

84
27



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

PROCEDIMIENTOS ADECUADOS PARA
MINIMIZAR LAS DESVIACIONES MAS
FRECUENTES EN LOS ANALISIS DE
UN LABORATORIO FARMACEUTICO

INFORME DE LA PRACTICA PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A
REBECA MORALES PEREZ



MEXICO, D. F.

1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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. VICTORIA VALLES SANCHEZ
Vocal: Prof. ETELVINA MEDRANO BARRA
Secretario: Prof. MANUEL DIAZ BARRIGA SILVA
1er. Suplente: Prof. CONSUELO ARELLANO BORJAS
2o. Suplente. Prof. MARIA. ADELINA JIMENEZ ARELLANES

Sitio donde se desarrollo el tema:

APLICACIONES FARMACEUTICAS. S.A.

Asesor del tema:

ING. MANUEL DIAZ BARRIGA SILVA



Sustentante:

REBECA MORALES PEREZ



MI MAS SINCERO AGRADECIMIENTO
AL ING. MANUEL DIAZ BARRIGA
POR SU APOYO Y GRAN PACIENCIA QUE ME BRINDO

A LA MAESTRA ETEL VINA MEDRANO
CON MUCHO CARÍÑO Y RESPETO
POR EL APOYO BRINDADO A LO LARGO
DE MI DESARROLLO PROFESIONAL

A APLICACIONES FARMACEUTICAS S.A DE C.V.
MI SINCERO AGRADECIMIENTO POR LA AYUDA
MORAL Y MATERIAL QUE ME BRINDA EL PERSONAL
QUE EN ELLA LABORA

CON TODO CARÍÑO A MIS PADRES
CARMEN Y MOISES.
POR EL APOYO MORAL QUE SIEMPRE ME BRINDARON

PARA ALFREDO
POR SU COMPRESIÓN Y GRAN APOYO INCONDICIONAL
QUE SIEMPRE ME HA DADO

A MIS HIJOS.
OSCAR Y DIANA CON TODO MI AMOR
A SACNI.
EL MAS HERMOSO RECUERDO TRANSFORMADO EN ANGEL.

A TODAS LAS PERSONAS QUE DE ALGUNA MANERA
ME AYUDARON A LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO

INDICE

	Pag
Objetivo	1
Introducción	2
Capitulo 1	
Métodos Analíticos	4
Capitulo 11	
Reactivos	37
Capitulo 111	
Equipos e instrumentos	61
Capitulo IV	
Documentación	80
Recomendaciones	88
Bibliografía	92

OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo es el de recopilar las fuentes de errores que de manera práctica se presentan con mayor frecuencia al realizar las operaciones de control de calidad en un laboratorio analítico. De esta manera, será posible prevenir o reconocer los errores o desviaciones y encontrar la forma de corregirlos.

De igual forma se espera que sirva de introducción a los químicos analistas que inician su desempeño profesional para orientarlos en el mejor desarrollo de sus funciones dentro del laboratorio de control de calidad.

INTRODUCCION

El objeto fundamental del análisis cuantitativo es el de investigar la cantidad de uno o más constituyentes de una sustancia cuya composición cualitativa se conoce. Desde un punto de vista más amplio, a esta rama de la química le está encomendada también la elaboración de nuevos métodos de cuanteo y el mejoramiento de los ya conocidos.

En el campo puramente científico, vemos que la formulación de las más importantes leyes de la química ha tenido como base procesos analíticos, y que la constitución química de las sustancias se investiga mediante métodos de esta clase. Por otra parte, en el terreno tecnológico la aplicación de los procesos de la química analítica es para vigilar las diversas fases de un proceso químico de fabricación, o bien para apreciar la calidad de las materias primas y de los productos terminados.

Las cuestiones que tiene que resolver el análisis cuantitativo son variadas y por ello ha sido necesario subdividir y sistematizar su estudio, principiando por los métodos básicos de aplicación general, o sea el análisis cuantitativo propiamente dicho, para seguir después con los capítulos de especialización en los que la química tiene cómo auxiliar a la física. Con la ayuda de esta ciencia se han elaborado métodos especiales de análisis en los que se aprovecha tanto las propiedades químicas, como las propiedades físicas de las sustancias para lograr el fin deseado, o sea, el conocimiento de la cantidad de uno o más componentes en un cuerpo dado. En muchos casos la intimidad del fenómeno físico con el

fenómeno químico es tan estrecha, que el método cae dentro de un grupo especial llamado análisis físico-químico.

En términos generales, el análisis farmacéutico comprende aquellos procedimientos necesarios para determinar: identidad, potencia, calidad y pureza de los artículos destinados al diagnóstico, cura, mitigación, o tratamiento de enfermedades en el hombre o en los animales.

Por razones prácticas se amplía esta definición para incluir el análisis de materias primas, productos intermedios y terminados en la industria farmacéutica, así como en las industrias que producen las materias primas utilizadas en la fabricación de medicamentos.

Los laboratorios que requieren de análisis farmacéuticos pueden ser:

- a) Dependencias gubernamentales.
- b) Fabricantes de medicamentos.
- c) fabricantes de materias primas.
- d) Universidades.
- e) Centros de investigación.
- f) Laboratorios de consulta.
- g) Hospitales.

CAPITULO I

METODOS ANALITICOS

En general, los análisis practicados en los laboratorios farmacéuticos pueden dividirse en:

- ▣ Análisis de materias primas.
- ▣ Análisis de productos intermedios.
- ▣ Análisis de productos terminados.

En los 3 casos, los técnicas utilizadas en los análisis podrán ser de tipo químico, físico-químico, microbiológico y biológico. Todo análisis que se practique deberá estar convenientemente identificado y registrado en forma permanente, indicando con toda claridad el origen del método utilizado, a fin de que si se desea, se pueda examinar con facilidad la fuente original consultada. En general los métodos analíticos que se llevan a cabo pueden comprender identificación, determinación de impurezas y valoración cuantitativa. Las características fundamentales que deben poseer los métodos analíticos son: especificidad, sensibilidad, exactitud y precisión. Estas características deben comprobarse empleando las técnicas estadísticas adecuadas.

Los métodos analíticos pueden dividirse por su origen en 4 grupos:

1. Métodos analíticos farmacopeicos.
2. Métodos analíticos oficiales.
3. Métodos analíticos no oficiales.
4. Métodos analíticos desarrollados internamente en el laboratorio.

1. Métodos farmacopeicos. Son aquéllos que aparecen en la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Si por alguna razón éstos no pudieran aplicarse, se utilizarían los métodos consignados en las farmacopeas de otros países.

Cuando estos métodos se utilizan para el análisis de materias primas, no es indispensable comprobarlos estadísticamente. Sin embargo cuando se trata de formas farmacéuticas se debe tener presente que, debido a la gran variedad de formulaciones existentes, los resultados pueden no ser satisfactorios y entonces es deseable comprobar la validez del método en el caso particular que se está analizando.

2. Métodos oficiales. Se consideran métodos oficiales aquéllos que aparecen consignados en textos como AOAC, CODEX, etc.

Como estos métodos generalmente son sometidos a estudios estadísticos antes de ser inducidos en estos textos, no es indispensable comprobarlos antes de su empleo para el análisis de materias primas.

3. Métodos no oficiales. Estos métodos son aquéllos que aparecen en la literatura técnica, algunas veces como métodos tentativos o propuestos para su inclusión en farmacopeas y demás textos oficiales.

Tanto para su empleo en el análisis de materias primas como en el de productos terminados, estos métodos deberán ser comprobados previamente a su utilización, verificando su especificidad, sensibilidad, exactitud y precisión, aplicando en cada caso los métodos estadísticos necesarios.

4. Métodos desarrollados internamente por el laboratorio para materias primas, intermedios y productos terminados. Cuando no existan métodos analíticos, o bien cuando por alguna razón particular éstos no puedan utilizarse, se desea mejorarlos, o bien, se hayan obtenido resultados dudosos al aplicarlos, el laboratorio podrá desarrollar sus propios métodos.

En ese caso, siempre deberá ser comprobada estadísticamente la validez de método, por lo que se refiere a especificidad, sensibilidad, exactitud y precisión.

Los métodos analíticos farmacéuticos tienen como base los procedimientos generales del análisis cuantitativo, el cual se divide en las siguientes ramas:

1. Análisis gravimétrico.
2. Análisis volumétrico
3. Análisis físico-químico.

1. Análisis gravimétrico. El análisis gravimétrico propiamente dicho se basa en la separación del constituyente por cuantificar, en forma de un precipitado insoluble en el líquido donde se produce. El procedimiento general de un análisis gravimétrico es muy sencillo, se pesa una muestra y se disuelve, agregando después un exceso de agente precipitante. Se filtra y lava el precipitado, después se seca o calcina y se pesa. A partir del peso del precipitado y del peso de la muestra empleada, se obtiene el porcentaje de la sustancia deseada en la muestra original.

Para que una determinación gravimétrica se lleve a cabo con éxito, es necesario cumplir con los siguientes requisitos:

a) .- Deberá precipitarse totalmente la sustancia deseada . La mayoría de los precipitados analíticos tiene solubilidad suficientemente baja como para poder despreciar la pérdida por solubilización . El ion común del exceso de agente precipitante , reduce la solubilidad del precipitado .

b).- El precipitado que se pese deberá ser un compuesto estequiométrico de composición conocida . Esta es la base de los cálculos mediante un factor gravimétrico .

c).- El precipitado deberá ser puro y poderse filtrar con facilidad .

Ya que la medida en una balanza analítica ordinaria es una de las determinaciones más exactas posibles en un laboratorio químico, la exactitud de los análisis gravimétricos está limitada por los procesos de pérdidas y pasos de aislamiento, no por la pesada fina.

Cabe mencionar aquí las determinaciones de peso específico, residuos de ignición, pérdida al secado.

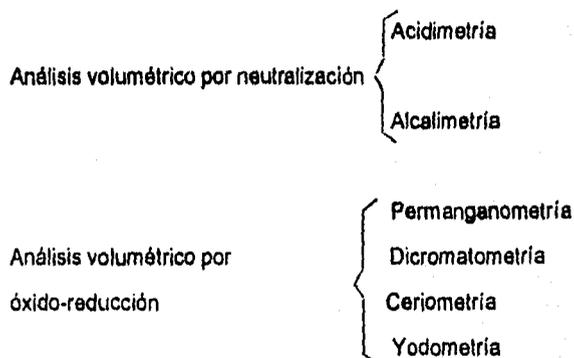
2. Análisis volumétrico. En el análisis volumétrico se denomina valoración a la operación experimental básica. En ella una solución de reactivo de concentración conocida, se añade a la muestra cuya concentración se va a determinar, del volumen gastado para alcanzar el punto final es con el que se calcula la cantidad, de aquí el nombre de volumétrico que se da a estos análisis. La titulación ácido-base es un método rápido y exacto para analizar las sustancias ácidas o básicas . Mediante la titulación es posible determinar diversos ácidos y bases inorgánicos . Los compuestos orgánicos suelen titularse en disolventes no acuosos , y no en agua . Para determinar ácidos se usa un titulante fuerte básico ,

como el hidróxido de sodio ; para determinar bases se emplea un titulante fuerte ácido , como el ácido clorhídrico .

El punto de equivalencia en una titulación ácido-base suele ser a un pH diferente de 7.

El punto de equivalencia será en el pH 7 sólo cuando se titule un ácido fuerte con una base fuerte y viceversa .

El pH del punto de equivalencia puede ser ácido o básico ; el valor real dependera de la sustancia que se titule y de las condiciones de la titulación . Es importante elegir el indicador apropiado para la titulación ácido-base , porque el pH en el cual cambia el color de los indicadores es muy variado . En realidad , los indicadores cambian en un intervalo de aproximadamente dos unidades de pH , y no a un valor de pH determinado . El pH en el punto de equivalencia de una titulación deberá estar dentro del intervalo de transición del indicador que se elija . Este tipo de análisis de acuerdo con la índole de las reacciones, se clasifica en varios subgrupos:



Análisis volumétrico por precipitación Argentometría

Análisis volumétricos con formación de complejos .

Metodos colorimétricos y espectrofotométricos

Análisis volumétrico por precipitación .- La formación de un precipitado puede emplearse como base de una titulación, siempre que exista un método apropiado para determinar en qué momento se ha agregado una cantidad estequiométrica de titulante . También es importante que el sistema alcance el equilibrio con rapidez después de cada adición del titulante . En las reacciones de precipitación no siempre es posible alcanzar el equilibrio con rapidez . Aunque se han perfeccionado muchos procedimientos de titulación con formación de precipitado, las más importantes son las titulaciones basadas en la formación de sales de plata poco solubles, así como de iones tales como cloruro, bromuro, yoduro y tiocianato .

Titulaciones con formación de complejos . Muchos iones metálicos reaccionan con dadores de pares de electrones para formar compuestos de coordinación o iones complejos. La especie dadora, o ligando debe tener por lo menos un par de electrones no compartidos; la molécula de agua, el amoníaco y los iones haluro son ligandos típicos.

La mayoría de las valoraciones con formación de complejos están basadas en los reactivos quelantes, dado que las reacciones de estas especies con cationes, son normalmente procesos de una sola etapa. En cambio, los agentes complejantes más sencillos, como el amoníaco o el ion cianuro, tienden a reaccionar con los cationes de una forma gradual, originando una serie de complejos. Así mismo el ácido etilendiaminotetracético (EDTA) forma quelatos, prácticamente, con todos los cationes y se han desarrollado métodos basados en esta propiedad para el análisis de la mayoría de los cationes. A primera vista podría parecer que el reactivo carece totalmente de especificidad; no obstante, se puede conseguir una notable selectividad regulando el pH del medio.

Análisis volumétrico por óxido-reducción . Las reacciones químicas en las que los electrones se transfieren de un reactivo a otro se conocen como reacciones de oxidación-reducción o redox . Los métodos volumétricos que implican oxidación reducción son más numerosos y diversos que los basados en cualquier otro tipo de reacciones. La oxidación implica la pérdida de electrones por una sustancia, mientras que la reducción se refiere a la ganancia de electrones .

Entre los factores importantes que determinan la aplicabilidad de una reacción de óxido-reducción son: Las velocidades de las reacciones principales y del indicador, el efecto de la concentración de electrolitos, el pH, la presencia de complejantes, así como de compuestos coloreados distintos del indicador.

