

8
Zejan

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

" SUSTANCIAS DE REFERENCIA EN LA INDUSTRIA
FARMACÉUTICA : ALGUNAS RECOMENDACIONES
PARA SU MANEJO DENTRO DEL LABORATORIO DE
CONTROL ANALÍTICO. "

TRABAJO ESCRITO - VÍA EDUCACIÓN CONTINUA
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA:

NANCY IRENE ARMIENTA TUNIZ

México D.F. Noviembre de 1995.

FALLA DE ORIGEN

NIAT



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE : PROF. ROSA LORENIA MORA - TOVAR Y CHAVEZ.

VOCAL : PROF. MARÍA TERESA BUENTELLO RODRÍGUEZ.

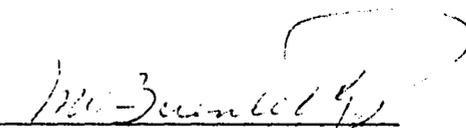
SECRETARIO : PROF. CONSUELO ARELLANO BORJAS.

1^º SUPLENTE : PROF. GEORGINA MARGARITA MAYA RUIZ.

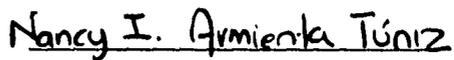
2^º SUPLENTE : PROF. BENJAMIN ROBLES GARCÍA.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA :
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA
EDIFICIO " D "
CIUDAD UNIVERSITARIA, MÉXICO D.F.

ASESOR DEL TEMA :


MARÍA TERESA BUENTELLO RODRÍGUEZ.

SUSTENTANTE :


NANCY IRENE ARMENTA TUNIZ.

QUIERO DEDICAR ESTE TRABAJO ESCRITO;

PRINCIPALMENTE A MIS PADRES
MANUEL Y SONIA

POR SU APOYO, CONFIANZA Y COMPRENSIÓN QUE
SIEMPRE ME HAN BRINDADO.

POR HACER LAS DESVELADAS MAS LIGERAS.....
GRACIAS PAPA.

A MIS HERMANOS
MIRIAM Y GÜERO

TAMBIÉN QUIERO AGRADECER LA COLABORACIÓN DE
LAS SIGUIENTES PERSONAS QUE CON SUS
SUGERENCIAS Y APORTACIONES HICIERON POSIBLE
ESTE TRABAJO:

Q.F.B. MARÍA TERESA BUENTELLO RODRÍGUEZ.

Q.F.B. ROSA LORENIA MORA - TOVAR Y CHAVEZ.

Q.F.B. CONSUELO ARELLANO BORJAS.

Q.F.B. GAMALIEL GONZÁLEZ.

ASÍ MISMO PARA:
ARMANDO, MELLOS Y ORIE
QUE DE ALGUNA MANERA ME AYUDARON.

CON CARIÑO PARA:
CARO Y VICKY M.

INDICE:

	<i>PAGINA</i>
<u>INTRODUCCIÓN</u>	1
CAPITULO I	
<u>GENERALIDADES</u>	
A) SUSTANCIAS DE REFERENCIA.....	2
B) ANTECEDENTES.....	2
C) ORGANISMOS QUE ELABORAN Y DISTRIBUYEN SUSTANCIAS DE REFERENCIA.....	8
CAPITULO II	
<u>RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LAS SUSTANCIAS DE REFERENCIA EN UN LABORATORIO DE CONTROL ANALÍTICO</u>	
A) LOCALIZACIÓN.....	15
B) DOCUMENTACIÓN.....	16
C) MANEJO.....	20
D) INVENTARIO.....	32
<u>CONCLUSIONES</u>	33
<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	35

INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica requiere que sus productos elaborados cumplan con normas de calidad establecidas para que sean eficaces y seguros.

La metodología analítica para el control de medicamentos, así como de sustancias relacionadas en su elaboración (fármacos, materias primas y excipientes), involucra procedimientos que se basan en mediciones relativas, por lo que se emplean sustancias que sirven como patrones de comparación (**sustancias de referencia**), las cuales permiten determinar la presencia y concentración de ellas en la muestra analizada.

Sin embargo, dentro de un laboratorio de análisis de medicamentos, el manejo de estos patrones de comparación o sustancias de referencia, no siempre es el adecuado, debido a que generalmente se presentan algunos problemas tales como :

- ▶ riesgo de contaminación,
- ▶ uso indiscriminado,
- ▶ negligencia en su manejo, entre otros.

Como consecuencia, surge la pregunta acerca de; ¿Cuál sería el manejo más apropiado para estos patrones de medición ?.

En este trabajo escrito, se tiene como objetivo proponer algunas recomendaciones para un manejo adecuado de las sustancias de referencia que se utilizan en la industria farmacéutica, específicamente dentro de un laboratorio de control analítico.

CAPITULO I **GENERALIDADES**

A. SUSTANCIAS DE REFERENCIA.

Muchos de los métodos analíticos que se emplean en los ensayos establecidos tanto en farmacopeas, como en procedimientos no oficiales, requieren de sustancias de referencia. Las sustancias químicas de referencia son productos de uniformidad reconocida que poseen un alto grado de pureza y sirven para realizar comprobaciones analíticas físicas, químicas ó biológicas comparando sus propiedades con las de la sustancia en examen. ¹

B. ANTECEDENTES.

Las primeras sustancias de referencia oficiales se utilizaron para ensayos biológicos y se establecieron en la USP X (1926). En las siguientes ediciones de la USP XIV a la USP XVIII, se vio incrementada esta cantidad a 240, donde no sólo se incluyen sustancias de referencia para ensayos biológicos sino que aparecen aquellas que se utilizan para las valoraciones químicas.

