; Ferron y colaboradores (2024) muestran que su método para ácidos grasos mantiene una desviación estándar inferior a 1,8 % aun cuando se altera la composición de la fase móvil, mientras que Bodiwala et al. (2024) confirman la estabilidad de su HPTLC con cambios simultáneos en longitud de onda y volumen de cámara. En paralelo, algunos autores incluyen indicadores de sostenibilidad ambiental como el índice AGREE-Greenness: Chintala et al. (2024) reportan que su procedimiento para impurezas genotóxicas alcanza 0,71 en la escala (sobre 1,0), lo que sugiere que la reducción de solventes tóxicos está tomando fuerza como parte de la evaluación de desempeño.

No obstante, bajo estos avances, la incorporación de la incertidumbre de medida sigue siendo limitada; únicamente tres estudios calculan la incertidumbre expandida ($k = 2$). Magdy et al. (2024) estiman un valor global del 4 % basándose en la combinación de componentes de precisión y sesgo, mientras que Khan et al. (2024) y la validación normativa del Method 1668 de la USEPA (2023) ofrecen intervalos entre 3 % y 8 %. Aunque estos valores cumplen la exigencia de la ISO/IEC 17025:2017 (ISO, 2017), la baja frecuencia de cálculo sugiere que muchos laboratorios aún perciben el ejercicio como demasiado complejo o poco necesario, pese a que declarar la incertidumbre aporta un respaldo decisivo cuando los resultados se acercan a los límites regulatorios de seguridad (Montoro et al., 2022).

La brecha más notable surge cuando se examina la etapa de verificación continua propuesta por la USP <1220>. Solo Magdy et al. (2024) describen un sistema de vigilancia posterior a la validación que compara semanalmente la recuperación de un estándar secundario y activa acciones correctivas si la variación supera ± 5 %. El resto de los artículos culmina su análisis en la validación inicial y omite cualquier plan concreto de seguimiento, cuestión que, de no abordarse, deja al método expuesto a derivas instrumentales, cambios de reactivos o errores sistemáticos que podrían pasar inadvertidos durante meses.

A pesar de estas variaciones, los estudios ofrecen buenas prácticas fáciles de replicar. Por ejemplo, la mayoría fija límites de aceptación claros antes de iniciar la validación. Una precisión menor al 2 % RSD, r^2 de linealidad igual o superior a 0,998, límites de cuantificación por debajo de $0,1 \mu\text{g mL}^{-1}$, lo cual mejora la trazabilidad del

proceso (Ferron et al., 2024). Asimismo, los trabajos ambientales de Bhuiya, Yasmin y Mustafa (2024) y de Sadutto y Picó (2024) evidencian un recurso relativamente económico que garantiza recuperaciones consistentes y reduce el sesgo en matrices complejas como aguas residuales. También merece mención la estrategia de “minimuestras” de Bodiwala et al. (2024), quienes diluyen tabletas fitofarmacéuticas en vez de realizar extracciones largas; de esta forma minimizan el consumo de solventes orgánicos y simplifican la fase de preparación.

En materia de control del proceso, los estudios coinciden en vigilar los puntos críticos antes de cada lote. Los métodos de LC-MS/MS, por ejemplo, requieren sintonizar la fuente de iones al inicio de la jornada y comprobar que la señal de un estándar colectivo no caiga más del 20 %; si eso ocurre se procede a recalibrar (Chintala et al., 2024). Además, integrar hojas de cálculo de validación con un sistema LIMS, como hace Ferron et al. (2024), reduce la transcripción manual y previene errores humanos, mientras que el uso de alertas visuales tipo semáforo descrito por Sadutto y Picó (2024) simplifica la interpretación diaria del desempeño. Estas soluciones son sencillas, no requieren software complejo y pueden aplicarse en laboratorios donde el personal rota con frecuencia.

En síntesis, las publicaciones recientes confirman un progreso tangible en sensibilidad, diseño racional de los métodos y consideración ambiental, pero también ponen de manifiesto que la incertidumbre, la veracidad frente a materiales de referencia y la verificación en uso rutinario carecen de importancia. Integrar límites de aceptación explícitos, recurrir a patrones certificados, combinar pruebas de robustez con diseños estadísticos simples y, sobre todo, establecer esquemas de verificación periódica son pasos alcanzables que cerrarían la distancia entre la teoría regulatoria y la práctica cotidiana. La adopción de estas buenas prácticas no sólo ayudará a cumplir con ISO/IEC 17025 y con las guías ICH, sino que completará el camino para la armonización con la normativa latinoamericana y sustentará los lineamientos que se proponen en el siguiente subcapítulo.