3. Análisis físico-químicos. Los análisis físico-químicos y físicos son aquéllos que aprovechan propiedades especiales de las sustancias, tales como el

color, la refracción, la polarización, la ionización, etc. Una propiedad física es una cualidad de la materia que se manifiesta sin reacción química. Los métodos electroanalíticos o instrumentales están basados en la medida de magnitudes eléctricas como voltios, amperios, ohmios y culombios.

Los métodos instrumentales que se utilizan en la industria farmacéutica más comúnmente son: potenciometría, espectroscopía, fluorometría y refractometría.

POTENCIOMETRIA.

La medida eléctrica del pH, es probablemente la medida física (después de la pesada), que con más frecuencia se usa en un laboratorio. Esta determinación se basa en el hecho de que la fuerza electromotriz (fem) de determinadas pilas químicas varía con la concentración del ion hidrógeno de las soluciones.

Una pila galvánica es un sistema en que la energía química se transforma en eléctrica. La diferencia de potencial entre un fragmento metálico inmerso en una solución de una de sus sales, es lo que se conoce como potencial de electrodo.

El pH prácticamente se mide mediante una pila formada por el electrodo de H y un electrodo de referencia inmersos en la solución. El electrodo de referencia ampliamente usado es el de calomel, que consiste en una solución saturada de KCl que también lo está con respecto al cloruro de mercurio, y toda la solución está en contacto con mercurio metálico.

Para determinar cualquier pH desconocido se determina primero el pH de una solución estándar y después el del problema. El éxito depende de que el

potencial de unión líquida se mantenga constante en las dos medidas y de la exactitud con que se conozca el pH de la solución estándar.

El electrodo de hidrógeno ha sido substituido por el de vidrio que es una delgada membrana de vidrio, que cuando se coloca en contacto con la solución desarrolla un potencial, cuya magnitud está relacionada con el pH de la solución. Es necesario, desde luego establecer un contacto eléctrico con la membrana de vidrio, lo que se realiza mediante otro electrodo que generalmente es Ag-AgCl.

La definición original de pH, dada por Sorensen en 1909 fue:

$$\text{pH} = -\log \mu\text{H}^+$$

Se reconoció posteriormente que las medidas de pH reflejan más bien la actividad, que la concentración del ion H, por lo que la interpretación convencional es

$$\text{pH} = -\log a \text{H}^+$$

ESPECTROFOTOMETRIA.

Los métodos espectroscópicos se basan en la medida de la interacción de la radiación electromagnética (rayos X, U.V., visible I.R.) con átomos o moléculas del la muestra o en la radiación producida por la muestra.

La energía que incide sobre la muestra es una radiación monocromática (energía radiante de una sola longitud de onda).

Los rayos X producen transiciones de los electrones en las capas internas del átomo.

La absorción de radiaciones de las zonas ultravioleta y visible del espectro afecta a los electrones de la capa externa (de valencia) de los átomos, de aquí que dependa del estado de combinación de los átomos. Por ejemplo el ion dicromato es anaranjado, el ion cromato amarillo, el cromo (III) verde solvatado en agua y violeta en algunos complejos .

La absorción en el infrarrojo próximo altera las vibraciones de las moléculas.

La espectroscopia de absorción es una de las técnicas analíticas más interesantes descubiertas hasta la fecha. Puede definirse como el estudio del tipo y cantidad absorbida por una molécula, la relación de dicha energía con la estructura de la molécula y con el número de moléculas que interaccionan con ella.

La gran difusión de ésta técnica es consecuencia de los factores siguientes.

1.- El amplio intervalo de longitudes de onda o de frecuencias de energía radiante y sus diferentes modos de interacción con la materia.

2.- La ventaja de que generalmente el método es muy rápido una vez que se ha establecido, y muy cómodo para medidas repetidas de un mismo constituyente , como sucede en la rutina del análisis de control. Además es en general aplicable a la determinación exacta de cantidades de muestra mucho menores que con los métodos gravimétricos o volumétricos; es por tanto muy adecuado para el análisis de trazas.

Se debe considerar, que dentro de ciertas limitaciones, todos los átomos y molécula son capaces de absorber energía y que ésta se puede proporcionar como radiación electromagnética, esto es "luz". El conjunto completo de radiaciones que constituyen la radiación electromagnética se denomina espectro.

Un espectroscopio (spectrum: imagen, skopein: observar) es todo instrumento utilizado en la medida de un espectro. Si la intensidad de la luz se mide con una celda fotoeléctrica, el instrumento es un espectrofotómetro. Actualmente todos los instrumentos son espectrofotómetros, o casi todos, por lo que al hablar del estudio de radiación electromagnética se le denomina indistintamente espectroscopía o espectrofotometría.

El hecho de hacer de la espectroscopía una técnica analítica cuantitativa se basa en que hay una relación entre la cantidad de luz absorbida y la cantidad de sustancia absorbente (Ley de Beer). Intimamente ligada a la espectrofotometría, pero no cae dentro de ella, está la fluorescencia, en la que no se mide la absorción de luz visible o ultravioleta, sino la emisión de esa energía en forma de radiación.

Los análisis espectrofotométricos cuantitativos se realizan empleando las regiones ultravioleta y visible del espectro electromagnético. Actualmente se utiliza más la región ultravioleta, el requerimiento básico es que el compuesto tenga absorción en suficiente intensidad y que no haya interferencia con su absorción.

Las interferencias pueden evitarse provocando un desplazamiento del espectro, ya sea por elevación o descenso de pH por conversión de una sustancia incolora a un derivado coloreado.

INSTRUMENTOS

Un espectrofotómetro clásico consta de:

Fuente de luz: Lámpara de tungsteno o de hidrógeno para las regiones visible y ultravioleta varilla de silicio calentada a 1200°C para el IR.

Selector de frecuencias: Es un prisma que selecciona longitudes de onda.

Filtros de colores en los colorímetros sencillos.

Control de intensidad: Son rendijas, controlan la luz que alcanza la muestra.

Portamuestras: Son las celdillas.

Detector: Fototubos y tubos fotomultiplicadores. En IR es un sensor que absorbe energía de radiación y la convierte en energía térmica.

Registrador: Registran automáticamente el espectro de absorción ya sea en absorbancia o transmitancia.

Casi todos los instrumentos son de doble haz, esto es, el instrumento desdobra el rayo monocromático en dos haces idénticos.

Con el avance de la electrónica, además de las partes fundamentales, están dotados de aditamentos tales como: impresor, muestreadores, baños para diferentes temperaturas, memorias, etc.

La espectroscopía derivativa se refiere a la técnica de calcular y graficar una derivada matemática de la curva de un espectro. Es esencialmente un rearrreglo de los datos espectrales.

El cálculo de la derivada es llevado por el instrumento por un microprocesador y se grafica por el registrador.

CROMATOGRAFIA.

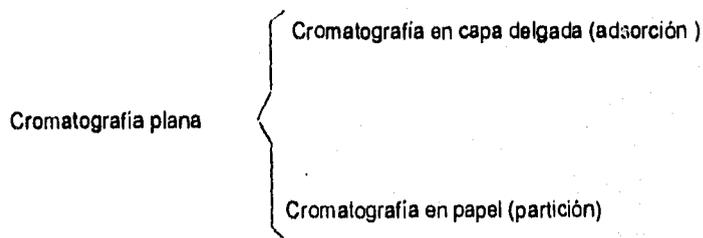
La cromatografía es una técnica de separación.

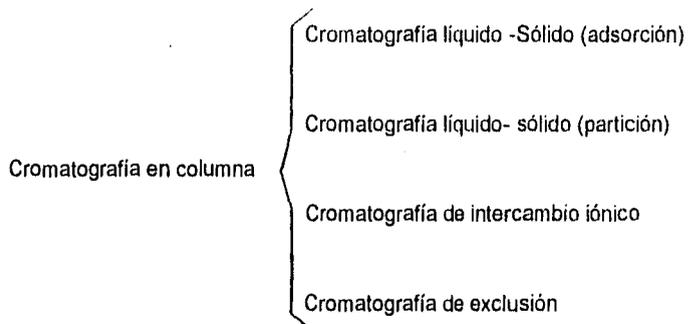
Existen muchas formas de cromatografía, pero todas se basan en el mismo principio: la distribución del soluto entre dos fases. En todas ellas, una fase permanece inmóvil, por lo que se le llama estacionaria, la otra se mueve de una manera continua por lo que se le llama móvil.

Comúnmente se define cromatografía, como un proceso para separar los componentes de una mezcla, separación física provocada por las diferentes velocidades con que se mueven los componentes de la mezcla. Los mismos principios se desarrollan en columnas de destilación fraccionada de "contracorriente" donde una fase de vapor se equilibra con una fase líquida refluente.

En general. La cromatografía es un proceso de migración diferencial en el cual los componentes de una mezcla son transportados por una fase móvil gas o líquido y retenidos selectivamente por una fase estacionaria que puede ser un líquido o un sólido. De acuerdo a la naturaleza de las fases involucradas y a los mecanismos de separación la cromatografía se divide en :

CROMATOGRAFIA DE LIQUIDOS





CROMATOGRAFIA DE GASES

Cromatografía Gas-Líquido (partición)

Cromatografía Gas-sólido (adsorción)

Dentro de la industria farmacéutica, a partir de los años 70, ha tenido auge por sus aplicaciones la llamada cromatografía de líquidos de alta presión (CLAP), en la que como su nombre lo indica, la fase móvil es un líquido .

El éxito en la aplicación de la CLAP para un compuesto dado depende de la combinación correcta de las condiciones de operación, es decir: el tipo de la columna, la fase móvil, la longitud y diámetro de la columna, la velocidad de flujo de la fase móvil, etc.

La migración diferencial en la CLAP es resultado del equilibrio de distribución de los componentes de una mezcla entre la fase estacionaria y la fase móvil. Dichos componentes se separan en la columna y al salir de ésta son conducidos por la fase móvil y en el orden en que emergieron, hacia un detector donde se registran sus concentraciones y sus tiempos de retención en la columna. El cromatograma resultante muestra cada compuesto que sale de la columna en forma de picos simétricos con un tiempo de retención característico por lo que este tiempo puede emplearse para identificar el compuesto .

Este tiempo de retención, t_r , se mide desde el momento de la inyección de la muestra hasta el momento en que aparece el máximo del pico en el cromatograma

Los mecanismos o procesos de separación que dan como resultado la retención de las moléculas de una muestra por parte de la fase estacionaria dan lugar a los diferentes métodos de Cromatografía Líquida esto es : líquido-líquido o de partición , que consta de una fase estacionaria líquida de composición diferente a la de la fase móvil e inmiscibles. Las moléculas de la muestra se distribuyen entre ambas fases como sucedería en una extracción líquido-líquido . La cromatografía líquido-sólido o de adsorción incluye partículas de gran área superficial donde las moléculas son atraídas , y por lo tanto, retenidas. La cromatografía de intercambio iónico en la cual la fase estacionaria contiene grupos iónicos fijos como $-SO_3^-$, junto con iones de carga opuesta . Estos últimos están presentes en la fase móvil en forma de sales . De esta manera las moléculas de muestras iónicas son retenidas en la columna por el intercambio iónico.

En la cromatografía de exclusión molecular, el empaque es un material poroso donde el tamaño del poro está bien definido . De esta manera las

moléculas que son demasiado grandes para el poro salen rápidamente de la columna mientras que las que son pequeñas penetran en los poros prolongando su tiempo de elución . Este tipo de cromatografía es muy empleado para separar compuestos por su tamaño molecular.

Existen modificaciones a los tipos de cromatografía mencionados como en la cromatografía de fases enlazadas en la cual la fase estacionaria está unida químicamente a las partículas del soporte . Este empaque se puede considerar de los más ampliamente empleados , ya que es muy estable y la fase estacionaria no se pierde fácilmente por el uso . Esta variante de cromatografía se puede llevar a cabo en fase normal o fase inversa . En la primera se usan empaques polares que funcionan de manera semejante a la cromatografía líquido-sólido (adsorción). La cromatografía de fase inversa , involucra una fase estacionaria relativamente poco polar como cadenas de hidrocarburos de 8 a 18 carbonos unidas a los grupos silano del soporte y se utiliza por lo general con fases móviles muy polares para separar componentes poco polares

Otra modificación a las técnicas tradicionales de cromatografía es la cromatografía de par iónico que es una combinación de la cromatografía líquido-líquido (o fase enlazada) con la cromatografía de intercambio iónico .

Los parametros que hay que considerar para que se lleve a cabo una buena separación son, como en la cromatografía de gases , el factor de capacidad K' , el número de platos teóricos de la columna expresado como

$$n = 16 \left(\frac{t}{w} \right)^2$$

Donde t es el tiempo que transcurre desde la inyección de la muestra hasta el momento de aparecer el pico de interés en el cromatograma, y w es el ancho del pico en la base, expresado en unidades de tiempo. Esta expresión mide la eficiencia de la columna es decir, la capacidad de ésta para proporcionar picos estrechos y bien separados. A mayor valor de " n ", la columna tendrá una mayor eficiencia.

La resolución (R), indica la separación entre dos picos adyacentes en un cromatograma y es otro factor importante que considerar en una columna, a mayor valor de R la separación será mejor.

El factor de separación se varía modificando la composición de la fase móvil y/o la estacionaria. La eficiencia se varía con cambios en la longitud de la columna o en la velocidad de flujo del disolvente y el factor de capacidad se modifica con cambios en la fuerza del disolvente.

El uso de integradores evita los errores en la medición de las áreas. Estos integradores registran las señales e imprimen el área de los picos en forma numérica.

Como en la cromatografía de gases, en esta técnica es conveniente también la adición de una referencia interna que minimiza errores de inyección, medición o proceso de la muestra. Dicha sustancia debe, de preferencia, ser químicamente similar al activo o activos de interés, pero con un tiempo de retención diferente a estos para que su comportamiento en el proceso de separación y detección no presente grandes variaciones. Esta sustancia debe especificarse en la monografía y su área debe relacionarse al área de los picos de la muestra obteniendo así un área relativa constante que no se ve afectada por

variaciones en el proceso de preparación de la muestra o del volumen inyectado de la misma.

CROMATOGRAFIA DE GASES.