En la actualidad, la USP XXII cuenta con más de 1000 sustancias de referencia. En la Farmacopea Británica son mencionadas por primera vez en la edición de 1963, nombrándolas por aquel entonces como "especímenes auténticos".

Actualmente la Farmacopea Británica cuenta con más de 350 sustancias de referencia que son distribuidas a través de una comisión interna.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta al momento 142 sustancias químicas de referencia.^{1,2 y 8} Así mismo, cabe hacer mención que la OMS también maneja sustancias químicas de referencia para Antibióticos, Biológicos y Quimioterapéuticos.

Todas estas sustancias de referencia que se reportan y enlistan por las distintas organizaciones ya mencionadas, tienen como finalidad la evaluación y/o identificación a través de métodos analíticos, de fármacos tanto en materia prima como en producto terminado.

Existen organizaciones que distribuyen sustancias de referencia para la calibración y verificación del funcionamiento de los instrumentos analíticos que son empleados en el laboratorio como lo son la USP y el NIST (National Institute of Standards & Technology).

Su uso tiene gran importancia pues es el parámetro de evaluación del buen funcionamiento del instrumento o equipo a utilizar.

El NIST distribuye sustancias de referencias para los siguientes equipos y/o instrumentos:¹⁰

FLUOROMETRO

Para la verificación de su funcionamiento, se utiliza generalmente Solución de Sulfato de Quinina cuyo intervalo de fluorescencia es de 375-675 nm.

POLARIMETRO

Se utilizan generalmente soluciones de Sacarosa o de Dextrosa altamente purificadas que poseen valores de rotación óptica específicos. Estas sustancias poseen un certificado analítico.

POTENCIOMETRO

Las sustancias de referencia utilizadas son soluciones amortiguadoras preparadas con sustancias químicas de alta pureza y con valores específicos de pH. Estas soluciones poseen valores de pH que varían desde 1 hasta 10, con una precisión de 0.001 unidades. Algunos ejemplos se enlistan a continuación :

<u>T I P O</u>	<u>pH (25 °C)</u>
Tetroxalato de Potasio	1.681
Tartrato Hidrógeno de Potasio	3.557
Ftalato Hidrógeno de Potasio	4.006
Fosfato Hidrógeno disódico	6.863 - 7.410
Fosfato Hidrógeno de Potasio	6.863 - 7.410
Bórax	9.180
Bicarbonato de Sódio	10.011
Carbonato de Sódio	10.011

ABSORCIÓN ATÓMICA

Se utilizan soluciones de sustancias químicas con concentraciones específicas de diferentes iones utilizados en la calibración del instrumento.

Por su parte, la USP distribuye sustancias de referencia para los siguientes equipos e instrumentos:

DISOLUTOR

Las sustancias de referencia utilizadas para la verificación del funcionamiento del disolutor son tabletas de Prednisona y de Ácido Salicílico (Tabletas de disolución y Tabletas de disgregación respectivamente). Ambas poseen características de liberación de principio activo específicas bajo condiciones definidas de operación del equipo.

INSTRUMENTO PARA DETERMINAR PUNTO DE FUSIÓN

Para la verificación del funcionamiento de este instrumento, se utilizan sustancias químicas de alto grado de pureza que poseen puntos de fusión específicos dentro de un intervalo de temperatura determinado.

Algunos ejemplos se enlistan a continuación :

<u>SUSTANCIA</u>	<u>INTERVALO TEÓRICO</u>
Vainillina	81 - 83 °C
Acetanilida	113 - 115 °C
Fenacetina	134 - 137 °C
Sulfanilamida	164.5 - 166.5 °C
Sulfapiridina	190 - 193 °C
Cafeína	235 - 238 °C

También existen estándares de referencia llamados **ASTM** (American Society for Testing & Materials), creados a partir de 1898 con la finalidad de desarrollar estándares de características para materiales y productos, y de eficiencia para sistemas y servicios.

El término "estándares" para los así llamados **ASTM** es simplemente un adjetivo que se emplea cuando uno se refiere a toda aquella documentación que está relacionada con la información ya sea de pruebas, métodos o simples especificaciones que se requieren cumplir para un material en específico o para la metodología con la cual estamos verificando sus características.²⁰

C. ORGANISMOS QUE ELABORAN Y DISTRIBUYEN SUSTANCIAS DE REFERENCIA.

Existen varias organizaciones reconocidas mundialmente, que se dedican a la elaboración y distribución de las sustancias de referencia :

- ▶ Organización Mundial de la Salud (OMS).
- ▶ Comité de Sustancias de Referencia (USP).
- ▶ Farmacopea Británica (BP).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ², clasifica a las sustancias de referencia en:

- ▶ **Sustancias químicas internacionales de referencia**, que son las establecidas por la Organización Mundial de la Salud (SQIR).
- ▶ **Sustancias nacionales de referencia o sustancias regionales de referencia** (SNR o SRR), las cuales son producidas en cada país y se certifican mediante las sustancias químicas internacionales de referencia.

En México la labor de elaborar y distribuir las sustancias oficiales de referencia está a cargo del **Laboratorio Nacional de Salud Pública**, que es el organismo oficial y que actualmente distribuye cerca de 72 sustancias de referencia disponibles para ensayos de identidad, potencia de principios activos y sustancias relacionadas.

Además, existen asociaciones civiles que se dedican a esta labor como lo es el **Comité Mexicano de Sustancias Farmacéuticas de Referencia (COSUFAR)** el cual trabaja bajo el patrocinio de la **Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (CANIFARMA)**.

