

24-128



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

PROCEDIMIENTO PARA ESTABLECER SUSTANCIAS
QUIMICAS DE REFERENCIA UTILIZADAS EN LA
INDUSTRIA QUIMICO-FARMACEUTICA

T E S I S

ADRIANA MARIA TREVIÑO VALDES

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

1987



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	Página
I) Objetivo	1
II) Introducción	3
III) Criterios para la Selección de Sustancias Químicas de Referencia.	9
IV) Procedimiento	
a) Elección de las Sustancias a Estandarizar.	13
b) Selección de las Materias Primas.	14
c) Investigación Bibliográfica.	14
d) Estudio Analítico	15
e) Estudio Estadístico	29
f) Certificados de Análisis	29
g) Acondicionamiento	30
h) Análisis Post-Acondicionamiento	31
i) Almacenamiento y Distribución	31
j) Control de Estabilidad	35
V) Conclusiones	39
VI) Bibliografía	41

OBJETIVO

OBJETIVO:

Actualmente las sustancias químicas de referencia tienen un gran uso como patrones de comparación en los análisis que se realizan a los medicamentos, ya que permiten determinar la presencia y concentración de los fármacos, tanto en materias primas como en productos terminados, para evaluar su calidad, y en función de ésta decidir su aprobación o rechazo. Debido a la necesidad de usar estas sustancias, es importante contar con una metodología para su elaboración y poder así fabricarlas en el país, ya que generalmente los estándares que se usan en la industria farmacéutica nacional, se adquieren por importación de los Estados Unidos o de Europa y por lo tanto su costo es muy elevado.

El presente trabajo tiene como objetivo dar a conocer un procedimiento para elaborar sustancias químicas de referencia, que puedan ser utilizadas en los análisis especificados en las monografías farmacopeicas respectivas.

Este procedimiento se lleva a cabo actualmente en nuestro país a través del Proyecto denominado "Establecimiento de Sustancias Farmacéuticas de Referencia para la Industria Químico-Farmacéutica". La coordinación está a

cargo del Laboratorio Nacional de Salud Pública de la S.SA. y participan en él diversas instituciones de educación superior como son: el Instituto Politécnico Nacional, la Universidad Autónoma Metropolitana, la Universidad Nacional Autónoma de México; al igual que otras dependencias oficiales como el Laboratorio Central de la Secretaría de Hacienda y Crédito Público, con el fin de establecer sustancias farmacéuticas de referencia que se emplearán como patrones nacionales.

Estas sustancias facilitarán grandemente la aplicación de los métodos de la Farmacopea Nacional al evitar diferencias analíticas por el uso de distintos materiales de referencia.

I N T R O D U C C I O N

INTRODUCCION:

Los fármacos son sustancias naturales o sintéticas que se utilizan para prevenir, diagnosticar, aliviar y/o curar las enfermedades (1). Los medicamentos son las formas farmacéuticas en las cuales se dosifican los fármacos. La eficacia de estos medicamentos depende de que cumplan con ciertas especificaciones de calidad.

La especificación de calidad de un medicamento es un documento que comprende un conjunto de normas seleccionadas y asociadas con métodos de análisis que pueden usarse para certificar la integridad de los medicamentos y de las materias primas usadas en su preparación y en consecuencia avalar su calidad. Se estructura de diversas maneras dependiendo de las exigencias de cada país. Las formas más comunes son las monografías farmacopeicas.

Las especificaciones deben incluir las propiedades características de la sustancia a investigar y la forma de evaluar estas características. Deben permitir reconocer y limitar la presencia de impurezas peligrosas, incluyendo los productos de degradación, y finalmente, deben incluir métodos analíticos que hagan posible la detección y cuantificación de los constituyentes importantes del medicamento (2).

Los medicamentos deben cumplir con las especificaciones de calidad, a lo largo de su proceso de fabricación, en su presentación como producto terminado y durante su permanencia en los estantes comerciales (vida de anaquel).

Los métodos analíticos y otros procedimientos involucrados en las monografías farmacopeicas, deben ser altamente confiables y dar resultados inequívocos y reproducibles en diferentes laboratorios. Uno de los medios para lograr estos resultados es el uso de sustancias químicas de referencia como patrones de comparación (2) (3).

Un gran número de ensayos oficiales de productos farmacéuticos incorporados a las diferentes farmacopeas, requiere del uso de sustancias químicas de referencia (4) (5). Por esta razón el sistema oficial de vigilancia sanitaria de cada país y el fabricante del producto necesitan de dichas sustancias para que la evaluación de la calidad de los medicamentos se realice conforme a los procedimientos legales.

Se entiende por sustancia química de referencia, una materia prima de uniformidad comprobada que se ha

caracterizado mediante procedimientos analíticos y de la cual se ha determinado con precisión, su perfil fisicoquímico (6), debiendo poseer un grado de pureza mínima del 99.5 % (7) (8), excepto en los antibióticos en los cuales se puede aceptar una pureza menor. Esta pureza es suficiente para realizar determinadas pruebas fisicoquímicas y químicas en las que se comparan las propiedades de las sustancias de referencia con las de un producto problema.

Las sustancias químicas de referencia son normalizadas por una organización calificada y reconocida quien certifica sus propiedades específicas tales como identidad, pureza y potencia.