En la cromatografía de gases , la fase móvil es un gas y la estacionaria es un sólido (Cromatografía Gas-Sólido) o un líquido (Cromatografía Gas-Líquido). En la primera, el proceso de separación se lleva a cabo por adsorción entre el gas que transporta el soluto y el soporte, que puede ser alúmina, sílica gel, carbón, etc. y en la segunda, la partición se lleva a cabo entre una fase estacionaria líquida que cubre a un sólido inerte, como sílica vidrio etc. y el gas que transporta el soluto . Cuando se introduce una sustancia en la corriente del gas, esta se volatiliza por la elevada temperatura y de esta manera es transportada por el gas transportador a lo largo de la columna donde se distribuye entre las fases sólida y líquida . Este proceso de partición o reparto entre ambas fases está definido como el "factor de capacidad" K' determinado bien sea por la cantidad o por el tiempo de residencia de la sustancia en cuestión entre las fases respectivas :

$$K' = \frac{\text{cantidad de sustancia en la fase estacionaria}}{\text{cantidad de sustancia en la fase gaseosa}}$$

$$K' = \frac{\text{tiempo en la fase estacionaria}}{\text{tiempo en la fase gaseosa}}$$

Mientras mayor tiempo pase el soluto en la fase estacionaria, mayor será el valor de K' y, por lo tanto, mayor el tiempo de retención, por lo que el valor de K' dependerá del soluto, la cantidad y la composición de la fase líquida, la temperatura y la velocidad del flujo del gas.

Para el buen funcionamiento de un cromatógrafo de gases, es necesario considerar todos los componentes del sistema principalmente la columna, el flujo del gas transportador y la temperatura de operación para obtener resultados óptimos.

Es conveniente preparar una curva de calibración a concentraciones adecuadas, a las condiciones especificadas para el fármaco en análisis, así como inyectar blancos para poder detectar alguna posible interferencia.

Las especificaciones de la columna y los parámetros de la monografía correspondiente no excluyen otras condiciones de operación adecuadas. Las variaciones normales en el equipo y en los materiales pueden requerir ajustes de las condiciones experimentales para obtener una operación aceptable. Para asegurar la efectividad del sistema, es necesario someterlo a una prueba general de funcionamiento del sistema antes de utilizarse. Para tal efecto se pueden obtener datos específicos de inyecciones repetidas, ya sea de la solución estándar o de la solución de estándar interno. Estos datos pueden ser comparados con valores máximos y mínimos especificados tales como eficiencia, precisión interna, resolución, tiempo de retención, naturaleza de la curva de calibración y respuesta de acuerdo en lo especificado en las monografías individuales.

El parámetro más útil es la reproducibilidad de inyecciones repetidas de la solución analítica mezclada con la solución de referencia interna, preparadas a partir de la solución de referencia como se indica en la monografía individual.

Conceptos básicos en Cromatografía.

TIEMPO DE RETENCION (t_r):

Es el tiempo que transcurre desde el momento que se introduce la muestra hasta que aparece el punto de la señal o pico.

ANCHURA DE LA BASE (W):

Es la porción de la base interceptada por tangentes trazadas a ambos lados del pico.

Número de platos teóricos (N)

$$n = (t_r / \hat{\sigma})^2$$

$\hat{\sigma}^2$ es la varianza de la base en unidades de tiempo.

Para entender la teoría del plato, hay que considerar que la fase móvil siempre está en movimiento y por tanto nunca se establece un equilibrio con la columna, pero es posible considerar cómo sí actuará dividiendo la columna en capas o rebanadas de tal grosor que la solución que sale de cada capa está en equilibrio con la concentración media de soluto en la fase estacionaria en toda la capa.

NUMERO DE PLATOS TEORICOS:

$$N = 5.54 (t_r / W)^2$$

donde W es la anchura de la banda tomada a la mitad de la altura del pico.

CROMATOGRAFO DE LIQUIDOS

Las partes principales de cualquier cromatógrafo de líquidos son:

- 1.-El "reservorio", o sea, el recipiente donde se encuentra la fase móvil.
- 2.-Una bomba que lo impulse a través de la columna.
- 3.-El inyector que es donde se aplicará la muestra.

4.-La columna, la cual se considera como la parte fundamental de la cromatografía ya que es en ésta, donde se va a llevar a cabo la separación. El material de empaque seleccionado dependerá básicamente de la separación que se desee hacer. Las dimensiones de una columna dependerán también del tipo de separación que se desee hacer. Si el objeto de la separación es aislar sustancias de una mezcla, se emplean columnas preparativas en las que las partículas del empaque son de dimensiones mayores que en las columnas analíticas y tanto la longitud como el diámetro interno son mayores ya que deben tener la capacidad de contener cantidades elevadas de muestra. Las más comunes son las fabricadas con acero inoxidable aunque también las hay de vidrio, la longitud puede ser de 10 cm. a 1 m. Al aumentar la longitud aumenta el número de platos teóricos, y por lo tanto, se obtiene una mayor resolución aunque en ocasiones es más importante el tipo de empaque y el tamaño de partícula de éste, ya que al elevar el área de superficie del empaque, se aumenta la interacción del soluto con la fase estacionaria.

5.- El detector que puede ser de dos tipos ; aquellos que miden alguna propiedad del soluto únicamente , como absorción al ultravioleta o fluorescencia. La selección del detector estará basada en las propiedades del o los solutos que se deseen analizar . Los detectores más empleados son :

Detector de UV

Detector de índice de refracción

Detector electroquímico

Detector de infrarrojo

Detector de fluorescencia

6.- El registrador de señales, En el que en forma de picos, van apareciendo los compuestos separados. Por diferentes métodos se miden los picos, y por comparación con estándares se llega a un resultado cuantitativo. El uso de integradores electrónicos evita los errores en la medición de las áreas. Estos integradores registran las señales e imprimen el área de los picos en forma numérica.

ETAPAS EN UN ANALISIS QUIMICO

a) Definición del problema. Primeramente, el analista ha de saber con qué exactitud debe obtener los resultados del análisis. La elección del método y el cuidado con que se desarrolle dependerán de la exactitud requerida. El tiempo y el esfuerzo empleado en un análisis son proporcionales a la confiabilidad de la medida, por lo que un método que sea incapaz de dar resultados confiables, supone una pérdida de tiempo, lo mismo que realizar un análisis con demasiada exactitud cuando ésta no es necesaria. La exactitud también está a menudo relacionada con el tiempo de que se disponga para realizar el análisis.

b) Muestreo. En análisis químico es fundamental la obtención de una muestra que sea representativa de la totalidad del producto. En general, cuanto más pulverizada y homogénea sea la sustancia, más fácil será obtener una muestra.

En un gas o en una solución en la que exista homogeneidad a nivel molecular, se puede estar seguro de que la muestra más pequeña será representativa de una gran cantidad de sustancia.

Aunque un análisis sea difícil, antes de proceder al mismo, hay que asegurarse de que la muestra sea representativa del total.

c) Preparación de las muestras de laboratorio para su análisis. La mayoría de los sólidos se deben pulverizar para disminuir el tamaño de sus partículas y después se mezclan para asegurar su homogeneidad. Además la adsorción o eliminación de agua contribuirá a que el porcentaje en la composición de una muestra dependa de la humedad ambiental. Esta dificultad se supera sometiendo la muestra a secar.

d) **Disolución de la muestra.** Muchos, aunque no todos, los análisis se llevan a cabo en soluciones de la muestra. Idealmente, los disolventes deberían disolver toda la muestra (no sólo el analito) rápidamente y en las condiciones adecuadas para que no hubiera pérdidas del compuesto.

e) **Separaciones de posibles interferencias.** Existen muy pocas propiedades químicas o físicas que sean específicas de una sola especie química, por lo que las reacciones utilizadas y propiedades medidas son compartidas por varios elementos o compuestos. Esta falta de especificidad dificulta el análisis, ya que es necesario idear un esquema para aislar las especies de interés de las restantes que pueden alterar los resultados finales. Se denominan interferencias a las sustancias que dificultan la medida directa de la concentración del analito; su eliminación previa en muchos análisis es de suma importancia.

f) **Terminación del análisis.** Todas las etapas preliminares de un análisis tienen como fin el que la medida final nos indique la verdadera cantidad del analito en la muestra.

Elección del método para un análisis .

El químico se encuentra frecuentemente con diversos métodos para escoger a la hora de realizar un análisis, y el éxito o el fracaso dependen de esta elección, en la cual influyen numerosos factores: velocidad de la reacción, composición de la muestra, exactitud, equipo apropiado, número de análisis, cantidad de muestra y concentración del analito. En esta decisión no hay nada mejor que la experiencia.

Clasificación de los errores

Los errores que afectan los resultados experimentales se pueden agrupar en dos clases: los determinados y los indeterminados.

Errores determinados, constantes o sistemáticos.

Son los que se pueden corregir, o cuyo valor se pueda conocer. Los más importantes son:

1. Errores personales. Se deben a factores personales del analista y forman parte de la "ecuación personal" del observador. Son, por ejemplo: los motivados por la falta de seguridad que tienen algunas personas para apreciar nítidamente al cambio de color de un indicador, en una titulación lo que le hace sobrepasar el punto final; el tomar una posición errónea de equilibrio de la balanza, etc..

2. Errores debidos a los instrumentos y a los reactivos. Son causados por: defectos de construcción de las balanzas, uso de pesas, material volumétrico u otros instrumentos sin calibrar o mal calibrados; ataque del material de vidrio, porcelana, etc. por los reactivos, lo que motiva la contaminación con sustancias extrañas y el empleo de reactivos impuros.

3. Errores de método. Se deben a las causas siguientes: muestreo incorrecto, reacciones no cuantitativas, apreciable solubilidad de un precipitado, adsorción, coprecipitación y postprecipitación, y a diferencias apreciables entre el punto final y el punto de equivalencia en una titulación.

4 Errores indeterminados o accidentales. Estos errores se manifiestan en pequeñas diferencias, en los resultados de sucesivas mediciones, efectuadas por el mismo observador, con el mayor cuidado y manteniendo las condiciones

experimentales de manera que sus variaciones sean lo menor posible. Son debidos a causas que el analista no puede controlar y que, en general, son tan indeterminadas que escapan a todo análisis posible.

Métodos para disminuir los errores.

Los errores determinados o sistemáticos, se pueden a veces disminuir por alguno de los métodos siguientes:

I. Calibración de instrumentos y aplicación de correcciones.

Se deben calibrar todos los instrumentos de medición (pesas, matraces aforados, buretas, pipetas, etc.) y corregir las mediciones que con ellos se realicen. En algunos casos, cuando no se puede eliminar la causa de algún error, se aplica una corrección al resultado que se obtenga; así, cuando se pesa un precipitado impuro, si se determina el peso de las impurezas, se puede corregir el peso del precipitado.

II. Realización de una determinación en blanco. Consiste en efectuar una determinación por separado, exactamente en las mismas condiciones experimentales en que se realizó el análisis, pero sin emplear la muestra. Así se puede conocer la influencia de las impurezas de los reactivos y la debida a contaminaciones por ataque de los recipientes. En igual forma se determina el exceso de solución valorada necesaria para establecer el punto final de una titulación. Si por la determinación en blanco se debe aplicar una corrección grande, se aumenta la incertidumbre del resultado.

III. Determinación en paralelo con una sustancia de referencia . Se efectúa una determinación en paralelo en las mismas condiciones experimentales, empleando igual cantidad de una muestra patrón de composición semejante a la muestra en análisis

El peso del componente que se determina en la muestra en análisis, se puede calcular mediante la proporción siguiente

$$X = \frac{\text{obtenido en la muestra}}{\text{obtenido en el patron}} \times 100$$

Donde X es el porcentaje del componente en la muestra en análisis.

Para efectuar determinaciones en paralelo, con muestras de composición conocida, se pueden adquirir en el comercio, muestras patrones, analizadas por numerosos analistas de reconocida competencia.

Las muestras patrones son útiles para poner de manifiesto errores sistemáticos, para la valoración de soluciones de reactivos y para una prueba rápida de la exactitud de un método nuevo de análisis.

IV. Empleo de métodos diferentes de análisis. En algunos casos, la exactitud de un resultado se establece, repitiendo el análisis en una forma totalmente diferente.

V. Realización de determinaciones en paralelo. En esta forma se verifica el resultado de una determinación individual, pero sólo se pone de manifiesto la precisión del análisis. Los resultados obtenidos, para componentes presentes en pequeñas proporciones, no deben diferir entre sí en más de un 3 por mil. Si las diferencias son mayores, deben repetirse las determinaciones hasta que la concordancia sea satisfactoria.

Bastan determinaciones por duplicado, o a los más por triplicado. La concordancia en determinaciones por duplicado o por triplicado, no permite asegurar que el resultado sea correcto, puede cometerse un error sistemático. La concordancia sólo pone de manifiesto que los errores accidentales o las variaciones de los errores sistemáticos en las determinaciones en paralelo son los mismos, o casi los mismos.

Ejemplos Prácticos.

1. Análisis Gravimétrico.

Error de peso constante. En la determinación de residuos se ha observado diferencias en los pesos de un mismo crisol el cual se ha puesto a peso constante.

Peso crisol sin muestra:

- ▣ 37.9282 g.
- ▣ 37.9291 g.
- ▣ 37.9284 g.
- ▣ 37.9279 g.
- ▣ 37.9292 g.

También se ha observado la diferencia de pesos de un crisol sin muestra y el mismo crisol con residuos.

No. DE CRISOL	PESO CRISOL SOLO	PESO CRISOL C/RESIDUOS
1	49.7920 g.	49.7915 g.
2	52.9293 g.	52.9290 g.
3	37.9286 g.	37.9281 g.
4	50.0189 g.	50.0183 g.

Tomando en consideración el límite establecido en la Farmacopea Mexicana para peso constante (2 pesadas consecutivas no deben de diferir más de 0.5 mg y la 2a. pesada de la 1a.) se concluye que dicha determinación no se está efectuando de acuerdo a la técnica de análisis.

2) Titulación volumétrica por vire de color.

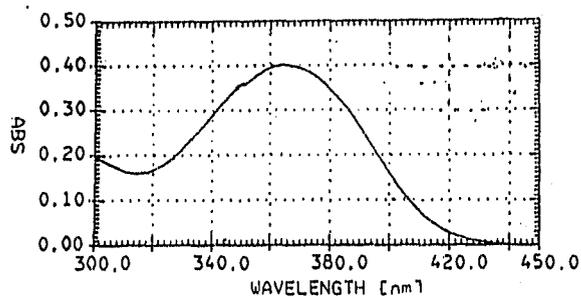
En la determinación de vitamina C en un polifármaco mediante dicloro-fenol indo-fenol, el vire de color es difícil de percibir el punto de equilibrio puesto que antes y después de éste, la tonalidad roja continúa variando.