Cabe mencionar, que el **Laboratorio Nacional de Salud Pública**, se encarga de:

- 1.-) Revisar la lista de los medicamentos esenciales que componen el cuadro básico del Sector Salud, para verificar la existencia de las sustancias de referencia correspondientes a los principios activos que éstos contengan.

- 2.-) Verificar si el método analítico para cuantificar el principio activo requiere el uso de una sustancia de referencia que no se encuentre disponible. De ser así, propone métodos analíticos confiables alternos que no requieran del uso de éstas, ya que la preparación de una sustancia de referencia requiere tiempo y representa una alta inversión. ¹⁴

Respecto a COSUFAR, esta institución tiene como objetivo preparar, valorar, certificar y distribuir sustancias químicas de referencia. A la fecha distribuye cerca de 45 sustancias de referencia para la evaluación de principios activos.

COSUFAR considera una sustancia de referencia una vez que ésta ha cumplido con 16 etapas englobadas en 5 fases que se ilustran en la Forma No. 1 ^{3 y 4}.

1ª FASE: ESTUDIO BIBLIOGRÁFICO Y PROPOSICIÓN DE METODOLOGÍA.

En ella, se lleva a cabo un estudio bibliográfico exhaustivo de las materias primas que se utilizarán como sustancias de referencia, para proponer adecuadamente el diseño experimental, evaluar el material y desarrollar la metodología analítica de los estudios de estabilidad que procedan.

2ª FASE: CONTROL Y SELECCIÓN DE MATERIAS PRIMAS.

Se efectúa el análisis de los materiales por laboratorios de la Industria, Institutos de Enseñanza Superior y Laboratorios Auxiliares de la Industria Farmacéutica. Después se realiza la selección de la materia prima más adecuada, de acuerdo a un estudio estadístico de los resultados analíticos emitidos.

3ª FASE: PROCESO.

Se fracciona y envasa la materia prima seleccionada para su distribución. El producto envasado, se somete a un análisis similar al descrito en la 2ª FASE. Si los resultados son satisfactorios, se autoriza el acondicionamiento y se elabora el certificado de calidad correspondiente.

4ª FASE: ACONDICIONAMIENTO Y COMPROBACIÓN.

Se acondiciona el material fraccionado y se etiqueta con las siguientes leyendas : Nombre de la Sustancia Farmacéutica de Referencia, Número de Lote asignado, Potencia y precauciones en su manejo. Realizado esto se envían muestras a Institutos de Enseñanza Superior para efectuar el análisis final de comprobación.

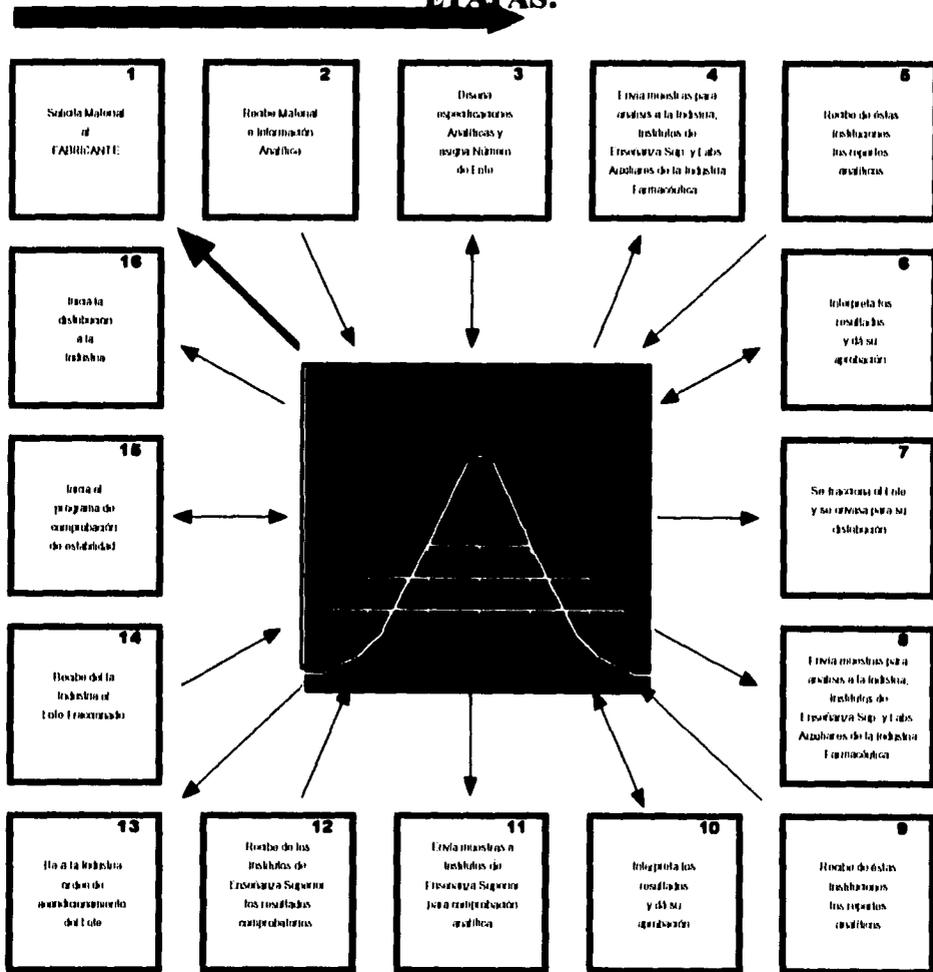
5ª FASE: ESTABILIDAD Y DISTRIBUCIÓN.