Dentro de las sustancias químicas de referencia se encuentran dos tipos diferentes (8):

- a) Sustancias químicas internacionales de referencia (SQIR). Son las producidas por la oficina central de la Organización Mundial de la Salud (9).
- b) Sustancias nacionales de referencia o sustancias regionales de referencia (SNR o SRR). Son las producidas en cada país, éstas se certifican mediante sustancias químicas internacionales de referencia.

Estas sustancias se usan como patrones en sistemas de medición, por ejemplo en los métodos espectrofotométricos, cromatográficos, etc., o para ayudar a calibrar instrumentos.

Las sustancias químicas de referencia son necesarias para la certificación de la calidad de los medicamentos por lo que en todos los países se debe contar con ellas.

Las sustancias químicas de referencia tienen un alto costo debido a que para poder establecer una sustancia como estándar de referencia, deben realizarse una serie de análisis por diferentes laboratorios y repetirlos varias veces con objeto de reunir suficientes datos para efectuar un estudio estadístico que permita obtener valores confiables para decidir si la muestra es adecuada para su utilización como estándar o no.

La investigación para establecer sustancias patrón en el país, requiere de condiciones muy específicas tales como personal calificado, equipo especializado, fármacos de alta pureza, etc., que elevan sustancialmente el costo de su producción.

Actualmente se lleva a cabo en México un programa para la elaboración de este tipo de sustancias, que está coordinado por el Laboratorio Nacional de Salud Pública de la S.S.A., con la colaboración de diversas instituciones y dependencias oficiales (10), las cuales forman parte de la Comisión de Estandarización de Sustancias de Referencia para la Industria Químico-Farmacéutica, creada para tal fin por acuerdo del C. Secretario de Salubridad y Asistencia el 25 de abril de 1977. Dicho acuerdo fue publicado en el Diario Oficial de la Federación, con fecha 4 de mayo de 1977.

La Comisión se integró además por el Subsecretario de Salubridad, el Director General de Alimentos, Bebidas y Medicamentos y el Jefe del Laboratorio Nacional de la Secretaría de Salubridad y Asistencia.

Esta Comisión se creó para cumplir con los siguientes objetivos:

- 1.- Determinar, estudiar, investigar y producir sustancias patrón nacionales. Estas sustancias se utilizarán en la industria químico-farmacéutica y alimentaria, tanto para evaluar las materias primas como los productos terminados que se produzcan.

2.- Actuar como consejera de los organismos integrantes del Sector Salud para asesorarlos en las actividades relacionadas con la estandarización de las sustancias de referencia que se establezcan.

3.- Preparar y promover el material técnico y de divulgación y programas relacionados con la estandarización de las sustancias, así como opinar sobre su uso y control.

Para el desarrollo del programa establecido en México, fue necesario definir una serie de procedimientos acerca de la forma de seleccionar las sustancias químicas de referencia a elaborar y cuál sería la manera como participarían en el estudio de ellas, cada una de las instituciones integrantes de la Comisión (10), así como para otros aspectos involucrados en su elaboración (acondicionamiento, distribución, conservación, etc.).

C R I T E R I O S P A R A L A
S E L E C I O N D E S U S T A N C I A S
Q U I M I C A S D E R E F E R E N C I A

CRITERIOS PARA LA SELECCION DE SUSTANCIAS QUIMICAS DE REFERENCIA:

El primer paso para preparar una sustancia química de referencia es precisar si existe realmente la necesidad de esta sustancia o no, ya que su preparación requiere de tiempo y representa una alta inversión.

La selección de estas sustancias la realiza la Comisión de Estandarización de Sustancias de Referencia para la Industria Químico-Farmacéutica, la cual actualmente está integrada por:

- El Laboratorio Central de la Secretaría de Hacienda y Crédito Público.
- La Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.
- La Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional.
- El Centro de Investigaciones y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.
- La División de Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana.
- El Laboratorio Nacional de Salud Pública de la Secretaría de Salubridad y Asistencia (Coordinador del Programa).

La Organización Mundial de la Salud ha propuesto, como parte de un programa de desarrollo de políticas sobre medicamentos, la utilización del concepto de medicamento esencial con el objeto de enumerar una lista de aquellos considerados imprescindibles para las necesidades básicas de salud (11).

La selección de las sustancias químicas de referencia se lleva a cabo, en nuestro país, basándose en la lista de los medicamentos esenciales que componen el Cuadro Básico del Sector Salud, la cual se elabora tomando en cuenta los siguientes puntos (12):

- 1.- Selección de los medicamentos sobre la base de la mayor eficacia con el menor riesgo.
- 2.- Eliminación de medicamentos cuya calidad haya sido superada, e inclusión de nuevos productos de valor terapéutico demostrado.
- 3.- Supresión de duplicados de medicamentos con la misma acción farmacológica.
- 4.- Exclusión de combinaciones infundadas de medicamentos.

La necesidad de nuevas sustancias químicas de referencia surge al establecer las características que debe

cumplir un nuevo medicamento. Puede suceder que en sus especificaciones se propongan métodos analíticos que requieran el uso de estas sustancias, en este caso lo primero que se hará será verificar si se puede adoptar algun otro procedimiento que no requiera patron comparativo y que sea igualmente confiable, de lo contrario, debe establecerse la sustancia de referencia necesaria.