Se recomienda cambiar la técnica para obtener resultados correctos.

3) Espectrofotometría.

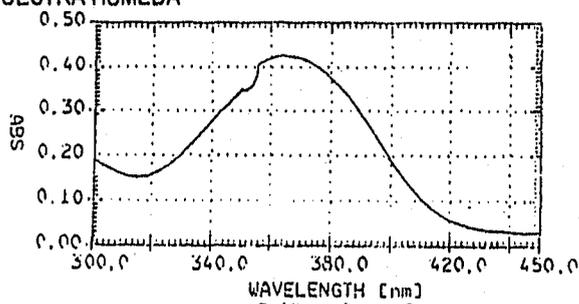
En la determinación espectrofotométrica de nifuroxacida se ha observado que cuando el material no está completamente seco se origina una alteración en el rango de 340-360 nm .Notese la diferencia entre la gráfica,1(con material secado adecuadamente) y la gráfica 2 (con material que no se seco adecuadamente)

MUESTRA SECA



Gráfica número 1

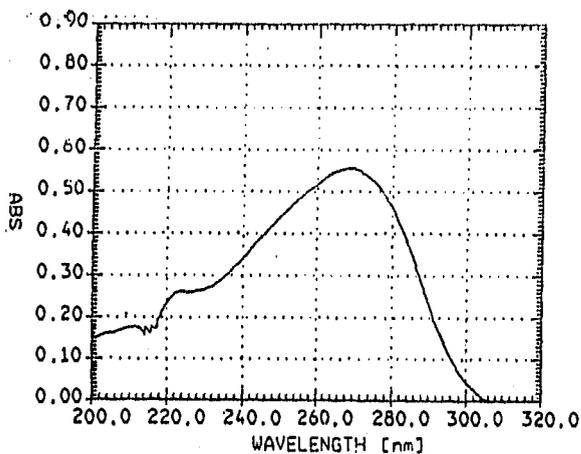
MUESTRA HUMEDA



Gráfica número 2

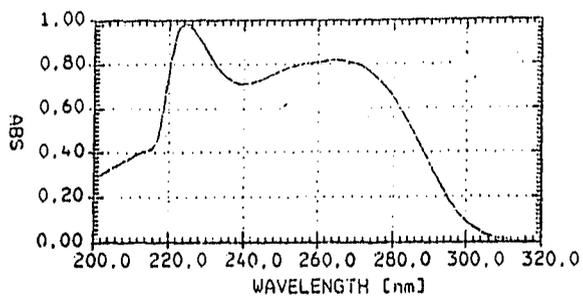
4) Cromatografía en capa fina.

a) En la determinación de fenilbutazona por separación en cromatografía en capa fina, en la práctica se observa que la sílica gel altera la curva espectrofotométrica de la fenilbutazona cuando no se prepara un blanco con la misma sílica. Como se muestra en las siguientes gráficas.



Gráfica número 3

Gráfica espectrofotométrica al U.V. de Fenilbutazona utilizando el blanco preparado en sílica.

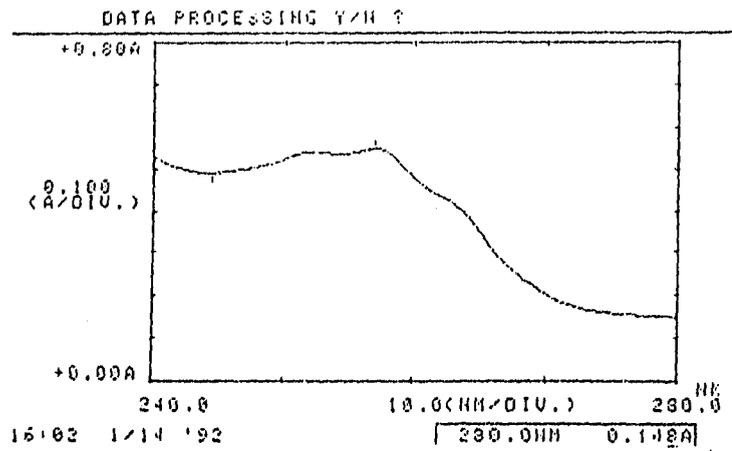


Gráfica número 4

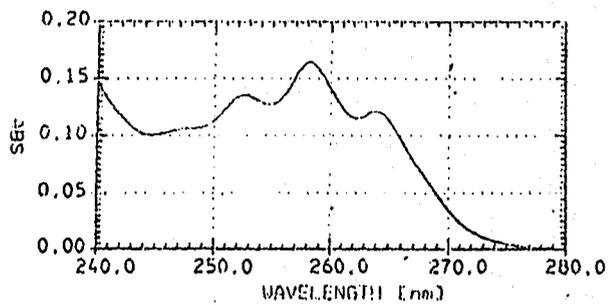
Gráfica espectrofotométrica al U.V. de Fenilbutazona utilizando un blanco preparado sin sílica.

b) Otro ejemplo práctico. Lo vemos también en la gráfica número 5 de citrato de Oxeladina en la cual se observa que no se detectan claramente las absorbancias máximas cuando no se prepara un blanco con la misma sílica. Notese la diferencia con la gráfica número 6 en la cual se utilizó un blanco preparado con sílica

Gráfica número 5 de Citrato de Oxeladina utilizando un blanco preparado sin sílica.



Gráfica número 6 de Citrato de Oxeladina utilizando un blanco preparado con sílica.



CAPITULO II

REACTIVOS

La pureza de los reactivos y disolventes está muy relacionada con la exactitud que pueda alcanzarse en un análisis. Por tanto, es necesario asegurarse que la calidad de un reactivo corresponde con el uso a que se quiere destinar.

CLASIFICACION DE LOS REACTIVOS COMERCIALES.

Calidad Técnica. La calidad de los productos químicos clasificados como de calidad técnica es indeterminada y sólo deben utilizarse, cuando la pureza no es de capital importancia.

Calidad USP. Se ha demostrado que los productos químicos USP concuerdan con las tolerancias establecidas por la "United States Pharmacopoeia" (Farmacopea de los Estados Unidos). Las especificaciones se refieren a los límites de contaminantes peligrosos para la salud; así, los productos químicos que superan los criterios USP, pueden contener aún cantidades significativas de impurezas que no entrañan un riesgo fisiológico.

Calidad Reactivo. Los productos químicos calidad-reactivo cumplen las condiciones mínimas de la Reagent Chemical Committee of the American Chemical Society. Siempre que sea posible se usarán en los trabajos analíticos. Algunos proveedores indican en las etiquetas de sus productos los límites máximos de

impurezas permitidas por estas especificaciones; otros señalan los correspondientes resultados del análisis para las distintas impurezas.

Calidad Patrón Primario. La exactitud del análisis volumétrico, depende de una forma decisiva del patrón primario utilizado directa o indirectamente para establecer la concentración de la solución patrón. Los patrones primarios presentan los siguientes requisitos:

1. Elevada pureza.
2. Estabilidad: deberá ser estable ante los agentes atmosféricos.
3. Ausencia de agua de hidratación: la posibilidad de deliquesencia o eflorescencia origina incertidumbre en relación a la composición de la sustancia.
4. Fácil adquisición y módico precio.
5. Un peso equivalente, suficientemente elevado para disminuir los errores asociados a la operación de pesada.

Los reactivos patrón primario, que se expenden en el comercio han sido analizados cuidadosamente y el resultado de los análisis se indica en las etiquetas de sus envases. Se pueden obtener productos químicos patrón primario en el "National Bureau of Standards". Esta organización también proporciona patrones de referencia que son mezclas complejas que se han analizado exhaustivamente.

Reactivos de uso especial. También se expenden en el comercio reactivos químicos que se han preparado para determinaciones específicas. Entre éstos se incluye, disolventes para espectrofotometría y para CLAP, así como para espectroscopía atómica no acuosa y para microscopía electrónica. Estos reactivos llevan la información pertinente al uso específico para el que se han preparado; por

ejemplo, en los disolventes espectrofotométricos, se incluirán datos que especifiquen su absorbancia a varias longitudes de onda, su longitud de onda ultravioleta límite y su determinación.

NORMAS PARA EL MANEJO DE REACTIVOS Y SOLUCIONES.

Disponer de reactivos y soluciones de pureza establecida es fundamental para llevar a cabo con éxito un trabajo analítico. Un frasco recién abierto de un reactivo químico se puede utilizar con confianza en la mayoría de las aplicaciones; pero cuando el frasco esté medio lleno, la confianza dependerá de la forma en que se haya manejado después de abrirlo. Sólo con el cumplimiento de las siguientes reglas se conseguirá evitar la contaminación accidental de reactivos y soluciones:

1. Escójase la mayor calidad del producto químico para el trabajo analítico. Si es posible, adquiérase el frasco de menor capacidad que proporcione la cantidad que se necesita.

2. Tápese inmediatamente el frasco una vez extraído el reactivo; no confíe en que otro lo haga.

3. Sujétese el tapón del frasco con los dedos; el tapón nunca debe dejarse sobre la mesa de trabajo.

4. A menos que se indique lo contrario, nunca hay que devolver al frasco el exceso de reactivo o de solución. El mínimo ahorro que representa dicha devolución, es sobre todo punto pasado por el riesgo de contaminar todo el frasco.

5. Igualmente, sólo si no se especifica lo contrario, no deben introducirse punzones, espátulas o cuchillos en un frasco que contenga un producto químico

sólido. En vez de eso, es mejor agitar el frasco tapado, vigorosamente o golpearlo con cuidado sobre una mesa de madera para desmenuzar su contenido; después extraer la cantidad deseada.

A veces estas medidas son insuficiente y debe utilizarse una cuchara de porcelana limpia.

6. Consérvase limpio el estante de los reactivos y la balanza de laboratorio. Límpiase inmediatamente cualquier salpicadura, aunque haya alguien esperando usar el mismo reactivo.

IDENTIFICACION DE REACTIVOS QUIMICOS.

Todos los reactivos químicos que ingresen al almacén del laboratorio deberán ser claramente identificados con los siguientes datos:

1. Nombre químico y calidad (R.A., Q.P, U.S.P, B.P., etc). Para esta información puede ser suficiente la etiqueta del frasco, siempre y cuando ésta se encuentre en buen estado.

2. Número progresivo de adquisición marcado en la tapa y en el frasco.

3. Fecha de adquisición. Se llevará un registro de adquisición de reactivos en donde se consignent los datos arriba mencionados.

REGISTRO GENERAL DE REACTIVOS.

Para cada reactivo se llevará un registro en el que aparezcan los datos siguientes:

- 1) Identificación.
- 2) Registro de movimientos en que se consignen fecha, cantidades (entradas, salidas) y saldos.

ALMACENAMIENTO.

Los reactivos químicos serán almacenados en estantes abiertos, en un local ventilado y fresco, separando aquéllos cuya evaporación o sublimación pueda resultar contaminante para los demás reactivos (como es el caso del yodo), o dañar la etiqueta de los frascos que los contienen.

Para el almacenamiento de reactivos sujetos a evaporación o sublimación se tomarán las precauciones necesarias.

Los solventes, especialmente aquéllos que son flamables, serán almacenados en lugares frescos, separados del resto de los reactivos y alejados de mecheros, contactos y, en general, de todo aquello que pueda provocar su ignición.

El manejo de los reactivos es parte de un entrenamiento especial de los analistas. Algunos reactivos son venenosos y deben almacenarse por separado e identificarse ampliamente.

Todos los reactivos que se reciben directamente del proveedor, deberán ser revisados y verificar que el cierre sea hermético o que esté intacto, en caso contrario, se regresa al proveedor.

Cada que se recibe un reactivo, debe anotarse sobre el envase la fecha de recepción, así como al abrirse por primera vez, se deberá marcar la fecha de apertura en que se inicia su uso.

Se debe contar con un almacén de reactivos de reserva para no guardar disolventes y reactivos en exceso en el laboratorio y disminuir así el riesgo en el laboratorio analítico.

Soluciones reactivo. Son las soluciones de trabajo cuya concentración no está sujeto a determinación analítica. Los reactivos preparados en el laboratorio deben ser preparados por personal competente, siguiendo procedimientos establecidos, preferiblemente aquellos publicados en las farmacopeas o en un buen tratado analítico (métodos generales para la preparación de indicadores, soluciones de prueba y volumétricos).

En conveniente seguir las siguientes reglas para una preparación correcta de las soluciones.

a) Control de humedad: siempre que se requiere preparar una solución estándar o una solución volumétrica, es requisito, antes de utilizar las sales, *secarlos previamente*.

Existen varios métodos de secado dependiendo de la naturaleza de las sales.

La técnica de preparación de la solución deberá indicar el método de secado a utilizar, por lo que se recomienda seguir las indicaciones que a este respecto especifica la técnica respectiva.

b) Pesado de las muestras: Un método satisfactorio es pesar un envase vacío (vaso, pesafiltro, matraz, etc.), posteriormente colocar la sustancia y volver a pesar, la diferencia entre las dos pesadas es el peso de la sustancia. La temperatura de cualquier objeto colocado en el platillo debe ser la misma que la temperatura de la balanza, es recomendable usar guantes cuando se está pesando, ya que la grasa o el calor de los dedos puede alterar la pesada.

Para pesar los líquidos volátiles se recomienda, para pesar pequeñas cantidades (2 a 10 ml) el uso de jeringa de plástico adaptada a una aguja con su cubierta.

La jeringa se llena con el líquido, se inserta la aguja, se descarga el líquido para llenar la aguja y se coloca la cubierta.

La jeringa se pesa con todo y sus aditamentos. Se descarga la cantidad aproximadamente deseada, se tapa la aguja inmediatamente y se vuelve a pesar.

c) Volumen de las muestras: Usualmente se miden volúmenes conocidos de las muestras, líquidos por medio de pipetas, buretas, probetas, matraces volumétricos, etc.

Agua. Por su uso generalizado, conviene tratar el agua como un reactivo especial:

Por su origen puede dividirse en :

- a) Agua potable o corriente.
- b) Agua purificada.

El agua potable será utilizada para la limpieza general del material y debe ser de calidad tanto química como bacteriológica adecuada. Al respecto se hace referencia a la Reglamentación Sanitaria vigente.

El almacenamiento del agua debe ser tal que no comprometa la calidad química y bacteriológica que posee en la red de distribución municipal.

El agua purificada puede ser clasificada por su origen:

- 1) Adquirida externamente.
- 2) Producida internamente.