Se realiza un estudio de Estabilidad durante la vigencia de la Sustancia de Referencia para ratificar las características físicas, químicas y microbiológicas que presentaba al ser envasada.

Se lleva a cabo su distribución a los distintos Laboratorios de la Industria.

La adquisición de estas Sustancias de Referencia se realiza directamente en las oficinas de COSUFAR.

FORMA No. 1
UNA SUSTANCIA DE REFERENCIA COSUFAR VE LA
LUZ SOLAMENTE DESPUÉS DE CUMPLIR ESTAS 16
ETAPAS.



De acuerdo a estas distintas organizaciones que elaboran y distribuyen sustancias de referencia, la Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura (CIPAM) ⁵ las clasifica en:

- ▶ **Sustancias de referencia primaria**, que son proporcionadas por los organismos autorizados; como lo es la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- ▶ **Sustancias de referencia secundarias**, éstas se adquieren de fuentes confiables, como son : USP, BP, COSUFAR, SSA, etc.
- ▶ **Sustancias de referencia internas de trabajo**, se obtienen de materias primas de alta calidad farmacopéica y sus parámetros se han comprobado mediante análisis efectuados dentro del laboratorio. (referirse al Capítulo II inciso C.10.)
- ▶ **Sustancias de referencia proporcionadas por el solicitante del análisis**, las cuales se utilizan en laboratorios que prestan servicios al exterior. No tienen comprobación analítica del laboratorio que realiza el análisis y son responsabilidad del solicitante.

Otra clasificación dada en el proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM - 104 - SSA1 - 1994 ¹⁷ que establece el manejo de sustancias químicas de referencia, es la siguiente:

- ▶ **Sustancias Químicas de Referencia Primarias.** Son productos de uniformidad reconocida, destinados a utilizarse en comprobaciones analíticas físicas o químicas en el transcurso de las cuales, sus propiedades se comparan con las sustancias en examen.
- ▶ **Sustancias Químicas de Referencia Secundarias.** Son aquellas obtenidas de materias primas de alta calidad y cuyos parámetros se han comprobado mediante análisis efectuados por el propio laboratorio, comparándolas con las sustancias químicas de referencia primarias.

Por otra parte, la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos FEUM 6ª Edición (1994) presenta una lista de sustancias de referencia; en ella, identifican como **Sustancias Oficiales de Referencia** a las que provienen del Laboratorio Nacional de Salud Pública y como **Sustancias Confiables de Referencia** a las procedentes del Comité Mexicano de Sustancias Farmacéuticas de Referencia (COSUFAR).

CAPITULO II

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LAS SUSTANCIAS DE REFERENCIA EN UN LABORATORIO DE CONTROL ANALÍTICO.

Debido a que las sustancias de referencia se utilizan para efectuar mediciones relativas que nos proporcionen resultados seguros y confiables en las determinaciones cualitativas y cuantitativas de las sustancias que se analizan en la Industria Farmacéutica, es necesario hacer un manejo apropiado de éstas. Las siguientes recomendaciones incluyen las establecidas en el proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM - 104 - SSA1 - 1994 ¹⁷.

A. LOCALIZACIÓN :

Es recomendable asignarle un lugar específico a las sustancias de referencia para hacer más fácil su localización, de preferencia que sea un lugar visible para los químicos analistas, debido a lo cual se hace necesaria la lista de sustancias de referencia existentes, donde se hace referencia a su clasificación, número de identificación así como a la ubicación del contenedor.

Dicha localización, debe considerar el tipo de sustancia de referencia que se maneja, ya que algunas requieren de un tipo de almacenamiento especial. Esto es debido a que en ciertas ocasiones se requiere de condiciones de refrigeración y por tal motivo el contenedor debe permanecer en la cámara fría.

Es importante que en el lugar donde se encuentren dichas sustancias, exista un listado que contenga las sustancias de referencia existentes, separados de acuerdo a su clasificación. Es usual considerar la clasificación de la Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura (CIPAM), ya mencionada en el capítulo anterior :

- ▶ Sustancias de Referencia Primarias.
- ▶ Sustancias de Referencia Secundarias.
- ▶ Sustancias de Referencia Internas de trabajo.
- ▶ Sustancias de Referencia proporcionadas por el solicitante del análisis.

B. DOCUMENTACIÓN :

Cada sustancia de referencia (independientemente de la clasificación que le corresponda o el sitio de que provenga), debe tener un certificado analítico, el cual presenta algunos resultados de propiedades físicas y químicas como son :

- ▶ **Nombre** de la sustancia de referencia.
- ▶ **Número de lote.**
- ▶ **Fecha de certificación** y la fecha en la cual se debe de revalorar. El lapso que se indica para efectuar otra vez las pruebas depende de la naturaleza química de las sustancias de referencia. En general, se recomienda efectuar la revaloración cada año para aquellas que se consideren estables.

- ▶ **Descripción.** En este punto se describe la apariencia física de la sustancia.
- ▶ **Fórmula desarrollada, condensada y masa molecular.**
- ▶ **Solubilidad.**
- ▶ **Humedad.** Se menciona el método por el cual se determina ya sea pérdida por secado (con las condiciones en que se realiza la prueba) o bien contenido de agua.
- ▶ **pH.**
- ▶ **Algunas pruebas de Identificación,** siendo las más comunes: la Espectroscopia Infrarroja y Ultravioleta así como la Cromatografía en capa delgada y reacciones químicas. Cuando se trata de sales: realizar pruebas de identificación para el catión y anión correspondiente.
- ▶ **Pureza ó Potencia.**
- ▶ **Impurezas que proceda analizar.** Las más comunes Sustancias Relacionadas, Productos de Degradación y pruebas límite de Cloruros (Cl^-), Sulfatos (SO_4^{2-}), Arsénico, etc.
- ▶ **Firma del Responsable.**

Los resultados correspondientes a Identificación, Potencia e Impurezas deben de obtenerse mediante la aplicación de métodos analíticos **Específicos**, debidos únicamente a la sustancia de interés y no a sustancias relacionadas ni a productos de degradación.