Entre los métodos analíticos para los cuales es necesario el uso de sustancias químicas de referencia se tienen los siguientes (2) (13):

- a) Cromatografía en capa delgada.
- b) Espectroscopía infrarroja (cuando no se cuente con el espectrograma de referencia).
- c) Espectrofotometría ultravioleta (cuando no se cuente con el dato de la $E_{1\text{cm}}^{1\%}$).
- d) Colorimetría, sea por comparación visual o instrumental.
- e) Métodos de ensayo basados en la medición de la rotación óptica.

En el caso de la espectroscopía infrarroja, es factible pensar que debido al costo elevado de las sustancias de referencia, se puede comparar el espectrograma obtenido

de la sustancia a evaluar con el espectrograma reportado en la bibliografía, al igual que en la espectrofotometría ultravioleta se podría comparar la $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ del problema con la $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ informada en la literatura, pero el resultado sería menos confiable, ya que el valor que se obtiene prácticamente va a estar influenciado por la temperatura ambiente, por la forma que se lleve a cabo el análisis, por el material y el equipo instrumental usados, etc., en resumen por la metodología que se aplique para efectuar el análisis y las condiciones en que se realice éste.

Por esto será mejor efectuar el análisis paralelamente con un estándar de referencia para comparar los resultados obtenidos, es decir, que al mismo tiempo se desarrolle la metodología con el problema y con el estándar de concentración conocida (11).

Los análisis de los medicamentos tienen que ser muy meticulosos, especialmente de los que contienen fármacos llamados de alto riesgo, para obtener resultados precisos y exactos que permitan determinar si el medicamento cumple con las normas de calidad.

PROCEDIMIENTO

PROCEDIMIENTO:

Los pasos que se siguen en la estandarización de sustancias químicas de referencia son:

- a) Elección y programación de las sustancias a estandarizar.
- b) Selección de las materias primas adecuadas por medio de un análisis preliminar.
- c) Investigación bibliográfica.
- d) Investigación, experimentación y estudio analítico colaborativo.
- e) Evaluación y aceptación por medio de un estudio estadístico.
- f) Elaboración de certificados de análisis.
- g) Acondicionamiento.
- h) Análisis post-acondicionamiento.
- i) Almacenamiento y distribución.
- j) Control de estabilidad.

a) Elección y Programación de las Sustancias a Estandarizar:

Como ya se vió en el capítulo anterior, los fármacos que se eligen para establecerse como sustancias patrón son los que están presentes, como principios activos, en los medicamentos de mayor consumo. Se da prioridad a los fár-

macos incluidos en el Cuadro Básico del Sector Salud.

b) Selección de las Materias Primas Adecuadas:

Una vez que se han elegido los fármacos que se van a estandarizar, se recaba información científica sobre los mismos y se entabla comunicación con los fabricantes a los que se les solicita una pequeña cantidad de un producto que cumpla con las normas requeridas. A esta muestra se le realiza un análisis preliminar de sus características determinantes, que además incluye pruebas de estabilidad. El resultado de estos análisis será la base para decidir si el material se acepta o se rechaza. Si se rechaza se procederá a probar materia prima de otro lote del mismo fabricante o de diferente proveedor.

c) Investigación Bibliográfica:

Se lleva a cabo una recopilación de toda la información bibliográfica tanto nacional como extranjera acerca de especificaciones, normas y métodos de análisis para la sustancia a estandarizar. Se analiza toda esta información y se eligen las normas y procedimientos analíticos aplicables a la sustancia de interés, tomando en cuenta el proceso de fabricación y los niveles de calidad a los que

se desea se ajuste la sustancia en estudio, así como la especificidad, precisión y exactitud de los métodos de análisis a utilizar.

d) Investigación, Experimentación y Estudio Analítico Colaborativo:

El trabajo colaborativo es especialmente necesario para establecer sustancias de referencia porque los valores que proporciona son resultados de un consenso, lo cual es importante para el uso a que se destinan, ya que serán manejados por varios y diferentes analistas, en distintas condiciones de análisis. Este trabajo, se realiza por los profesionales que integran la Comisión de Estandarización de Sustancias de Referencia para la Industria Químico-Farmacéutica. La dirección, coordinación y administración de los programas, como se dijo, está a cargo del Laboratorio Nacional de Salud Pública de la S.SA.

La metodología analítica se selecciona con base en los siguientes objetivos (13):

- a) Asegurar la identidad de la sustancia.
- b) Estimar su pureza
- c) Controlar la estabilidad de dicha sustancia du-

rante su uso y almacenaje.

De esta manera se determina cuales parámetros del procedimiento analítico nos dan un perfil completo de la sustancia en estudio, que provea información acerca de su posible uso como patrón de comparación en el análisis, tanto de materia prima como de formas farmacéuticas que la contengan.

Los laboratorios que participan en el Proyecto se clasifican en:

- Laboratorio Responsable.- Es el que lleva a cabo el análisis completo de la materia prima a estandarizar.
- Laboratorio Colaborador.- Es el que lleva a cabo la comprobación de los análisis que realice el Laboratorio Responsable.

