



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**MEJORA CONTINUA EN EL MANEJO Y CONTROL DE LAS
SUSTANCIAS DE REFERENCIA UTILIZADAS EN LOS
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGA

PRESENTA:

ANA GABRIELA NAVA PÉREZ



DIRECTOR: M. EN A. TERESA BENÍTEZ ESCAMILLA

ASESOR: M. EN A.C. MA. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ

CIUDAD DE MÉXICO

DICIEMBRE 2018



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.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a la Universidad Nacional Autónoma de México, por permitirme pertenecer a la máxima casa de estudios, lo cual me ha brindado uno de los orgullos más grandes de mi vida.

A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, porque se convirtió en mi segundo hogar, por los conocimientos y valores que en ella adquirí, por el apoyo que siempre nos brinda como estudiantes y como seres humanos. Porque en ella pude conocer grandes personas, profesores que nunca se cansaron de motivarme, amigos que se convirtieron en familia y compañeros que fueron un gran apoyo durante este camino.

A aquellos profesores cuya vocación marcó una gran diferencia, por transmitirme sus conocimientos, guiarme y por su disposición.

A la M. en A. Teresa Benítez Escamilla, por su tiempo, compromiso y dedicación, por guiarme, por sus enseñanzas y por haber creído en mi para desarrollar este proyecto.

A la M. en A.C. María Cirenía Sandoval López, por brindarme su apoyo, conocimientos y guía para llevar a cabo este trabajo.

A mis sinodales, al M. en F. Jorge Antonio Carlín Hernández, por brindarme sus conocimientos para enriquecer esta tesis, además de su tiempo y disposición, a la Q. F. B. Lidia Sánchez Ortíz, por su tiempo, apoyo y conocimientos y a la M. en A. Marisol Gandarillas Ortiz de Montellano, por su tiempo y sugerencias para mejora de este trabajo.

Al PAPIME PE-205817 por proporcionar un nuevo desecador, el cual fue utilizado en este proyecto.

Finalmente quiero agradecer a Dios, por darme la fuerza para mantenerme siempre en pie, con vida, energía y entusiasmo de luchar día a día por mis metas y sueños.

DEDICATORIA

A mis padres, por permitirme perseguir mis sueños, porque aun con dificultades jamás me pidieron abandonarlos.

A mi madre, por ser mi principal apoyo en la vida, porque siempre ha creído en mí, por su amor, fuerza y dedicación, porque gracias a ella he llegado hasta aquí, por ser una mujer admirable y con un corazón enorme, te amo mamá.

A mi hermano, por ser mi cómplice, por acompañarme, animarme y apoyarme en todo lo que se me ocurre y por todo su cariño.

A mis abuelitos, Isidro y Raquel, por llenarme de bendiciones y amor, por creer en mí, por sus consejos y apoyo.

A mis amigos, Tere, Aline, Saredy, Victoria y Lalo, con quienes compartí grandes aventuras y experiencias en la universidad, por sus consejos, por estar ahí en las buenas y malas. Por apoyarme en etapas difíciles y celebrar juntos nuestros logros, por su lealtad, cariño, comprensión, los adoro con toda mi alma.

A mis hermosas Naye y Lala, por estar presentes en cada logro y cada tropiezo, aun en la distancia, por tantos años de amistad y apoyo, las quiero muchísimo.

A Efraín, por ser más que un novio, un compañero de vida, por tu amor y apoyo incondicional, por ayudarme en las dificultades y acompañarme en cada paso que doy, por cada experiencia que hemos compartido, te amo, gracias por llegar a mi vida.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	2
2.1. Materiales de referencia	2
2.1.1. Definiciones y tipos de materiales de referencia	2
2.1.2. Importancia de los materiales de referencia	3
2.1.3. Trazabilidad	4
2.1.3.1. Incertidumbre	5
2.2. Sustancias de referencia	5
2.2.1. Antecedentes	5
2.2.2. Clasificación de las sustancias de referencia	6
2.2.3. Marco regulatorio	7
2.2.3.1. Requerimientos generales	7
2.2.3.2. Normatividad	8
2.2.3.2.1. Nacional	8
2.2.3.2.2. Internacional	11
2.2.4. Aplicaciones	14
2.2.5. Establecimiento de materias primas como sustancias de referencia ...	15
2.2.6. Manejo de las sustancias de referencia	19
2.2.6.1. Uso	20
2.2.6.2. Acondicionamiento	21
2.2.6.3. Almacenamiento	22
2.2.6.4. Evaluación de la estabilidad de las sustancias de referencia	22
2.3. Mejora continua	23
2.3.1. Importancia y necesidad de la mejora continua	23
2.3.2. Concepto de mejora continua	24
2.3.3. Ciclo de Deming	25
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
4. HIPÓTESIS	29
5. OBJETIVOS	30
6. METODOLOGÍA	31
6.1. Clasificación del estudio	31
6.2. Procedimiento	31
6.3. Diagrama de flujo	34
7. RESULTADOS	35
7.1. Resumen del diagnóstico al manejo y control de las sustancias de referencia	35
7.2. Resumen de no conformidades	39
7.3. Requerimientos para bitácoras de control	41
7.4. Formatos de bitácoras de control	42
7.4.1. Primarias	42
7.4.2. Secundarias	45
7.5. Cédula de verificación	49
7.6. Procedimientos Normalizados de Operación	54

ÍNDICE

7.6.1. Procedimiento Normalizado de Operación para habilitar materias primas como sustancias de referencia secundarias e internas de trabajo	54
7.6.2. Procedimiento Normalizado de Operación para el uso de sustancias de referencia	72
7.7. Trípticos	84
7.7.1. Sustancias de referencia	84
7.7.2. Consideraciones para el manejo de las sustancias de referencia de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza	86
7.8. Cartel	88
8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	89
9. CONCLUSIONES	94
10. SUGERENCIAS	95
11. ANEXOS	96
ANEXO I. Cédula de diagnóstico	96
ANEXO II. Diagnóstico completo	102
ANEXO III. Figuras de las mejoras realizadas	108
ANEXO IV. Documento mediante el cual se dio a conocer a los profesores de la carrera de Q.F.B. área farmacéutica sobre el cambio de bitácora de control de sustancias de referencia secundarias	111
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	112

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Jerarquía de materiales de referencia	5
Figura 2. Ciclo de Deming o Ciclo PHVA	25
Figura 3. Diagrama de flujo	34
Figura 4. Gráfico del porcentaje de cumplimiento de requerimientos respecto a NOM-059-SSA1-2015	40
Figura 5. Gráfico del porcentaje de cumplimiento de requerimientos respecto a otra Normatividad	40
Figura 6. Formato para el registro de sustancias de referencia primarias (anverso) ..	42
Figura 7. Formato de registro de sustancias de referencia primarias (reverso)	43
Figura 8. Ejemplo de registro en la nueva bitácora de control de sustancias de referencia primarias. Ácido acetilsalicílico	44
Figura 9. Formato para el registro de sustancias de referencia secundarias (anverso)	45
Figura 10. Formato para el registro de sustancias de referencia secundarias (reverso)	46
Figura 11. Ejemplo de llenado de bitácora de registro para sustancias de referencia secundarias. Guaifenesina	47
Figura 12. Ejemplo de llenado de bitácora de registro para sustancias de referencia secundarias. Ácido ascórbico	47
Figura 13. Bitácora de control de sustancias de referencia antes de las mejoras realizadas.....	48
Figura 14. Bitácora de control de sustancias de referencia después de las mejoras realizadas	48
Figura 15. Gráfico del porcentaje de requerimientos cumplidos y no cumplidos con respecto a la NOM-059-SSA1-2015 posterior a las mejoras realizadas....	53
Figura 16. Gráfico del porcentaje de requerimientos cumplidos y no cumplidos posterior a las mejoras realizadas con respecto a otra normatividad	53
Figura 17. Tríptico de sustancias de referencia (anverso)	84
Figura 18. Tríptico de sustancias de referencia (reverso)	85
Figura 19. Tríptico de consideraciones al utilizar las sustancias de referencia de los LFZ (anverso)	86
Figura 20. Tríptico de consideraciones al utilizar las sustancias de referencia de los LFZ (reverso)	87
Figura 21. Cartel sustancias de referencia	88
Figura 22. Bitácora de control de sustancias de referencia primarias (exterior)	108
Figura 23. Bitácora de control de sustancias de referencia primarias (interior)	108
Figura 24. Bitácora de control de sustancias de referencia secundarias (exterior)	108
Figura 25. Bitácora de control de sustancias de referencia secundarias (interior)	108
Figura 26. Etiquetado de frascos de sustancias de referencia primarias antes de las mejoras realizadas.....	108
Figura 27. Re-etiquetado de frascos de sustancias de referencia primarias posterior a las mejoras.....	109
Figura 28. Carpeta habilitada para certificados de análisis de las sustancias de referencia secundarias en uso.....	109

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 29. Certificados de análisis de las sustancias de referencia secundarias en uso.....	109
Figura 30. Carpeta habilitada para hojas de seguridad	109
Figura 31. Hojas de seguridad	109
Figura 32. Control de temperatura, humedad, secado de sílica y altas de bitácoras generales para el establecimiento de materias primas como sustancias de referencia secundarias.....	110
Figura 33. Desecador para sustancias de referencia secundarias en uso (exterior)	110
Figura 34. Desecador para sustancias de referencia (interior)	110
Figura 35. Desecador para sustancias de referencia primaria y reserva de sustancias de referencia secundarias (exterior)	110
Figura 36. Desecador para sustancias de referencia primarias y reserva de sustancias de referencia secundarias (interior)	110

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Cédula de diagnóstico resumida	35
Tabla 2. No conformidades detectadas en el diagnóstico	39
Tabla 3. Cumplimiento de requerimientos respecto a NOM-059-SSA1-2015	40
Tabla 4. Cumplimiento de requerimientos respecto a otra normatividad	40
Tabla 5. Requerimientos para el registro y uso de sustancias de referencia	41
Tabla 6. Cédula de verificación posterior a las mejoras realizadas	49
Tabla 7. Resumen de requerimientos respecto a NOM-059-SSA1-2015 posterior a las mejoras realizadas	53
Tabla 8. Resumen de requerimientos posterior a las mejoras realizadas con respecto a otra normatividad	53
Tabla 9. Cédula de diagnóstico completa	96
Tabla 10. Diagnóstico completo del manejo y control de sustancias de referencia de los LFZ	102

1. INTRODUCCIÓN

En el control farmacéutico es indispensable conseguir resultados exactos y reproducibles, para lograr que estos sean confiables se utilizan materiales o sustancias, cuya pureza y uniformidad permiten que sean empleados como referencia en análisis cuantitativos. La obtención de resultados acordes a los valores de la sustancia de referencia asegura la calidad de las mediciones analíticas y esto es importante porque de estas puede depender la toma de decisiones vitales. Por ello, el proceso para obtener, manejar, almacenar y habilitar (en caso de sustancias de referencia secundarias) sustancias de referencia, es crítico.

Además de tener un control estricto de las sustancias de referencia en la parte práctica, es necesario contar con la evidencia documentada de que estas cumplen con las especificaciones que las hacen aptas para utilizarse como materiales de referencia. Estos documentos incluyen como mínimo: certificados de análisis, cromatogramas, espectros, bitácoras de registro, procedimientos normalizados de operación para manejo y habilitación y hojas de seguridad.

En la normatividad se encuentran establecidas las directrices y especificaciones a las cuales deben apegarse los laboratorios químico - analíticos para asegurar que las sustancias de referencia se mantienen en condiciones adecuadas para su uso, con base en estas, se deben implementar programas de control de las sustancias de referencia.

Muchas veces los laboratorios no cuentan con programas de control de sustancias de referencia eficientes o no se encuentran apegados a la normatividad, siendo este último, el caso de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza. En estas no conformidades pueden encontrarse áreas de oportunidad y al mejorarse, se obtendrán niveles más altos de calidad.

En el presente trabajo se expone la evaluación y mejoras que se realizaron al control de sustancias de referencia utilizadas en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, con base en la normatividad.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Materiales de referencia

Un material de referencia es aquel material o sustancia cuyas propiedades son homogéneas y están bien definidas, además, ha sido establecido como adecuado para su uso pretendido en un proceso de medición.^{1, 2, 3,4}

Las propiedades de los materiales de referencia permiten ser utilizados para asignar valores a otros materiales o sistemas, en calibraciones y evaluaciones de sistemas de medición.^{5, 6}

2.1.1. Definiciones y tipos de materiales de referencia

Existen diferentes tipos de materiales de referencia:

Patrones de medición: Magnitud dada con valor determinado, destinado a definir, conservar o reproducir una unidad, se utiliza como referencia.^{6, 7}

Material de referencia certificado: Material de referencia cuyas propiedades se hayan certificadas por un procedimiento validado, cuentan con un certificado y poseen trazabilidad e incertidumbre establecidas.⁵

El certificado que acompaña a los materiales de referencia certificados debe contener la siguiente información:

- Nombre y dirección de la organización certificadora
- Título del documento
- Estado del certificado
- Fecha de certificación
- Nombre del material
- Identificación (código, número de lote)
- Valor certificado e incertidumbre
- Aplicación

- Procedimientos de manejo tales como estabilidad y transportación, con los cuales se asegure que no se perderá la trazabilidad de los valores certificados.
- Condiciones de almacenamiento
- Instrucciones de uso
- Periodo de vigencia de la certificación
- Declaración de homogeneidad
- Técnicas de medición utilizadas en la certificación
- Avisos legales
- Firmas y nombres de los certificadores oficiales
- Disponibilidad de otras formas
- Fuente del material de referencia
- Proveedor del material de referencia
- Descripción del material de referencia
- Método de separación
- Valores o datos no certificados de una propiedad secundaria
- Significado de la incertidumbre estadística

La certificación la otorga una organización internacionalmente reconocida y acreditada que ha demostrado ser técnicamente competente. ⁶

Material de referencia interno: Material desarrollado por una organización o laboratorio para uso interno. ⁶

Material de referencia externo: Material que provee una instancia diferente al usuario. ⁶

Dentro de los materiales de referencia, se encuentran también las sustancias de referencia.

2.1.2. Importancia de los materiales de referencia

La necesidad de contar con mediciones exactas es fundamental en cualquier área, ya que un gran número de decisiones se basan en la información obtenida de estas, por lo que es necesario que exista confianza en los datos de medición. ^{8,9}

En los laboratorios químico – analíticos los materiales de referencia son un componente clave de la calidad, ya que con ellos se puede garantizar la confiabilidad de los resultados de las mediciones. ^{5,6}

Por otra parte, también es importante que los materiales de referencia cumplan con requisitos que aseguren su calidad, por lo que se debe demostrar la competencia científica y técnica de los productores de materiales de referencia.

Los productores de materiales de referencia, son responsables de planear, gestionar, asignar y tomar decisiones con respecto a los valores de una propiedad, así como de las incertidumbres relevantes, la autorización de los valores de la propiedad y la emisión de certificado u otras declaraciones para los materiales de referencia que produce. ¹⁰

Algunas de las aplicaciones de los materiales de referencia son:

- Calibración y verificación de equipos e instrumentos
- Validación de métodos analíticos
- Establecimiento de trazabilidad de las mediciones
- Desarrollo de materiales de referencia secundarios
- Desarrollo de protocolos de trazabilidad
- Evaluación del desempeño de los analistas
- Aseguramiento interno y externo de la calidad de mediciones analíticas ^{6, 11}

2.1.3. Trazabilidad

Para asegurar que el resultado de una medición es confiable se deben evaluar atributos tales como la trazabilidad, que es una propiedad que asocia al resultado de dicha medición con una referencia o patrón determinado. El conocimiento de este parámetro asegura entonces la comparabilidad entre resultados. ^{6, 7, 12}

La trazabilidad se aplica de igual manera a muestras, métodos analíticos, procedimientos e incluso a documentos.

Este concepto permite clasificar a los materiales de referencia en primarios, secundarios e internos (Fig. 1), ya que implica una relación inequívoca entre un resultado analítico y un estándar o material de referencia, a través de una cadena ininterrumpida de comparaciones, las cuales contribuyen a la incertidumbre de medida. Los estándares son trazables al Sistema Internacional de Unidades. ^{6, 9, 12, 13}

2.1.3.1. Incertidumbre

La incertidumbre es el parámetro asociado a la dispersión de los datos la cual mide la calidad del resultado. La incertidumbre nos permite diferenciar a los materiales de referencia entre primarios, secundarios e internos. ^{6, 9, 12}

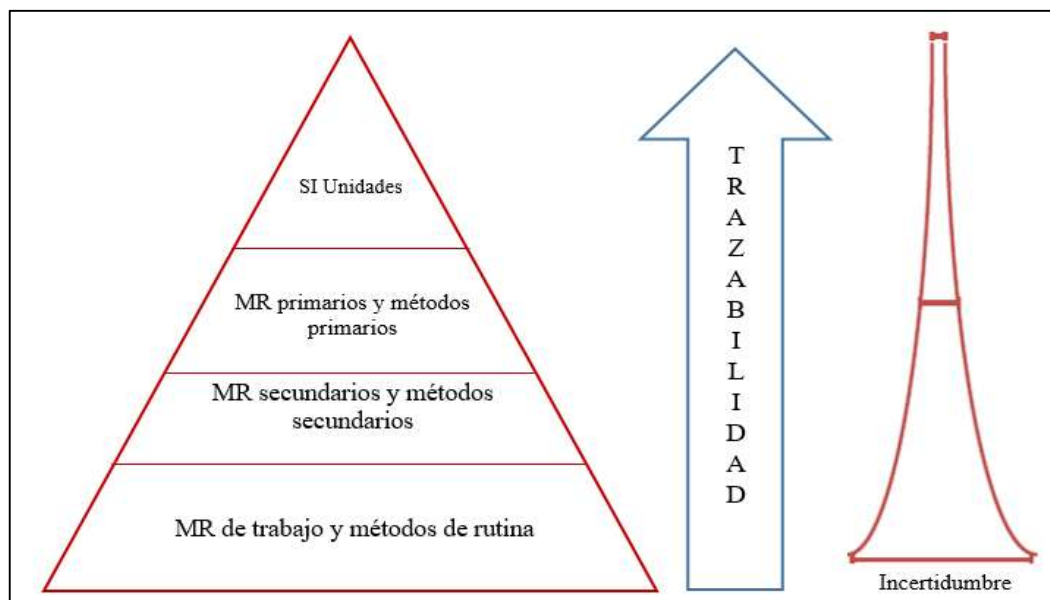


Figura 1. Jerarquía de materiales de referencia (MR). Diseño propio basado en *Metrología Química CENAM, Materiales de referencia y métodos interlaboratorios*.