En el certificado analítico se incluyen límites de aceptación, cromatogramas y referencias bibliográficas.

Se sugiere que junto con el listado de las sustancias de referencia existentes y su clasificación, se encuentre localizada una carpeta que contenga los certificados analíticos de las sustancias existentes.

A continuación se muestra la *Forma No. 2*, que corresponde a un ejemplo de un certificado analítico que acompaña a la sustancia de referencia.

FORMA No. 2 CERTIFICADO ANALÍTICO DE UNA SUSTANCIA DE REFERENCIA



COSUFAR
Comité Mexicano de Sustancias
Farmacéuticas de Referencia
Tel: 555 5415 555-5421 555-5417
555-5411 555-5420
FAX 555-4094

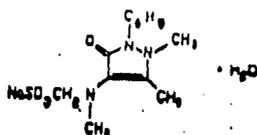
Sustancia de
Referencia:

INFORME ANALITICO
METAMIZOL SODICO

Lote: 47 A2

Descripción: Polvo cristalino blanco o casi blanco; inodoro, ligeramente amargo.

Fórmula:



$C_{13}H_{16}O_4N_3Na \cdot H_2O$

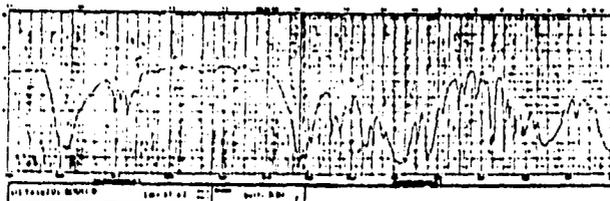
MM 351.35

((2,3-Dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1H-pirazol-4-il)metilamino) metansulfónico ácido, sal sódica, monohidrato.

pH: 6.5 ± 0.3

Pérdida por secado: 5.2%

Valoración (FEUM 5ª Ed.): 99.8% base seca.



AS
COMISION ANALITICA

Av. Cuauhtémoc No. 1461, Sta. Cruz Nueva, Deleg. Santa Fe, México DF. 06110 México, D.F.

PAG. 19

C. MANEJO :

El manejo adecuado de las sustancias de referencia implica varios factores (algunos de los cuales ya fueron mencionados anteriormente) :

C.1. Asignación de un persona como encargada de las sustancias de referencia. Las actividades que debe realizar son:

- ▶ Surtir y reponer las sustancias de referencia cuando se requiera.
- ▶ Supervisar que no se utilicen sustancias de referencia con fecha de caducidad vencida.

Para cumplir con dichas actividades, se requiere que cada analista utilice con responsabilidad las sustancias de referencia y avise al encargado cuando se presenten las siguientes irregularidades :

- ✓ Cuando la cantidad existente en el frasco esté próxima a terminarse.
- ✓ Cuando la fecha de caducidad de la etiqueta esté vencida.
- ✓ Cuando los datos de la hoja de descarga no correspondan con los de la etiqueta del frasco contenedor.
- ✓ Cuando se sospeche que las sustancias de referencia puedan estar contaminadas o degradadas (que presenten cambios de color, de apariencia física, etc.)

C.2. Es importante leer cuidadosamente el método analítico a efectuar para :

- ▶ asegurarse de utilizar las sustancias de referencia que nos marca la técnica.
- ▶ verificar las concentraciones indicadas en la etiqueta del contenedor y en el método analítico para así conocer las cantidades que se van a pesar. A este respecto, la FEUM recomienda que las cantidades sean menores de 50 mg. y de ser necesario, se realicen diluciones para obtener concentraciones más bajas.¹

Por otra parte se sugiere de ser posible, que la mínima cantidad que se proponga como peso inicial, corresponda a 20 mg. para obtener mayor exactitud en la pesada.

C.3 Localización fácil de la sustancia a ocupar :

Se recomienda que al terminar de pesar una sustancia, se regrese el contenedor a su lugar, es decir al sitio que le corresponde. De esta manera, además de que se asegura su conservación, se facilita su localización cuando se requiera utilizar.

C.4 Pesada de la sustancia de referencia :

Cabe recordar que las Buenas practicas del Laboratorio indican que al pesar las muestras, se debe limpiar perfectamente la espátula que se utiliza para así evitar riesgos de contaminación cruzada por posibles residuos de otras sustancias o reactivos.⁵

En el caso de que la sustancia a pesar se presente en estado líquido, utilizar pipetas Pasteur y tomar el menor volumen posible, para evitar regresar esta al contenedor y evitar su desperdicio.

Se requiere pesar una cantidad exacta de la sustancia de referencia que se utiliza, aunque dicha cantidad sólo sea cercana a la cantidad indicada en el procedimiento analítico.

C.5. Registro de la cantidad pesada de la sustancia de referencia.