Una vez que se define el procedimiento analítico y la metodología a seguir, el grupo de trabajo decide, en cada caso, cual laboratorio será el que actúe como laboratorio responsable y cuales como laboratorios colaboradores que serán dos. Para ésto se toma en cuenta la infraestructura de que disponen y la experiencia del personal que labora en ellos. De esta manera todos los laborato-

rios participantes pueden actuar indistintamente como responsables o como colaboradores.

Otro paso importante consiste en definir el número de determinaciones que se efectuarán de cada una de las pruebas, para que el procedimiento tenga validez estadística. El laboratorio responsable llevará a cabo todas las pruebas y los laboratorios colaboradores sólo realizarán las pruebas que determine el grupo de trabajo de la Comisión (10).

Una vez que se cuenta con la materia prima para estandarizar, el laboratorio responsable efectuará primeramente un análisis básico preliminar, que va a revelar la posible presencia de impurezas que estén contaminando la muestra, de esta forma se va a poder determinar si esta materia prima es adecuada para usarse como sustancia química de referencia. Si este análisis resulta satisfactorio, el laboratorio responsable llevará a cabo el procedimiento analítico completo, utilizando como patrón de comparación una sustancia internacional de referencia que es proporcionada por el Laboratorio Nacional de Salud Pública de la S.SA.

Dentro del procedimiento analítico completo, la

primera prueba a realizar es determinar que el producto que se tiene corresponde al que está reportado en la etiqueta, es decir, efectuar su identificación. La iden tidad de una materia prima con la que se pretende reemplazar una sustancia química de referencia ya establecida, puede comprobarse por medio de pruebas que demuestren que las propiedades características de las dos muestras son idénticas.

Cuando una nueva sustancia de referencia está cons tituida por un compuesto cuya estructura ya ha sido estudiada y es conocida, puede confirmarse su identidad comparando los espectros de infrarrojo del material con los de una sustancia patrón. Cuando no se dispone de una muestra patrón de la sustancia de referencia a probar, ni existen datos definitivos sobre sus propiedades, puede ser necesario comprobar la identidad de la materia prima aplicando diversas técnicas analíticas usadas para caracterizar nuevos compuestos. Entre estos métodos se encuentran (6): estudios cristalográficos, espectrometría de masas, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, análi sis de grupos funcionales, espectroscopía infrarroja y es pectrofotometría de ultravioleta.

Una vez identificada la sustancia, se procede a efectuar los ensayos de pureza. Los requisitos de pureza aplicables a una sustancia de referencia dependen del uso a que ésta se destine. Por ejemplo, una sustancia para identificación en el infrarrojo o por método cromatográfico no necesita una pureza muy elevada, en cambio las sustancias usadas en valoraciones, conviene que posean un elevado grado de pureza (7) (13).

Al tomar una decisión sobre la factibilidad de usar una sustancia como patrón de referencia, la consideración más importante debe ser la influencia de sus impurezas, si las contiene, sobre la valoración.

Los métodos analíticos que se usan para examinar impurezas en una sustancia se dividen en dos categorías (7):

- a) Los que dependen únicamente de una propiedad termodinámica intrínseca del sistema (análisis de solubilidad de fase y calorimetría de exploración diferencial).
- b) Los que requieren una comparación con un patrón externo (métodos cromatográficos y espectrofotométricos).

Los métodos del primer grupo permiten medir el contenido total de impurezas en términos absolutos, pero suministran poca información acerca de la estructura molecular de los contaminantes. Así por ejemplo, la cantidad total de impurezas sólidas en las sustancias químicas de referencia, se puede obtener por el análisis de solubilidad de fase (PSA) o por análisis térmico diferencial (DTA) (13).

El análisis de solubilidad de fase puede usarse para detectar sustancias contaminantes. El coeficiente de variación que puede obtenerse por este método es aproximadamente de 0.2 % (15). En algunos casos, la técnica de solubilidad de fase, puede servir para recuperar cristales muy puros de componente principal, así como una solución concentrada de las sustancias contaminantes, a partir de la cual se puedan aislar éstas para su identificación posterior (15) (16).

Esta técnica analítica implica una operación que exige bastante tiempo y una ejecución meticulosa, por lo que muchos lo consideran poco apropiado para su empleo sistemático en los laboratorios de inspección, sin embargo, ha resultado muy útil en los laboratorios dedicados a la evaluación de sustancias de referencia.

La calorimetría de exploración diferencial se basa en la determinación de la temperatura de fusión de la muestra y del cambio de su punto de fusión a causa de las impurezas presentes en ésta (15) (16). Este método puede efectuarse rápidamente y ofrece gran precisión, sin embargo, es inaplicable cuando la sustancia se descompone con facilidad.

Los métodos cromatográficos son especialmente útiles para identificar las impurezas de las sustancias de referencia. La cromatografía en capa delgada es un método sencillo y fácilmente aplicable incluso en el orden de los microgramos (7).

La espectrofotometría ultravioleta y la espectroscopía infrarroja también se utilizan en muchos casos para determinar la pureza de las sustancias (7). El principio de estos dos métodos está basado en que todos los átomos y moléculas son capaces de absorber energía (15). El tipo y cantidad de la radiación absorbida por una molécula guarda relación con su estructura.