Como por lo general las cantidades adquiridas o producidas son relativamente pequeñas, éstos se manejan en garrafrones, debiéndose cumplir con los siguientes requisitos:

Identificación. Se deberá contar con una etiqueta en la que aparezca el origen, fecha de producción y adquisición, así como el visto bueno del analista que la examinó. Si se juzga necesario, de acuerdo al empleo al que se le destine, podrá tener el visto bueno de la sección de microbiología.

Almacenamiento. El agua desmineralizada y el agua destilada deberán ser almacenados en envases que los preserven de la contaminación química y deberán ser protegidos de temperatura que pueda fomentar el desarrollo de contaminación bacteriológica.

Cantidad. La cantidad del agua purificada deberá ser tal que garantice que no interfiere en las determinaciones analíticas en que se utilice, es decir, cumplirá con las especificaciones que aparecen en la última edición de la FEUM.

La calidad del agua será comprobada mediante las técnicas analíticas que aparecen en el texto de la farmacopea antes mencionada. Estos análisis deberán

repetirse antes de emplear el agua en los casos que el método analítico a utilizar así lo requiera.

Registro. Se llevará un registro del agua purificada en el que se indique:

Clave del garrafón.

Lote del agua.

Fecha de producción o adquisición.

Fecha de análisis.

Analista.

Visto bueno.

SEGURIDAD EN EL LABORATORIO.

En el laboratorio se presentan diversos riesgos por el empleo de sustancias químicas, objetos de vidrio, aparatos eléctricos etc. Por lo que es necesario que conozcamos, normemos y practiquemos las medidas de seguridad dentro de los laboratorios para tal efecto es necesario brindar información y adiestramiento a los empleados sobre productos químicos, como reconocer, entender y utilizar las etiquetas y hojas de información y como usar procedimientos seguros al trabajar con sustancias peligrosas.

Los datos que deben de aparecer en las etiquetas son :

- 1.-Nombre del producto
- 2.-Riesgos físicos (Si es explosivo, reactivo o radioactivo)
- 3.-Instrucciones de almacenaje o manipuleo.

4.-Riesgos a la salud (Si es tóxico irritante o puede causar cancer)

5.-Que tipo de ropa y equipo y los procedimientos de protección que son recomendados al trabajar con este producto.

Los datos que deben de aparecer en las hojas de información son :

1.-Identidad química y nombres comunes

2.-Características físicas y químicas

3.-Peligros físicos (Tales como el fuego o explosion y la manera de controlar dichos peligros)

4.-La reactividad (Que tan estable es) que situaciones hay que evitar para que no reaccione .

5.- Riesgos a la salud (Saber de que manera el producto podría introducirse en el cuerpo y los signos y sintomas por la exposición como nauseas, mareos,erupciones cutaneas etc.

6.-Precauciones para el manejo y el uso seguro (Que hacer si la substancia se derrama ó se filtra y que equipo y procedimientos utilizar en caso de derrames.

7.-Las medidas de control (Para reducir exposición dañina tales como que tipo de respirador, guantes, proteccion para los ojos, ropa protectiva y ventilación.)

Manejo de sustancias químicas.

El manejo de los diversos tipos de solventes en el laboratorio pueden provocar serios riesgos a la salud, al combinarse entre si pueden provocar explosiones, algún incendio etc. Esto se puede combatir siguiendo ciertas reglas de seguridad como son:

- No manejar las pipetas haciendo vacío con la boca , se debe de usar siempre una bombilla de hule.
-
- Las sustancias volátiles deben manejarse en campanas extractoras de gases y con careta de protección .
-
- Los disolventes que liberan vapores tóxicos o causan fuego o explosiones al reaccionar entre si, deben estar convenientemente guardadas en frascos resistentes y en un sitio alejado de flamas y accesorios eléctricos.
-
- Las soluciones ácidas alcalinas y oxidantes. Para almacenar este tipo de soluciones se emplearan frascos resistentes que se colocarán y asegurarán en sitios donde no se puedan caer, resbalar o en alguna forma romperse . Estos frascos deberán tener dispositivos para permitir extraer las soluciones sin poner en riesgo la salud del operario , por ningún motivo estas soluciones podrán ser sifoneadas o extraídas de los frascos sin utilizar las bombas de succión de seguridad.

- No se debe de vertir el agua sobre el ácido porque provoca salpicaduras , además es necesario el uso de caretas y guantes durante su manejo.
-
- Al tratarse de compuestos con tetraetilo de plomo, este solo debiera manejarse por personal autorizado, empleando el equipo de protección personal adecuado.
-
- Objetos de vidrio. Nunca use equipos de vidrio cuando este roto o estrellado .
- No caliente este equipo directamente , use malla de alambre.
-
- Cuando trate de insertar un tubo de hule u otro objeto en un tubo de vidrio, humedezca el vidrio con agua y proteja la mano con un guante .
-
- Para recoger fragmentos de vidrio use una escoba y un recogedor.
-
- Los pedazos de vidrio, navajas etc. deben desecharse en un recipiente metálico. destinado exclusivamente para este uso.
-
- Equipo eléctrico. No sobrecargue las líneas ni use equipo eléctrico , enchufes ni conexiones defectuosas.
-
- Revise las conexiones eléctricas a tierra .
- Ropa y equipo de protección personal. Use su equipo de protección (guantes , goggles , mascarillas zapatos etc.) de acuerdo con cada riesgo. Verifique que se encuentre en buenas condiciones

- Orden y limpieza. La mejor manera de evitar accidentes es mantener un orden y una limpieza estrictos tanto en el almacenamiento como en el empleo y manejo de soluciones , disolventes y equipo. Si se derrama alguna substancia , limpie inmediatamente
-
- Mantenga los anaqueles accesibles clasificados y con identificación . Respete los avisos , este siempre atento a su trabajo y reporte de inmediato las condiciones peligrosas
-
- No comer ni fumar en lugares no autorizados
-
- Nunca use recipientes del laboratorio para tomar agua o alimentos .
-
- Ducha y lavaojos . Todo laboratorio debera contar con ducha y lavaojos y el personal deberá ser instruido de cuándo y cómo deben ser utilizados.
-
- Manual de primeros auxilios. El laboratorio deberá contar con un manual de primeros auxilios cuyo contenido y aplicación deberán ser conocidos ampliamente por todo el personal. También debe de contar con un botiquin localizado en un lugar accesible y a la vista de todo el personal.
- Extinguidores . El laboratorio debe de contar con suficientes extinguidores estratégicamente localizados y cuyo instructivo de operación estará al alcance de todo el personal. . Los espacios destinados a estos no deben estar bloqueados con equipos o estibas '

SUBSTANCIAS DE REFERENCIA

Las sustancias o estándares de referencia utilizadas en el laboratorio se controlarán para asignar su confiabilidad al momento de su uso.

Los estándares de referencia se dividen en:

- 1.-Substancias de referencia primarios.
- 2.-Substancias de referencia secundarios
- 3.-Substancias de referencia internos de trabajo.

1. Un Estándar de Referencia Primario. Es un material homogéneo con propiedades específicas, tal como identidad, pureza y potencia, que ha sido evaluado y certificado por una organización calificada y reconocida. Dicha organización debe realizar estudios simultaneos apoyandose en un protocolo analítico previamente establecido dando como resultado productos de alta calidad plenamente identificados y valorados .

Todas las sustancias de referencia que se distribuyen deben de contar con su certificado de calidad respectivo.

Los estándares primarios se utilizan para calibrar instrumentos y sistemas de medidas.

Estos materiales pueden ser o no usados en las operaciones diarias, y frecuentemente son usadas para valorar los estándares de referencia secundarios.

También se utilizan en algunas pruebas de estabilidad de productos o materias primas y cuando la monografía de alguna materia prima o producto lo requiera.

Certificación. Los estándares de referencia primarios son sustancias seleccionadas por su alta pureza y características críticas. Se asignan a usar como 100%, después de seguir las instrucciones de secado especificados para cada una de ellos.

Los Estándares Primarios pueden abstenerse de La Oficina Americana Nacional de Estándares (NBS), la Convención Americana Farmacopeica (USP) y la Sociedad Americana para Pruebas y Materiales (ASTM).

Reanálisis. Los estándares de referencia USP no tienen fecha de reanálisis. La USP publica una lista bimestral en el "Pharmacopeial Forum" de los números de lote vigentes. Al recibir dicha publicación se debe realizar una auditoría de los estándares de referencia USP y retirar aquellos cuya fecha no esté vigente, así como de darlos de baja de la libreta.

Responsabilidades. Se designará dentro de la organización del laboratorio, un responsable del registro, almacenamiento y reanálisis de los estándares y llevará a cabo un control de existencias y uso para solicitar su reposición con tiempo.

Los químicos analistas serán los responsables de cumplir con el almacenamiento y el uso correcto de los estándares, según sus indicaciones, así como de utilizar sólo estándares autorizados.

Es responsabilidad de la persona que va a usar el estándar el secarlo antes de usarlo tal y como se recomienda en el envase, y también de hacer la descarga respectiva en la libreta de "control de estándares de referencia" y de dar aviso al químico encargado de su control cuando la cantidad en existencia sea la mínima establecida en la libreta.

Los estándares de referencia deberán darse de alta en la libreta de Control de Estándares de Referencia en la sección respectiva, anotando los siguientes datos:

- Origen
- Fecha de adquisición.
- Cantidad adquirida.
- Clase de entrada.

Cada vez que se utilice el Estándar de Referencia se anotarán en el registro los siguientes datos:

- Fecha de utilización.
- Análisis en el que se empleó.
- En qué condiciones se usó.
- Cantidad que se empleó.
- Cantidad que quedó en existencia.

Al recibir un estándar de referencia primaria, el químico encargado del control de Estándares de Referencia deberá:

- Verificar si se trata de una sustancia controlada o no controlada y si el lote de la misma está vigente.
- Si se trata de una sustancia controlada, la registrará en la libreta de "Control de Estándares de Referencia", sección de sustancias controladas.
- El estándar de referencia controlado será almacenado bajo su responsabilidad y vigilancia.
- Si se trata de una sustancia no controlada se encargará de registrar el estándar en la libreta de "Control de Estándares de Referencia", sección de sustancias no controladas.

- Los estándares de referencia los almacenarán en el desecador o refrigerador, según se requiera.

Se encargará de archivar en carpetas y llevar un control de los certificados de análisis, asignándole un número consecutivo.

2. Estándares de Referencia Secundarios. Son aquellos que se adquieren de fuentes confiables como es el caso de COSUFARM, SIGMA, etc. y también son aquellas sustancias que han sido analizadas y valoradas al compararlos con un Estándar Primario y son los que normalmente se utilizan en las operaciones diarias, como son en análisis de productos a granel, producto terminado, muestras de estabilidad e incluso algunas materias primas, en sustitución de los Estándares de Referencia Primarios, cuando éstos no pueden obtenerse o no están disponibles.

Certificación. Este tipo de estándares son materias primas escogidas por encontrarse que cumplen con ciertos criterios específicos entre los que se encuentran: identificación, impurezas y el análisis de pureza.

Los estándares de referencia primarios son usados para valorar el lote de la materia prima que servirá como estándar secundario y se analizará de acuerdo a la Farmacopea Americana (USP) y la Farmacopea Mexicana (FEUM) y sus propios procedimientos de certificación (BP, AOAC, etc).

Los estándares de referencia secundarios deben ser proporcionados con su respectivo certificado de análisis, en el cual debe indicarse su pureza (%) y fecha de reanálisis.

Todos los datos del análisis deben de registrarse en una libreta especial de "Certificación de Estándares de Referencia". La cual deberá incluir todos los datos referentes a la materia prima y los de su análisis deberán de usarse las hojas necesarias hasta completar la certificación, si se anota algún gráfico o cromatograma, deberá firmarse de tal forma que abarque también la hoja de la libreta. Para cada análisis se le dará un número consecutivo.

La certificación de los estándares de referencia secundarios será llevada a cabo por triplicado. Una vez certificado el estándar de referencia deberá darse de alta en la libreta de "Control de Estándares de Referencia" en la sección respectiva, anotando todos los datos que se indican.

Reanálisis. A todos los estándares de referencia secundarios se les debe asignar una fecha de reanálisis. Esta fecha es determinada en base al tiempo de vigencia de los estándares primarios, aunque en la mayoría de los casos es de 12 meses, y en caso de que no exista una guía de tiempo de reanálisis, o que se conozca que son sustancias lábiles se reanalizará cada 6 meses.

Una vez reanalizado se registrará nuevamente en la libreta de "Control de Estándares de Referencia" en la sección respectiva, adicionándole a su número de análisis original el número que indique el reanálisis que se trata.

Un reanálisis de un estándar de referencia secundario requiere algunas, pero no todas las pruebas necesarias, para la certificación original. Las pruebas que se deben de realizar son: identificación y valoración.

Todos los estándares de referencia secundarios son analizados de acuerdo a la monografía vigente del laboratorio para materia prima.

Los estándares de referencia secundarios deberán colocarse en frascos pequeños de vidrio ámbar, e identificar cada uno de los frascos con una etiqueta debidamente codificado, marcándolos con una clave que pueda permitir la localización de todos sus datos en los registros correspondientes.

Cuando se requiera un tratamiento de secado previo para su uso se cumplirá con este requisito de la siguiente manera: Una vez que la materia prima ha sido aprobada para usarse como estándar se distribuye en frascos (200-500 mg/frasco), se secan según lo indica la técnica respectiva, se cierran herméticamente y se guardan. Al tomarlo, el analista lo usará ya seco, pero después de abrirlo y pesar su muestra deberá de secarlo y guardarlo listo para volver a usarse.

3. Estándares de Referencia Internos de Trabajo. Son aquéllos obtenidos de materias primas de alta calidad farmacopeica y cuyos parámetros se han comprobado mediante análisis efectuado por el propio laboratorio para utilizarse en análisis.

Estos estándares se usan para la identificación y valoración de materias primas, productos a granel y terminados, fabricados con substancias aún no publicados en la Farmacopea Mexicana y Americana y que no se cuenta con un estándar de referencia primaria USP, NBS o ASTM.

Estos estándares se controlan y conservan de la misma forma que los estándares secundarios.

Se procura valorarlos utilizando una substancia obtenida del propio fabricante para utilizarse como estándar de comparación. La caducidad se

establece basada en los reportes de estabilidad del fabricante y los del laboratorio, sin embargo se dá un máximo de 12 meses para reanalizarse.