2.2. Sustancias de referencia

2.2.1. Antecedentes

A finales del siglo XVIII aparecieron en Inglaterra las primeras medicinas de patente. Desde entonces se inició un mayor control de los medicamentos comercializados, para esto se desarrollaron materiales de referencia.

Las primeras sustancias de referencia oficiales, fueron las utilizadas para los análisis biológicos en la Farmacopea de los Estados Unidos décima revisión, en México fue hasta 1962 que estas se utilizaron por primera vez en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Desde entonces el número de sustancias de referencia ha aumentado considerablemente, hoy en día su uso se ha extendido de forma tal que la mayoría de las monografías oficiales las requieren ya sea para ensayos de identidad, pureza o determinaciones cuantitativas. ¹⁴

Las sustancias de referencia se definen como productos de uniformidad reconocida, destinados para utilizarse en comprobaciones analíticas físicas o químicas en el transcurso de las cuales sus propiedades se comparan con las de la sustancia en examen. Las sustancias farmacéuticas de referencia poseen un grado de pureza correspondiente al empleo al cual se destinan. ^{4, 14, 15}

Las sustancias de referencia se establecen con la colaboración de laboratorios oficiales o privados quienes se apoyan en un protocolo analítico previamente establecido; dando como resultado, productos de alta calidad los cuales son identificados y valorados. Todas las sustancias de referencia que se distribuyen deben acompañarse de su certificado de análisis respectivo. ¹⁴

2.2.2. Clasificación de las sustancias de referencia

Las sustancias de referencia se pueden clasificar:

Por su origen

- Sustancias de referencia nacionales
- Sustancias de referencia internacionales

Por su trazabilidad

- Sustancia de referencia primaria: sustancia que es designada por tener la más alta calidad cuyas propiedades se aceptan sin referencia a otras sustancias.
- Sustancia de referencia secundaria: sustancia cuyas propiedades se asignan por comparación con una sustancia de referencia primaria, o bien, cuando es certificada mediante un procedimiento científicamente reconocido.
- Sustancia de referencia interna: sustancia desarrollada por una organización o laboratorio para uso interno.^{6, 16}

Las sustancias de referencia, pueden ser de fármacos o productos de degradación.

2.2.3. Marco regulatorio

2.2.3.1. Requerimientos generales

Los materiales de referencia en los laboratorios, están sujetos a regulaciones y exigencias de calidad, relacionadas con el uso al que se destinan. Los requerimientos principales son los siguientes:

- Se debe contar con estándares que tengan trazabilidad nacional e internacional. Si esto no es posible, se requiere evidencia documentada acerca de la exactitud del estándar.
- Cuando se establecen materiales de referencia internos, deben ser preparados a partir de sustancias químicas de composición y pureza conocida, de acuerdo con los Procedimientos Normalizados de Operación.
- Se debe establecer un programa de calificación de estándares, el cual verifique la calidad de los lotes.
- El laboratorio que establece una sustancia de referencia, debe cumplir con las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).

- La muestra por estandarizar debe ser igual en composición y concentración al material de referencia.
- El material debe ser homogéneo.
- Se debe verificar la estabilidad del material como parte del proceso de estandarización.⁶


2.2.3.2. Normatividad

Los requerimientos necesarios para asegurar que las sustancias de referencia cumplen con la calidad necesaria para ser empleadas en el control farmacéutico, se encuentran establecidos en diversas normas y guías, tanto de manera nacional como internacional.

En México, los requerimientos principales a cumplir se encuentran en la NOM-059-SSA1-2015 referente a Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos; sin embargo, se cuenta con guías más específicas, como las que se mencionan posteriormente, que enriquecen el manejo y control de las sustancias de referencia.

Además, la información proporcionada por los fabricantes de sustancias de referencia, aporta indicaciones importantes para mantener la calidad de las mismas.

2.2.3.2.1. Nacional

 NOM-059-SSA1-2015, Numeral 11.19.

Indica que las sustancias de referencia deben fecharse, almacenarse, manejarse y utilizarse de manera que no se afecte su calidad.

Se debe registrar al menos:

- Origen
- Lote
- Identificación.¹⁷

✚ NOM – 177 – SSA1 – 2013. Numeral 4.59, 4.95, 10.4.2.3.12 y 10.6.24.

Define los conceptos de material de referencia y sustancia de referencia. Además, establece las especificaciones que deben cumplir las sustancias de referencias para ser utilizadas en estudios de intercambiabilidad.

Establece que las sustancias de referencia deben ser vigentes, contar con un certificado y almacenarse bajo condiciones controladas y de acuerdo a sus especificaciones.

Por otra parte, menciona que en caso de que no exista una fuente oficial para proveer una determinada sustancia de referencia, se podrán emplear sustancias de referencia con pureza conocida, preparada y estandarizada por un laboratorio analítico o bien por el proveedor del fármaco.


Además, indica que cuando el proveedor oficial de la sustancia de referencia no proporcione el certificado de análisis se deberán consultar los listados emitidos por este y registrar la actualización respectiva a la vigencia de lote de la sustancia de referencia.⁴

✚ Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). Capítulo generalidades y Buenas Prácticas de Laboratorio Anexo V.


En estos capítulos, se hace una breve mención de historia de las sustancias de referencia, así como su importancia.

Por otra parte, se encuentran indicaciones sobre el manejo, registro, etiquetado y re-análisis de las sustancias de referencia proporcionadas por FEUM. Además, recomienda contar con procedimientos y programas para la selección, utilización, calibración y verificación de los materiales de referencia.

En su página web oficial, la FEUM cuenta con un listado de las sustancias de referencia primarias que maneja, así como la asignación de la vigencia de las mismas. ^{14, 18}

 Centro Nacional de Metrología (CENAM). Guía Trazabilidad en las Mediciones Químicas


En su publicación “Trazabilidad en las mediciones químicas” se muestra el contexto en el que se ha desarrollado la metrología en química en el CENAM, se describe la interpretación del concepto de trazabilidad y su aplicación a materiales de referencia y finalmente se describe la forma en que el CENAM ha adoptado el concepto de trazabilidad en las mediciones químicas. ^{12, 14}

 Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación. Guía Sustancias de Referencia.

En su guía de Sustancias de Referencia se encuentran las características de los materiales de referencia, sus definiciones, clasificación e importancia.

Se pueden encontrar también recomendaciones generales para el establecimiento, almacenamiento y manejo adecuado de las sustancias de referencia, información sobre los principales proveedores y la normatividad que las rige.

Contiene un apartado sobre los requerimientos de trazabilidad, así como la información necesaria para la estimación de la incertidumbre en las mediciones químicas. ⁶

 Guía de Validación de Métodos Analíticos del Colegio Nacional de QFB's México, Capítulo Sustancias de referencia.

Cuenta con un capítulo dedicado a recomendaciones de manejo y tratamiento de sustancias de referencia, en donde se incluyen especificaciones para sustancias de referencia primarias y secundarias.

Contiene también información de los principales proveedores de sustancias de referencia. ¹⁵

PROY-NOM-104-SSA1-1994.

La presente norma no fue aprobada, sin embargo, tuvo como objetivo determinar las especificaciones sanitarias del manejo de sustancias de referencia. Incluye aspectos como las condiciones de almacenamiento, identificación y registro. ¹⁹

2.2.3.2.2. INTERNACIONAL

United States Pharmacopoeia (USP). Capítulo requisitos generales.

La Farmacopea de los Estados Unidos indica en su capítulo de requisitos generales el uso correcto de los estándares de referencia.

La USP cuenta con un catálogo electrónico en el cual se encuentran los lotes vigentes de las sustancias de referencia distribuidas por USPC.

Los estándares de USP están reconocidos en una gran cantidad de leyes federales de los Estados Unidos, además, se especifican en la Ley Federal de Alimentos, Fármacos y Cosméticos. ²⁰

Farmacopea Europea. Capítulo 5.12. Estándares de referencia

En este capítulo se define a los diferentes tipos de sustancias de referencia y materiales de referencia. Se puede encontrar información necesaria para su manejo, distribución y etiquetado. Además, indica los análisis que se recomienda realizar al establecer sustancias de referencia primarias.

En la Farmacopea Europea se recomienda contar con un programa de re-análisis, en donde periódicamente deben evaluarse factores que pueden afectar la calidad de las sustancias de referencia, tales como:

- Estabilidad
- Condiciones de almacenamiento
- Higroscopicidad
- Forma física
- Uso previsto

Por otra parte, se encuentran las condiciones de almacenamiento de los estándares de referencia establecidos por la Farmacopea Europea.^{21, 22}

✚ Organización Mundial de la Salud (OMS). Informe técnico No. 957, Anexo 1, Numeral 11.

En el Anexo 1 de la OMS, correspondiente a las buenas prácticas para laboratorios de control de calidad, se define a las sustancias y materiales de referencia.

Se indican los requerimientos de registro, etiquetado y monitoreo, se establece que una persona debe nombrarse responsable de las sustancias de referencia y los materiales de referencia. Además, que se debe contar con un archivo con las propiedades de cada sustancia de referencia incluidas las hojas de seguridad.²³

✚ Organización Mundial de la Salud (OMS). Informe técnico No. 885, Anexo 3.

Establece las directrices para el establecimiento, mantenimiento y distribución de sustancias químicas de referencia, dentro de las cuales se encuentran también los métodos físicos y químicos para su evaluación, la asignación de contenido entre otras.

Además, la OMS cuenta con un programa para proveer estándares biológicos y sustancias de referencia internacionales.⁸

✚ Organización Internacional de Normalización (ISO)

La ISO estableció en 1975 el Committee on Reference Materials (REMCO) que tiene como

finalidad la armonización y la promoción de los materiales de referencia certificados a nivel internacional, así como su producción y sus aplicaciones.

REMCO actualmente ha desarrollado seis guías ISO, cuyos objetivos son, establecer las definiciones, conceptos y clasificación de materiales de referencia, determinar las características básicas de los materiales de referencia dependiendo de su uso, entre otros. ²

- Guía ISO 30:1992/Amd 1:2008 – Términos y definiciones utilizados en relación con los materiales de referencia.

En esta se encuentran los términos que deberán utilizarse en relación con los materiales de referencia teniendo en cuenta los utilizados en los certificados de materiales de referencia y sus informes de ensayo. ²⁴

- Guía ISO Guide 33:2000 – Utilización de materiales de referencia certificados.

Contiene las buenas prácticas en el uso de materiales de referencia y materiales de referencia certificados en los procesos de medición. ²⁵

- Guía ISO 34:2009 - Requisitos generales para la competencia de productores de materiales de referencia.

Incluye las especificaciones que se deben cumplir en la fabricación de materiales de referencia, así como aquellas que deben cumplir los productores de estos para demostrar que son competentes y que siguen las directrices internacionales para la producción y asignación de sus propiedades. ¹

- Guía ISO 35:2006 – Materiales de referencia - Principios generales y estadísticos para la certificación.

En esta se establecen principios estadísticos para ayudar en el desarrollo de la validación de métodos que sean capaces de asignar valores a las propiedades de

los materiales de referencia.²⁶

- Norma ISO/IEC 17025:2005. Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración, numeral 5.6 y 5.6.3

Se establecen los requerimientos de trazabilidad en las mediciones, así como la definición de material y patrón de referencia.²⁷

- Norma ISO 9000 Sistemas de Gestión de Calidad – Fundamentos y Vocabulario, Numeral 3.5.4.

En esta se menciona la trazabilidad como parte importante del sistema de gestión de calidad y hace referencia al **VIM** (Vocabulario Internacional de Metrología), en cuyo numeral 5, se define a los materiales de referencia y patrones de medida.

13, 28

2.2.4. Aplicaciones

La finalidad de cualquier medición analítica es obtener datos exactos y reproducibles, para esto, se requiere utilizar materiales de referencia, entre los que se incluyen las sustancias de referencia.

La obtención de resultados analíticos acordes con los valores certificados de los materiales de referencia, permite asegurar que el método empleado es el correcto y proporciona evidencia de que los equipos, instrumentos y reactivos utilizados fueron los adecuados.^{6, 29,}

30

Algunas de las aplicaciones de las sustancias de referencia son:

- Aseguramiento de la calidad de las mediciones analíticas.
- Para demostrar la identidad, concentración, pureza y la calidad de medicamentos, suplementos dietéticos, ingredientes alimenticios.
- Para procedimientos cromatográficos y espectrofotométricos.

- Valoraciones para medicamentos y formulaciones.
- Para pruebas de verificación de desempeño.
- Como calibradores, blancos y controles.
- Validación de métodos analíticos.
- Desarrollo de sustancias de referencia secundarias.
- Evaluación del desempeño de los analistas.
- Desarrollo de métodos de referencia.^{6, 23}

2.2.5. Establecimiento de materias primas como sustancias de referencia

Antes de establecer cualquier sustancia de referencia, debe evaluarse la necesidad de una sustancia determinada, ya que esto conlleva un trabajo largo y costoso. Por ello es necesario considerar si es posible adoptar procedimientos alternativos que no requieran utilizar sustancias de referencia.

Por lo general los procedimientos analíticos que actualmente exigen el uso de sustancias de referencia son:

- Espectrofotometría Infrarroja (IR).
- Métodos cuantitativos basados en espectrofotometría ultravioleta (UV).
- Métodos cuantitativos basados en la aparición de un color y la medición de su intensidad.
- Métodos basados en la separación cromatografía con fines de identificación o cuantificación.
- Métodos de ensayo basados en la medida de la rotación óptica.⁸

El establecimiento de sustancias de referencia, ya sea primarias, secundarias o internas de trabajo, debe cumplir normas de garantía de calidad. Las indicaciones para establecer sustancias químicas de referencia son las siguientes:

A) Obtención del material de partida

Puede elegirse material de partida de calidad satisfactoria a partir de un lote de la sustancia obtenido en el proceso normal de producción, si la pureza es aceptable. Dicha pureza dependerá del uso a que esta se destine.

Por lo general para pruebas de identificación no se requiere un alto grado de pureza, para identificación de impurezas esta debe ser al menos del 90%, por el contrario, para pruebas de ensayo conviene contar con una pureza al menos del 99.5% calculada en el material en su forma anhidra o libre de sustancias volátiles.

Cuando el material de partida se obtenga de un proveedor, este debe proporcionar la siguiente información:

- Certificado de análisis con la información completa de los métodos de prueba utilizados y los cromatogramas y espectros pertinentes.
- Información sobre las condiciones de almacenamiento necesarias para su estabilidad.
- Declaración de la higroscopicidad.
- Resultados eventuales sobre estudios de estabilidad acelerada.
- Identificación sobre impurezas detectadas.
- Hoja de datos actualizada sobre la inocuidad del material, esta debe incluir cualquier riesgo para la salud asociado a este. ^{6, 8, 21, 22}

B) Cantidad de material

Esta dependerá de las necesidades del laboratorio, considerando la frecuencia de uso y la cantidad que se emplea. ⁶

El muestreo de la materia prima debe ser tal que garantice la homogeneidad de la misma.

C) Elaboración de un protocolo

Este debe ser específico para la materia prima seleccionada en el cual se establecerán los parámetros a determinar, las especificaciones, la metodología que se utilizará y el número de réplicas.

D) Selección de la bibliografía utilizada

Se debe utilizar la información referida en las monografías de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) en su última edición. Cuando esto no sea posible podrán utilizarse otras referencias farmacopeicas, el método del fabricante u otra metodología validada.

E) Métodos físicos y químicos para evaluar sustancias de referencia

Los métodos químicos y físicos utilizados para evaluar a las sustancias químicas de referencia pueden dividirse en dos grupos; aquellos para comprobar su identidad (IR, UV) y los utilizados para determinar su pureza (HPLC, calorimetría diferencial, métodos espectrofotométricos, titrimétricos, etc.).^{6,8}

Para pruebas de pureza se deberán:

- Efectuar mínimo seis réplicas.
- Realizar la evaluación por un analista.
- Para indicar el contenido de agua, esta determinación deberá realizarse mínimo por triplicado, con este dato se establece el contenido en base seca.^{6,8}

F) Criterios de aceptación

Los resultados del análisis estadístico de la valoración deben cumplir con una desviación estándar relativa (DER) de no más del 1.0%, para cada prueba debe presentarse además el cálculo del promedio (\bar{x}).⁶

G) Asignación del contenido

En general, el contenido asignado a una sustancia química de referencia es del 100 % menos el contenido de agua y sustancias volátiles, cuando una sustancia se destina para el uso como patrón de ensayo basado en una técnica de separación, también debe restarse el contenido de impurezas. ^{8, 18, 31}

H) Vigencia

Se recomienda habilitar sólo la cantidad suficiente de sustancia de referencia para que sea consumida en los siguientes 12 meses, siendo este su periodo de vigencia. ¹⁸

Para conocer la vigencia de las sustancias de referencia primarias será necesario consultar los catálogos de lotes vigentes que cada proveedor pone a disposición en su página web. ³²

I) Asignación de clave de identificación

Registrar la sustancia de referencia habilitada tomando en cuenta:

- Nombre
- Clave de identificación alfanumérica
- Fecha de estandarización
- Vigencia
- Cantidad estandarizada
- Número de frasco
- Referencia de la bitácora en donde se encuentran descargados los datos crudos del análisis. ⁶

J) Elaboración de informe

Deberá entregarse el informe de la habilitación de la sustancia de referencia junto con el dictamen correspondiente. ⁶

2.2.6. Manejo de las sustancias de referencia

Debe designarse un responsable del control de las sustancias de referencia, quien se encargará además de verificar que estas se utilicen bajo las buenas prácticas de laboratorio. El manejo adecuado de las sustancias de referencia asegura la integridad de las mismas y de esta manera garantiza la confiabilidad de los resultados analíticos.