La espectroscopía de absorción es de las técnicas más usadas a pesar de que se tengan nuevos métodos de análisis, ya que entre sus ventajas se encuentran la

rapidez, sencillez, especificidad y sensibilidad.

La espectrofotometría ultravioleta es el análisis de las sustancias en un intervalo de longitud de onda de 200 a 400 nm y la espectroscopía infrarroja se lleva a cabo en un intervalo de 0.75 a 4 μ m.

También se puede utilizar como método de identificación la rotación óptica ya que muchas sustancias son ópticamente activas, propiedad que puede ser utilizada para su identificación y valoración.

Cuando el laboratorio responsable ha efectuado todas las pruebas, es decir, el análisis completo de la materia prima, envía el informe escrito de los resultados obtenidos durante todo el procedimiento analítico, al Laboratorio Nacional de Salud Pública de la S.S.A., también indica cual es la metodología que seleccionó y cual propone para el estudio colaborativo. Esta información se envía a los laboratorios colaboradores junto con una muestra de la materia prima para que se realicen los análisis correspondientes, así como el estándar primario de referencia, si el método lo requiere.

Para el estudio colaborativo de valoración en el

procedimiento que nos ocupa, se efectúan diez determinaciones por cada laboratorio colaborador. Al finalizar las pruebas analíticas, los laboratorios colaboradores entregan los resultados al Laboratorio Nacional de Salud Pública, el cual los compara con los resultados obtenidos por el laboratorio responsable. Si los datos son congruentes se procede a realizar la evaluación estadística de ellos.

Se ha determinado que el informe analítico debe incluir los datos que se citan a continuación. Las pruebas señaladas se efectuarán cuando procedan, dependiendo de la sustancia que se va a estandarizar.

DATOS QUE DEBE INCLUIR EL INFORME ANALITICO.

- 1.- Nombre de la sustancia a estandarizar.
- 2.- Lote de Producción.
- 3.- Proveedor.
- 4.- Peso Neto.
- 5.- Peso Bruto.
- 6.- Número de Análisis.- éste lo asignará el laboratorio que actúe como laboratorio responsable y lleve a cabo el análisis completo de la sustancia a estandarizar.

- 7.- Químicos analistas que efectuaron el análisis.
- 8.- Fecha de preparación.
- 9.- Fecha de análisis.
- 10.- Nombre(s) Comercial(es).
- 11.- Nombre Químico.
- 12.- Fórmula Condensada.
- 13.- Fórmula Desarrollada.
- 14.- Descripción.
- 15.- Pruebas de Identidad, Ensayos de Pureza y Perfil Analítico:
 - 15.1.- Espectro de Absorción en el Infrarrojo.
Equipo y Modelo.
Concentración.
Dispersante.
Se anexan las gráficas correspondientes.
 - 15.2.- Espectro de Absorción Ultravioleta-Visible
(220 - 500 nm)
Equipo y Modelo.
Concentración.
Disolvente.
Celdas.
Máximos de absorción.
Se anexan las gráficas correspondientes.

15.3.- Análisis por Quintuplicado para la determinación del Coeficiente de Extinción en las longitudes de onda en las cuales se presentaron los máximos de absorción.

15.4.- Cromatografía en Capa Delgada.

Tipo de cromatoplaça.

Cantidad aplicada.

Disolvente.

Fase Móvil.

Revelador.

Fotografía o Esquema de la Cromatoplaça.

15.5.- Intervalo de Fusión y Punto de Fusión.

Equipo y Modelo.

Procedimiento.

Velocidad de incremento de la Temperatura

(°C/min).

Datos de las temperaturas de inicio y término de la fusión o la temperatura de fusión, según el caso.

15.6.- Rotación Específica.

Equipo y Modelo.

Concentración de la solución.

Disolvente.

Longitud del tubo.

Resultado.

15.7.- Pérdida por Secado.

Temperatura.

Tiempo.

Resultado.

15.8.- Contenido de Agua.

Método.

Equipo y Modelo.

Resultado.

15.9.- Residuo de la Ignición.

Método.

Tipo de Crisol.

Temperatura.

Resultado.

15.10.- Metales Pesados.

Método.

Resultado.

15.11.- Cloruros.

Método.

Resultado.

15.12.- Sulfatos.

Método.

Resultado.

15.13.- Investigación de contaminantes por cromatografía en capa delgada.

Tipo de cromatoplaça.

Cantidad aplicada.

Disolvente.

Fase móvil.

Revelador.

Se realiza una prueba con una cantidad de la muestra que se ha sometido a degradación para determinar si el método de cromatografía que se está utilizando detecta productos de degradación de la muestra.

15.14.- pH.

Equipo y Modelo.

Temperatura.

Concentración de la solución.

Disolvente.

Resultado.

15.15.- Solubilidad.

Método.

Disolventes usados.

Se indica si se agitaron las muestras o no y si hubo partículas al disolverlas.

16.- Valoración.

En este punto se indican todos los métodos utilizados por el Laboratorio Responsable para la valoración. Este propondrá el que considere más adecuado para el análisis colaborativo describiéndolo en forma detallada para ser enviado a los Laboratorios Colaboradores. El método de valoración seleccionado, lo llevarán a cabo por decuplicado los laboratorios que participen en el estudio de cada sustancia.