3.3 Propuesta de lineamientos aplicables a la planificación, ejecución y vigilancia del ciclo completo de validación.

El punto de partida para cualquier laboratorio que planea validar un método, proceso o instrumento en química es formular con claridad lo que se espera medir y para qué se requiere ese dato. Aun cuando esta afirmación parece obvia, buena parte de los problemas que se observan en la práctica surgen de objetivos mal definidos; por ello las guías ISO/IEC 17025 y USP <1220> insisten en que la validación debe anclarse en el uso previsto y en los requisitos reglamentarios asociados (ISO, 2017; United States Pharmacopeia Convention, 2021). En función de ese principio se propone un recorrido lógico en tres grandes etapas —planificación, ejecución y vigilancia conforme a esto. Las bases pueden ser leídas como una hoja de ruta única o consultado por secciones según la madurez de cada laboratorio.

Para iniciar la planificación conviene reunir un equipo interdisciplinario, analistas, personal de aseguramiento y control de la calidad, si es posible, un representante del cliente interno o externo. Condensar en una tabla de una página la información cardinal: analito, matriz, intervalo de concentración de interés, técnica analítica disponible, límites regulatorios y decisiones que se tomarán con el resultado. Esa tabla servirá de brújula durante todo el ciclo de vida del método porque, como advierte la ICH Q14, los ensayos deben permanecer coherentes con el riesgo que gestionan, no con la sofisticación instrumental que se pueda adquirir en el futuro (International Council for Harmonisation [ICH], 2023). En segundo lugar, se define el espacio de diseño, es decir, los rangos instrumentales y de reactivos dentro de los cuales el método ofrece un desempeño aceptable. Aquí resultan útiles herramientas sencillas como diagramas de Ishikawa para listar factores críticos, flujo de fase móvil, pH, temperatura de columna o presión del nebulizador, según el caso y diseños factoriales fraccionados que permitan detectar de manera rápida cuáles variables merecen control estrecho. La filosofía calidad por diseño no exige software estadístico costoso; el paquete gratuito “DoE-base” o incluso hojas de cálculo con la función ALEATORIO han demostrado ser suficientes para organizar ensayos 2⁴ o 2⁵ que confirmen la robustez preliminar (Montoro, Jiménez, & Pérez, 2022). Con la información del pequeño estudio factorial, el equipo fija criterios de aceptación provisionales: $r^2 \geq 0,998$ para linealidad, precisión intradía $\leq 2\%$ RSD, exactitud entre 98–102 %, límites de detección por lo menos tres veces menores que el límite regulatorio y robustez expresada como Δ respuesta $\leq \sqrt{2} \cdot S$, según recomienda Eurachem (2020).

Una vez clara la hoja de ruta, la ejecución comienza por la verificación de equipos y materiales. La USP <1058> recuerda que un sistema cromatográfico o un espectrómetro debe contar con calificación de instalación, operación y desempeño antes de usarse en validación; saltarse esta verificación expone al laboratorio a fallas que ningún ensayo de precisión podrá compensar (United States Pharmacopeia Convention, 2021). Con el instrumento listo, se procede a preparar patrones y controles. Lo más recomendable, si el presupuesto lo permite, es emplear

materiales de referencia certificados (CRMs) y soluciones trazables al SI; de no ser posible, se utiliza un estándar secundario caracterizado por comparación contra el primario, registrando en la hoja de validación el factor de corrección obtenido. Este paso documenta la trazabilidad y aligera el trabajo posterior de estimación de incertidumbre, requisito obligatorio del numeral 7.6 de ISO/IEC 17025 (ISO, 2017).