Cada sustancia de referencia debe tener una hoja de Control de Sustancias de Referencia, por lo cual debe existir una carpeta o libreta que tenga anexadas dichas hojas de registro de las sustancias existentes; esta libreta debe estar ubicada en el sitio en que se encuentra toda la documentación relacionada con las sustancias de referencia. Cabe señalar en este punto, la importancia de anotarse en la hoja de Control de Sustancias de Referencia, que es una bitácora que sirve para monitorear:

- ▶ Fecha del uso y de caducidad de la sustancia, lo cual permite la sustitución oportuna y asegura que las sustancias que están utilizándose, se encuentren dentro de la fecha de caducidad asignada.
- ▶ las existencias (reservas).

Se recomienda :

- ◆ **Corroborar que los datos con los que está etiquetado el contenedor de la sustancia de referencia, sean los mismos que tiene la hoja de registro de pesadas.**
- ◆ **Inmediatamente después de pesada la sustancia, se haga el registro de la cantidad utilizada.**

La hoja de Control de Sustancias de Referencia debe contener los siguientes datos :

- ▶ **Nombre de la Sustancia de Referencia.**
- ▶ **Clasificación a la que pertenece.**
- ▶ **Número de Lote de la Sustancia de Referencia.**
- ▶ **Fecha de Caducidad.**
- ▶ **Pureza o Potencia de la Sustancia de Referencia.**
- ▶ **Fecha de uso.**
- ▶ **Nombre del Químico Analista que la utiliza.**
- ▶ **Producto que se analiza.**
- ▶ **Número de lote del producto que se analiza**
- ▶ **Determinaciones Analíticas (en las que se utiliza la sustancia de referencia).**
- ▶ **Cantidad pesada.**
- ▶ **Cantidad restante (existencia).**

C.6. Secado de sustancias de referencia :

En algunas sustancias de referencia es necesario determinar el contenido de agua o bien secarlas antes de usarlas, ya que el título que presentan está dado en base seca, por lo que se recomienda tener en cuenta las siguientes consideraciones.

◆ En el caso de requerir determinar el contenido de agua por el método de Karl - Fisher, hacer esta indicación en la etiqueta del contenedor de la sustancia para que en el momento de tomarlo, ya se tenga conocimiento de que hay que efectuar la determinación; cabe señalar que la cantidad de sustancia que se utilice para dicha prueba deberá ser anotada en la hoja de registro de pesadas de la sustancia, así como el resultado obtenido en la determinación.

◆ Para las sustancias que se deben secar antes de ser utilizadas, se debe transferir una pequeña cantidad (suficiente para el análisis), a otro contenedor y realizar el secado en las condiciones que indica la etiqueta o certificado analítico. El sobrante de la determinación no se deberá regresar al contenedor original. ^{1, 2 y 7.} Así mismo este secado se debe de llevar a cabo de manera individual para cada una de las sustancias que así lo requieran, esto, con el propósito de seguir las buenas prácticas de laboratorio y así evitar una contaminación de tipo cruzada, ya sea con otras sustancias de referencia que se manejen en ese momento o con cualquier otro tipo de material.

C.7. Pureza de las Sustancias de Referencia.

La pureza de las sustancias de referencia siempre será proporcionada a través de un certificado analítico como se mencionó con anterioridad, emitido por la organización, institución o laboratorio que la provee.

A este respecto, cabe hacer mención de un informe emitido por la United States Pharmacopeia (USP) a través de la Drug Standards Division (DSD)^{8 y 11} con fecha de Agosto de 1991, en donde se hace saber que todas las sustancias de referencia que provee esta institución, no incluyen certificado de análisis, ya que todas ellas son consideradas con una pureza del 100.0 %. De la misma manera la British Pharmacopeia a través de la British Pharmacopeia Commission da a conocer este mismo criterio. Uno de estos documentos es mostrado a continuación.



The United States Pharmacopoeial Convention, Inc.
 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852
 (301) 881-0666
 TXX 710 888-9787

August 3, 1991.

US STANDARDS DIVISION
 CUTTING COMMITTEE

- Dr. H. H. H. H. H., Chairman
- Dr. A. A. A. A. A.
- Dr. B. B. B. B. B.
- Dr. C. C. C. C. C.
- Dr. D. D. D. D. D.
- Dr. E. E. E. E. E.
- Dr. F. F. F. F. F.
- Dr. G. G. G. G. G.
- Dr. H. H. H. H. H.
- Dr. I. I. I. I. I.
- Dr. J. J. J. J. J.
- Dr. K. K. K. K. K.
- Dr. L. L. L. L. L.
- Dr. M. M. M. M. M.
- Dr. N. N. N. N. N.
- Dr. O. O. O. O. O.
- Dr. P. P. P. P. P.
- Dr. Q. Q. Q. Q. Q.
- Dr. R. R. R. R. R.
- Dr. S. S. S. S. S.
- Dr. T. T. T. T. T.
- Dr. U. U. U. U. U.
- Dr. V. V. V. V. V.
- Dr. W. W. W. W. W.
- Dr. X. X. X. X. X.
- Dr. Y. Y. Y. Y. Y.
- Dr. Z. Z. Z. Z. Z.

Mr. Gamotrel Gonzalez
 Proquife, SS CV
 07900, MEXICO, DF

Re: USP Reference Standard

Dear Mr. Gonzalez:

Your telefax of August 22, 1989, regarding certificates of analysis has been referred to my attention. The United States Pharmacopoeial Convention, Inc., generally does not provide certificates of analysis for USP Reference Standards (as outlined in our Document Disclosure Policy). For the purposes for which they are provided, namely for use in the tests and assays of the official methods of the compendia, they are utilized at a value of 100%, unless so otherwise labeled; generally, they conform to the specifications as outlined in the official monographs, where one so exists.