Las precauciones para el manejo y conservación de estos estándares son los mismos que para los estándares secundarios.

Almacenamiento de las sustancias de referencias. Dichas sustancias se almacenarán en condiciones tales que no se afectan sus características. Al efecto se les protegerá de condiciones de temperatura, humedad e iluminación inapropiada, y cada una de estas categorías se almacenarán por separado.

Reposición. Los casos de reposición comprenden:

- a) Existencia por debajo del mínimo.
- b) Fecha de caducidad (si le hubiere) próximo a vencerse.
- c) Alteraciones de la sustancia de referencia.

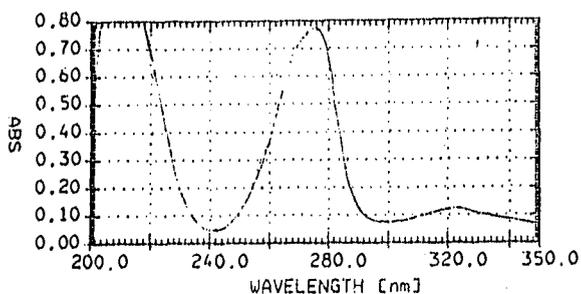
Ejemplos prácticos.

1. Secado de estándares primarios y secundarios.

Para la gran mayoría de los estándares primarios y secundarios, es necesario efectuar su secado de acuerdo con las indicaciones del material en cuestión.

Existen excepciones donde se requiere determinar su contenido de humedad por el método de Karl-Fisher.

En la determinación de Acido Pipemídico, si el material no se seca de acuerdo a sus especificaciones, nos da como resultado una absorbancia baja al ultravioleta. Notese la diferencia de absorbancias en las gráficas 7 y 8

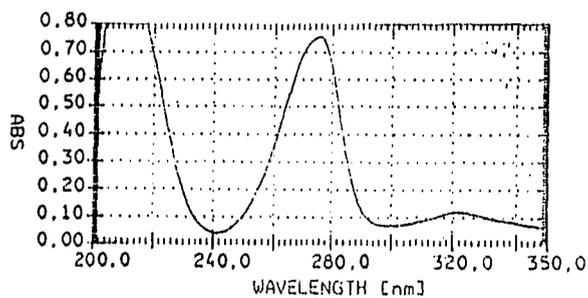


*** PEAK-PICK ***

-- PEAK --		-- VALLEY <i>ste</i>	
λ	ABS	λ	ABS
322.4	0.126	300.4	0.075
275.8	0.777	241.0	0.047
208.8	1.028		

Gráfica número 7

Estándar de Acido Pipemídico secado previamente a su análisis y leído a una concentración de 4 mg/ml.



*** PEAK-PICK ***

-- PEAK --		-- VALLEY <i>St</i>	
λ	ABS	λ	ABS
321.8	0.122	300.6	0.072
275.8	0.757	241.4	0.042
207.8	1.031		

gráfica número 8

Estándar de Acido Pipemídico sin secar previamente a su análisis y leído a una concentración de 4 mg/ml.

2. Reanálisis de estándares primarios y secundarios.

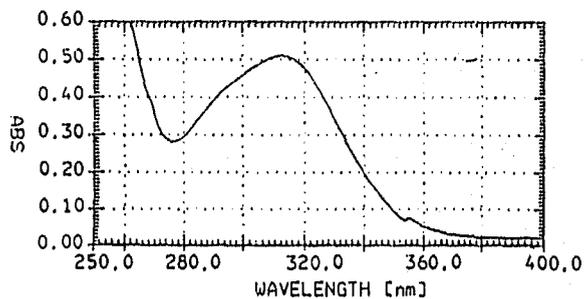
Es indispensable llevar un registro del manejo de los estándares, como es verificar que sea el mismo frasco, número de lote, ausencia de contaminación, existencia suficiente, etc.

Será necesario anotar cualquier cambio o anomalía observada en la bitácora o libreta de registro de estándares.

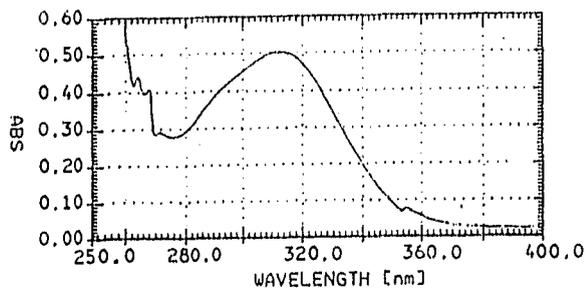
Se han presentado errores por utilizar estándares de diferentes lotes o frascos. En los análisis de producto terminado, el rango de aceptación es más amplio que en el de materia prima en el cual se vuelve muy crítico este problema.

3. El manejo inadecuado de los reactivos y solventes.

Generalmente nos llevan a tener contaminación de los mismos y, por lo tanto, a tener errores en nuestro análisis, un ejemplo práctico de este problema lo vemos en la gráfica número 10



Gráfica número 9 de Mebendazol disuelto en Isopropanol y leído al UV.



Gráfica número 10 de Mebendazol disuelto en Isopropanol y leído al U.V.

Notese la diferencia de las gráficas 9 y 10 ,en ambas se corrió Mebendazol disuelto en Isopropanol y leído al U.V. En la gráfica número 10 se observa una alteracion en el rango de 260-270 nm debido a la contaminación del disolvente

CAPITULO III

EQUIPOS, INSTRUMENTOS Y MATERIAL DE VIDRIO

El laboratorio debe contar con los equipos e instrumentos adecuados a sus necesidades y recursos.

Equipos. Se consideran como equipos todos aquellos aparatos que son necesarios para llevar a cabo todos los procesos analíticos, pero que no proporcionan resultados cuantitativos para los mismos, como son las autoclaves, los hornos, las estufas, las campanas de extracción de gases, las campanas de flujo laminar, las bombas de vacío, etc.

Instrumentos. Se consideran instrumentos todos aquellos aparatos que se utilizan en los diferentes métodos analíticos y que proporcionan resultados cuantitativos (medibles), como por ejemplo, los espectrofotómetros, los potenciómetros, los fluorómetros, etc.

Se conservará un registro de cada aparato y de cada equipo en el que figure:

- a) Nombre y marca del equipo.
- b) Descripción resumida.
- c) Modelo, serie y fecha de adquisición.
- d) Número de inventario.

- e) Nombre del fabricante o representante.
- f) Compañía(s) que proporcionan servicio.

A la información general enumerada anteriormente se adjuntarán los manuales que proporciona el fabricante y que deben comprender:

- a) Instructivo de instalación.
- b) Instructivo de operación.
- c) Instructivo de reparaciones de urgencias que puedan ser efectuadas por personal no especializado.
- d) Instructivo de mantenimiento.
- e) Instructivo de calibración o verificación de parámetros.
- f) Lista de accesorios de repuesto sugeridos.

Una copia del instructivo de operación, de preferencia en español y junto con un diagrama descriptivo al respecto, estarán accesibles a todo el personal cerca del lugar donde se opere el equipo o el instrumento.

Junto a cada aparato habrá un registro donde se anotarán los siguientes datos:

- a) Fecha de utilización.
- b) Tiempo utilizado.
- c) Analista y referencia de análisis.
- d) Muestra analizada.
- e) Reporte de anomalías, si las hubiera.

Todos estos datos serán anotados por el analista al momento de utilizar el equipo.

Para cada equipo e instrumento se llevará un registro completo de los mantenimientos efectuados ya sean preventivos o correctivos. Estos últimos se sujetarán a un programa establecido de acuerdo a las sugerencias del fabricante, o bien por la experiencia de los directores del laboratorio.

Cuando se trate de mantenimientos correctivos, se anotarán las fallas detectadas, las medidas tomadas para corregirlas y si el servicio fue efectuado por una persona del laboratorio o por técnicos especializados.

Para facilitar el mantenimiento se conservará al día el inventario del material de repuesto. Este último deberá reponerse tan pronto como sea posible.

Todos los instrumentos se someterán a una revisión periódica de calibración y mantenimiento para verificar su exactitud, sensibilidad y reproducibilidad.

Los equipos se someterán a un servicio periódico de mantenimiento y si es necesario de calibración, a fin de certificar que cumplen con los parámetros fijados en su diseño.

Todos los instrumentos instalados serán sometidos a una calibración periódica, empleando los métodos reportados ya sea en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, o bien métodos equivalentes, métodos proporcionados por el fabricante o métodos desarrollados por el mismo laboratorio.

Cuando la calibración utilice patrones de comparación estos deberán ser comparados con patrones de precisión rastreables con los de organizaciones oficiales nacionales o internacionales.

Cuando esto no sea aplicable, se procurará establecer un programa de comparación interlaboratorios que establezca correlación entre los resultados obtenidos.

FRECUENCIA DE CALIBRACION Y/O VERIFICACION.

La calibración de los equipos e instrumentos se efectuarán con la frecuencia que establezcan los requerimientos oficiales, las recomendaciones de los fabricantes, o bien la experiencia de los directores del laboratorio.

Al efecto, se elaborará un programa de calibración para cada equipo y para cada instrumento cuyo cumplimiento será responsabilidad de la persona que el director de laboratorio designe.

Se llevará un registro de cada equipo e instrumento en el que figurarán:

- a) Nombre del instrumento o equipo.
- b) Número de serie.
- c) Fecha de calibración y verificación.
- d) Persona o compañía que efectuó la calibración.
- e) Fecha de la próxima calibración o verificación.
- f) Observaciones.

MATERIAL DE LABORATORIO EN GENERAL.

CALIBRACION.

Todo material que se empleará para efectuar mediciones como buretas, matraces aforados, pipetas, celdillas, etc., deberá ser calibrado previo a su uso.

Métodos de calibración. Se utilizarán los métodos de calibración oficiales cuando éstos existan, de lo contrario, se emplearán los métodos que se

encuentran en la literatura para el material considerado o aquéllos que el laboratorio desarrolle al efecto.

Registro. Se llevará un registro de calibración del material que lo requiera en el que figuren los siguientes datos:

- a) Material.
- b) Composición.
- c) Fecha de adquisición.
- d) Proveedor.
- e) Método de calibración.
- f) Analista.

MANEJO Y TRATAMIENTO.

El manejo y tratamiento del material en el laboratorio es importante, tanto para el aseguramiento y confiabilidad de los resultados analíticos como para su conservación en las mejores condiciones.

Debido a que el material de laboratorio puede ser fabricado con muy variados elementos, cada forma y tipo debe tener un manejo y tratamiento específico, ya que puede deteriorarse sin que se note y, en consecuencia, alterar los resultados obtenidos en los análisis.

El tratamiento y manejo del material se consideran responsabilidad tanto del químico o técnico analista como del personal encargado de su limpieza, por lo que se debe establecer un manual de procedimientos de limpieza, tratamiento, manejo y conservación de dichos materiales.

RECAUCIONES GENERALES.

1. No utilizar el material en operaciones donde las sustancias químicas empleadas puedan dañarlo.

2. No someterlo a condiciones de temperatura superiores a las que el fabricante del material indica

No 3. No utilizar para su lavado material abrasivo. Cuidar el empleo de escobillones, ya que el soporte metálico de los mismos puede rayar las superficies. Esto es particularmente importante en matraces aforados de vidrio y buretas de vidrio, los cuales pueden dañarse y con ello alterar las mediciones (sobre todo entre más grande sea la relación superficie /volumen en el matraz considerado).

4.- Ordenar que el analista haga un primer lavado al material inmediatamente después de haberlo utilizado, ya que los residuos que se adhieren a la pared del material a menudo no se desprenden durante el lavado y, si no se detectan, pueden alterar el resultado de las operaciones en general o de las reacciones que en ellos se lleven a cabo.

5.- Durante su limpieza y manejo, de acuerdo a su composición química, cada tipo de material deberá ser tratado en forma adecuada, teniendo en cuenta su resistencia a los ácidos, a los álcalis, al calor, etc.

ROTULACION Y LIMPIEZA DEL MATERIAL DE LABORATORIO

Un análisis químico se realiza ordinariamente por duplicado o triplicado. Todo el equipo utilizado en la ejecución del análisis debe marcarse en forma que cada muestra se distinga de las otras. Los matraces, vasos de laboratorio, y algunos crisoles filtrantes tienen pequeñas zonas esmeriladas que se pueden marcar con lápiz. Existen tintas especiales para marcar superficies de porcelana: la rotulación se puede hacer permanente sobre los vidrios calentando a alta temperatura.

Cualquier material de laboratorio, como vasos matraces, crisoles buretas pipetas etc., que vaya a contener una muestra, debe limpiarse escrupulosamente antes de su uso.

Para tal efecto se usan diferentes tipos de soluciones, dependiendo del tipo de residuo que contenga y del tipo de material de laboratorio.

Estas soluciones limpiadoras las podemos clasificar en:

a) Disolventes orgánicos.

Los más usuales son, alcohol etílico, alcohol metílico, benceno éter y cloroformo.

El inconveniente es que la mayoría de los disolventes orgánicos tienen una toxicidad alta y son fácilmente inflamables, por lo cual se deben usar sólo bajo campana de extracción de gases y evitarse su inhalación y el contacto con la piel, las mucosas y los ojos.

b) Soluciones ácidas.

Están constituidas por diluciones y soluciones ácidas inorgánicas y de algunos ácidos orgánicos como:

Acido sulfúrico diluido (10 % a 20% v/v).

Acido sulfúrico concentrado.

Acido clorhidrico diluido (10% a 20% v/v).

Acido clorhidrico concentrado.

Acido nítrico diluido (10% a 20% v/v).

Acido nítrico concentrado.

Acido cítrico diluido (20% a 30% p/v).

c) Soluciones alcalinas.

Entre estas soluciones tenemos :

Hidróxido de sodio diluido (10% a 20% p/v).

Carbonato de sodio diluido (10% a 20% p/v).

Hidróxido de potasio en solución hidroalcohólica (10% a 20% p/v).

d) Soluciones oxidantes.

Mezcla crómica (35 ml de solución saturada de dicromato sódico a la que se le añade 1 litro de ácido sulfúrico concentrado).

Mezcla de solución hidroalcohólica de hidróxido de potasio y agua oxigenada (10%).

Estas soluciones son particularmente agresivas .

e) Detergentes.

Se utilizan detergentes comerciales y, dada la gran variedad de éstos se sugiere que se seleccione el indicado de acuerdo a las características de cada caso particular .