De los resultados obtenidos por los tres laboratorios en la prueba de valoración, se determina el promedio y se calcula la desviación estándar y el coeficiente de variación, para poder determinar si la muestra en estudio es adecuada para utilizarse como estándar de referencia o no.

17.- Pruebas Adicionales.

En ciertos casos es necesario realizar algunas otras pruebas adicionales como pueden ser: cromatografía de gases, cromatografía de líquidos de alta resolución, calorimetría diferencial, solubilidad por fase, espectrometría de rayos X u otro tipo de análisis. Estas pruebas también se reportan

indicando el método usado y las condiciones de trabajo así como los resultados obtenidos.

e) Evaluación y Aceptación por medio de un Estudio Estadístico:

Cuando se ha completado el estudio, todos los resultados obtenidos, incluyendo los datos del certificado analítico del fabricante se revisan. Si son satisfactorios se procesan estadísticamente, se determinan la media, la desviación estándar y la desviación estándar relativa, es decir todos los parámetros que nos sirvan para determinar con precisión las características de la materia prima que se está estandarizando. Si los resultados de la evaluación estadística son satisfactorios, se adopta el material como sustancia oficial de referencia.

f) Elaboración de Certificados de Análisis:

Para su distribución las sustancias oficiales de referencia se acompañan de un documento que registra sus constantes críticas y las certifica, así como de instrucciones que aseguren su uso apropiado. Para este certificado se ha elaborado una forma general en la cual se incluyen las principales determinaciones llevadas a cabo en la muestra que ha sido establecida como estándar de referencia.

g) Acondicionamiento:

Basándose en los puntos anteriores, se aprueba o se rechaza la sustancia como estándar de referencia. Si ésta es aceptada se procede a su acondicionamiento. El Laboratorio Nacional de Salud Pública de la S.SA. recibe normalmente las sustancias contenidas en un envase único del cual, una vez que ha sido aceptada la muestra como estándar, se lleva a cabo el fraccionamiento.

Uno de los factores que se debe tener en cuenta para determinar la idoneidad de los envases para las sustancias químicas de referencia, es que sean impermeables, que protejan de la luz y que protejan del aire.

Las sustancias higroscópicas se deben conservar en recipientes que permitan mantener controlada la humedad relativa.

La forma más común del envasado es en frascos ámpula de vidrio color ámbar con tapa y sello. Este procedimiento se realiza en una área estéril, con control de humedad.

El Laboratorio Nacional de Salud Pública de la S.SA., determina las condiciones de envasado y la cantidad de sustancia por frasco. La cantidad que contiene cada

frasco varía entre 100 y 500 mg dependiendo del uso y del costo de la sustancia.

Las diferentes fases del envasado de las sustancias de referencia deben supervisarse para evitar la contaminación de la muestra y los errores de rotulación de los envases.

h) Análisis Post-ajuste:

Una vez que se ha llevado a cabo el ajuste de la sustancia, se debe realizar otra serie de análisis para verificar que no hubo ninguna contaminación, principalmente durante el proceso de ajuste. Para ello nuevamente se efectúa la valoración en el producto envasado, así como otros análisis que pueden ser clave para determinar si las condiciones de ajuste fueron adecuadas, por ejemplo: contenido de agua, pH, etc.

i) Almacenamiento y Distribución:

Una vez que se ha establecido una nueva sustancia química de referencia y que se ha envasado adecuadamente, se almacena en el Laboratorio Nacional de Salud Pública de la S.S.A., quien se encarga de su distribución por solicitud expresa de las industrias o instituciones que la

requieran para el control de calidad de fármacos, medicamentos y alimentos.

El almacenamiento dependerá del principio activo. Teóricamente, la estabilidad de una sustancia química se refuerza cuando se conserva a baja temperatura, sin embargo, en el caso de algunas sustancias el almacenamiento a menos de 0°C puede hacer disminuir su estabilidad, ya que en los refrigeradores ordinarios la humedad relativa suele ser elevada y la pretendida mejora de la estabilidad puede quedar anulada por la degradación resultante de la absorción de la humedad, a menos que se utilicen recipientes herméticos.

Una vez que han sido registradas el número de unidades, se almacenan a +5°C aproximadamente, con precauciones para evitar la absorción de la humedad, ésto se logra empacándolas en cajas con un material desecante. Estas condiciones de almacenamiento han resultado satisfactorias para la mayor parte de las sustancias químicas de referencia.

También es muy importante tener en cuenta el rotulado correcto para su almacenamiento. Las sustancias químicas de referencia son etiquetadas con rótulos que presentan la siguiente información (7) (11):

- a) Nombre de la sustancia
- b) Tipo de sustancia de referencia (sustancia química nacional de referencia).
- c) Nombre y dirección de la autoridad que la distribuye (Laboratorio Nacional de Salud Pública de la S.SA.).
- d) Cantidad aproximada expresada en mg de material presente en el envase.
- e) Número de lote de control.
- f) Condiciones recomendadas para su almacenamiento.
- g) Precauciones necesarias para su uso.
- h) Datos sobre la composición de la sustancia que puedan ser necesarios para calcular los resultados de las pruebas en las que se va a usar.