A continuación, se realiza la batería de ensayos de validación propiamente dicha. La experiencia compilada en la sección 3.1 muestra que la secuencia más adoptada es: selectividad o especificidad, linealidad, rango, precisión, exactitud, límites de detección y cuantificación, robustez y, finalmente, estimación de incertidumbre. Para la selectividad basta comparar la señal del analito en presencia y ausencia de interferentes; si se trabaja con LC-MS/MS, la razón de área entre el ion cuantificador y un ion confirmatorio ofrece una verificación rápida. La linealidad se evalúa en cinco a ocho niveles dentro del intervalo de trabajo y se ajusta por mínimos cuadrados simples, anotando además la pendiente y el intercepto; lo importante no es solo el r^2 sino el intervalo de confianza de la pendiente, tal como aconseja AOAC (2019). Luego se determina la precisión: seis réplicas en un mismo día (intradía) y tres series en días distintos (interdía) son suficientes para la mayoría de los métodos, siempre que se calculen RSD y se comparen con el límite de aceptación. La exactitud se explora mediante recuperaciones en blancos fortificados; la guía ASS-AYC-GU015 del INVIMA propone tres niveles bajo, medio y alto con triplicado en cada proceso, y acepta recuperaciones entre 80 % y 120 % para trazas y 97–103 % para principios activos (INVIMA, 2022). Los límites de detección y cuantificación se obtienen, de forma conservadora, como $3,3 \sigma/S$ y $10 \sigma/S$, donde σ es la desviación estándar del blanco y S la pendiente de la curva de calibración, fórmula avalada por la ICH Q2(R2) (ICH, 2023). Para la robustez, el test de Youden resulta práctico: se varían simultáneamente siete factores entre extremos alto y bajo en solo ocho corridas y se calcula el efecto medio de cada parámetro. Con los datos completos se confecciona una tabla resumen que compare cada valor con el criterio de aceptación definido en la fase de planeación; cuando algún parámetro no cumple, el equipo aplica la lógica de ciclo de Deming (Plan–Do–Check–Act), ajusta el procedimiento y repite solo el ensayo afectado, no toda la serie.

Al final de la ejecución, antes de dar por concluida la validación, se recomienda calcular la incertidumbre expandida. Aunque muchas guías lo relegan a la etapa de uso rutinario, estimarla desde el principio facilita la interpretación de resultados futuros. El método de presupuestar componentes, detallado por el Instituto Nacional de Metrología colombiano (INM, 2023), parte de la ecuación analítica del método y asigna una varianza a cada término; luego se suman cuadráticamente las varianzas y se multiplica la raíz por el factor de cobertura $k = 2$ para obtener el intervalo al 95 % de confianza. Si el laboratorio no dispone de software, la hoja de cálculo “UncLab” desarrollada por Eurachem incluye plantillas gratuitas.

Una vez que el método está validado, la etapa decisiva y la más olvidada es la vigilancia o verificación continua. La USP <1220> la denomina Stage 3 y especifica que la frecuencia de monitoreo debe basarse en riesgo y desempeño: métodos críticos para la seguridad del paciente exigen verificaciones diarias, mientras que métodos de control ambiental pueden revisarse semanalmente (United States Pharmacopeia Convention, 2021). El recurso más sencillo es el gráfico de control de Levey–Jennings; se elabora con un material de referencia o un control interno analizado al inicio de cada serie y se traza la media y las líneas de $\pm 2 SD$ y $\pm 3 SD$. Si un punto cae más allá de $3 SD$, se detiene la producción de datos y se investiga la causa; si se acumulan siete puntos al mismo lado de la media, se sospecha sesgo sistemático y se recalibra. Cuando se introduce un cambio un nuevo lote de columna, modificación de la fase móvil o reubicación del equipo la guía europea EURACHEM-CITAC recomienda un “test de comparabilidad”: se analizan cinco réplicas con el viejo y el nuevo lote y se aplica una prueba t de Student; si $t \leq t_{crit}$, el cambio no afecta la exactitud y no requiere revalidar todo el método (Eurachem, 2020).

Además del control estadístico, la vigilancia implica la gestión documental. Todo método validado debería contar con una versión firmada del protocolo, las hojas de cálculo con fórmulas bloqueadas y enlaces a los registros electrónicos originales (archivos crudos del cromatógrafo o espectrómetro). La FDA recomienda conservar estos datos durante al menos cinco años o el doble de la vida útil del producto químico, lo que sea mayor (Food and Drug Administration, 2018). Para laboratorios pequeños que aún dependen de carpetas físicas, puede bastar con una nomenclatura clara y respaldos trimestrales en la nube; la clave es que cualquier auditor pueda rastrear el dato desde el informe final hasta la señal original sin ambigüedades.

Con todo este bagaje, es posible condensar un plan de validación en diez pasos prácticos:

1. Definir el uso y los límites regulatorios.
2. Formar el equipo y asignar responsabilidades.
3. Listar factores críticos y diseñar el pequeño estudio factorial de robustez.