Las sustancias de referencia deben contar con su identificación y registro para lo cual se debe contar mínimo con los siguientes datos:

Para sustancias de referencia primarias:

- Nombre de la sustancia de referencia
- Cantidad recibida
- Lote del producto
- Clave de uso interno
- Fecha de adquisición
- Pureza
- Fecha de caducidad
- Riesgo potencial
- Indicaciones especiales
- Indicaciones de almacenamiento
- Ubicación

Para sustancias de referencia secundarias:

- Nombre
- Cantidad certificada
- Lote interno
- Clave interna
- Fecha de certificación
- Potencia en relación con la sustancia de referencia primaria ¹⁵

Debe contarse además con un archivo con toda la información de las propiedades de cada sustancia de referencia, hojas de seguridad, certificados de análisis, así como resultados de los ensayos y verificaciones en caso de sustancias de referencia secundarias. ⁸

2.2.6.1. Uso

Para que las sustancias de referencia mantengan las propiedades que las hacen aptas para su uso, se recomienda:

- Documentar cualquier tratamiento previo al que deba someterse la sustancia de referencia, este debe aparecer en la metodología de uso o estar especificado en el marbete correspondiente.
- No tomar muestra directamente del contenedor.⁶
- Nunca regresar el remanente al recipiente original, el excedente se debe desechar.
- Usarla de acuerdo con las indicaciones del certificado.
- Cuando se requiera secar, antes de utilizar se seguirán las instrucciones que aparecen en la etiqueta o certificado analítico. La operación de secado no se hará en los envases originales, sino que, de estos, se pasará una cantidad suficiente a otro recipiente para efectuar el secado. Se recomienda no realizar la operación repetidamente a temperaturas mayores a 25°C.
- Establecer una bitácora de control para su uso.
- Considerar su fecha de caducidad.
- Indicar precauciones especiales en el manejo de la sustancia de referencia, de acuerdo con su grado de toxicidad.
- La sustancia de referencia debe reponerse cuando:
 - * Este próxima a agotarse.
 - * Su fecha de caducidad este próxima a vencerse.
 - * Exista alguna alteración.^{8, 31, 33, 34}

2.2.6.2. Acondicionamiento

Las etapas del proceso de envasado de sustancias químicas de referencia deben estar definidas y controladas a fin de evitar la contaminación de la muestra, el etiquetado erróneo de los envases y cualquier cuestión que pueda dar lugar a un tratamiento indebido.^{6,8}

Los envases para acondicionar las sustancias de referencia deben proteger el contenido de la humedad, la luz y el oxígeno. Los recipientes idóneos para almacenar sustancias de referencia, deberán ser de vidrio y sellados, sin embargo, también pueden utilizarse recipientes que puedan cerrarse de nuevo, cuyo tamaño sea uniforme para facilitar su distribución.

Se recomienda que los recipientes para contener sustancias de referencia sean tipo viales, de vidrio color ámbar, con tapa y re – tapa y que puedan contener de 500 mg a 2 g.

Cada vez que se acondicione una sustancia de referencia, se deben especificar los siguientes datos en una bitácora de registro, así como en la etiqueta que acompaña al frasco contenedor:

- * Nombre
 - * Clave de identificación
 - * Cantidad estandarizada
 - * Número de análisis
 - * Fecha de acondicionamiento
 - * Número de frascos acondicionados
 - * Condiciones especiales de temperatura de almacenamiento
 - * Ubicación del o los recipientes de reserva
 - * Fecha de caducidad
- Asignar un lugar específico para la cantidad de frascos o recipientes que se almacenen.^{6,8}

2.2.6.3. Almacenamiento

La información acerca de las condiciones apropiadas de almacenamiento puede obtenerse del fabricante del material de partida. En general, las sustancias de referencia deben mantenerse en condiciones tales que se encuentren protegidas de la humedad, luz y oxígeno. De acuerdo con la USP, Farmacopea Japonesa y Farmacopea Europea la temperatura de almacenamiento debe ser menor a 25 °C. ^{8, 31, 33, 34}

2.2.6.4. Evaluación de la estabilidad de las sustancias de referencia

Es de suma importancia realizar revisiones periódicas a las sustancias de referencia, si se presentan cambios importantes estas deben ser sustituidas inmediatamente, dichos cambios serán significativos dependiendo del uso que se le dé a la sustancia de referencia. ⁸

Para evaluar la estabilidad de las sustancias de referencia deben conocerse las reacciones de degradación que pueden sufrir las moléculas y con ello elegir los métodos adecuados para monitorear su degradación. ⁶

Debe elegirse un método indicador de estabilidad, el cual dependerá de la naturaleza y el uso a que esté destinada la sustancia. Si se requiere cuantificar la degradación, pueden emplearse técnicas de calorimetría diferencial, cromatografía de líquidos, cromatografía de gases, u otra conveniente capaz de distinguir la sustancia de referencia de los productos de degradación.

Así mismo, es importante comprobar que no ha habido una absorción significativa de humedad que pudiera dar lugar a la disminución del contenido asignado a la sustancia de referencia o a reacciones de degradación por hidrólisis. En ocasiones también las sustancias de referencia pueden cambiar de color o aspecto, estos cambios reducen la confianza del usuario en la idoneidad de dicha sustancia. ^{6, 8}

La frecuencia de análisis se establecerá de acuerdo con las necesidades de cada laboratorio, dependiendo de las evidencias analíticas, el trabajo cotidiano y en general de la naturaleza de la sustancia y el uso a que esta se destine. ⁶

En caso de que los resultados de reanálisis de una sustancia de referencia no cumplan con las especificaciones, debe llevarse a cabo una revisión retrospectiva de los análisis realizados, efectuar un análisis de riesgo y considerar posibles acciones correctivas.²³

2.3. Mejora continua

2.3.1. Importancia y necesidad de la mejora continua

La calidad es el objetivo no solo de los laboratorios químicos, sino, de las empresas en general, ya que es un factor clave para la competitividad y productividad. En sus inicios, la calidad se consideraba un atributo relacionado a los productos, esto ha cambiado debido a la necesidad de cumplir con las exigencias actuales, por lo que se debe tener presente en aspectos más profundos y como una meta diaria.³⁵

Esto comenzó a reflejarse a inicios del siglo XX, en donde surgieron nuevas ideas y conceptos tales como control de calidad, planeación y gestión de la calidad, prevención de defectos, control estadístico de procesos, mejoramiento continuo, círculos de calidad, etc. Estas nuevas ideas contemplaron mejorar la calidad no como resultado de inspecciones y verificaciones, sino de prevenir, controlar y planear a largo plazo. Cuando existen deficiencias en planear y prevenir problemas se desperdician recursos, tiempo y se elevan los costos, el mejoramiento continuo evita estos problemas y aumenta la productividad.^{36,37}

Para que un programa de mejora sea exitoso es importante la constancia con la que se lleve a cabo, es decir, tener un compromiso con el futuro y tener claros los objetivos de este, lo cual se logra estando plenamente convencidos de la necesidad del cambio. Además, dado que las actividades de mejora dependen de las transformaciones a las cuales deben adaptarse las empresas, las ideas para mejorar son infinitas y dichas actividades nunca deben cesar.^{35,}

38

Las actividades de mejora no requieren grandes inversiones, pero sí de la colaboración de todos los componentes de la organización en todos sus niveles, no solo al llevar a cabo las

actividades planeadas por sus superiores, sino encontrando oportunidades de mejora y adoptando la calidad total como una filosofía y no como un requisito.

A nivel mundial, las empresas que se colocan como líderes en el control de calidad, tienen en común algunos de los siguientes factores críticos:

- Un plan de mejora permanente
- Un sistema para medir dichas mejoras
- Un plan estratégico para comparar las acciones de la empresa respecto a las mejoras del mundo
- Un acuerdo para la mejora de la calidad que involucre desde la cúspide hasta la base de la estructura de la empresa ³⁹

2.3.2. Concepto de mejora continua

La mejora continua puede definirse como pequeños cambios que harán que un proceso, servicio u operación en general sea más efectivo, eficiente y adaptable, estos cambios pueden ser en apariencia insignificantes, pero acumulados, están encaminados a obtener una calidad total. El mejoramiento continuo podría definirse también, como el paso de un nivel inferior a uno superior de calidad el cual se alcanza aplicando el concepto de “progreso” a los problemas de calidad. ^{40, 41}

En el mejoramiento continuo, se administran y mejoran los procesos, se identifican causas o restricciones, se dedica tiempo a la innovación y capacitación, se llevan a cabo planes y se aprende de los resultados obtenidos. ^{35, 41}

Algunos beneficios que se obtienen a través de la mejora continua son:

- Incrementar la ventaja competitiva
- Alineación de las actividades de mejora en todos los niveles de la organización
- Flexibilidad para reaccionar rápidamente a las oportunidades ⁴²

Para implantar la mejora, pueden tomarse en cuenta los siguientes pasos generales, sugeridos por Joseph M. Juran, uno de los maestros más reconocidos de la calidad:

- Despertar la conciencia sobre las oportunidades de mejorar
- Establecer metas de mejoramiento
- Organizarse para alcanzar esas metas
- Impartir capacitación
- Llevar a cabo proyectos de resolución de problemas
- Informar acerca de los progresos
- Mantener el ímpetu haciendo que el mejoramiento anual sea parte integral de los sistemas y procesos habituales de la organización.³⁵

2.3.3. Ciclo de Deming o ciclo PHVA

Para asegurar las actividades de mejora y mantenimiento, W. Shewhart desarrolló un plan llamado Ciclo de calidad (Planear-Hacer-Verificar-Actuar), más tarde E. Deming lo tomaría como base y se encargaría de difundirlo.

El ciclo PHVA, está siempre en movimiento y se puede desarrollar en cualquier proceso, ya que está ligado a la planificación, implementación y mejora continua.⁴³

El proceso inicia con la identificación de áreas de mejora y termina con la evaluación, implementación y formalización de las soluciones (Ver figura 2).³⁵

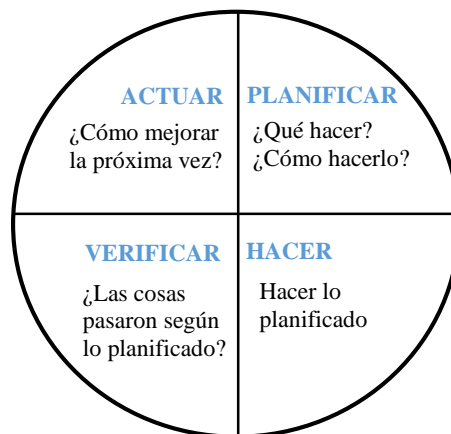


Figura 2. Ciclo de Deming o Ciclo PHVA

El ciclo PHVA (planear, hacer, verificar y actuar) consta de cuatro etapas:

1. Planificar

- a) Definir el proyecto. En esta etapa debe definirse el problema y analizar por qué es importante.
- b) Analizar la situación actual. Se debe recoger información existente y datos de interés.
- c) Analizar las causas potenciales. En este punto deben analizarse los datos recopilados, determinar las causas potenciales. Se recomienda una lluvia de ideas.
- d) Planificar soluciones. Se establecen prioridades, se plantean posibles soluciones y se prepara un plan operativo.

2. Hacer

- a) Implementar soluciones. Se efectúan los cambios planificados.

3. Verificar

- a) Medir resultados. En esta etapa se recopilan datos y se evalúan los resultados obtenidos.
- b) Estandarizar el mejoramiento. En esta etapa se definen nuevas responsabilidades, nuevas operaciones y especificaciones.

4. Actuar

- a) Documentar la solución. Se incorpora la mejora al proceso y se capacita al personal.^{43, 44}

Una vez que se llega a la última etapa, se debe volver al primer paso periódicamente y con esto, estudiar nuevas mejoras a implementar.^{35, 42, 44}

Los círculos de calidad son metodologías sencillas pero que tienen grandes ventajas, como pueden ser: el mejoramiento de la calidad, reducción de desperdicios, cambio de actitud, reducción de costos, mejoramiento de las habilidades y la comunicación, una mayor productividad, aumento de la satisfacción con el trabajo y la construcción de un equipo de trabajo.³⁷

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las sustancias de referencia se definen como productos de uniformidad reconocida destinados a utilizarse en comprobaciones analíticas, físicas, químicas o microbiológicas, en el transcurso de las cuales, una o más de sus propiedades se comparan con las propiedades de la sustancia que está en evaluación. El objetivo de contar con sustancias químicas de referencia es conseguir precisión y reproducibilidad en los resultados analíticos exigidos por los ensayos farmacopeicos y el control farmacéutico en general, por ello la preparación de una sustancia química de referencia debe cumplir las normas relativas a los sistemas de garantía de la calidad, incluidos los principios de las prácticas adecuadas de fabricación y las prácticas adecuadas de los laboratorios de control (OMS 1999).

En los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza (LFZ), las sustancias de referencia se utilizan en actividades tales como, caracterización de principios activos, estudios de biodisponibilidad, estudios de estabilidad, análisis de materias primas, controles de calidad de las formas farmacéuticas, validación de métodos analíticos y el análisis de fármacos vía grupo funcional, ya que con estas se garantiza que los resultados obtenidos son confiables. Además, debido a que las sustancias de referencia son de alto costo y algunas difíciles de conseguir, en los LFZ, se cuenta con un programa de habilitación de materias primas como sustancias de referencia secundarias o internas de trabajo para ser utilizadas en las actividades antes mencionadas.

Dado el impacto que tienen estas sustancias en la confiabilidad de las mediciones químicas, es de suma importancia seguir las directrices o recomendaciones marcadas por la normatividad. En el numeral 11.19 de la NOM-059-SSA1-2015, se indica que las sustancias de referencia deben fecharse, almacenarse, manejarse y utilizarse de manera que no se afecte su calidad. Además, como parte de las Buenas Prácticas de Laboratorio es conveniente contar con procedimientos y programas para que las sustancias de referencia mantengan las propiedades que las hacen aptas para su uso.

Actualmente, en los LFZ se carece del cumplimiento total de los requerimientos referentes a sustancias de referencia que establece la normatividad, teniendo una situación de no conformidad. Por lo que en esta tesis se desarrollará un plan de mejora continua en el manejo y control de sustancias de referencia empleadas en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, lo que puede considerarse como un área de oportunidad para mejorar el control de las sustancias de referencia, lo cual además contribuirá en la formación de los alumnos de la carrera de Q.F.B.

4. HIPÓTESIS

Al someter el control existente de las sustancias de referencia utilizadas en los LFZ a un programa de mejora continua, se logrará el cumplimiento con lo establecido en la normatividad nacional, garantizando con ello la calidad de las sustancias de referencia.

5. OBJETIVOS

GENERAL

Establecer un programa de mejora continua en el manejo y control de las Sustancias de Referencia utilizadas en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza para que este cumpla con lo establecido en la normatividad.





PARTICULARES

- Efectuar un diagnóstico del manejo y control de sustancias de referencia utilizadas en los LFZ basado en la normatividad, para así determinar los requerimientos faltantes.
- Establecer los requerimientos faltantes para que el programa de manejo y control de sustancias de referencia cumpla con lo establecido en la normatividad.
- Actualizar los procedimientos normalizados de operación correspondientes al manejo de sustancias de referencia y la habilitación de materias primas como sustancias de referencia secundarias e internas de trabajo.
- Elaborar un tríptico y cartel para dar a conocer a los alumnos que trabajan en los LFZ, las mejoras realizadas.
- Establecer el programa de mejora de forma permanente para evitar posibles no conformidades.

6. METODOLOGÍA

6.1. Clasificación del estudio

Tipo de estudio según Sanpieri

-  Retrospectivo
-  Longitudinal
-  Comparativo
-  Observacional

6.2. Procedimiento

Revisión bibliográfica

Se realizó la revisión bibliográfica correspondiente para determinar la normatividad aplicable a sustancias de referencia, primero a nivel nacional y posteriormente a nivel internacional. A partir de esto se determinaron los requerimientos de calidad para el manejo, control y habilitación de sustancias de referencia.

Diagnóstico del control de sustancias de referencia

Se diseñó una cédula de diagnóstico (Anexo I) para evaluar el control de las sustancias de referencia, en ella se compararon los requerimientos establecidos en la normatividad con los que actualmente se cumplen en los LFZ, para determinar así las no conformidades (Anexo II).

Mejora basada en las no conformidades detectadas

Posterior al diagnóstico se detectaron no conformidades en el control de las sustancias de referencia, para lo cual se realizaron las siguientes mejoras:

- Se habilitó una bitácora de control para las sustancias de referencia primarias y una para las secundarias, (Anexo III).

- Se actualizó la lista de sustancias de referencia existentes y se realizó el cambio de etiquetas de claves a los frascos de las mismas. (Anexo III).
- Se diseñó un documento para dar a conocer a los profesores del Área Farmacéutica de la carrera de Q.F.B., sobre el cambio de bitácora de control de sustancias de referencia (Anexo IV).
- Se realizó la búsqueda de las hojas de seguridad de las sustancias de referencia existentes.
- Se realizó un expediente de los certificados de análisis en uso y otro para los certificados anteriores.
- Se estableció un formato para el registro de mantenimiento de los desecadores (limpieza y secado de sílica) y otro para el control de temperatura y humedad de los mismos (Anexo III).
- Se estableció un formato para altas de bitácoras generales del programa “Habilitación de materias primas como sustancias de referencia secundarias e internas de trabajo”.
- Se habilitó un desecador exclusivo para sustancias de referencia primarias y sustancias de referencia secundarias de reserva.

Verificación de los puntos de mejora

Se realizó una cédula de verificación para determinar el cumplimiento de los requisitos establecidos en la normatividad, posterior a las mejoras realizadas.

Actualización de procedimientos normalizados de operación

Posteriormente se actualizaron los procedimientos normalizados de operación tomando en cuenta las mejoras realizadas y los requerimientos establecidos en la normatividad:

- PNO-244-18-01 Habilitación de materias primas como sustancias de referencia secundarias e internas de trabajo.
- PNO-0076-18-02 Uso de sustancias de referencia.