The materials proposed for use as official USP Reference Standards are subjected to collaborative study. The resultant data profile is formally submitted to the USP Reference Standards Committee, the body that ultimately passes judgment on the suitability of the candidate for the intended application(s). A unanimously approved material would then move forward to the packaging/labeling/Quality Control phase of our operation before final release for distribution.

The suitability for use in noncompendial applications remains with the user.

I thank you for your inquiry and trust that I have provided a degree of clarification. If there are further points to be discussed please contact me.

Sincerely,

 Joan M. Stapleton
 Supervisor
 USP-XX Reference Standards

JMS:mt

FAX COPY

Since 1820, the United States Pharmacopoeial Convention comprises representatives from colleges and national societies, organizations of medicine and pharmacy libraries and publishes The United States Pharmacopoeia and The National Formulary, the legally recognized compendia of standards for drugs.

Es indispensable que el dato de la pureza de las sustancias de referencia sea confiable (considerar revaloraciones periódicas como ya se mencionó), pues para calcular el peso real de una sustancia de referencia, debe de considerarse su pureza, así como también el dato de la humedad en los casos que se requiera,

C.8. Almacenamiento.

Las sustancias de referencia requieren de un almacenamiento y manejo estrictos a fin de obtener resultados confiables en su utilización (FEUM).¹

El certificado analítico o la etiqueta del contenedor de la sustancia de referencia, indica las condiciones en las cuales debe de almacenarse para que no afecte su estabilidad.

En términos generales las sustancias de referencia se deben almacenar :

- ▶ en sus contenedores originales, bien cerrados,
- ▶ protegidas de la luz,
- ▶ acondicionadas en desecadores,
- ▶ en condiciones de temperatura y humedad relativa bajas^{1,2,3, 7 y 22.}

Algunas sustancias de referencia deben ser almacenadas en condiciones de temperatura de 0 a 5 °C ó aún más bajas.

C.9. Presentación (Etiquetado).

Los contenedores de las sustancias de referencia deben presentar una etiqueta o marbete, donde además de datos de identificación y pureza de la sustancia, debe de especificarse las condiciones en las cuales esta debe de ser almacenada, y en su caso condiciones de secado. También debe de indicarse procedencia, fecha de caducidad y cantidad que contiene el envase original.

A continuación se presenta en la *Forma No. 4*, un prototipo de marbete o etiqueta con las características que deben indicarse en ella.

FORMA No. 4
PROTOTIPO DE UN MARBETE O ETIQUETA PARA EL
CONTENEDOR DE UNA SUSTANCIAS DE REFERENCIA.

NOMBRE DEL LABORATORIO

NOMBRE DE LA SUSTANCIA

The diagram shows a rectangular label with a stippled background. At the top, it reads "Laboratorio Farmacéutico S.A. de C.V.". Below this is a black rectangular area. To the left of this area is a box containing the text "PARA USARSE COMO SUSTANCIA FARMACÉUTICA DE REFERENCIA". Below the black area, the label contains the following information: "Lote : 5 - YTRS - 023", "EXP. Ene - 1997", "99.95 %", "1.0 g.", and a small note: "Conservese en un lugar seco y fresco a Temperatura Ambiente." Arrows point from external labels to these fields: "NOMBRE DEL LABORATORIO" points to the top text; "NOMBRE DE LA SUSTANCIA" points to the black area; "FECHA DE CADUCIDAD" points to "EXP. Ene - 1997"; "PUREZA" points to "99.95 %"; "CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO" points to the note; "PESO DE LA SUSTANCIA EN EL CONTENEDOR ORIGINAL" points to "1.0 g."; and "NUMERO DE LOTE" points to "Lote : 5 - YTRS - 023".

FECHA DE CADUCIDAD

PUREZA

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

PESO DE LA SUSTANCIA EN EL CONTENEDOR ORIGINAL

NUMERO DE LOTE

C.10. Preparación de Sustancias de Referencia Internas de trabajo.

Cuando se requiera preparar este tipo de sustancias, se debe de utilizar como patrón, una sustancia de referencia adquirida en alguno de los organismos oficiales establecidos (Laboratorio Nacional de Salud Pública, COSUFAR, USP, BP, etc.). La materia prima que se va a estandarizar puede ser tomada de un lote destinado a la fabricación de un medicamento.

Se debe realizar el análisis indicado en la FEUM o alguna otra farmacopea, si ésta no la incluye. Las pruebas se realizan en número aceptable para que se les dé tratamiento estadístico y los resultados obtenidos son analizados para evaluar su confiabilidad, a través de las pruebas de exactitud y precisión (repetibilidad y reproducibilidad), las cuales consideran los siguientes criterios de aceptación según la metodología analítica utilizada :

MÉTODO UTILIZADO PARA VALORAR LA SUSTANCIA.	COEFICIENTE DE VARIACIÓN.
CROMATOGRÁFICOS	< 2%
TITRIMÉTRICOS	< 2%
ESPECTROFOTOMÉTRICOS	< 3%
MICROBIOLÓGICOS	< 5%

D. INVENTARIO :

El inventario cumple principalmente con las siguientes funciones :

- ▶ Visualizar las cantidades existentes (reservas).
- ▶ Programar oportunamente la adquisición de las sustancias de referencia.
- ▶ Sustituir en forma oportuna las sustancias de referencia.

Algunas razones por las que una sustancia de referencia debe ser sustituida son : ⁵

- ✓ posible contaminación o alteración de la sustancia.
- ✓ fecha de caducidad en el límite.
- ✓ existencia baja.