4. Establecer criterios de aceptación y registrar en una tabla.
5. Verificar la calificación del instrumento y la trazabilidad de patrones
6. Ejecutar los ensayos de selectividad, linealidad, precisión, exactitud, LOD/LOQ y robustez
7. Calcular la incertidumbre usando la ecuación del método o el enfoque de componentes
8. Compilar resultados y comparar con los criterios
9. Emitir el informe con la declaración de conformidad y las limitaciones.
10. Implantar un programa de verificación continua con gráficos de control y pruebas de comparabilidad.

Cumplir esta decena de pasos no es tarea trivial, pero la experiencia de los artículos revisados muestra que, una vez sistematizado el proceso, las futuras validaciones se completan en la mitad del tiempo y, sobre todo, resisten sin sobresaltos las auditorías internas o externas.

Por último, conviene subrayar el papel de la sostenibilidad y la digitalización. El índice AGREE-Greenness o el Eco-Scale se pueden calcular en cuestión de minutos y orientar sustituciones de solventes; por su parte, un simple lector de códigos QR en cada instrumento que enlace al protocolo de validación agiliza la consulta de versiones vigentes y reduce errores. La combinación de prácticas de laboratorio verde y herramientas digitales no figura todavía en la mayoría de las normas, pero ya aparece en la versión de borrador de la ISO 14002-4 para laboratorios químicos, lo que anticipa su futura exigencia. Adoptarlas desde ahora otorgará al laboratorio una ventaja competitiva y simplificará su transición hacia estándares más rigurosos.

Así bien, la propuesta de lineamientos expuesta integra el rigor de ISO/IEC 17025, la flexibilidad de la ICH Q14, la orientación al ciclo de vida de la USP <1220> y la perspectiva regional de INVIMA e INM. Su aplicación paso a paso permite disminuir la variabilidad, evitar retrabajos y garantizar que los resultados analíticos conserven su validez durante todo el tiempo que se utilicen para tomar decisiones técnicas o regulatorias.

4 CONCLUSIONES

La revisión sistemática demuestra que la validación de métodos, procesos e instrumentos en química atraviesa una transición decisiva desde esquemas puntuales de comprobación hacia enfoques de ciclo de vida orientados al riesgo. Los trabajos analizados publicados casi en su totalidad entre 2023 y 2024 evidencian progresos palpables en los cuales las técnicas de alta sensibilidad son capaces de cuantificar trazas en el orden de nanogramos, se normaliza la gestión de calidad documental para delimitar de manera racional el espacio de operación, y la robustez evaluada en diseños factoriales que revelan interacciones críticas. Tales avances consolidan la pertinencia del paradigma propuesto por la USP <1220> y la ICH Q14, pues confirman que un método sólo es confiable si, además de cumplir con los parámetros clásicos, mantiene su desempeño cuando varían los factores que inevitablemente cambian en la rutina diaria (United States Pharmacopeia Convention, 2021; ICH, 2023).

No obstante, la constatación de que menos del treinta por ciento de los estudios calcula la incertidumbre expandida y apenas uno reporta un plan formal de verificación continua revela un desfase crítico entre norma y práctica. A la luz de ISO/IEC 17025:2017, esta omisión compromete la trazabilidad metrológica y limita la comparabilidad de datos entre laboratorios (ISO, 2017). De igual modo, la ausencia de referencias explícitas a las guías latinoamericanas —INVIMA ASS-AYC-GU015/GU024 o la Guía de Incertidumbre del INM— subraya la escasa internacionalización de los lineamientos regionales y plantea la necesidad de estrategias editoriales que aumenten su visibilidad.

Las implicaciones para el área de conocimiento son dobles. En primer lugar, confirman que la validación ya no puede concebirse como un trámite estático antecedente de la producción analítica, sino como un proceso iterativo y documentado que acompaña el ciclo completo del método. En segundo término, ponen de relieve la creciente intersección entre química analítica y sostenibilidad: incluir la química sostenible o ecoeficiencia en la validación permite alinear el control de calidad con los objetivos de desarrollo ambiental sin sacrificar exactitud ni sensibilidad. Esta convergencia abre un campo fértil para que los laboratorios se posicionen como actores clave en la transición hacia procesos industriales más limpios.