Elaboración de tríptico y cartel

Para dar a conocer a los alumnos 6° a 9° semestre de la carrera de Q.F.B., Área Farmacéutica, sobre las mejoras realizadas y la importancia de las sustancias de referencia se diseñó el siguiente material:

Trípticos:

1. Sustancias de Referencia. En este se muestra un panorama general como definiciones, importancia, utilidad y la normatividad que rige a las sustancias de referencia.
2. Consideraciones para el manejo de las sustancias de referencia de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza. En él se describe el manejo de las sustancias de referencia en los LFZ y se presenta la estructura de la bitácora de control habilitada.

Cartel:

En él se incluyen definiciones, importancia, utilidad y la normatividad que aplica a las sustancias de referencia.

Establecimiento de programa permanente de mejora continua

Dentro de los procedimientos normalizados de operación PNO-0076-18-02, PNO-244-18-01 y como parte del proceso de mejora continua, queda establecida la revisión periódica del control de las sustancias de referencia.

6.3. DIAGRAMA DE FLUJO

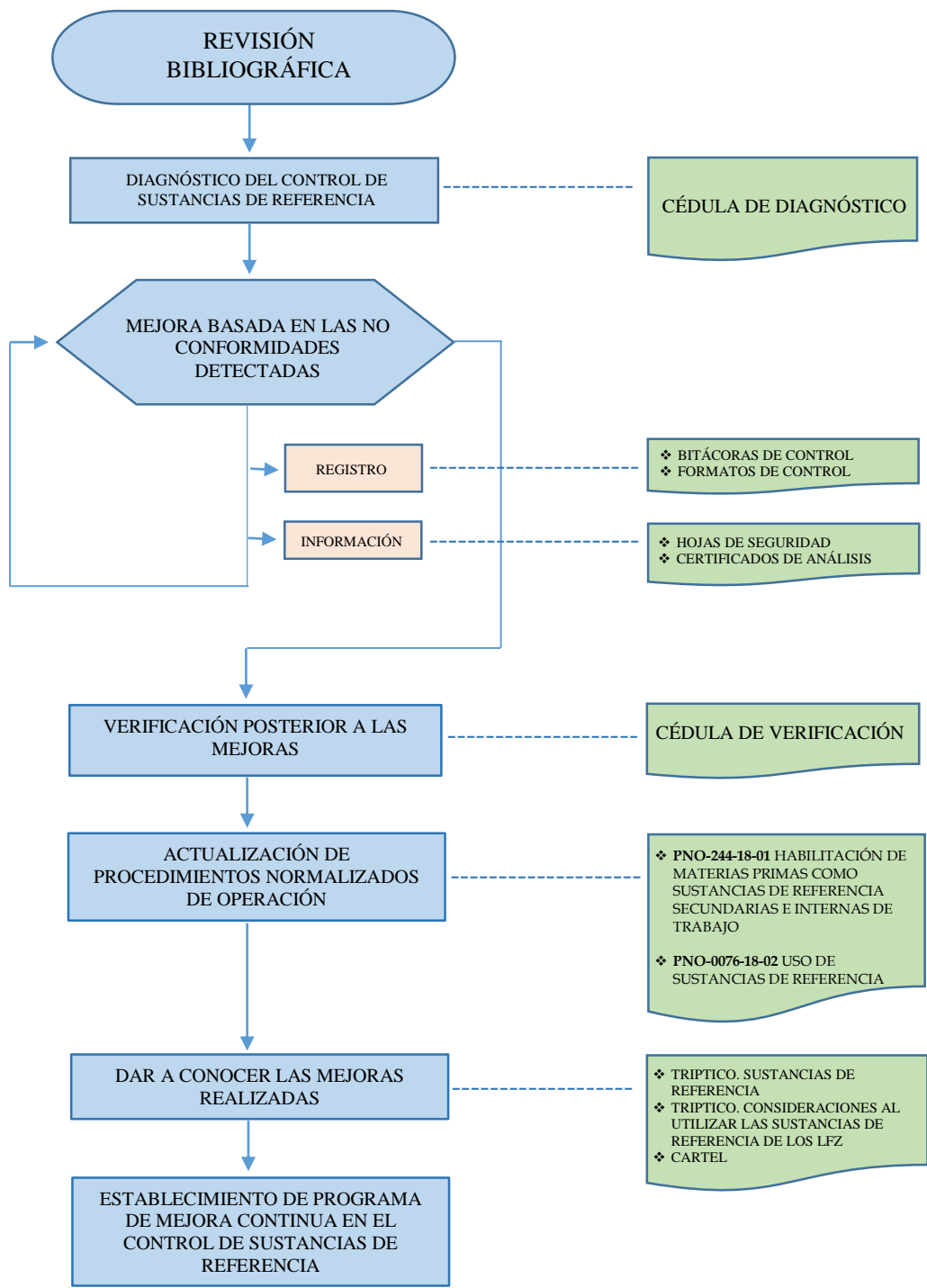


Figura 3. Diagrama de flujo

7. RESULTADOS

7.1. Resumen del diagnóstico al manejo y control de las sustancias de referencia

Tabla 1. Cédula de diagnóstico resumida.



	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA ÁREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA	
CÉDULA DE DIAGNÓSTICO: Manejo y control de sustancias de referencia		
Fecha de elaboración: 15/Marzo/2018	✓ Cumple con el requerimiento	Página 1 de 4
Fecha de aplicación : 27/Marzo/2018	≈ No cumple en su totalidad	
NORMATIVIDAD		CUMPLE
NOM-059-SSA1-2015		SI NO
1. Documentación		
1.1. Bitácora		
1.1.1. Origen		✓
1.1.2. Lote		✓
1.1.3. Identificación		✓
2. Almacenamiento		
2.1. Especial para SRef		✓
3. Manejo		
3.1. Fecha de uso		✓
3.2. No afecta su calidad		✓
NORMATIVIDAD		CUMPLE
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 11ª Edición		SI NO
Comisión Interinstitucional de Buenas Practicas de Fabricación. Guía Sustancias de Referencia. (2005)		
Guía de validación de métodos analíticos del colegio de Q.F.B's. (2002)		
Organización Mundial de la Salud. Informe Técnico 885 (1999) Organización Mundial de la Salud. Informe Técnico 957 (2010)		
1. Documentación		
1.1. Procedimientos		✓
1.2. Programas		≈
1.3. Bitácora		
1.3.1. Sustancias de referencia primarias		
1.3.1.1. Identificación		✓
ELABORÓ		REVISÓ
P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez		M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López M. en A. Teresa Benítez Escamilla

Tabla 1. Cédula de diagnóstico resumida (continuación).


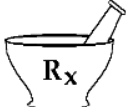
	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA ÁREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA		
CÉDULA DE DIAGNÓSTICO: Manejo y control de sustancias de referencia			
Fecha de elaboración: 15/Marzo/2018	✓ Cumple con el requerimiento	Página 2 de 4	
Fecha de aplicación : 27/Marzo/2018	≈ No cumple en su totalidad		
NORMATIVIDAD		CUMPLE	
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 11ª Edición Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación. Guía Sustancias de Referencia. (2005) Guía de validación de métodos analíticos del colegio de Q.F.B's. (2002) Organización Mundial de la Salud. Informe Técnico 885 (1999) Organización Mundial de la Salud. Informe Técnico 957 (2010)		SI	NO
1.3.1.2. Proveedor			✓
1.3.1.3. Nombre de la sustancia		✓	
1.3.1.4. Fecha de recepción			✓
1.3.1.5. Cantidad recibida			✓
1.3.1.6. Pureza			✓
1.3.1.7. Localización			✓
1.3.1.8. Indicaciones especiales			✓
1.3.1.9. Condiciones de almacenamiento			✓
1.3.1.10. Fecha de caducidad o reanálisis		≈	
1.3.2. Sustancias de referencia secundarias			
1.3.2.1. Identificación		✓	
1.3.2.2. Lote interno		≈	
1.3.2.3. Nombre de la sustancia		✓	
1.3.2.4. Cantidad certificada		✓	
1.3.2.5. Fecha de certificación		✓	
1.3.2.6. Pureza			✓
1.3.2.7. Localización			✓
1.3.2.8. Indicaciones especiales			✓
1.3.2.9. Condiciones de almacenamiento			✓
1.3.2.10. Fecha de caducidad o reanálisis		✓	
1.4. Hojas de datos de seguridad			✓
1.5. Toxicidad			✓
1.6. Certificados de análisis		≈	
1.7. Registro de la habilitación de sustancias de referencia secundarias		✓	
ELABORÓ		REVISÓ	
P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez		M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López M. en A. Teresa Benítez Escamilla	

Tabla 1. Cédula de diagnóstico resumida (continuación).


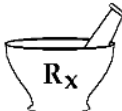


	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA ÁREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA																							
CÉDULA DE DIAGNÓSTICO: Manejo y control de sustancias de referencia																								
Fecha de elaboración: 15/Marzo/2018	✓ Cumple con el requerimiento	Página 3 de 4																						
Fecha de aplicación : 27/Marzo/2018	≈ No cumple en su totalidad																							
NORMATIVIDAD		CUMPLE																						
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 11ª Edición Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación. Guía Sustancias de Referencia. (2005) Guía de validación de métodos analíticos del colegio de Q.F.B's. (2002) Organización Mundial de la Salud. Informe Técnico 885 (1999) Organización Mundial de la Salud. Informe Técnico 957 (2010)		<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">SI</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">NO</td> </tr> </table>	SI	NO																				
SI	NO																							
2. Manejo 2.1. Registro 2.1.1. Fecha de uso 2.1.2. Análisis en el que se utilizó 2.1.3. Cantidad utilizada 2.1.4. Cantidad remanente 2.1.5. Nombre del analista 2.2. No tomar muestra directamente del contenedor 2.3. No regresar remanente 2.4. Reposición cuando este próxima a agotarse presente alteraciones o próxima a caducar		<table border="1" style="width: 100%;"> <tr><td style="width: 50%;"></td><td style="width: 50%;"></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">✓</td><td></td></tr> <tr><td></td><td style="text-align: center;">✓</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">✓</td><td></td></tr> <tr><td></td><td style="text-align: center;">✓</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">✓</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">✓</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">✓</td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </table>			✓			✓	✓			✓	✓		✓		✓							
✓																								
	✓																							
✓																								
	✓																							
✓																								
✓																								
✓																								
3. Habilitación de sustancias de referencia secundarias 3.1. Elección del material (materia prima aprobada) 3.2. Cantidad de material (de acuerdo con las necesidades del laboratorio) 3.3. Protocolo de trabajo 3.4. Bibliografía 3.4.1. FEUM última edición u otras farmacopeas 3.4.2. Método validado 3.5. Análisis 3.5.1. Valoración 6 veces 3.5.2. Pérdida por secado por triplicado y considerar para determinar pureza 3.6. Criterios de aceptación		<table border="1" style="width: 100%;"> <tr><td style="width: 50%;"></td><td style="width: 50%;"></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">≈</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">✓</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">✓</td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">✓</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">≈</td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">✓</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">✓</td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </table>			≈		✓		✓				✓		≈				✓		✓			
≈																								
✓																								
✓																								
✓																								
≈																								
✓																								
✓																								
ELABORÓ		REVISÓ																						
P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez		M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López M. en A. Teresa Benítez Escamilla																						

Tabla 1. Cédula de diagnóstico resumida (continuación).

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA ÁREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA		
CÉDULA DE DIAGNÓSTICO: Manejo y control de sustancias de referencia			
Fecha de elaboración: 15/Marzo/2018	✓ Cumple con el requerimiento	Página 4 de 4	
Fecha de aplicación : 27/Marzo/2018	≈ No cumple en su totalidad		
NORMATIVIDAD		CUMPLE	
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 11ª Edición Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación. Guía Sustancias de Referencia. (2005) Guía de validación de métodos analíticos del colegio de Q.F.B's. (2002) Organización Mundial de la Salud. Informe Técnico 885 (1999) Organización Mundial de la Salud. Informe Técnico 957 (2010)		SI	NO
3.6.1. DER ≤ 1.0%		≈	
3.7. Informe final y certificado de análisis		✓	
3.8. Registro			
3.8.1. Bitácora de registro de habilitación		✓	
3.8.2. Nombre		✓	
3.8.3. Clave alfa numérica		✓	
3.8.4. Fecha de estandarización		✓	
3.8.5. Referencia en donde se encuentran los datos crudos del análisis			✓
3.8.6. Número de frascos acondicionados			✓
3.9. Acondicionamiento			
3.9.1. Frascos viales ámbar con tapa y re-tapa		≈	
3.9.2. Información de cada sustancia indicada en cada vial		✓	
3.9.3. Almacenar adecuadamente para mantener su estabilidad		✓	
3.10. Lugar específico y adecuado para SRef		✓	
ELABORÓ		REVISÓ	
P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez		M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López M. en A. Teresa Benítez Escamilla	
Observaciones: Los programas y procedimientos no están actualizados, no se cuenta con todos los certificados de análisis, el material de partida para habilitar sustancias de referencia secundarias no siempre es aprobada, los métodos analíticos no siempre están validados, no siempre se obtiene una desviación estándar relativa (DER) menor a 1.0% y los frascos viales no cuentan con re tapa, además, no todas las sustancias de referencia secundarias cuentan con lote interno.			

7.2. Resumen de no conformidades

Tabla 2. No conformidades detectadas en el diagnóstico.

Normatividad	No conformidad
<p>NOM – 059 – SSA1 - 2015</p>	<p>No se cuenta con información de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Origen - Lote
<p>Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 11ª Ed.</p> <p>Guía CIPAM de sustancias de referencia (2005)</p> <p>Guía de validación del colegio de Q.F.B.'s (2002)</p> <p>Organización Mundial de la Salud. Informe técnico 885 (1999)</p> <p>Organización Mundial de la Salud. Informe técnico 957 (2010)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Los procedimientos y programas no están actualizados. - Bitácora no cuenta con lote, fecha de recepción, proveedor, pureza, propósito del uso, localización, fecha de caducidad, indicaciones de uso, condiciones de almacenamiento. No todas las sustancias de referencia cuentan con lote interno. - No se cuenta con hojas de seguridad ni información sobre la toxicidad de la sustancia de referencia. - No se cuenta con todos los certificados de análisis. - El material de partida para habilitar sustancias de referencia secundarias no siempre es aprobado. - El método analítico utilizado muchas veces no está validado y no siempre se cumple con una desviación estándar menor o igual a 1.0 %. - No existe referencia de la bitácora en donde se encuentran los datos crudos de los análisis en la habilitación de SRef. - Los frascos viales no cuentan con re – tapa. - La bitácora de registro no cuenta con información del análisis en el que se utilizó, cantidad remanente, indicaciones de uso.

Tabla 3. Cumplimiento de requerimientos respecto a NOM-059-SSA1-2015

Requerimientos		Porcentaje (%)
Cumplidos	4	66.7
No cumplidos	2	33.3
Total	6	100

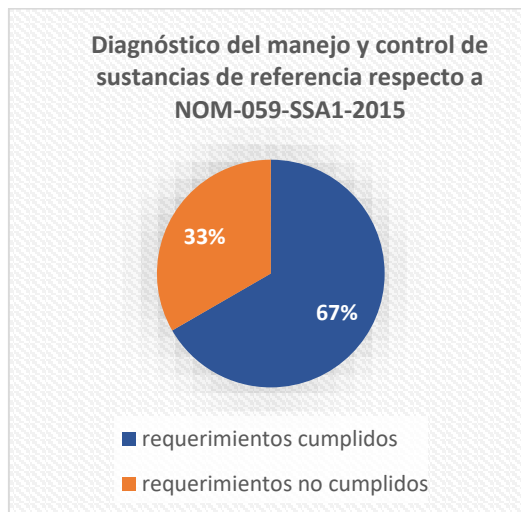


Figura 4. Gráfico del porcentaje de cumplimiento de requerimientos respecto a NOM-059-SSA1-2015.

Tabla 4. Cumplimiento de requerimientos respecto a otra normatividad*

Requerimientos		Porcentaje (%)
Cumplidos	28	52.8
No cumplidos	17	32.1
No cumplen totalmente	8	15.1
Total	53	100

* Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 11ª Edición
 Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación. Guía Sustancias de Referencia. (2005)
 Guía de validación de métodos analíticos del colegio de Q.F.B's. (2002)
 Organización Mundial de la Salud. Informe Técnico 885 (1999)
 Organización Mundial de la Salud. Informe Técnico 957 (2010)



Figura 5. Gráfico del porcentaje de cumplimiento de requerimientos respecto a otra normatividad*

7.3. Requerimientos para bitácoras de control



Tomando en cuenta las no conformidades con respecto al registro de la utilización de las sustancias de referencia, el diseño de las nuevas bitácoras de registro contempla la siguiente información:

Tabla 5. Requerimientos para el registro y uso de sustancias de referencia

SUSTANCIA DE REFERENCIA	INFORMACIÓN DISTINTIVA	INFORMACIÓN NECESARIA PARA EL REGISTRO
Primaria	<ul style="list-style-type: none"> - Nombre - Clave - Número de análisis - Procedencia - Lote - Pureza - Cantidad recibida - Fecha de recepción - Ubicación de los frascos de reserva - Condiciones de almacenamiento - Indicaciones de uso 	<ul style="list-style-type: none"> - Análisis en el que se utilizó - Ajuste de cantidad total, utilizada y remanente - Nombre del analista (alumno) - Visto bueno del asesor - Observaciones
Secundaria	<ul style="list-style-type: none"> - Nombre - Clave - Lote interno - Número de análisis - Pureza - Fecha de acondicionamiento - Cantidad total estandarizada - Frascos estandarizados - Cantidad por frasco - Fecha de caducidad - Ubicación de los frascos en uso - Ubicación de los frascos de reserva - Condiciones de almacenamiento - Indicaciones de uso 	<ul style="list-style-type: none"> - Análisis en el que se utilizó - Ajuste de cantidad total, utilizada y remanente - Nombre del analista (alumno) - Grupo - Equipo - Entregado (Profesor) - Recibido (Profesor) - Observaciones.