Para obtener un mejor resultado en el proceso de limpieza , el analista procederá a remover residuos y lavar el material tan pronto como se pueda , a fin de que las sustancias residuales se adhieran lo menos posible al material de laboratorio . En caso de no poder proceder de inmediato al lavado , por lo menos se eliminarán los residuos y el material se mantendrá en las mesas de acumulación cubierto por disolventes adecuados .

Las pipetas , que por su diseño constituyen un material particularmente difícil de lavar , deberan ser colocadas en cilindros de vidrio de capacidad suficiente y sumergidas totalmente en soluciones adecuadas .

Una vez que haya sido eliminado el residuo , el material sucio que pueda tener aún adherida alguna sustancia , se acumulará en charolas de plástico o acero inoxidable , separando el material que contuvo residuos orgánicos del que contenía residuos inorgánicos .

TRATAMIENTO CON DISOLVENTES

El material libre de residuos pero que contenga aún sustancias adheridas , será sometido a la acción de disolventes . Estos pueden ser agua y disolventes orgánicos . Se ensayarán diferentes disolventes hasta encontrar el adecuado .

Si se logra quitar los residuos adheridos al material se procederá a enjuagues con agua , seguidos de un lavado final con detergentes y finalmente varios enjuagues con agua purificada hasta eliminar las huellas de detergente .

TRATAMIENTO QUIMICO

Si el tratamiento con disolventes no remueve los residuos adheridos al material , se ensayará el tratamiento con soluciones ácidas , alcalinas o soluciones

oxidantes hasta eliminarlos . Si se logra el resultado deseado , después del tratamiento químico se procederá , con las precauciones debidas , a un enjuague final con agua y detergente seguido por los enjuagues con agua purificada necesarios para eliminar los residuos de detergente

TRATAMIENTOS ESPECIALES

Si el tratamiento con disolvente y el tratamiento químico no permiten limpiar el material que aún contenga residuos adheridos , será necesario aplicarle tratamientos especiales los cuales deberán ser diseñados por los analistas que se enfrenten al problema .

Dada la complejidad de las características químicas de los residuos resultantes de los diferentes métodos analíticos , es recomendable que , cuando se desarrollen éstos , se estudie simultáneamente el proceso de limpieza del material sucio que proviene del análisis .

Cuando se encuentre un procedimiento de limpieza satisfactorio se recomienda consignarlo por escrito e incorporarlo al procedimiento analítico para evitar pérdidas de tiempo cuando vuelva a repetirse el mismo análisis .

LA TEMPERATURA Y EL PROCESO DE LAVADO

El tratamiento con disolventes a veces se efectúa a una temperatura mayor a la ambiente y que en algunos casos puede alcanzar la ebullición del solvente .

Desde luego deben tenerse las precauciones necesarias de acuerdo a las características del material de laboratorio y del disolvente utilizado .

Es recomendable efectuar el tratamiento químico a temperatura bajas o apenas superiores al ambiente y por tiempo no muy prolongado para evitar el ataque químico de las superficies del material .

Debe evitarse el uso de escobillones y abrasivos especialmente cuando se lave material destinado a medidas cuantitativas (celdillas espectrofotométricas , matraces aforados , picnómetros , buretas etc.) , para éste tipo de material es necesario tener precauciones particulares . Se recomienda consultar los manuales de operación en los cuales se describan las condiciones de lavado a que deben someterse los aditamentos auxiliares utilizados en la operación de los diferentes equipos analíticos.

ELIMINACIÓN DE MATERIAL GRASOSO.

Este deberá haberse eliminado por el tratamiento con disolventes. Sin embargo, si después del último lavado con agua purificada, el personal de limpieza observa la presencia de gotas que no escurren, adheridas a la superficie del materia, lo someterá a un nuevo tratamiento con disolventes, si esto no fuera suficiente, lo tratará con mezclas oxidantes, seguidas por suficientes lavados con agua purificada hasta eliminar los disolventes y/o las mezclas oxidantes.

Ningún material destinado a mediciones cuantitativas debe secarse y almacenarse si en su superficie quedan adheridas gotas de agua después del último enjuague y escurrimiento.

Material de porcelana.

Las cápsulas de porcelana se limpian hirviendo en ellas agua regia o solución diluida de hidróxido de sodio, que se eliminan con abundantes lavados con agua purificada verificando el pH del último lavado .

Para la eliminación de algunos residuos carbonosos , se puede emplear una mezcla de dos partes de fosfato trisódico, una de oleato de sodio y dieciséis de agua (no usar esta mezcla para material de platino) . Si este tratamiento no da resultado , utilizar mezcla crómica , dejándola en contacto con el material durante 12 a 24 horas . Finalmente lavar con agua purificada y verificar el pH del último enjuague.

Para eliminar los depositos calcáreos del material de vidrio y ciertos materiales de plástico , se tratan con ácido clorhídrico diluido o concentrado caliente , seguido por lavados abundantes con agua purificada caliente .

Para los residuos de tipo alquitran , el benceno es el más utilizado (se recomienda trabajar bajo campana de extracción) . Se pueden ensayar otros disolventes y como recurso final la mezcla crómica.

Material proveniente del área de análisis microbiológico.

El analista colocará el material que haya utilizado en charolas metálicas separadas , unas para el material sucio y contaminado y otras para el material únicamente sucio , para evitar que cualquier derrame de su contenido se disemine en el laboratorio.

A) Tratamiento de esterilización o sanitización del material sucio y contaminado .

De acuerdo con el grado de riesgo del contenido del material sucio (este riesgo debe ser determinado por el analista), se le someterá a un proceso de sanitización con desinfectantes adecuados (riesgo bajo: soluciones de fenol, benzalconio, etc., a la concentración adecuada) o bien a esterilización en autoclave (riesgo alto: 121 grados centígrados por el tiempo suficiente para lograr la esterilización).

B) Lavado del material después de haber sido esterilizado o sanitizado.

Una vez que se haya esterilizado o sanitizado el material proveniente del análisis microbiológico, se deberá proceder a :

- La eliminación de residuos .
- Eliminación de sustancias adheridas al material .
- Limpieza con detergentes.
- Eliminación de detergentes .
- Enjuagues finales repetidos con agua purificada .
- Secado.

Los utensilios deben limpiarse, en primer lugar, con una solución detergente caliente, luego se enjuagarán con gran cantidad de agua corriente y, finalmente, con varias porciones pequeñas de agua destilada.

A veces es necesario secar el material de vidrio antes de usarlo; esta práctica se evitará por la pérdida de tiempo que supone así como por ser una fuente potencial de contaminación.

Si después de limpiar con detergente todavía queda una película de grasa, se deberá recurrir a una solución, de limpieza formada por dicromato de potasio en ácido sulfúrico concentrado. Después de utilizar esta solución, se requiere un exhaustivo enjuague para eliminar las últimas trazas de iones

dicromato que se adhieren fuertemente a las superficies de vidrio y porcelana. La solución de limpieza es más efectiva cuando se calienta a unos 70 C; a esta temperatura ataca rápidamente la materia animal y vegetal por lo que su preparación es potencialmente peligrosa.

Cualquier salpicadura deberá diluirse rápidamente con abundante agua.

CALIBRACION DEL EQUIPO

En el laboratorio de Control de Calidad se maneja un seguimiento sistemático de calibración de equipos como titulador Karl-Fisher, espectrofotómetro U.V. espectrofotómetro I.R. y balanzas, entre otros.

Como ejemplo tendremos:

1. El espectrofotómetro U.V. que contará con un servicio externo por personal calificado para darle mantenimiento preventivo o correctivo, que consistirá en limpiar, lubricar e inspeccionar todas las partes del instrumento, de manera que se puedan detectar problemas antes que la exactitud del instrumento se vea afectada.

Repondrá cualquier pieza del instrumento que se encuentre en mal estado y efectuará pruebas de funcionamiento para determinar si todas las partes están trabajando adecuadamente. El mantenimiento preventivo se efectuará cada 6 meses y el correctivo cada vez que se presente una falla.

2. El personal químico será el encargado de realizar la calibración del espectrofotómetro, que consiste en determinar:

- a) Verificación de celdas.
- b) Linealidad fotométrica del instrumento.
- c) Exactitud de longitud de onda.
- d) Exactitud de escala de absorbancia.

NOTA: El instrumento se operará de acuerdo a las instrucciones que marca el manual correspondiente.

Verificación de celdas:

Las celdas de absorción deberán estar limpias y sin rayaduras, ya que celdas contaminadas o rayadas reducen la transmitancia y causan resultados incorrectos, por lo que se recomienda que se limpien de la siguiente manera:

- Enjuagar las celdas con agua desionizada y con etanol.
- Si existen depósitos difíciles de remover, sumergir las celdas en una solución de limpiador suave (Extrán) por lo menos durante 2 horas, enjuagar con bastante agua desionizada y etanol.
- Si persiste la contaminación, enjuagar las celdas con solución 1:1 de ácido clorhídrico 3N y etanol.
- Las celdas nunca deben secarse con aire, debe dejarse evaporar el disolvente por sí solo.
- Antes de empezar a leer debe enjuagarse la celda con una solución de prueba.
- Para detectar el deterioro de las celdas de cuarzo (sílica) determinar la transmisión de cada una de ellas, llenándola con agua desionizada a las longitudes de onda de 220, 240, 270 nm, ajustar previamente a 0.000 de

absorbancia con aire como blanco. El valor de transmitancia deberá ser por lo menos del 80%.

- Para celdas de vidrio Pyrex probar a 320 nm (este tipo de celdas sólo es recomendado para la región visible).

Evaluación de la linealidad fotométrica:

1. La linealidad fotométrica puede ser evaluada graficando absorbancias contra concentraciones, mediante el uso de una serie de soluciones especiales de concentración conocida.

2. Dentro de las soluciones usadas para tal fin se encuentran los cromatos ácidos y alcalinos, nitrofenol y sulfato amónico de cobalto, siendo el cromato de potasio alcalino la sustancia que se emplea con más frecuencia.

3. Se preparan soluciones de cromato de potasio a diferentes concentraciones y se determina la absorbancia de las soluciones, incluyendo la solución stock a una longitud de onda de 370 nm, ajustar previamente la absorbancia a 0.000 utilizando KOH 0.05 N como blanco.

4. Elaborar una curva de absorbancia contra concentración, tomando un valor inicial de concentración y absorbancia de 0.000, debe obtenerse una línea recta y por cálculo (de regresión lineal el coeficiente de correlación (r) debe ser mayor de 0.98).

Exactitud de longitud de onda:

1. La calibración de la longitud de onda, se realiza mediante la obtención del espectro de absorción del filtro de óxido de holmio, que presenta máximos a longitudes de onda conocidas.

El filtro de óxido de holmio es un cristal que tiene un número de bandas y picos de absorción a longitudes de onda específicas, en la región del espectro visible y en la región ultravioleta. La siguiente tabla muestra longitudes de onda a las cuales se presentan los máximos de absorbancia.

TABLA I

Filtro de Oxido de Holmio

Longitudes de onda de máxima absorción y tolerancia

LONGITUD DE ONDA (nm)	TOLERANCIA (nm)
279.3	± 2.0
287.6	± 2.0
360.8	± 2.0
418.5	± 2.0
453.4	± 2.0
536.4	± 2.0
637.5	± 2.0

2. Seleccionar la región y condiciones de trabajo. El intervalo de longitud de onda es de 700 a 200 nm y el de escala de absorbancia de 0 a 2.0 unidades. La velocidad de barrido más adecuada es la intermedia.

3. Hacer un ajuste de línea base de 700 a 200 nm con aire en las posiciones de muestra y referencia.

4. Revisar el filtro de óxido de holmio y eliminar cualquier pelusa o contaminante que pudiera estar en su superficie, utilizando papel lente.

5. Colocar el filtro de óxido de holmio en el lugar de muestra, obtener su espectro de absorción y graficarlo.

6. Comparar los valores de longitud de onda de máxima absorbancia obtenidos con los de la tabla 1. No debe haber una diferencia mayor a ± 2.0 nm, de no ser así, repetir varias veces el barrido y, si persiste la falla, reportarla al departamento de Calibración y al Jefe de Sección Analítica de Control de Calidad para que se realicen las acciones necesarias.

Exactitud de escala de absorbancia.

La determinación de la exactitud de la escala fotométrica se basa en la obtención de lecturas de absorbancia de materiales de referencia certificados, Filtros de Transmitancia certificada por "National Bureau of Standards" (N.B.S.), SRM 2031 para la región Ultravioleta-Visible.

1. Asegurar que el filtro se encuentre perfectamente limpio y sin polvo, limpiándolo si es necesario con papel lente.

Tener cuidado de no tomar los filtros de la región de la malla, guardarlos en su estuche para evitar incrustaciones de partículas.

2.- Hacer un ajuste de línea base de 700 a 200 nm con aire en las posiciones de muestra y referencia.

3.- Seleccionar el método espectrofotométrico , hacer un barrido de cada filtro y obtener un registro de absorbancias con un intervalo de longitud de onda de 10 nm. Debera obtenerse el valor de absorbancia. en las longitudes de onda siguientes :

λ	A
250.0	465.0
280.0	500.0
340.0	546.1
360.0	590.0
400.0	635.0

Nota: Los filtros deben colocarse siempre en la misma posición en el compartimiento de muestras.

4.- Comparar los resultados obtenidos con los tabuladores en el Certificado de Calibración que emite N.B.S., no debiendo ser mayor la diferencia a 1.5% de los valores certificados . En caso contrario reportar al jefe de Calibración y Control de instrumentos, al jefe de la Sección Analítica y a la compañía contratada para Servicios de Mantenimiento.

Frecuencia.

Este procedimiento deberá realizarse mensualmente, a excepción de la verificación de celdas, que se verificará bimestralmente.

CAPITULO IV

DOCUMENTACION

Un buen análisis requiere indispensablemente de una muestra adecuada.

Es responsabilidad del departamento de Control de Calidad establecer técnicas de muestreo y contar con procedimientos escritos al respecto.

Por lo general el analista se le presenta una parte muy pequeña de una unidad total, y del análisis de esa porción hace un informe aplicable a todo el lote. Es obvio que la porción seleccionada debe ser representativa del total.

La selección de la porción en referencia se llama toma de muestra y es el primer paso en un análisis.

Las muestras que recibe el laboratorio se someterán a un proceso que consta de los siguientes pasos:

1. Recepción y Registro.
2. Almacenamiento previo al análisis.
3. Función de la orden de análisis.
4. Análisis.
5. Informe analítico.
6. Almacenamiento de muestras de retención.