Cada envase de las sustancias químicas de referencia deberá ir acompañado de su respectivo informe analítico, con los datos necesarios para su uso correcto en los ensayos y valoraciones a las que están destinadas.

El Laboratorio Nacional de Salud Pública de la S.SA. cuenta con un informe extenso sobre el proceso completo de análisis, el cual puede ser solicitado cuando los usuarios requieran datos más amplios sobre algún ensayo de una sustancia determinada.

En este documento, que conserva el Laboratorio Nacional de Salud Pública, está incluida la siguiente información (10) (14):

- a) Forma de trabajo del grupo encargado de la estandarización.
- b) Bibliografía. En una tabla se anotan todos los datos encontrados en la literatura con objeto de facilitar estudios comparativos.
- c) Resultados de análisis obtenidos por el laboratorio responsable y por cada laboratorio colaborador. Cuando el análisis lo requiera, se adjuntan las gráficas correspondientes a los estudios de espectroscopía en la región del ultravioleta-visible y en la del infrarrojo.
- d) Recopilación de todos los resultados de la valoración enviados por los diferentes laboratorios.
- e) Estudio estadístico para determinar si la sustancia puede ser usada como sustancia química de referencia o no.

La distribución de las Sustancias Oficiales de Referencia cuyo uso deberá ser obligado por la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, se maneja mediante una cuota de recuperación.

j) Control de Estabilidad:

Debe señalarse que el procedimiento de estandarización de una sustancia química de referencia, no termina aquí, ya que durante el tiempo que está disponible, es decir durante su "vida de anaquel" deben efectuarse pruebas de estabilidad. Estas ayudan a determinar si la sustancia ha permanecido inalterable, ya que es esencial que en las sustancias químicas de referencia sus propiedades se mantengan sin cambio. De ahí la trascendencia de vigilar su estabilidad mediante exámenes repetidos con regularidad, reemplazándolas tan pronto como se observe cualquier alteración significativa de alguna de sus propiedades.

Para establecer normas para las sustancias químicas de referencia se debe tener en cuenta el uso a que se destina cada sustancia, así como los métodos analíticos más adecuados para vigilar su estabilidad, los cuales van a depender de la naturaleza de la sustancia.

Uno de los métodos más usados para determinar la degradación de las sustancias es la cromatografía en capa delgada, y con frecuencia, resultan muy útiles otras pruebas sencillas, como la determinación del pH. Estas pruebas nos permiten conocer el inicio de la degradación de las sustancias.

La Comisión de Estandarización de Sustancias de Referencia ha determinado que se realicen pruebas periódicas de estabilidad de acuerdo a un calendario establecido con base en las características de cada sustancia y en los resultados obtenidos en la investigación practicada. Además se efectúa semanalmente un muestreo al azar para realizar una inspección visual que nos permita identificar cualquier cambio perceptible: color, apariencia, etc.

Si un material presenta alguna irregularidad se somete de inmediato a un análisis de laboratorio que confirme si hubo algún cambio por degradación.

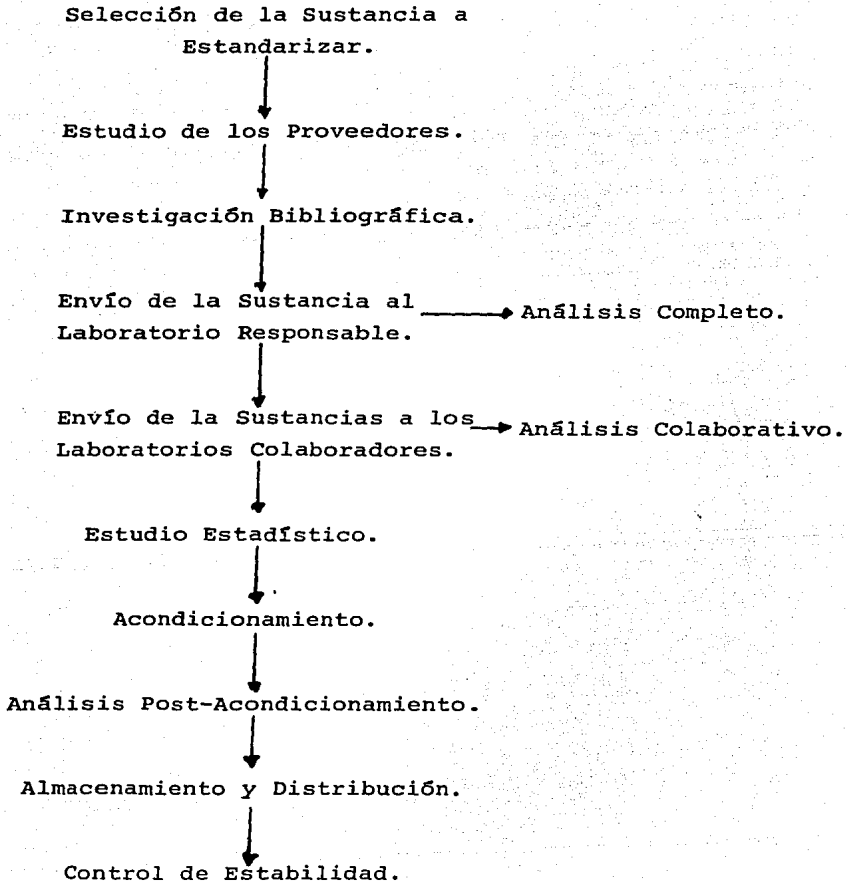
Con respecto a si debe fijarse fecha de caducidad o no para las sustancias químicas de referencia, hay dos opiniones, unos analistas consideran que si se fija, se podría dar lugar a la eliminación innecesaria de materiales satisfactorios y que para que sea posible fijar fechas de caducidad válidas, habría que realizar primero un volumen considerable de trabajos experimentales. Otros en cambio señalan que sí es necesario fijar fechas de caducidad de las sustancias químicas de referencia para evitar riesgos (7).