7.4. Formatos de bitacoras de control

7.4.1. Primarias



Nombre: _____
Clave: _____
Lote: _____
Procedencia: _____
Pureza: _____ BS

Cantidad recibida: _____
Fecha de recepción: _____
Fecha de caducidad: _____
Número de frascos: _____


Ubicación frascos de reserva: _____
Condiciones de almacenamiento: _____
Indicaciones de uso: _____

FECHA DE USO	ANÁLISIS EN EL QUE SE UTILIZÓ	CANTIDAD TOTAL	CANTIDAD UTILIZADA	CANTIDAD REMANENTE	NOMBRE DEL ANALISTA (Alumno)	V. B. DEL ASESOR	OBSERVACIONES

Figura 6. Formato para el registro de sustancias de referencia primarias (anverso)

FECHA DE USO	ANALISIS EN EL QUE SE UTILIZÓ	CANTIDAD TOTAL	CANTIDAD UTILIZADA	CANTIDAD REMANENTE	NOMBRE DEL ANALISTA (Alumno)	Vo. Bo. DEL ASESOR	OBSERVACIONES

Figura 7. Formato de registro de sustancias de referencia primarias (reverso)


 Nombre: Ácido acetilsalicílico
 Clave: SA-1
 Lote: B707
 Proveniencia: CCSUFAR
 Puroza: 99.88%

Cantidad recibida: 500 mg
 Fecha de recepción: 27-Nov-17
 Fecha de caducidad: —
 Número de frasco: 2

Ubicación frasco de reserva: Buena 84 Salinas de Arrienas
Laboratorio T-121-E
Desecador 2
 Condiciones de almacenamiento: Protegido de la humedad, luz y color
 Indicaciones de uso: —

01

FECHA DE USO	ANÁLISIS EN EL QUE SE UTILIZÓ	CANTIDAD TOTAL	CANTIDAD UTILIZADA	CANTIDAD REMANENTE	NOMBRE DEL ANALISTA (Alumno)	Vl. Bn. DEL ASESOR	OBSERVACIONES
08/05/18	Desarrollo de métrica analítica	500 mg	25.3 mg	474.7 mg	A. Reyes	<i>Edu</i>	—
27/07/18	Valoración	474.7 mg	24.8 mg	449.9 mg	P. Lora	<i>Edu</i>	—

Figura 8. Ejemplo de registro en la nueva bitácora de control de sustancias de referencia primarias. Ácido acetilsalicílico.



Nombre:

Fecha de acondicionamiento:

Ubicación frascos en uso:

Clave:

Numero de frascos acondicionados:

Ubicación frascos de reserva:

Lote interno:

Cantidad total estandarizada:

Condiciones de almacenamiento:

Número de análisis:

Cantidad por frasco:

Indicaciones de uso:

Pureza: _____ BH _____ BS

Fecha de caducidad:

FECHA DE USO	ANÁLISIS EN EL QUE SE UTILIZÓ	CANTIDAD TOTAL	CANTIDAD UTILIZADA	CANTIDAD REMANENTE	NOMBRE DEL ANALISTA (Alumno)	GRUPO/ EQUIPO	ENTREGÓ (Profesor)	RECIBIÓ (Profesor)	OBSERVACIONES

7.4.2. Secundarias

Figura 9. Formato para el registro de sustancias de referencia secundarias (anverso)

FECHA DE USO	ANALISIS EN EL QUE SE UTILIZÓ	CANTIDAD TOTAL	CANTIDAD UTILIZADA	CANTIDAD REMANENTE	NOMBRE DEL ANALISTA (Alumno)	GRUPO/ EQUIPO	ENTREGO (Profesor)	RECIBIÓ (Profesor)	OBSERVACIONES

Figura 10. Formato para el registro de sustancias de referencia secundarias (reverso)

INSTITUCIÓN: **Guatemala**
 (Firma: **Guatemala**)
 Lugar: **58-57**
 Número de bitácora: **58-57**
 Fecha de expedición: **92-197-88**

Fecha de acondicionamiento: **01-FEB-88**
 Número de frascos acondicionados: **2**
 Cantidad total acondicionada: **34.27g**
 Cantidad por frasco: **1/2 - 7.14g**
 Fecha de vencimiento: **01-FEB-91**

Ubicación física en las Cuentas No. 9 Subgrupos de Referencia: **Troncal 1, Laboratorio 1-121-E**
 Ubicación física de reserva: **Cuenta No. 4, Subgrupos de Referencia, Troncal 2, Laboratorio 1-121-E**
 Condiciones de almacenamiento: **Conservar en refrigeración**
 Referencias de uso: **---**

FECHA DE USO	ANÁLISIS DE RESULTADOS	CANTIDAD TOTAL	CANTIDAD UTILIZADA	CANTIDAD RESERVA	NOMBRE DEL ANALISTA	GRUPO	ESTADO PRUEBA	ESTADO PRUEBA	REPROCESADO
21/01/88	Identificación de referencia	14.120 mg	25.1 mg	14249.1 mg	A. Rojas	Troncal	Estad.	Estad.	---
23/01/88	Identificación de referencia	14.120 mg	51.3 mg	14193.8 mg	A. Rojas	Troncal	Estad.	Estad.	---
08/02/88	Identificación de referencia	14.120 mg	75.4 mg	14118.2 mg	A. Rojas	Troncal	Estad.	Estad.	---

Figura 11. Ejemplo de llenado de bitácora de registro para sustancias de referencia secundarias. Guaifenesina.

INSTITUCIÓN: **Guatemala**
 (Firma: **Guatemala**)
 Lugar: **58-57**
 Número de bitácora: **58-57**
 Fecha de expedición: **92-197-88**

Fecha de acondicionamiento: **01-FEB-88**
 Número de frascos acondicionados: **2**
 Cantidad total acondicionada: **24.200g**
 Cantidad por frasco: **1/2 - 12.100g**
 Fecha de vencimiento: **01-FEB-91**

Ubicación física en las Cuentas No. 9 Subgrupos de Referencia: **Troncal 1, Laboratorio 1-121-E**
 Ubicación física de reserva: **Cuenta No. 4, Subgrupos de Referencia, Troncal 2, Laboratorio 1-121-E**
 Condiciones de almacenamiento: **Conservar en refrigeración**
 Referencias de uso: **---**

FECHA DE USO	ANÁLISIS DE RESULTADOS	CANTIDAD TOTAL	CANTIDAD UTILIZADA	CANTIDAD RESERVA	NOMBRE DEL ANALISTA	GRUPO	ESTADO PRUEBA	ESTADO PRUEBA	REPROCESADO
21/01/88	Pipeteo	---	---	24200.0mg	E. Méndez	Troncal	Estad.	Estad.	---
1/02/88	Volúmenes	24200.0mg	20mg	24180.0mg	A. Gómez	Troncal	Estad.	Estad.	---
4/02/88	Volúmenes	24200.0mg	17.5mg	24182.5mg	A. Gómez	Troncal	Estad.	Estad.	---
08/02/88	Identificación	24200.0mg	50.0mg	24150.0mg	A. Gómez	Troncal	Estad.	Estad.	---

Figura 12. Ejemplo de llenado de bitácora de registro para sustancias de referencia secundarias. Ácido ascórbico.

Fecha	Código	Sustancia	Cantidad	Almacén	Cantidad	Explicar
21/03/2018	SR-1	Valeriana	27.0	O. Corral	27.0	12
22/03/2018	SR-1	Robustolololol	20 mg	Bioa. Bionica	20.0	2
22/03/2018	SR-1	Albendazol	30 mg	O. Cruz	20.0	5
22/03/2018	SR-1	Felita	25 mg	F. Bion	20.0	5
23/03/2018	SR-1	Paracetamol	7 mg	L. Piles	20.0	3
23/03/2018	SR-1	Paracetamol	7 mg	L. Piles	20.0	3
23/03/2018	SR-1	Tecoflax	10.0 mg	A. Rojas	20.0	3
23/03/2018	SR-2	Metformina	20 mg	O. Alvarado	20.0	6
23/03/2018	SR-1	Valeriana	25 mg	O. Rojas	20.0	3
23/03/2018	SR-1	Metformina	10 mg	J. Valera	20.0	1
23/03/2018	SR-1	Paracetamol	20 mg	J. Valera	20.0	1
23/03/2018	SR-1	Metformina	20 mg	E. Cruz	20.0	1
23/03/2018	SR-1	Metformina	20 mg	S. Rojas	20.0	1

Fecha	Cantidad	Nombre	Observaciones
21/03/2018	27.0	Valeriana	
22/03/2018	20.0	Robustolololol	
22/03/2018	20.0	Albendazol	
22/03/2018	20.0	Felita	
23/03/2018	20.0	Paracetamol	
23/03/2018	20.0	Paracetamol	
23/03/2018	20.0	Tecoflax	
23/03/2018	20.0	Metformina	
23/03/2018	20.0	Valeriana	
23/03/2018	20.0	Metformina	
23/03/2018	20.0	Paracetamol	
23/03/2018	20.0	Metformina	
23/03/2018	20.0	Metformina	

Figura 13. Bitácora de control de sustancias de referencia antes de las mejoras

Fecha	Cantidad	Sustancia	Nombre	Observaciones
21/03/2018	27.0	Valeriana	O. Rojas	
22/03/2018	20.0	Robustolololol	L. Piles	
22/03/2018	20.0	Albendazol	L. Rojas	
22/03/2018	20.0	Felita	M. Rojas	
22/03/2018	20.0	Paracetamol	F. Valera	
22/03/2018	20.0	Paracetamol	J. Valera	
22/03/2018	20.0	Tecoflax	J. Valera	
22/03/2018	20.0	Metformina	A. Rojas	
22/03/2018	20.0	Metformina	L. Rojas	
22/03/2018	20.0	Metformina	M. Rojas	
22/03/2018	20.0	Metformina	A. Rojas	
22/03/2018	20.0	Metformina	F. Cruz	
22/03/2018	20.0	Metformina	J. Valera	
22/03/2018	20.0	Metformina	M. Rojas	

Figura 14. Bitácora de control de sustancias de referencia después de las mejoras realizadas.

En las bitácoras habilitadas, cada hoja corresponde a una sustancia de referencia, al inicio de la bitácora se encuentra un listado de las sustancias de referencia existentes. En la parte superior de la hoja de registro, se encuentra distribuida la información correspondiente a la sustancia de referencia y en la parte inferior los datos necesarios para registrar el uso de la sustancia de referencia.

7.5. Cédula de verificación

Tabla 6. Cédula de verificación posterior a las mejoras realizadas



	<p>UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA ÁREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA</p>																	
CÉDULA DE VERIFICACIÓN: Manejo y control de sustancias de referencia																		
Fecha de elaboración: 15/Agosto/2018 Fecha de aplicación: 21/Agosto/2018	✓ Cumple con el requerimiento ≈ No cumple en su totalidad	Página 1 de 4																
NORMATIVIDAD		CUMPLE																
NOM-059-SSA1-2015		<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 50%;">SI</td> <td style="width: 50%;">NO</td> </tr> </table>	SI	NO														
SI	NO																	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Documentación <ol style="list-style-type: none"> 1.1. Bitácora <ol style="list-style-type: none"> 1.1.1. Origen 1.1.2. Lote 1.1.3. Identificación 2. Almacenamiento <ol style="list-style-type: none"> 2.1. Especial para SRef 3. Manejo <ol style="list-style-type: none"> 3.1. Fecha de uso 3.2. No afecta su calidad 		<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">✓</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">✓</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">✓</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">✓</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">✓</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> </table>			✓		✓		✓				✓		✓			
✓																		
✓																		
✓																		
✓																		
✓																		
NORMATIVIDAD		CUMPLE																
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 11ª Edición Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación. Guía Sustancias de Referencia. (2005) Guía de validación de métodos analíticos del colegio de Q.F.B's. (2002) Organización Mundial de la Salud. Informe Técnico 885 (1999) Organización Mundial de la Salud. Informe Técnico 957 (2010)		<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 50%;">SI</td> <td style="width: 50%;">NO</td> </tr> </table>	SI	NO														
SI	NO																	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Documentación <ol style="list-style-type: none"> 1.1. Procedimientos 1.2. Programas 1.3. Bitácora <ol style="list-style-type: none"> 1.3.1. Sustancias de referencia primarias <ol style="list-style-type: none"> 1.3.1.1. Identificación 1.3.1.2. Proveedor 		<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">✓</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">✓</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">✓</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">✓</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> </table>			✓		✓				✓		✓					
✓																		
✓																		
✓																		
✓																		
ELABORÓ	REVISÓ																	
P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez	M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López M. en A. Teresa Benítez Escamilla																	

Tabla 6. Cédula de verificación posterior a las mejoras realizadas (continuación).




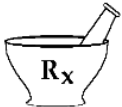
	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA ÁREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA		
CÉDULA DE VERIFICACIÓN: Manejo y control de sustancias de referencia			
Fecha de elaboración: 15/Agosto/2018 Fecha de aplicación: 21/Agosto/2018	✓ Cumple con el requerimiento ≈ No cumple en su totalidad	Página 2 de 4	
NORMATIVIDAD		CUMPLE	
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 11ª Edición Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación. Guía Sustancias de Referencia. (2005) Guía de validación de métodos analíticos del colegio de Q.F.B's. (2002) Organización Mundial de la Salud. Informe Técnico 885 (1999) Organización Mundial de la Salud. Informe Técnico 957 (2010)		SI	NO
1.3.1.3. Nombre de la sustancia		✓	
1.3.1.4. Fecha de recepción		✓	
1.3.1.5. Cantidad recibida		✓	
1.3.1.6. Pureza		✓	
1.3.1.7. Localización		✓	
1.3.1.8. Indicaciones especiales		✓	
1.3.1.9. Condiciones de almacenamiento		✓	
1.3.1.10. Fecha de caducidad o reanálisis		≈	
1.3.2. Sustancias de referencia secundarias			
1.3.2.1. Identificación		✓	
1.3.2.2. Lote interno		≈	
1.3.2.3. Nombre de la sustancia		✓	
1.3.2.4. Cantidad certificada		✓	
1.3.2.5. Fecha de certificación		✓	
1.3.2.6. Pureza		✓	
1.3.2.7. Localización		✓	
1.3.2.8. Indicaciones especiales		✓	
1.3.2.9. Condiciones de almacenamiento		✓	
1.3.2.10. Fecha de caducidad o reanálisis		✓	
1.4. Hojas de datos de seguridad		✓	
1.5. Toxicidad		✓	
1.6. Certificados de análisis		✓	
1.7. Registro de la habilitación de sustancias de referencia secundarias		✓	
ELABORÓ		REVISÓ	
P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez		M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López M. en A. Teresa Benítez Escamilla	

Tabla 6. Cédula de verificación posterior a las mejoras realizadas (continuación).

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA ÁREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA																													
CÉDULA DE VERIFICACIÓN: Manejo y control de sustancias de referencia																														
Fecha de elaboración: 15/Agosto/2018 Fecha de aplicación: 21/Agosto/2018	✓ Cumple con el requerimiento ≈ No cumple en su totalidad	Página 3 de 4																												
NORMATIVIDAD		CUMPLE																												
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 11ª Edición Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación. Guía Sustancias de Referencia. (2005) Guía de validación de métodos analíticos del colegio de Q.F.B's. (2002) Organización Mundial de la Salud. Informe Técnico 885 (1999) Organización Mundial de la Salud. Informe Técnico 957 (2010)		SI NO																												
<p>2. Manejo</p> <p>2.1. Registro</p> <p>2.1.1. Fecha de uso</p> <p>2.1.2. Análisis en el que se utilizó</p> <p>2.1.3. Cantidad utilizada</p> <p>2.1.4. Cantidad remanente</p> <p>2.1.5. Nombre del analista</p> <p>2.2. No tomar muestra directamente del contenedor</p> <p>2.3. No regresar remanente</p> <p>2.4. Reposición cuando este próxima a agotarse presente alteraciones o próxima a caducar</p> <p>3. Habilitación de sustancias de referencia secundarias</p> <p>3.1. Elección del material (materia prima aprobada)</p> <p>3.2. Cantidad de material (de acuerdo con las necesidades del laboratorio)</p> <p>3.3. Protocolo de trabajo</p> <p>3.4. Bibliografía</p> <p>3.4.1. FEUM última edición u otras farmacopeas</p> <p>3.4.2. Método validado</p>		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; height: 60px;"></td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">✓</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">✓</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">✓</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">✓</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">✓</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">✓</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">✓</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">✓</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">≈</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">✓</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">✓</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">✓</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">≈</td> <td></td> </tr> </table>			✓		✓		✓		✓		✓		✓		✓		✓		≈		✓		✓		✓		≈	
✓																														
✓																														
✓																														
✓																														
✓																														
✓																														
✓																														
✓																														
≈																														
✓																														
✓																														
✓																														
≈																														
ELABORÓ	REVISIÓN																													
P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez	M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López M. en A. Teresa Benítez Escamilla																													