RECEPCION Y REGISTRO.

Se contará con una zona específica de recepción de muestras y se llevará un registro de éstas en el que aparezcan los siguientes datos:

1. Número consecutivo de entrada.
2. Fecha de entrada.
3. Nombre de quien solicita el análisis.
4. Nombre de la muestra.
5. Número del lote si lo hubiera.
6. Descripción física de la muestra (granel, terminado, intermedio, materia prima) y cantidad de la misma (piezas, gramos, ml, etc.).
7. Pruebas solicitadas y método analítico a emplear.
8. Sustancias de referencia: se registrará el origen de la sustancia de referencia que se utilice en el análisis.
9. Identificación de la muestra con el número consecutivo de entrada, este número deberá aparecer en todos los pasos y documentos que comprenda el procesamiento de la muestra.

ALMACENAMIENTO PREVIO AL ANALISIS.

Mientras la muestra permanece en espera de la orden de análisis, deberá ser almacenada en una zona delimitada y designada para el efecto en condiciones que no permita la alteración de la muestra. Para ello se utilizarán anaqueles en los que sea fácil su localización y seguimiento.

ORDEN DE ANALISIS.

El responsable o la persona que éste designe, examinará la ficha de registro de entrada y determinará a qué analista corresponde ejecutar el trabajo (análisis

químico, físico, instrumental, microbiológico) y programara su ejecución. Al efecto, emitirá una orden de análisis que constará de los siguientes datos :

- 1.- Identificación de la muestra .
- 2.- Solicitante del análisis .
- 3.- Pruebas y método a utilizar.
- 4.- Substancias farmacéuticas de referencia necesarias .
- 5.- Analista a quien se asigna el análisis .
- 6.- Fecha y firma de la persona que emite la orden de análisis .

ANALISIS.

Libreta de trabajo. Cada analista contará con una libreta de trabajo foliada con hojas numeradas consecutivamente en donde consignará en forma inalterable los siguientes datos :

1. Solicitante del análisis .
2. Pruebas solicitadas en la orden de análisis y método a utilizar.
3. Substancias de referencia a utilizar .
4. Fecha en que se inicia el análisis .
5. Anotación completa de cada operación analítica que efectue : pesadas, diluciones , cálculos , valores obtenidos , absorbancias , factores de las soluciones valoradas , etc.

Se utilizará bolígrafo para las anotaciones , y los valores equivocados no serán borrados sino que por algún medio se les aislará y distinguirá de los valores correctos .

Las libretas de trabajo de los analistas son parte de la documentación comprobatoria del laboratorio y por lo tanto se considerarán propiedad del laboratorio y deberán permanecer en éste por todo el tiempo que se considere pertinente .

INFORME ANALITICO.

1.- Identificación del informe. Al terminar el análisis, el analista que lo efectuó redactará un informe en el que aparezcan todos los datos consignados en la ficha de registro de la muestra.

2.- Resultados obtenidos. El analista consignará todos los resultados obtenidos de las pruebas a que se sometió la muestra.

3.- Anexos . Se adjuntara al informe, copias de los documentos, como gráficas espectrofotométricas de ultravioleta , infrarrojo, etc.

4.- Fecha y firma del analista.

5.- Fecha y firma del responsable del laboratorio. El responsable del laboratorio examinará el informe del analista. evaluará los resultados y los avalará o rechazará según el caso .

6.- Evaluación de resultados. Por regla general, el laboratorio sólo se limitará a reportar los resultados obtenidos, ya que quien debe evaluarlos será el solicitante (cliente, control de calidad, producción etc.) . Sólo en el caso que sea específicamente requerido, el laboratorio emitirá su juicio de aceptación o rechazo.

INFORMACION QUE DEBE DE LLEVAR LA LIBRETA DE TRABAJO PARA PRODUCTO

Todos los datos se deben escribir con letra clara y legible.

Datos del producto por analizar:

- a) Clave y nombre.
- b) Número de lote .
- c) Orden de fabricación.
- d) Etapa de fabricación (granel, granulado, terminado).
- e) Número de muestra.

DATOS DEL ANALISIS:

- a) Número de técnica o procedimiento .
- b) Número de análisis.

En cada prueba que se determine se anotarán los siguientes datos:

- a) Nombre de la prueba y sus límites.
- b) Pesadas, balanza utilizada y referencias de la bitacora.
- c) Soluciones, reactivos y estándares (marca y número de lote).
- d) Equipo utilizado (referencias en las bitácoras).
- e) Cálculos, fórmulas utilizadas, resultados individuales.
- f) Observaciones (si las hay). Referencias cruzadas si utilizan otras libretas, o alguna otra persona hace parte del análisis del mismo producto.

Al terminar el análisis se anotarán los siguientes datos:

- a) Fecha de terminación del análisis .
- b) Resultado final: Aprobado o rechazado.
- c) Firma/fecha del analista.
- d) Firma/fecha del supervisor.

**INFORMACION QUE DEBE DE LLEVAR LA LIBRETA DE TRABAJO
PARA MATERIA PRIMA**

Todos los datos se deben escribir con letra clara y legible.

DATOS DEL PRODUCTO POR ANALIZAR:

- a) Clave y nombre.
- b) Número de lote del proveedor, y registro.
- c) Número de muestra.

DATOS DEL ANALISIS:

- a) Número de técnica o procedimiento.
- e) Número de análisis.

En cada prueba que se determine se anotarán los siguientes datos:

- a) Nombre de la prueba y sus límites .
- b) Pesadas, balanza utilizada y referencias de la bitácora .
- c) Soluciones, reactivos y estándares (marca y número de lote).
- d) Equipo utilizado (referencias en las bitácoras).
- e) Cálculos , fórmulas utilizadas, resultados individuales .
- f) Observaciones (si las hay). Referencias cruzadas si utilizan otras libretas, o alguna otra persona hace parte del análisis del mismo producto.

Al finalizar el análisis se anotarán los siguientes datos:

- a) Fecha de terminación del análisis.
- b) Resultado final: Aprobado o rechazado.
- c) Firma/fecha del analista.
- e) Firma/fecha del supervisor.

ALMACENAMIENTO DE MUESTRAS DE RETENCION.

Al efecto de almacenar muestras de retención, las muestras analizadas por el laboratorio pueden caer dentro de dos tipos:

1. Muestras de productos sometidos a control por las autoridades sanitarias.
2. Muestras de productos no sometidos a control por las autoridades sanitarias.

Muestras sometidas a control por las autoridades sanitarias. Si el laboratorio es parte de una planta farmacéutica deberá conservar una muestra e retención del producto analizado , ya sea éste un ingrediente activo o un excipiente, por lo menos de un año después de su fecha de caducidad. (si la tuviera) , o por 5 años para aquellos productos que no tengan fecha de caducidad

Las muestras de retención deberan ser en la cantidad necesaria para efectuar todas las pruebas requeridas .

Por lo que respecta a cada partida o lote de producto farmacéutico terminado, el laboratorio conservará muestras hasta de 1 año después de su fecha de caducidad y durante 5 años si no la tubiera.

Los laboratorios auxiliares a la regularización sanitaria no tienen la obligación de conservar muestras de retención de los productos sometidos a control por las autoridades sanitarias.

Muestras no sometidas a control por las autorides sanitarias . En este caso, tanto los laboratorios adscriptos a plantas farmacéuticas como los laboratorios auxiliares a la regularización sanitaria, no tienen la abligación de conservar muestras de retención. El laboratorio analítico y los solicitantes del análisis serán los que determinen si procede conservar la muestra de retención del producto analizado .

Condiciones de almacenamiento. Las muestras de retención se conservarán en zonas aisladas. delimitadas , de preferencia, en anaqueles y bajo condiciones ambientales que no puedan alterar sus características iniciales . Los productos terminados se conservarán en la misma presentación utilizada para su venta

CAPITULO V

RECOMENDACIONES

Después de haber observado los diferentes métodos de análisis, sus procedimientos, resultados y alcances, se puede concluir que el factor humano es una de las causas principales de error, sin embargo es factible de corregir. Una de las maneras de corregir o disminuir la frecuencia de los errores es brindando una educación continua y de actualización al analista para realizar sus determinaciones, cuidando de los detalles en los cuales se presenta con mayor frecuencia alguna anomalía o desviación en los resultados esperados, entendiéndose que la experiencia del analista es fundamental para identificar en qué pasos se puede incurrir en algún error previsible.

De acuerdo a lo anterior, se recomienda realizar las siguientes observaciones para el buen desarrollo de los análisis químicos:

1. ANALISIS GRAVIMETRICOS.

Aunque la balanza es usada en todo tipo de análisis, aquí se incluyen las buenas prácticas del laboratorio, por ser "la pesada" la base en los análisis gravimétricos.

- a) Las balanzas deben estar incluidas en el programa de mantenimiento preventivo y chequeo de acuerdo a la organización de cada laboratorio.
- b) Debe contarse con un marco de pesas certificadas.
- c) Antes de pesar rectifique la posición de la burbuja y cuide que esté en 0.
- d) No retire la muestra pesada con la balanza disparada.

e) No deje sucia la balanza, limpie el platillo interior de la balanza y contornos de la misma con una brocha de pelo fino

f) Nunca pese directamente en el platillo sustancias que puedan dañarlo.

g) Los vidrios deben de estar cerrados al tomar la lectura definitiva y cuando no se este usando la balanza.

2. ANALISIS VOLUMETRICO

a) Este seguro de la limpieza de su material, conozca las diferentes soluciones limpiadoras.

b) Aprenda a utilizar la pipeta correctamente.

c) Lleve un control por escrito de todas las soluciones valoradas .

d) Cuide el etiquetado de las soluciones valoradas.

e) La bureta utilizada debe de ser de tamaño tal, que se gaste el 80 % de su volumen total.

3. ANALISIS INSTRUMENTAL.

a) Todo instrumento debe de estar incluido en el programa de mantenimiento preventivo y revisión del mismo, de acuerdo con la frecuencia de uso y organización de cada laboratorio.

b) Cada instrumento debe contar con un expediente dedicado al historial de servicios externos.

c) Independientemente de este expediente, cada instrumento tendrá dedicada una libreta, donde asisten los parámetros que se revisan internamente la periodicidad, el resultado obtenido, nombre de la persona que lo efectuó, y en caso de haber encontrado anomalías, la medida tomada.

d) Cuide los instrumentos del polvo y la humedad.

e) Conozca el tiempo de calentamiento óptimo para cada instrumento.

f) Verifique que el instrumento cuente con etiqueta de calibración vigente que garantice que está funcionando adecuadamente.

4. ESTANDARES

a) Todo laboratorio debe contar con por lo menos un estandar primario para cada sustancia que lo requiera.

b) Utilice estandares primarios para la preparación de cualquier secundario.

c) Debe haber un lugar exclusivo para guardar estandares según las condiciones de conservación que requieran.

d) Cada estandar secundario debe tener determinado tiempo de uso, y dividirse en 2 o mas frascos, para poder eliminar alguno en caso de sospechar contaminación.

e) Antes de usar cualquier estandar, lea cuidadosamente la etiqueta, para tener en cuenta cualquier indicación, como si está seco o debe secarse, su potencia exacta y si está vigente o no.

f) Las etiquetas de los estándares secundarios contendrán toda la información requerida por el punto e), además del nombre de la persona que lo preparó y fecha.

g) La persona que use el estándar de referencia debe regresarlo a su respectivo lugar, inmediatamente después de usarlo.

5. EN TODO TIPO DE ANALISIS.

a) Trabaje siempre por duplicado.

b) Siempre tenga a la mano su marcador; nunca deje soluciones o reactivos o cualquier otra preparación sin marcar.

c) Antes de iniciar un análisis lea cuidadosamente la técnica correspondiente.

d) Esté seguro de que su técnica es la vigente, al actualizar las técnicas antiguas deben ser destruidas.

e) Prepare todos sus reactivos con el cuidado usado en las preparaciones volumétricas. En la etiqueta siempre incluya fecha y persona que lo preparó.

f) Mantenga orden y limpieza en el lugar de trabajo.

g) El equipo, los métodos y el personal deben estar validados.

h) Debe contarse con todos los procedimientos que involucren las diferentes operaciones realizadas en un laboratorio de control.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals
A Plan for Total Quality Control
Sidney H., Willing M Tuckerman, W.S. Hitchings 2a. Ed., pág 137
y pág 165

- 2.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
Reglamentación Sanitaria y Generalidades
5a Ed., págs. 11-47.

- 3.- U.S.P. XX11. General Notices and Requirements, págs. 1-11.
General Information (1051), (1176), (1151), (1191).

- 4.-Quality Assurance Principles of Analytical Laboratories
F.M. Garfield AOAC Press, 1984

- 5.-Química Analítica Cuantitativa
Teoría y Práctica
Arthur I. Vogel
Vol. 1 Editorial Kapelus, 1960.

- 6.- Guía de Procedimientos Adecuados de Laboratorio de CIPAM.
México D.F. , 1988-1989.

7.- Good Analytical Practices in Quality Control

Bernard A.

Anal Chem., 5a., (1079 A) , 1978

8.- Norma Oficial Mexicana NOM-08-SSA-1994

Especificaciones sanitarias de manejo de Estandares Químicos
de Referencia para la industria Químico Farmacéutica

9.- Norma oficial Mexicana NOM-04-SSA-1994

Especificaciones mínimas para el almacenamiento de reactivos
y disolventes empleados en el laboratorio de Control de Calidad en
la industria Químico Farmacéutica y laboratorios de Control Analítico
auxiliares de la regularización sanitaria

10.- Norma Oficial Mexicana NOM-05-SSA-1994

Requisitos mínimos para la calibración de instrumentos que utilizan en
el Laboratorio de Control de Calidad para la industria
Químico Farmacéutica

11.- Norma Oficial Mexicana NOM-06-SSA-1994

Requisitos mínimos para los procedimientos para el registro de
resultados analíticos en el laboratorio de Control de Calidad .

12.-Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

6a edición México 1994 págs 101-112 y 143-147

13.-Introducción a la Cromatografía Líquida Práctica

R.W. Yost,

L.S.Ettre

R.D. Conlon

Copyright 1981 by the Perkin-Elmer Corporation págs 32-49

14.-Reglas de Calidad

Guía corta sobre buenas prácticas de manufactura

John Sharp

Edición Internacional Interpharm,1992