En la actualidad, la mayor parte de las sustancias

de referencia sólo se sustituyen por nuevos lotes cuando la reevaluación demuestra que es necesario debido a que la sustancia no conserva sus características iniciales.

Los pasos del procedimiento descrito para el establecimiento de sustancias de referencia para la Industria Químico-Farmacéutica se citan a continuación en forma de diagrama.

DIAGRAMA DEL PROCEDIMIENTO DE ESTANDARIZACION DE
SUSTANCIAS DE REFERENCIA PARA LA INDUSTRIA
QUIMICO - FARAMCEUTICA



CONCLUSIONES

CONCLUSIONES:

1.- El incremento de técnicas de análisis comparativas, en el control de calidad farmacéutico, ha llevado a la necesidad de disponer de un gran número de sustancias químicas de referencia.

2.- En este trabajo se da a conocer el procedimiento que utiliza la S.SA. para establecer sustancias oficiales de referencia, demostrándose que es factible producir en nuestro país estas sustancias.

3.- El establecimiento de Sustancias Oficiales de Referencia Nacionales, representa un factor de ahorro considerable, ya que la necesidad de dichas sustancias se satisface con importaciones provenientes de los Estados Unidos o de Europa, lo cual se traduce en erogación de divisas y el alza subsecuente del costo de los medicamentos.

4.- Con este programa se pretende que cada día se importe menor cantidad de sustancias de referencia, para lo cual se planea ampliar dicho programa con miras a lograr, en nuestro país, la autosuficiencia en este aspecto.

5.- Existen también proyectos oficiales para desarrollar este programa en colaboración con otros países de América Latina, con objeto de intercambiar estándares. Algunos de los países que participan en el programa son Argentina, Brasil y España. Este proyecto de colaboración está coordinado por la Organización Mundial de la Salud a través de la Oficina Sanitaria Panamericana.

BIBLIOGRAFIA

—BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos.
4a. Edición
Págs. 17 y 19
México
1974.

- 2.- Wieniawski, W.
La Farmacopea Internacional: Criterios analíticos
para la evaluación de la calidad de los medicamentos
y para el uso de Sustancias de Referencia.
Organización Mundial de la Salud
Ginebra, Suiza
1983.

- 3.- Clarke, E.G.C.
Isolation and Identification of Drugs
Vol. II
The Pharmaceutical Press
Págs. 875
London
1979.

- 4.- European Farmacopoeia
Vol. II
Págs. 8 y 9
1971

- 5.- World Health Organization
Specifications for the Quality Control of
Pharmaceutical Preparations
Págs. 712, 767, XXI, XXII, XXIII
Ginebra, Suiza
1967.

- 6.- García, P.M.L.
Informe del XV Congreso Nacional de Ciencias
Farmacéuticas.
Zacatecas, México
1982

- 7.- Pautas Generales para el Establecimiento, Conserva-
ción y Distribución de Sustancias Químicas de Refer-
encia.
Comisión de Estandarización de Sustancias de Refer-
encia para la Industria Químico-Farmacéutica.
México
1979

- 8.- Informe del Comité de Expertos de la Organización Mun-
dial de la Salud para las Especificaciones de las Pre-
paraciones Farmacéuticas.
Ginebra, Suiza
1978.

- 9.- Informe Técnico de la Organización Mundial de la
Salud.
27° Informe
Ginebra, Suiza
1979.

- 10.- Informe de la Comisión de Estandarización de Sustancias de Referencia para la Industria Químico-Farmacéutica.
México
1985.
- 11.- Organización Mundial de la Salud
Objetivos del Programa de Sustancias Químicas de Referencia a proponerse en la reunión del grupo de trabajo a realizarse en Río de Janeiro.
Ginebra, Suiza
1985.
- 12.- Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud
Consejo de Salubridad General.
Págs. XI y XII
México
1984.
- 13.- Programa de la Organización Mundial de la Salud para Sustancias Químicas de Referencia.
Ginebra, Suiza
1979.
- 14.- Comisión de Estandarización de Sustancias de Referencia para la Industria Químico-Farmacéutica.
México
1978.

- 15.- Connors, K.A.
Curso de Análisis Farmacéutico
Editorial Reverté
Págs. 358 y 370
España
1981.
- 16.- Willard, Merrit, Dean, Seattle
Instrumental Methods of Analysis
6a. Edition.
D. Van nostrand company
Págs. 606-608 y 611-613
New York
1981.