	<p style="text-align: center;">UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA ÁREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA</p>																																																																											
CÉDULA DE VERIFICACIÓN: Manejo y control de sustancias de referencia																																																																												
Fecha de elaboración: 15/Agosto/2018 Fecha de aplicación: 21/Agosto/2018	✓ Cumple con el requerimiento ≈ No cumple en su totalidad	Página 4 de 4																																																																										
NORMATIVIDAD		CUMPLE																																																																										
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 11ª Edición Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación. Guía Sustancias de Referencia. (2005) Guía de validación de métodos analíticos del colegio de Q.F.B's. (2002) Organización Mundial de la Salud. Informe Técnico 885 (1999) Organización Mundial de la Salud. Informe Técnico 957 (2010)		<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">SI</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">NO</td> </tr> </table>	SI	NO																																																																								
SI	NO																																																																											
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20px;">3.5.</td> <td>Análisis</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="width: 20px;">3.5.1.</td> <td>Valoración 6 veces</td> <td style="text-align: center;">✓</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="width: 20px;">3.5.2.</td> <td>Pérdida por secado por triplicado y considerar para determinar pureza</td> <td style="text-align: center;">✓</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="width: 20px;">3.6.</td> <td>Criterios de aceptación</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="width: 20px;">3.6.1.</td> <td>DER ≤ 1.0%</td> <td style="text-align: center;">≈</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="width: 20px;">3.7.</td> <td>Informe final y certificado de análisis</td> <td style="text-align: center;">✓</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="width: 20px;">3.8.</td> <td>Registro</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="width: 20px;">3.8.1.</td> <td>Bitácora de registro de habilitación</td> <td style="text-align: center;">✓</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="width: 20px;">3.8.2.</td> <td>Nombre</td> <td style="text-align: center;">✓</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="width: 20px;">3.8.3.</td> <td>Clave alfa numérica</td> <td style="text-align: center;">✓</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="width: 20px;">3.8.4.</td> <td>Fecha de estandarización</td> <td style="text-align: center;">✓</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="width: 20px;">3.8.5.</td> <td>Referencia en donde se encuentran los datos crudos del análisis</td> <td style="text-align: center;">✓</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="width: 20px;">3.8.6.</td> <td>Número de frascos acondicionados</td> <td style="text-align: center;">✓</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="width: 20px;">3.9.</td> <td>Acondicionamiento</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="width: 20px;">3.9.1.</td> <td>Frascos viales ambar con tapa y re-tapa</td> <td style="text-align: center;">≈</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="width: 20px;">3.9.2.</td> <td>Información de cada sustancia indicada en cada vial</td> <td style="text-align: center;">✓</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="width: 20px;">3.9.3.</td> <td>Almacenar adecuadamente para mantener su estabilidad</td> <td style="text-align: center;">✓</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="width: 20px;">3.10.</td> <td>Lugar específico y adecuado para SRef</td> <td style="text-align: center;">✓</td> <td></td> </tr> </table>		3.5.	Análisis			3.5.1.	Valoración 6 veces	✓		3.5.2.	Pérdida por secado por triplicado y considerar para determinar pureza	✓		3.6.	Criterios de aceptación			3.6.1.	DER ≤ 1.0%	≈		3.7.	Informe final y certificado de análisis	✓		3.8.	Registro			3.8.1.	Bitácora de registro de habilitación	✓		3.8.2.	Nombre	✓		3.8.3.	Clave alfa numérica	✓		3.8.4.	Fecha de estandarización	✓		3.8.5.	Referencia en donde se encuentran los datos crudos del análisis	✓		3.8.6.	Número de frascos acondicionados	✓		3.9.	Acondicionamiento			3.9.1.	Frascos viales ambar con tapa y re-tapa	≈		3.9.2.	Información de cada sustancia indicada en cada vial	✓		3.9.3.	Almacenar adecuadamente para mantener su estabilidad	✓		3.10.	Lugar específico y adecuado para SRef	✓		<table border="1" style="width: 100%; height: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> </table>		
3.5.	Análisis																																																																											
3.5.1.	Valoración 6 veces	✓																																																																										
3.5.2.	Pérdida por secado por triplicado y considerar para determinar pureza	✓																																																																										
3.6.	Criterios de aceptación																																																																											
3.6.1.	DER ≤ 1.0%	≈																																																																										
3.7.	Informe final y certificado de análisis	✓																																																																										
3.8.	Registro																																																																											
3.8.1.	Bitácora de registro de habilitación	✓																																																																										
3.8.2.	Nombre	✓																																																																										
3.8.3.	Clave alfa numérica	✓																																																																										
3.8.4.	Fecha de estandarización	✓																																																																										
3.8.5.	Referencia en donde se encuentran los datos crudos del análisis	✓																																																																										
3.8.6.	Número de frascos acondicionados	✓																																																																										
3.9.	Acondicionamiento																																																																											
3.9.1.	Frascos viales ambar con tapa y re-tapa	≈																																																																										
3.9.2.	Información de cada sustancia indicada en cada vial	✓																																																																										
3.9.3.	Almacenar adecuadamente para mantener su estabilidad	✓																																																																										
3.10.	Lugar específico y adecuado para SRef	✓																																																																										
ELABORÓ P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez	REVISÓ M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López M. en A. Teresa Benítez Escamilla																																																																											
Observaciones: No se cuenta con todos los certificados de análisis, el material de partida para habilitar sustancias de referencia secundarias no siempre es aprobada, los métodos analíticos no siempre están validados, no siempre se obtiene una desviación estándar relativa (DER) menor a 1.0% y los frascos viales no cuentan con re tapa.																																																																												

Tabla 7. Resumen de requerimientos respecto a NOM-059-SSA1-2015 posterior a las mejoras

Requerimientos		Porcentaje (%)
Cumplidos	6	100
No cumplidos	0	0
Total	6	100



Figura 15. Gráfico del porcentaje de requerimientos cumplidos y no cumplidos con respecto a la NOM-059-SSA1-2015 posterior a las mejoras realizadas.

Tabla 8. Resumen de requerimientos posterior a las mejoras realizadas con respecto a otra normatividad*

Requerimientos		Porcentaje (%)
Cumplidos	47	89
No cumplidos	0	0
No cumplen totalmente	6	11
Total	53	100

* Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 11ª Edición
 Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación. Guía Sustancias de Referencia. (2005)
 Guía de validación de métodos analíticos del colegio de Q.F.B's. (2002)
 Organización Mundial de la Salud. Informe Técnico 885 (1999)
 Organización Mundial de la Salud. Informe Técnico 957 (2010)

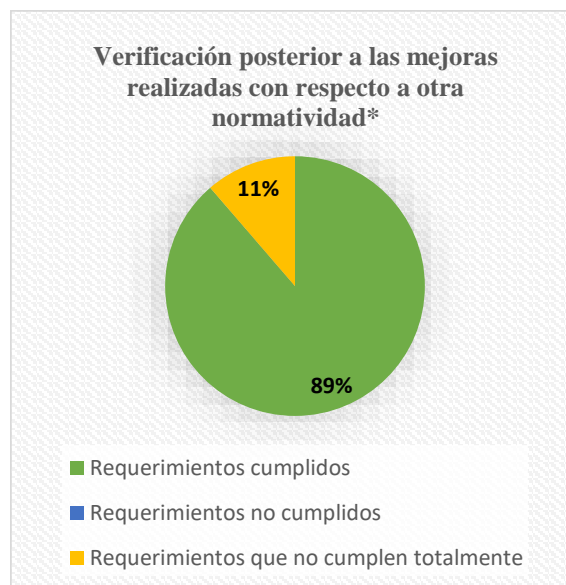


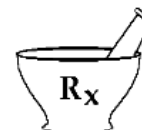
Figura 16. Gráfico del porcentaje de requerimientos cumplidos y no cumplidos posterior a las mejoras realizadas con respecto a otra normatividad*

7.6. Procedimientos Normalizados de Operación

A) Procedimiento Normalizado de Operación para habilitar materias primas como sustancias de referencia secundarias e internas de trabajo.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
ÁREA FARMACÉUTICA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



“Procedimiento normalizado de operación para habilitar materias primas como sustancias de referencia secundarias e internas de trabajo”	Código: PNO-244-18-01	Sustituye: PNO-	Página 1 de 18
Área o módulo: Control de calidad Del Área Farmacéutica	Inicio de vigencia: 12-Junio-2018	Próxima revisión: 12-Junio-2020	

1. OBJETIVO

Asegurar la existencia de sustancias de referencias secundarias e internas de trabajo para ser utilizadas en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

2. ALCANCE

Este procedimiento es aplicable a la Caracterización, actualización e implementación de manejo y control de sustancias de referencia secundarias e internas de trabajo utilizadas en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza de la carrera de Q.F.B.

3. DISTRIBUCIÓN

Coordinador del Área Farmacéutica de la carrera de Q.F.B, Técnico académico, Profesor encargado del programa y prestadores del programa.

4. RESPONSABILIDADES

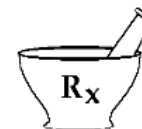
4.1. Coordinación del Área Farmacéutica de la carrera de Q.F.B.

Proveer a los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza los materiales necesarios para habilitar sustancias de referencia secundarias.

Elaborado y actualizado por: P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez M. en A. Teresa Benítez Escamilla	Revisado por: M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López	Aprobado por: Comité Académico de Carrera de Q.F.B.
Fecha de emisión: 12-Junio-2018	Fecha:	Fecha:



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
 ÁREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



"Procedimiento normalizado de operación para habilitar materias primas como sustancias de referencia secundarias e internas de trabajo"	Código: PNO-244-18-01	Sustituye: PNO-	Página 2 de 18
Área o módulo: Control de calidad Del Área Farmacéutica	Inicio de vigencia: 12-Junio-2018	Próxima revisión: 12-Junio-2020	

- 4.2. Técnico académico.
Revisar el marco regulatorio e informar sobre cualquier cambio al profesor encargado del programa de habilitación de sustancias de referencia secundarias.
- 4.3. Profesor encargado del programa
Supervisar que se cumpla este procedimiento.
- 4.4. Prestadores de servicio social
Habilitar materias primas como sustancias de referencia secundarias, así como controlar las sustancias de referencia de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

5. DEFINICIONES

5.1. Sustancia de Referencia

Producto de uniformidad reconocida, destinado para utilizarse en comprobaciones analíticas físicas o químicas en el transcurso de las cuales sus propiedades se comparan con las de la sustancia en examen. Las sustancias farmacéuticas de referencia poseen un grado de pureza correspondiente al empleo al cual se destinan.

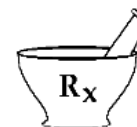
5.2. Sustancia de referencia primaria

Es aquella asignada por tener la más alta calidad y cuyo valor se acepta sin necesidad de comparación con otra sustancia química.

Elaborado y actualizado por: P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez M. en A. Teresa Benítez Escamilla	Revisado por: M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López	Aprobado por: Comité Académico de Carrera de Q.F.B.
Fecha de emisión: 12-Junio-2018	Fecha:	Fecha:



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
 ÁREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



"Procedimiento normalizado de operación para habilitar materias primas como sustancias de referencia secundarias e internas de trabajo"	Código: PNO-244-18-01	Sustituye: PNO-	Página 3 de 18
Área o módulo: Control de calidad Del Área Farmacéutica	Inicio de vigencia: 12-Junio-2018	Próxima revisión: 12-Junio-2020	

5.3. Sustancia de referencia secundaria

Es aquella sustancia cuyas características se asignan por comparación con una sustancia química de referencia primaria, puede ser de un fármaco o un producto de degradación.

5.4. Sustancia de referencia interna de trabajo

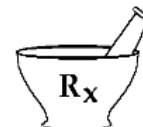
Material desarrollado por una organización o laboratorio para uso interno.

6. METODOLOGÍA

6.1. ASIGNACIÓN DE MATERIAS PRIMAS

- 6.1.1. Llevar un control de las sustancias de referencia empleadas durante el semestre y verificar si su fecha de caducidad está próxima a vencerse, agotarse o presente alguna alteración en sus propiedades, con base en esto se habilitarán las nuevas sustancias de referencia.
- 6.1.2. El profesor responsable del proyecto asignará 5 materias primas para poder habilitarlas como sustancias de referencia. Estas pueden ser las que se encuentran en el almacén de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza (LFZ). Las sustancias de referencia a habilitar, pueden ser de fármacos o de productos de degradación. De acuerdo con recomendaciones de la OMS, las materias primas deberán estar aprobadas.
- 6.1.3. Entregar las materias primas en un contenedor de plástico o bolsa de polietileno identificadas con la siguiente información: Nombre, fecha de entrega, cantidad y lote o número de análisis.

Elaborado y actualizado por: P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez M. en A. Teresa Benítez Escamilla	Revisado por: M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López	Aprobado por: Comité Académico de Carrera de Q.F.B.
Fecha de emisión: 12-Junio-2018	Fecha:	Fecha:



"Procedimiento normalizado de operación para habilitar materias primas como sustancias de referencia secundarias e internas de trabajo"	Código: PNO-244-18-01	Sustituye: PNO-	Página 4 de 18
Área o módulo: Control de calidad Del Área Farmacéutica	Inicio de vigencia: 12-Junio-2018	Próxima revisión: 12-Junio-2020	

7. HABILITACIÓN

- 7.1. Realizar la investigación bibliográfica para cada materia prima que deberá incluir: monografías de análisis, hoja de seguridad, espectros de ultravioleta e infrarrojo, además de métodos de purificación, recristalización, síntesis cuando así se requiera y los métodos generales de análisis necesarios. Ordenar la información recopilada en un folder con broche o carpeta forrados de color rosa y estar separada para cada materia prima.

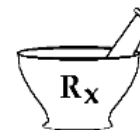
- 7.2. Los prestadores del programa deberán contar con una libreta de forma francesa de pasta gruesa, forrada de color rosa, foliada y perfectamente identificada. Esta bitácora es para el registro de las actividades que llevaran a cabo, las actividades realizadas y los resultados obtenidos de los análisis físicos y químicos realizados para las materias primas. Este registro debe ser fechado, limpio y de manera cronológica. Es importante señalar que todo registro deberá ser con bolígrafo y tinta indeleble color negra o azul. No dejar espacios en blanco, ni hojas libres y en caso de haberlos cancelar conforme a las buenas prácticas de documentación.

- 7.3. Revisar con el profesor las pruebas fisicoquímicas que se va a realizar para cada materia prima, además de las metodologías que se van a emplear. El profesor deberá dar el visto bueno mediante una firma.

Elaborado y actualizado por: P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez M. en A. Teresa Benítez Escamilla	Revisado por: M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López	Aprobado por: Comité Académico de Carrera de Q.F.B.
Fecha de emisión: 12-Junio-2018	Fecha:	Fecha:



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
 ÁREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



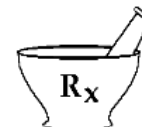
"Procedimiento normalizado de operación para habilitar materias primas como sustancias de referencia secundarias e internas de trabajo"	Código: PNO-244-18-01	Sustituye: PNO-	Página 5 de 18
Área o módulo: Control de calidad Del Área Farmacéutica	Inicio de vigencia: 12-Junio-2018	Próxima revisión: 12-Junio-2020	

- 7.4. Realizar los análisis fisicoquímicos correspondientes, todas las pruebas deberán realizarse por triplicado y la valoración por sextuplicado, para cada análisis se calculará el promedio de las mediciones (\bar{x}) y para la valoración incluir además desviación estándar relativa (DER) y coeficiente de variación (CV).
- 7.5. La pureza de la sustancia de referencia se calculará en base seca y base húmeda considerando los resultados del análisis "pérdida por secado".
- 7.6. Conforme se obtengan los resultados, éstos deberán ser entregados al asesor de proyecto para su revisión. Para la valoración serán aceptados resultados con una desviación estándar relativa menor o igual a 1.0 %.
- 7.7. Al término de la parte experimental de todas las materias primas y la parte de cálculos, entregar al asesor del proyecto la bitácora particular para que los resultados obtenidos sean revisados y autorizados.
- 7.8. Transcribir la información de la bitácora particular a la "Bitácora general de habilitación de sustancias de referencia" que esté vigente respetando los siguientes requisitos:
 - 7.8.1. La transcripción se realizará por sustancia de referencia, en la primera hoja deberá colocarse el nombre de la sustancia de referencia, clave, lote interno (se tomará como lote interno el número de análisis correspondiente a la materia prima, si no se cuenta con esa información se colocará la leyenda "S/N), fecha de

Elaborado y actualizado por: P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez M. en A. Teresa Benítez Escamilla	Revisado por: M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López	Aprobado por: Comité Académico de Carrera de Q.F.B.
Fecha de emisión: 12-Junio-2018	Fecha:	Fecha:



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



"Procedimiento normalizado de operación para habilitar materias primas como sustancias de referencia secundarias e internas de trabajo"	Código: PNO-244-18-01	Sustituye: PNO-	Página 6 de 18
Área o módulo: Control de calidad Del Área Farmacéutica	Inicio de vigencia: 12-Junio-2018	Próxima revisión: 12-Junio-2020	

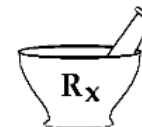
análisis la cual corresponderá a la fecha en la que se realizó la valoración y una tabla de resultados que incluirá: nombre del análisis, especificación, resultado y dictamen.

- 7.8.2. Posteriormente se escribirán los cálculos y resultados obtenidos por análisis iniciando por la valoración, únicamente para esta se transcribirá el método y se realizará un diagrama de flujo. Todos los resultados deberán incluir las medias aritméticas (\bar{x}), en el caso de la valoración se indicará media (\bar{x}), DER y CV.
- 7.8.3. Incluir en la bitácora una imagen en reducción de los ensayos de identidad que se hubiesen realizado (espectros IR, UV, etc.), en el caso de espectros UV se indicará la longitud de onda de máxima y mínima absorción de la muestra y el estándar primario.
- 7.8.4. Al final de cada análisis el prestador de servicio y profesor encargado firmarán de conformidad.
- 7.9. El prestador del servicio y profesor encargado del programa de habilitación de materias primas como sustancias de referencia, llevarán un control de bitácoras generales conforme al Anexo I.
- 7.10. Las materias primas ya habilitadas como sustancias de referencia deberán colocarse en dos frascos de vidrio color ámbar de capacidad de 20 mL, boca ancha y tapa de baquelita. Se colocará la etiqueta que incluirá la

Elaborado y actualizado por: P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez M. en A. Teresa Benítez Escamilla	Revisado por: M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López	Aprobado por: Comité Académico de Carrera de Q.F.B.
Fecha de emisión: 12-Junio-2018	Fecha:	Fecha:



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
 ÁREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



“Procedimiento normalizado de operación para habilitar materias primas como sustancias de referencia secundarias e internas de trabajo”	Código: PNO-244-18-01	Sustituye: PNO-	Página 7 de 18
Área o módulo: Control de calidad Del Área Farmacéutica	Inicio de vigencia: 12-Junio-2018	Próxima revisión: 12-Junio-2020	

siguiente información: nombre de la sustancia de referencia, clave interna, lote interno, cantidad, humedad %, pureza en base húmeda y base seca, fecha de caducidad, la cual, es importante señalar, será de 1 año a partir de la fecha de valoración, número de frasco y la leyenda: LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA, ésta seguirá la estructura que se encuentra en el Anexo II.