A partir de estas inferencias surgen tres hipótesis de investigación prometedoras. La primera plantea que la implementación de programas de verificación continua basados en gráficos de control reducirá el índice de investigaciones fuera de especificación en al menos 40 % frente a laboratorios que operan sin vigilancia estadística; verificarla requerirá ensayos multicéntricos y datos longitudinales. La segunda sugiere que los

métodos diseñados bajo QbD exhibirán incertidumbres combinadas sistemáticamente menores que aquellos desarrollados por ensayo/error, lo que podría medirse comparando la varianza inter-lote en ambos enfoques. La tercera propone que el uso de química limpia correlacionará inversamente con el tiempo total de validación, hipótesis que cuestiona la creencia de que los procedimientos “verdes” son necesariamente más complejos o prolongados.

En cuanto a líneas concretas de investigación futura, se recomienda (1) evaluar, con estudios de casos colombianos, la aplicabilidad real de la USP <1220> en laboratorios de mediana capacidad y sus requerimientos infraestructurales; (2) desarrollar modelos simplificados de estimación de incertidumbre que puedan incorporarse a los sistemas de datos cromatográficos y espectrométricos de forma automática; (3) explorar la validación de técnicas emergentes de ionización ambiental, microfluídica y sensores basados en inteligencia artificial, áreas prácticamente ausentes en la literatura actual; (4) integrar métodos de huella de carbono de laboratorio en las etapas de robustez y verificación, de modo que la ecoeficiencia se convierta en un criterio de aceptación adicional; y (5) diseñar estrategias editoriales bilingües que difundan las guías latinoamericanas y faciliten su reconocimiento por parte de organismos internacionales.

En síntesis, las evidencias compiladas confirman que la validación química avanza hacia protocolos más sensibles, racionales y sostenibles; sin embargo, la consolidación de ese progreso depende de cerrar las brechas en incertidumbre, vigilancia posvalidación y disseminación normativa. El conjunto de lineamientos propuesto ofrece un marco operativo que, además de satisfacer los requisitos de ISO, USP e ICH, incorpora la perspectiva regional y ambiental. Su adopción contribuirá a que los laboratorios emerjan no sólo como proveedores confiables de datos, sino también como garantes de la salud pública, la competitividad industrial y la sostenibilidad ambiental.

5 AGRADECIMIENTOS

Primero agradezco Dios por la oportunidad de culminar con éxito esta etapa tan hermosa en mi vida, a la Universidad Santiago de Cali por permitirme ser parte de esta institución, así como a todos mis profesores que fueron parte fundamental en mi desarrollo tanto académico como profesional brindándome todo tipo de material informativo para llegar al punto en el que me encuentro.

Agradezco a mi asesor de tesis por creer en mí y en mis capacidades para llevar a cabo lo propuesto y estar siempre dispuesto cuando requería de su ayuda.

Por último, al motor de mi vida mi familia, los cuales son el motivo para alcanzar mis metas y sueños, como también a las personas más cercanas en todos los campos ya que fueron pilares importantes que me ofrecieron todo su apoyo y ánimo para seguir adelante en mi carrera profesional.

6 DECLARACION DEL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Declaro que Luz Flanerith Pabon Gomez identificada con C.C 1144065445 no utilizo inteligencia artificial para realizar el anterior documento.

7 CONFLICTO DE INTERESES

Declaro que Luz Flanerith Pabon Gomez identificada con C.C 1144065445 no me encuentro en una situación de conflicto de intereses real.

8 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Al-Marzouqi, H. M., Hussain, N., & Abbas, M. (2024). *Comparative study of fluorescence and Raman spectroscopy for discrimination of oregano adulteration*. Food Control, 158, 110250. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2023.110250>

AOAC International. (2019). *Appendix F: Guidelines for Standard Method Performance Requirements*.