Respecto a estas dos últimas consideraciones, es conveniente basarse en las hojas de Control de Sustancias de Referencia. El procedimiento que siguen algunos laboratorios de control analítico para proveerse de las sustancias de referencias que utilizan es :

- ▶ mediante pedidos que hacen a la casa matriz o corporación a la que pertenecen,
- ▶ estandarizando materias primas de buena calidad,
- ▶ adquiriéndolas de los organismos oficiales y/o,
- ▶ esta sea proporcionada por el solicitante del análisis.

CONCLUSIONES

A través de la elaboración del presente trabajo y siendo el objetivo proponer aspectos que deben ser considerados durante el manejo de las sustancias de referencia dentro de un laboratorio de control analítico, se concluyen los siguientes puntos :

Se requiere :

1) Asignar a una persona dentro del laboratorio como encargado de las sustancias de referencia, la cual fundamentalmente repondrá las sustancias cuando se requiera y supervisará el manejo en general, de dichas sustancias.

2) Por su parte, es responsabilidad de cada químico analista :

2.1) Utilizar la cantidad de sustancia de referencia adecuada y evitar el desperdicio.

2.2) Revisar en la etiqueta del frasco contenedor de la sustancia de referencia si se debe secar antes de usar o se tiene que determinar el contenido de humedad.

2.3) Realizar los cálculos de corrección por pureza o humedad (si es que son necesarios).

2.4) Regresar el contenedor de la sustancia de referencia que se utilizó a su lugar correspondiente.

2.5) Anotar los datos correspondientes en la hoja de Control de Sustancias de Referencia, verificando que éstos correspondan a la etiqueta del contenedor.

2.6) Hacer buen uso y manejo de las sustancias de referencia, siguiendo las políticas establecidas en cada laboratorio de control analítico, realizando las recomendaciones ya mencionadas y avisando al encargado de las sustancias de referencia cuando se presenten las irregularidades citadas en el inciso C.1. (página 14).

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-) **Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.** Secretaria de Salud. 6ª Edición. México 1994.
- 2.-) **30 º Informe Comité de Expertos de la O.M.S.** en Especificaciones para las preparaciones Farmacéuticas. Serie de Informes Técnicos 748. Organización Mundial de la Salud, Ginebra 1987.
- 3.-) **Folleto de actividades de COSUFAR.** Comité Mexicano de Sustancias Farmacéuticas de Referencia. México 1994.
- 4.-) **Sustancias de Referencia en México.** 4º Ciclo de Conferencias de Actualización en Desarrollo Farmacéutico. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México A.C.
- 5.-) **Guía de Procedimientos Adecuados de Laboratorio Analítico.** Monografía Técnica No. 2. Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura (CIPAM). México 1989.
- 6.-) **Lista Oficial de Sustancias de Referencia.** Laboratorio Nacional de Salud Pública. Comisión de Estandarización de Sustancias.
- 7.-) **Lista Oficial de Sustancias de Referencia.** Comité Mexicano de Sustancias Farmacéuticas de Referencia (COSUFAR). Departamento de Control de la Calidad. México 1994.
- 8.-) **USP Authentic Substances.** The United States Pharmacopoeia XXIII th & The National Formulary XVIII th. The United States Pharmacopoeia Convention. U.S.A. 1995.
- 9.-) **Reference Standards.** The United States Pharmacopoeia XXIII th & The National Formulary XVIII th. The United States Pharmacopoeia Convention. U.S.A. 1995.

10.-) Joan M. Stapleton. **Tecnic Information about Analitical Certificates of USP Reference Standars.** The United States Pharmacopoeia Convention. Drug Standars Division . U.S.A. 1991.

11.-) **Guía de Validación de Métodos Analíticos.** Monografía Técnica. Comisión Interinstitucional de Practicas Adecuadas de Manufactura (CIPAM). México 1989.

12.-) **British Pharmacopoeia Vol. II .** London 1993 : HMSO.

13.-) **British Pharmacopoeia.** British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopoeia Chemical Reference Substances. London January 1994.

14.-) **Procedimiento para establecer Sustancias Químicas de Referencia utilizadas en la Industria Farmacéutica.** Treviño Valdés Adriana María. TESIS. Facultad de Química. UNAM. 1987.

15.-) **Good Laboratory Practice.** Willa V. Garner, Maureen S. Barge & James P. Ussaro. Ed. ACS Professional Reference Book. American Chemical Society 1992.

16.-) **Buenas Practicas de Laboratorio (GLP).** Juan Sabater Tobella, Antonio Vilumara Torrallardona. Ed. Díaz de Santos S.A. Madrid 1988.

17.-) **Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-104-SSA-1994.** "Manejo de Sustancias Químicas de Referencia ". Diario Oficial de la Federación del día 30 de Marzo de 1995.

18.-) **Estudio de Cefalotina Sódica. Intento para establecer una Sustancia de Referencia Secundaria.** Norma Alicia Pérez Flores. TESIS. Facultad de Química UNAM. 1975.

19.-) **Analytical Chemistry.** Gary D. Christian. 5ª Edición.
Ed John Wiley & Sons, Inc. USA. 1994.

20.-) **Annual Book of ASTM Standards 1989.** Section 14
Vol. 14.01. General Analytical Methods. American Society for
Testing & Materials.

21.-) **The Theory and Practice of Industrial Pharmacy.**
Leon Lachman, Herbert A. Lieberman & Joseph L. Kanig. 3ª
Edición. Ed Lea & Febiger. USA 1986

22.-) **29º Informe Comité de Expertos de la O.M.S. en
Especificaciones para las preparaciones Farmacéuticas.** Serie de
Informes técnicos 704. Organización Mundial de la Salud, Ginebra
1984.