- 7.11. Las etiquetas se pegarán alrededor del frasco y se colocara la clave correspondiente en la tapa.
- 7.12. Emitir los certificados de análisis para cada sustancia de referencia de acuerdo al formato y la guía indicada en el Anexo III.
- 7.13. Entregar al asesor por sustancia de referencia habilitada, los dos frascos identificados, certificados de análisis, hojas de seguridad, espectros originales, bitácora particular y Bitácora general de habilitación de sustancias de referencia, para ser revisados y posteriormente autorizados.
- 7.14. Una vez autorizados se darán de alta de la siguiente forma:
 - 7.14.1. Descargar la información correspondiente en la Bitácora de Control de Sustancias de Referencia Secundaria.
 - 7.14.2. Colocar el frasco 1/2 en el desecador en uso (desecador 1) y el frasco 2/2 en el desecador de reserva (desecador 2), los cuales se encuentran ubicados en la Gaveta 4 de Sustancias de Referencia del Laboratorio T-121-E.

Elaborado y actualizado por: P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez M. en A. Teresa Benítez Escamilla	Revisado por: M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López	Aprobado por: Comité Académico de Carrera de Q.F.B.
Fecha de emisión: 12-Junio-2018	Fecha:	Fecha:



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
 ÁREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



"Procedimiento normalizado de operación para habilitar materias primas como sustancias de referencia secundarias e internas de trabajo"	Código: PNO-244-18-01	Sustituye: PNO-	Página 8 de 18
Área o módulo: Control de calidad Del Área Farmacéutica	Inicio de vigencia: 12-Junio-2018	Próxima revisión: 12-Junio-2020	

- 7.14.3. En caso de habilitar sustancias de referencia nuevas se les asignará una clave respetando el numero consecutivo de la Lista General de Sustancias de Referencia que se encuentra en el Anexo IV.
- 7.15. Cuando una sustancia de referencia pierda vigencia o existan alteraciones, el asesor encargado del programa, la dará de baja cancelando la hoja de registro correspondiente en la Bitácora de Control de Sustancias de Referencia Secundarias y posteriormente se retirará el frasco en uso y el frasco de reserva de los desecadores. Se desechará la sustancia de referencia conforme a las Buenas Prácticas de Laboratorio.
- 7.16. Las sustancias de referencia deberán mantenerse dentro del desecador correspondiente y tapadas, el uso de las mismas será de acuerdo al PNO-0076-18-02 "Uso de sustancias de referencia".
- 7.17. Los prestadores del servicio darán mantenimiento a los desecadores de las sustancias de referencia para lo cual, llevarán un control de la temperatura y humedad, deberán secar la sílica gel y cuando sea necesario limpiar los desecadores. El control de temperatura y humedad se realizará semanalmente y el secado de sílica gel cada quince días. Al final del mantenimiento deberán registrarse conforme al Anexo V.
- 7.18. Como parte del programa de mejora continua uno de los prestadores de servicio social se encargará de:

Elaborado y actualizado por: P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez M. en A. Teresa Benítez Escamilla	Revisado por: M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López	Aprobado por: Comité Académico de Carrera de Q.F.B.
Fecha de emisión: 12-Junio-2018	Fecha:	Fecha:



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
 ÁREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



“Procedimiento normalizado de operación para habilitar materias primas como sustancias de referencia secundarias e internas de trabajo”	Código: PNO-244-18-01	Sustituye: PNO-	Página 9 de 18
Área o módulo: Control de calidad Del Área Farmacéutica	Inicio de vigencia: 12-Junio-2018	Próxima revisión: 12- Junio -2020	

- 7.18.1. Revisar semanalmente las bitácoras de control para asegurarse de que los registros se llevan de manera correcta, de no ser así notificará al asesor encargado de las sustancias de referencia y al asesor responsable del registro correspondiente.
- 7.18.2. Revisar semestralmente las caducidades para mantener vigentes las sustancias de referencia.
- 7.18.3. Reportar cualquier cambio en la normatividad para realizar los ajustes pertinentes al control de las sustancias de referencia.
- 7.18.4. Informar cualquier irregularidad al asesor encargado de las sustancias de referencia o al técnico académico, con el fin de mejorar el control de las sustancias de referencia.

8. REFERENCIAS.

1. Norma Oficial Mexicana NOM-059- SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. Publicada en el Diario Oficial de la Federación, el día 05 de febrero de 2016. Numeral. 11.19.
2. Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación, CIPAM. Guía de sustancias de referencia, 2°Ed. México. 2005: pp. 9-14, 22,27-32.
3. Secretaría de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 11ª ed. México. Comisión Permanente de Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014: pp. 16, 2832,2833.

Elaborado y actualizado por: P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez M. en A. Teresa Benítez Escamilla	Revisado por: M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López	Aprobado por: Comité Académico de Carrera de Q.F.B.
Fecha de emisión: 12-Junio-2018	Fecha:	Fecha:



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
 ÁREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



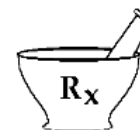
"Procedimiento normalizado de operación para habilitar materias primas como sustancias de referencia secundarias e internas de trabajo"	Código: PNO-244-18-01	Sustituye: PNO-	Página 10 de 18
Área o módulo: Control de calidad Del Área Farmacéutica	Inicio de vigencia: 12-Junio-2018	Próxima revisión: 12-Junio-2020	

4. Organización Mundial de la Salud. Anexo 3. Directrices generales para el establecimiento, el mantenimiento y la distribución de sustancias de referencia. Serie de Informes Técnicos de la OMS No. 885, 1999: pp. 30-46.
5. Organización Mundial de la Salud. Anexo 1. Buenas Prácticas de la OMS para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos. Serie de Informes Técnicos de la OMS, No. 957, 2010: pp. 22-24
6. Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación. Guía de Validación de Métodos Analíticos. Colegio Nacional de QFB's. México; 2002: pp. 15-16.

Elaborado y actualizado por: P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez M. en A. Teresa Benítez Escamilla	Revisado por: M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López	Aprobado por: Comité Académico de Carrera de Q.F.B.
Fecha de emisión: 12-Junio-2018	Fecha:	Fecha:



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
 ÁREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



“Procedimiento normalizado de operación para habilitar materias primas como sustancias de referencia secundarias e internas de trabajo”	Código: PNO-244-18-01	Sustituye: PNO-	Página 11 de 18
Área o módulo: Control de calidad Del Área Farmacéutica	Inicio de vigencia: 12-Junio-2018	Próxima revisión: 12-Junio-2020	

ANEXO I

CONTROL DE BITÁCORAS GENERALES

1. Las bitácoras generales de habilitación de materias primas como sustancias de referencia secundarias e internas de trabajo, deberán registrarse en el siguiente formato para darse de alta y así poder ser utilizadas para la descarga de los datos correspondientes:

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA ALTA DE BITÁCORAS	
--	---	--

Nombre y No. De Bitácora	Fecha de Alta	Realizó	Vo. Bo.	Observaciones

ANEXO II

FORMATO DE ETIQUETAS

Nombre de la sustancia de referencia:	
Clave Interna:	Lote interno:
Cantidad:	Humedad por ciento:
Pureza: BS	F. Cad:
BH	
LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	1/2 o 2/2



Elaborado y actualizado por: P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez M. en A. Teresa Benítez Escamilla	Revisado por: M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López	Aprobado por: Comité Académico de Carrera de Q.F.B.
Fecha de emisión: 12-Junio-2018	Fecha:	Fecha:



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
 ÁREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



“Procedimiento normalizado de operación para habilitar materias primas como sustancias de referencia secundarias e internas de trabajo”	Código: PNO-244-18-01	Sustituye: PNO-	Página 12 de 18
Área o módulo: Control de calidad Del Área Farmacéutica	Inicio de vigencia: 12-Junio-2018	Próxima revisión: 12-Junio-2020	

ANEXO III

LLENADO DE CERTIFICADO DE ANÁLISIS

- Los certificados de análisis deberán contener la siguiente información y respetar el presente formato:

 <p style="text-align: center;">UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CERTIFICADO DE ANÁLISIS</p> 		
Sustancia de referencia:		Clave interna:
Procedencia:		Lote:
Fecha de recepción:		Cantidad:
Fecha de análisis:		Analista:
Fecha de vencimiento:		Vo. Bo.:
Prueba	Especificación	Resultado
Realizó		Verificó
Observaciones		

- Colocar como primera prueba la descripción, seguida del ensayo de identidad, en caso de espectros UV, debe especificarse en los resultados la longitud de onda de máxima y mínima absorción, de la muestra y el estándar primario. Posterior a ello se colocarán las pruebas siguiendo el orden de la monografía farmacopeica de la sustancia.
- Los resultados se redondearán a máximo 3 cifras después del punto o de acuerdo con la especificación.

Elaborado y actualizado por: P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez M. en A. Teresa Benítez Escamilla	Revisado por: M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López	Aprobado por: Comité Académico de Carrera de Q.F.B.
Fecha de emisión: 12-Junio-2018	Fecha:	Fecha:



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
 ÁREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



"Procedimiento normalizado de operación para habilitar materias primas como sustancias de referencia secundarias e internas de trabajo"	Código: PNO-244-18-01	Sustituye: PNO-	Página 13 de 18
Área o módulo: Control de calidad Del Área Farmacéutica	Inicio de vigencia: 12-Junio-2018	Próxima revisión: 12-Junio-2020	

4. Para la valoración, se colocará el porcentaje de contenido en base húmeda y seca, además del valor del coeficiente de variación.
5. En el apartado Observaciones se colocará la referencia de la bitácora general en donde se descargaron los resultados de los análisis, este deberá incluir las páginas completas en donde se encuentran.
6. Es importante señalar que los datos descargados en los certificados de análisis deberán coincidir con los indicados en la etiqueta de la sustancia habilitada y con la información descargada en las bitácoras correspondientes.

Elaborado y actualizado por: P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez M. en A. Teresa Benítez Escamilla	Revisado por: M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López	Aprobado por: Comité Académico de Carrera de Q.F.B.
Fecha de emisión: 12-Junio-2018	Fecha:	Fecha:




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
 ÁREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



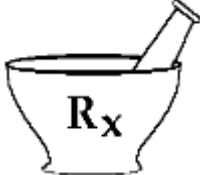
“Procedimiento normalizado de operación para habilitar materias primas como sustancias de referencia secundarias e internas de trabajo”	Código: PNO-244-18-01	Sustituye: PNO-	Página 14 de 18
Área o módulo: Control de calidad Del Área Farmacéutica	Inicio de vigencia: 12-Junio-2018	Próxima revisión: 12-Junio-2020	

ANEXO IV

LISTADOS DE SUSTANCIAS DE REFERENCIA



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
ÁREA FARMACÉUTICA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



LISTADO COMPLETO DE SUSTANCIAS DE REFERENCIA

Clave	Nombre de la Sustancia de Referencia
SR-1	Ácido acetilsalicílico *
SR-2	Metformina, Clorhidrato de *
SR-3	Aminofilina
SR-4	Nifedipino *
SR-5	Ácido Ascórbico
SR-6	Benzoato de Bencilo
SR-7	Metronidazol, Benzoil
SR-8	Neomicina, Sulfato de *
SR-9	Cafeína *
SR-10	Cimetidina
SR-11	Cloranfenicol levógiro *
SR-12	Clorfeniramina, Maleato de *
SR-13	Clorpropamida *
SR-14	Difenilhidramina *
SR-15	Nitrofurantoina *

Elaborado y actualizado por: P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez M. en A. Teresa Benítez Escamilla	Revisado por: M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López	Aprobado por: Comité Académico de Carrera de Q.F.B.
Fecha de emisión: 12-Junio-2018	Fecha:	Fecha:



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
 ÁREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



“Procedimiento normalizado de operación para habilitar materias primas como sustancias de referencia secundarias e internas de trabajo”	Código: PNO-244-18-01	Sustituye: PNO-	Página 15 de 18
Área o módulo: Control de calidad Del Área Farmacéutica	Inicio de vigencia: 12-Junio-2018	Próxima revisión: 12-Junio-2020	

LISTADO COMPLETO DE SUSTANCIAS DE REFERENCIA

Clave	Nombre de la sustancia de referencia
SR-16	Dipirona Sódica (metamizol sódico)*
SR-17	Diyodohidroquinoleina
SR-18	Nistatina *
SR-19	Difenidol, Clorhidrato de *
SR-20	Eritromicina base *
SR-21	Nitrofurfural, Diacetato de *
SR-22	Etambutol, Clorhidrato de *
SR-24	Fenilefrina, Clorhidrato de
SR-25	Fenilpropanolamina
SR-26	Sulfato ferroso
SR-28	Furosemida *
SR-29	Gantanol
SR-30	Dicloxacilina Sódica *
SR-31	Griseofulvina *
SR-32	Hidroxibenzamida, Clorhidrato de *
SR-33	Hidroxilamina, Clorhidrato de
SR-34	Ibuprofeno *
SR-35	Lidocaína base *
SR-36	Lincomicina
SR-37	Loperamida, Clorhidrato de
SR-38	p-Cloroacetanilida *
SR-39	Metoclopramida *
SR-40	Metronidazol *
SR-41	Ácido Nalidíxico *
SR-42	Naproxeno *
SR-43	Nitrofurazona *
SR-44	Paracetamol *
SR-45	Piperacina, Citrato de

Elaborado y actualizado por: P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez M. en A. Teresa Benítez Escamilla	Revisado por: M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López	Aprobado por: Comité Académico de Carrera de Q.F.B.
Fecha de emisión: 12-Junio-2018	Fecha:	Fecha:



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
 ÁREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



“Procedimiento normalizado de operación para habilitar materias primas como sustancias de referencia secundarias e internas de trabajo”	Código: PNO-244-18-01	Sustituye: PNO-	Página 16 de 18
Área o módulo: Control de calidad Del Área Farmacéutica	Inicio de vigencia: 12-Junio-2018	Próxima revisión: 12-Junio-2020	

LISTADO COMPLETO DE SUSTANCIAS DE REFERENCIA

Clave	Nombre de la sustancia de referencia
SR-46	Ranitidina, Compuesto Relacionado A *
SR-50	Ranitidina, Clorhidrato de *
SR-54	Teofilina *
SR-56	Tiamina, Clorhidrato de
SR-59	Trimebutina
SR-61	Pirilamina, Maleato de
SR-63	Oxalamina, citrato de
SR-64	Mebendazol *
SR-65	Pentoxifilina *
SR-67	Ketokonazol
SR-68	P-aminofenol *
SR-71	Nimesulida
SR-72	Ácido Salicílico
SR-74	Ambroxol, Clorhidrato de *
SR-75	Albendazol *
SR-76	Naproxeno sódico *
SR-77	Lidocaína, Clorhidrato de
SR-78	Resorcinol
SR-83	Diltiazem, Clorhidrato de
SR-85	Diclofenaco Sódico
SR-86	Fenazopiridina
SR-87	Guaiifenesina (Eter Glicerico de Guayacol) *
SR-88	Indometacina *
SR-89	Ácido Bórico
SR-90	Amantadina, Clorhidrato de *
SR-91	4-Metilaminoantipirina *

Las sustancias de referencia marcadas con un asterisco tienen sustancia de referencia primaria.

Elaborado y actualizado por: P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez M. en A. Teresa Benítez Escamilla	Revisado por: M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López	Aprobado por: Comité Académico de Carrera de Q.F.B.
Fecha de emisión: 12-Junio-2018	Fecha:	Fecha:



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
 ÁREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



“Procedimiento normalizado de operación para habilitar materias primas como sustancias de referencia secundarias e internas de trabajo”	Código: PNO-244-18-01	Sustituye: PNO-	Página 17 de 18
Área o módulo: Control de calidad Del Área Farmacéutica	Inicio de vigencia: 12-Junio-2018	Próxima revisión: 12-Junio-2020	

ANEXO V MANTENIMIENTO DEL DESECADOR

1.- Se dará mantenimiento a los desecadores de sustancias de referencia considerando:

- a) Silica gel: Colocar la sílica de los desecadores en charolas de aluminio y secar a 100 ° C. Registrar en el siguiente formato:

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA REGISTRO DE MANTENIMIENTO DEL DESECADOR PARA SREF	
--	---	--

FECHA DE SECADO DE LA SILICA GEL	FECHA DE LIMPIEZA DEL DESECADOR	REALIZÓ	PROYECTO	VERIFICÓ	OBSERVACIONES

Elaborado y actualizado por: P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez M. en A. Teresa Benítez Escamilla	Revisado por: M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López	Aprobado por: Comité Académico de Carrera de Q.F.B.
Fecha de emisión: 12-Junio-2018	Fecha:	Fecha:





UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
 ÁREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



“Procedimiento normalizado de operación para habilitar materias primas como sustancias de referencia secundarias e internas de trabajo”	Código: PNO-244-18-01	Sustituye: PNO-	Página 18 de 18
Área o módulo: Control de calidad Del Área Farmacéutica	Inicio de vigencia: 12-Junio-2018	Próxima revisión: 12-Junio-2020	

- b) Monitoreo de temperatura y humedad: Registrar en el siguiente formato la temperatura y humedad del desecador. La temperatura de almacenamiento no debe ser mayor a los 25 ° C.

	<p>UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA MONITOREO DE TEMPERATURA Y HUMEDAD DEL DESECADOR PARA SREF</p>	
--	---	--

FECHA DE MONITOREO	TEMPERATURA	HUMEDAD	REALIZÓ	PROYECTO	VERIFICÓ	OBSERVACIONES

Elaborado y actualizado por: P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez M. en A. Teresa Benítez Escamilla	Revisado por: M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López	Aprobado por: Comité Académico de Carrera de Q.F.B.
Fecha de emisión: 12-Junio-2018	Fecha:	Fecha:

B) Procedimiento Normalizado de Operación para uso de Sustancias de Referencia.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
ÁREA FARMACÉUTICA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



“Procedimiento normalizado de operación para uso de Sustancias de Referencia”	Código: PNO- 0076-18-02	Sustituye: PNO-	Página 1 de 12
Área o módulo: Control de calidad Del Área Farmacéutica	Inicio de vigencia: 12-Junio-2018	Próxima revisión: 12-Junio-2020	

1. OBJETIVO

Establecer las buenas prácticas de uso, almacenamiento y control de las sustancias de referencia utilizadas en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

2. ALCANCE

Este procedimiento es aplicable a las sustancias de referencia primarias y secundarias empleadas en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

3. DISTRIBUCIÓN

Coordinador del Área Farmacéutica de la carrera de Q.F.B., Técnico académico, Profesores y alumnos de 6° a 9° semestre del Área Farmacéutica, Servicio Social y Tesis.