- Bhuiya, A., Yasmin, S., & Mustafa, M. G. (2024). *Spatiotemporal distribution and ecological risk of pharmaceuticals in the Feni River: Validation of LC-MS/MS method for CUP residues*. *Environmental Advances*, 17, 100453. <https://doi.org/10.1016/j.envadv.2024.100453>
- Bodiwala, K. B., Kataria, J., Dave, J., & Shah, D. O. (2024). *HPTLC method to support formulation development of herbal cough syrup*. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 14(3), 342-350. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2024.01.012>
- Chintala, V., Mallavarapu, R., & Talluri, M. (2024). *Greenness assessment for the control of trace-level genotoxic impurities in vildagliptin by LC-MS/MS*. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 37, 101811. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2024.101811>
- Eurachem. (2020). *Measurement Uncertainty Arising from Sampling*. <https://www.eurachem.org>
- Ferron, L., Ardemani, E., Vallelonga, D., & Papetti, A. (2024). *An innovative functional cracker enriched in α -linolenic acid from *Camelina sativa*: Nutritional and bioaccessibility assessment*. *Future Foods*, 9, 100371. <https://doi.org/10.1016/j.fufo.2024.100371>
- Food and Drug Administration. (2018). *Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry*.
- Grochau, I. H., Schwengber ten Caten, C., & De Camargo Forte, M. M. (2018). *Motivations, benefits and challenges on ISO/IEC 17025 accreditation of higher education institution laboratories*. *Accreditation and Quality Assurance*, 23(3), 219-228.
- Haddaway, N. R., Page, M. J., Pritchard, C. C., & McGuinness, L. A. (2022). PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis Campbell Systematic Reviews, 18, e1230. <https://doi.org/10.1002/cl2.1230>
- ICH. (2023). *Q2(R2) Validation of Analytical Procedures & Q14 Analytical Procedure Development*. International Council for Harmonisation.
- INM. (2023). *Nueva guía para la validación de métodos en análisis químico cuantitativo*. Instituto Nacional de Metrología de Colombia.
- Instituto Nacional de Metrología de Colombia. (2023). *Guía para la estimación de incertidumbre de medida en análisis químico*.
- International Council for Harmonisation. (2023). *ICH Q2(R2) Validation of Analytical Procedures & ICH Q14 Analytical Procedure Development*.
- INVIMA. (2022). *Guía de validación de procesos (ASS-AYC-GU015)*. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.
- INVIMA. (2023). *Guía para la validación de los sistemas de apoyo crítico (ASS-AYC-GU024)*. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.
- ISO. (2017). *ISO/IEC 17025:2017 – General requirements for the competence of testing and calibration laboratories*. International Organization for Standardization.
- Khan, A. A., Mohamed, E. M., & Kashif, M. (2024). *Application of validated size-exclusion chromatography for physicochemical characterization of PEGylated carbon nanoparticle conjugates*. *International Journal of Pharmaceutics*, 645, 124834. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124834>
- Kumari, P., Sharma, R., & Patel, H. (2024). *Optimization of metabolite contents in *Pueraria tuberosa* using RSM and RP-HPLC-PDA method validation*. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 37, 101828. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2024.101828>

- Kundu, S., Selvaraj, R., Reddy, K., Vikram P. R., H., & Gurupadayya, B. (2024). *Determination of ursolic acid in ethanolic extract of Rothea serrata by HPLC method*. Natural Product Research. <https://doi.org/10.1080/14786419.2024.2405007>
- Magdy, G., Ebrahim, S., & Belal, F. (2024). *A QbD-based HPLC approach for concurrent analysis of amoxicillin, amprolium, and ethopabate in food and dosage forms*. Journal of Food Composition and Analysis, 120, 106703. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2024.106703>
- Martínez-Ariza, A., Muñoz, L., & Domínguez, P. (2022). Validación de un método por HPLC-DAD para la cuantificación de principios activos en formas farmacéuticas sólidas. *Revista Colombiana de Química*, 51(2), 115-125.
- Montoro, R., Jiménez, C., & Pérez, A. (2022). Building analytical robustness through small-scale factorial design. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 148, 116566.
- Sadutto, D., & Picó, Y. (2024). *Validation of LC-MS/MS method for opioid monitoring in wastewater*. Science of the Total Environment, 946, 174382. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.174382>
- Shinde, S. S., & Khulbe, P. (2025). Analytical method validation: A comprehensive review of current practices. *South-Eastern European Journal of Public Health*, 26(S2), 1737-1754.
- Silva-García, M., Rodríguez-Paz, L., & Morales-Suárez, M. (2025). Implementation challenges of ISO/IEC 17025 in forensic genetics laboratories across South America. *Forensic Science International*, 370, 111198.
- United States Pharmacopeia Convention. (2021). <1220> *Analytical Procedure Life Cycle*; <1225> *Validation of Compendial Procedures*. En United States Pharmacopeia–National Formulary.
- United States Pharmacopeia Convention. (2021). <1225> *Validation of compendial procedures*. In United States Pharmacopeia–National Formulary.
- USEPA. (2023). *Appendix F: Method 1668 validation study* In Dioxins and Dioxin-like Compounds: Sampling and Analysis (pp. 185-204). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-29034-3.00009-X>
- USP. (2021). <1220> *Analytical Procedure Life Cycle*. United States Pharmacopeia–National Formulary.