4. RESPONSABILIDADES

4.1. Coordinador del Área Farmacéutica de la carrera de Q.F.B.

Suministrar las sustancias de referencia necesarias para los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

4.2. Técnico académico

La revisión periódica del cumplimiento de este procedimiento con respecto al marco regulatorio. Distribuirlo a los profesores de 6° a 9° semestre del Área Farmacéutica de la carrera de Q.F.B., así como supervisar su aplicación.

Elaborado y actualizado por: P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez M. en A. Teresa Benítez Escamilla	Revisado por: M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López	Aprobado por: Comité Académico de Carrera de Q.F.B.
Fecha de emisión: 12-Junio-2018	Fecha:	Fecha:



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
 ÁREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



“Procedimiento normalizado de operación para uso de Sustancias de Referencia”	Código: PNO- 0076-18-02	Sustituye: PNO-	Página 2 de 12
Área o módulo: Control de calidad Del Área Farmacéutica	Inicio de vigencia: 12-Junio-2018	Próxima revisión: 12-Junio-2020	

4.3. Profesor

Supervisar que los alumnos cumplan las buenas prácticas de uso y manejo de las sustancias de referencia de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

4.4. Prestadores de Servicio Social inscritos al programa “Habilitación de materias primas como sustancias de referencia secundarias”

Mantener el control de las sustancias de referencia de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

4.5. Alumnos de 6° a 9° semestre del Área Farmacéutica de la carrera de Q.F.B.

Cumplir con las buenas prácticas de uso y manejo de sustancias de referencia establecidas en el presente procedimiento.

5. DEFINICIONES

5.1. Sustancia de Referencia

Producto de uniformidad reconocida, destinado para utilizarse en comprobaciones analíticas físicas o químicas en el transcurso de las cuales sus propiedades se comparan con las de la sustancia en examen. Las sustancias farmacéuticas de referencia poseen un grado de pureza correspondiente al empleo al cual se destinan.

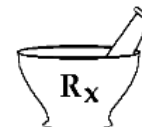
5.2. Sustancia de referencia primaria

Es aquella asignada por tener la más alta calidad y cuyo valor se acepta sin necesidad de comparación con otra sustancia química.

Elaborado y actualizado por: P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez M. en A. Teresa Benítez Escamilla	Revisado por: M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López	Aprobado por: Comité Académico de Carrera de Q.F.B.
Fecha de emisión: 12-Junio-2018	Fecha:	Fecha:



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
 ÁREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



“Procedimiento normalizado de operación para uso de Sustancias de Referencia”	Código: PNO- 0076-18-02	Sustituye: PNO-	Página 3 de 12
Área o módulo: Control de calidad Del Área Farmacéutica	Inicio de vigencia: 12-Junio-2018	Próxima revisión: 12-Junio-2020	

5.3. Sustancia de referencia secundaria

Es aquella sustancia cuyas características se asignan por comparación con una sustancia química de referencia primaria, puede ser de un fármaco o un producto de degradación.

5.4. Sustancia de referencia interna de trabajo

Material desarrollado por una organización o laboratorio para uso interno.

6. METODOLOGÍA

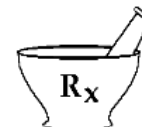
6.1. CONTROL

- 6.1.1. Tener una relación de las sustancias de referencia existentes en el laboratorio mediante un listado de las mismas, el cual se encuentra en el Anexo I
- 6.1.2. Ordenar las sustancias de referencia con un número consecutivo en orden progresivo, anteponiendo las letras S.R. para asignar una clave, en caso de adquirir una nueva sustancia de referencia se le asignará una clave respetando lo antes mencionado.
- 6.1.3. Las sustancias de referencia deberán contar con una etiqueta en la tapa indicando su clave correspondiente, las etiquetas de las sustancias de referencia primarias serán de color amarillo fosforescente y las de las secundarias de color blanco.
- 6.1.4. Las sustancias de referencia en uso serán las secundarias, mientras que las primarias se utilizarán únicamente para habilitar sustancias de referencia secundarias, en caso de no contar con sustancia de referencia secundaria podrá colocarse en uso la sustancia de referencia primaria correspondiente.

Elaborado y actualizado por: P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez M. en A. Teresa Benítez Escamilla	Revisado por: M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López	Aprobado por: Comité Académico de Carrera de Q.F.B.
Fecha de emisión: 12-Junio-2018	Fecha:	Fecha:



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
 ÁREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



“Procedimiento normalizado de operación para uso de Sustancias de Referencia”	Código: PNO- 0076-18-02	Sustituye: PNO-	Página 4 de 12
Área o módulo: Control de calidad Del Área Farmacéutica	Inicio de vigencia: 12-Junio-2018	Próxima revisión: 12-Junio-2020	

- 6.1.5. Contar con los certificados de análisis y hojas de seguridad correspondientes, los cuales deberán ubicarse en la Gaveta 4 de Sustancias de Referencia que se encuentra en el laboratorio T – 121 – E.
- 6.1.6. Contar con una bitácora de control de sustancias de referencia primarias y una para las secundarias las cuales deberán respetar el formato y requerimientos del Anexo II.

6.2. ALMACENAMIENTO

- 6.2.1. Las sustancias de referencia primarias y secundarias o internas de trabajo se encuentran en desecadores separados, dentro de la Gaveta 4 de Sustancias de referencia que se encuentra en el laboratorio T – 121 – E.
- 6.2.2. Los prestadores de servicio social inscritos al programa “Caracterización, actualización e implementación de manejo y control de sustancias de referencias secundarias e internas de trabajo utilizadas en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza de la carrera de Q.F.B.” darán mantenimiento a los desecadores conforme al Anexo V del PNO –244-18-01.

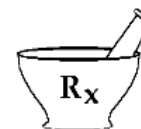
6.3. USO Y MANEJO

- 6.3.1. El alumno deberá solicitar a su asesor la sustancia de referencia a utilizar.
- 6.3.2. Antes de hacer uso de la sustancia de referencia el alumno debe considerar:
 - 6.3.2.1. Pesar cantidades entre 10 y 50 mg.
 - 6.3.2.2. Considerar la pureza que se encuentra en la etiqueta de la sustancia de referencia y en la hoja de descarga correspondiente, se tomará en cuenta

Elaborado y actualizado por: P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez M. en A. Teresa Benítez Escamilla	Revisado por: M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López	Aprobado por: Comité Académico de Carrera de Q.F.B.
Fecha de emisión: 12-Junio-2018	Fecha:	Fecha:



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
 ÁREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



“Procedimiento normalizado de operación para uso de Sustancias de Referencia”	Código: PNO- 0076-18-02	Sustituye: PNO-	Página 5 de 12
Área o módulo: Control de calidad Del Área Farmacéutica	Inicio de vigencia: 12-Junio-2018	Próxima revisión: 12-Junio-2020	

- 6.3.2.3. La pureza en base húmeda (BH), en caso de secar la sustancia de referencia tomar en cuenta la pureza en base seca (BS).
 - 6.3.2.4. Utilizar espátula limpia y seca para sustancias de referencia sólidas y pipeta limpia y seca para sustancias de referencia líquidas.
 - 6.3.2.5. Registrar con pluma negra o azul la cantidad utilizada inmediatamente después de pesar. Cancelar conforme a las buenas prácticas de documentación en caso de ser necesario.
 - 6.3.2.6. Mantener las sustancias de referencia perfectamente cerradas.
 - 6.3.2.7. No devolver el exceso tomado al recipiente que contiene al material de referencia.
 - 6.3.2.8. En caso de requerir secar la sustancia de referencia no hacerlo directamente en el contenedor.
- 6.3.3. El alumno realizará el registro en la bitácora de control considerando los requerimientos del anexo II según corresponda.
- 6.3.4. Una vez utilizada la sustancia de referencia entregar a su asesor quien deberá colocarla en el desecador correspondiente.

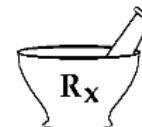
7. REFERENCIAS.

1. Norma Oficial Mexicana NOM-059- SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. Publicada en el Diario Oficial de la Federación, el día 05 de febrero de 2016. Numeral. 11. 19.
2. Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación, CIPAM. Guía de sustancias de referencia, 2ºEd. México. 2005: Pp. 9-14, 22,27-32.

Elaborado y actualizado por: P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez M. en A. Teresa Benítez Escamilla	Revisado por: M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López	Aprobado por: Comité Académico de Carrera de Q.F.B.
Fecha de emisión: 12-Junio-2018	Fecha:	Fecha:



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
 ÁREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



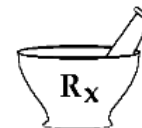
“Procedimiento normalizado de operación para uso de Sustancias de Referencia”	Código: PNO- 0076-18-02	Sustituye: PNO-	Página 6 de 12
Área o módulo: Control de calidad Del Área Farmacéutica	Inicio de vigencia: 12-Junio-2018	Próxima revisión: 12-Junio-2020	

3. Secretaria de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 11^a ed. México. Comisión Permanente de Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014: pp. 16, 2832,2833.
4. Organización Mundial de la Salud. Anexo 3. Directrices generales para el establecimiento, el mantenimiento y la distribución de sustancias de referencia. Serie de Informes Técnicos de la OMS No. 885, 1999: pp. 30-46.
5. Organización Mundial de la Salud. Anexo 1. Buenas Prácticas de la OMS para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos. Serie de Informes Técnicos de la OMS, No. 957, 2010: pp. 22-24
6. Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación. Guía de Validación de Métodos Analíticos. Colegio Nacional de QFB's. México; 2002: pp. 15-16.

Elaborado y actualizado por: P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez M. en A. Teresa Benítez Escamilla	Revisado por: M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López	Aprobado por: Comité Académico de Carrera de Q.F.B.
Fecha de emisión: 12-Junio-2018	Fecha:	Fecha:



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
 ÁREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



“Procedimiento normalizado de operación para uso de Sustancias de Referencia”	Código: PNO- 0076-18-02	Sustituye: PNO-	Página 7 de 12
Área o módulo: Control de calidad Del Área Farmacéutica	Inicio de vigencia: 12-Junio-2018	Próxima revisión: 12-Junio-2020	

LISTADOS DE SUSTANCIAS DE REFERENCIA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
ÁREA FARMACÉUTICA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA

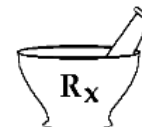
LISTADO COMPLETO DE SUSTANCIAS DE REFERENCIA

Clave	Nombre de la Sustancia de Referencia
SR-1	Ácido acetilsalicílico *
SR-2	Metformina, Clorhidrato de *
SR-3	Aminofilina
SR-4	Nifedipino *
SR-5	Ácido Ascórbico
SR-6	Benzoato de Bencilo
SR-7	Metronidazol, Benzoil
SR-8	Neomicina, Sulfato de *
SR-9	Cafeína *
SR-10	Cimetidina
SR-11	Cloranfenicol levógiro *
SR-12	Clorfeniramina, Maleato de *
SR-13	Clorpropamida *
SR-14	Difenilhidramina *
SR-15	Nitrofurantoina *

Elaborado y actualizado por: P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez M. en A. Teresa Benítez Escamilla	Revisado por: M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López	Aprobado por: Comité Académico de Carrera de Q.F.B.
Fecha de emisión: 12-Junio-2018	Fecha:	Fecha:



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
 ÁREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



“Procedimiento normalizado de operación para uso de Sustancias de Referencia”	Código: PNO- 0076-18-02	Sustituye: PNO-	Página 8 de 12
Área o módulo: Control de calidad Del Área Farmacéutica	Inicio de vigencia: 12-Junio-2018	Próxima revisión: 12-Junio-2020	

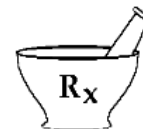
LISTADO COMPLETO DE SUSTANCIAS DE REFERENCIA

Clave	Nombre de la sustancia de referencia
SR-16	Dipirona Sódica (metamizol sódico)*
SR-17	Diyodohidroxiquinoleina
SR-18	Nistatina *
SR-19	Difenidol, Clorhidrato de *
SR-20	Eritromicina base *
SR-21	Nitrofurfural, Diacetato de *
SR-22	Etambutol, Clorhidrato de *
SR-24	Fenilefrina, Clorhidrato de
SR-25	Fenilpropanolamina
SR-26	Sulfato ferroso
SR-28	Furosemida *
SR-29	Gantanol
SR-30	Dicloxacilina Sódica *
SR-31	Griseofulvina *
SR-32	Hidroxibenzamida, Clorhidrato de *
SR-33	Hidroxilamina, Clorhidrato de
SR-34	Ibuprofeno *
SR-35	Lidocaína base *
SR-37	Loperamida, Clorhidrato de
SR-38	p-Cloroacetanilida *
SR-39	Metoclopramida *
SR-40	Metronidazol *
SR-41	Ácido Nalidíxico *
SR-42	Naproxeno *
SR-43	Nitrofurazona *
SR-44	Paracetamol *
SR-45	Piperacina, Citrato de
SR-46	Ranitidina, Compuesto Relacionado A *

Elaborado y actualizado por: P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez M. en A. Teresa Benítez Escamilla	Revisado por: M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López	Aprobado por: Comité Académico de Carrera de Q.F.B.
Fecha de emisión: 12-Junio-2018	Fecha:	Fecha:



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
 ÁREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



“Procedimiento normalizado de operación para uso de Sustancias de Referencia”	Código: PNO- 0076-18-02	Sustituye: PNO-	Página 9 de 12
Área o módulo: Control de calidad Del Área Farmacéutica	Inicio de vigencia: 12-Junio-2018	Próxima revisión: 12-Junio-2020	

LISTADO COMPLETO DE SUSTANCIAS DE REFERENCIA

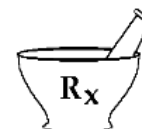
Clave	Nombre de la sustancia de referencia
SR-50	Ranitidina, Clorhidrato de *
SR-54	Teofilina *
SR-56	Tiamina, Clorhidrato de
SR-59	Trimebutina
SR-61	Pirilamina, Maleato de
SR-63	Oxalamina, citrato de
SR-64	Mebendazol *
SR-65	Pentoxifilina *
SR-67	Ketokonazol
SR-68	P-aminofenol *
SR-71	Nimesulida
SR-72	Ácido Salicílico
SR-74	Ambroxol, Clorhidrato de *
SR-75	Albendazol *
SR-76	Naproxeno sódico *
SR-77	Lidocaína, Clorhidrato de
SR-78	Resorcinol
SR-83	Diltiazem, Clorhidrato de
SR-85	Diclofenaco Sódico
SR-86	Fenazopiridina
SR-87	Guaifenesina (Eter Glicerico de Guayacol) *
SR-88	Indometacina *
SR-89	Ácido Bórico
SR-90	Amantadina, Clorhidrato de *
SR-91	4-Metilaminoantipirina *

Las sustancias de referencia marcadas con un asterisco tienen sustancia de referencia primaria.

Elaborado y actualizado por: P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez M. en A. Teresa Benítez Escamilla	Revisado por: M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López	Aprobado por: Comité Académico de Carrera de Q.F.B.
Fecha de emisión: 12-Junio-2018	Fecha:	Fecha:



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
 ÁREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



“Procedimiento normalizado de operación para uso de Sustancias de Referencia”	Código: PNO- 0076-18-02	Sustituye: PNO-	Página 10 de 12
Área o módulo: Control de calidad Del Área Farmacéutica	Inicio de vigencia: 12-Junio-2018	Próxima revisión: 12-Junio-2020	

ANEXO II

a) BITACORA DE CONTROL DE SUSTANCIAS DE REFERENCIA PRIMARIAS

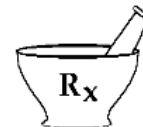
1. Las sustancias de referencia primarias se utilizarán exclusivamente para habilitar sustancias de referencia secundarias.
2. Cada que se utilice una sustancia de referencia primaria se deberán registrar con pluma los siguientes datos: fecha de uso, análisis en el que se utilizó, cantidad total, cantidad utilizada, cantidad remanente, nombre del analista (alumno), visto bueno del asesor y si es el caso observaciones, respetando el siguiente formato:

Nombre:	Cantidad recibida:	Ubicación frascos de reserva:					
Clave:	Fecha de recepción:	Condiciones de almacenamiento:					
Lote:	Fecha de caducidad:	Indicaciones de uso:					
Procedencia:	Número de frascos:						
Pureza: _____ BS							
FECHA DE USO	ANÁLISIS EN EL QUE SE UTILIZÓ	CANTIDAD TOTAL	CANTIDAD UTILIZADA	CANTIDAD REMANENTE	NOMBRE DEL ANALISTA (Alumno)	Vo. Bo. DEL ASESOR	OBSERVACIONES

Elaborado y actualizado por: P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez M. en A. Teresa Benítez Escamilla	Revisado por: M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López	Aprobado por: Comité Académico de Carrera de Q.F.B.
Fecha de emisión: 12-Junio-2018	Fecha:	Fecha:



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
 ÁREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



“Procedimiento normalizado de operación para uso de Sustancias de Referencia”	Código: PNO- 0076-18-02	Sustituye: PNO-	Página 11 de 12
Área o módulo: Control de calidad Del Área Farmacéutica	Inicio de vigencia: 12-Junio-2018	Próxima revisión: 12-Junio-2020	

1. La cantidad total corresponde a la cantidad remanente del anterior registro, la cantidad remanente se refiere a la cantidad total menos la cantidad utilizada del registro que se está realizando.
2. En caso de requerir secar la sustancia de referencia se considerarán las indicaciones de uso que se encuentran en la parte superior de la hoja de control.

b) BITÁCORA DE CONTROL DE SUSTANCIAS DE REFERENCIA SECUNDARIAS

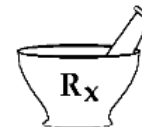
1. Las sustancias de referencia en uso serán las secundarias.
2. Cada que se utilice una sustancia de referencia secundaria deberán registrarse con pluma los siguientes datos: fecha de uso, análisis en el que se utilizó, cantidad total, cantidad utilizada, cantidad remanente, nombre del analista (alumno), grupo y equipo, firma de quien entregó (profesor), firma de quien recibió (profesor), observaciones, respetando el siguiente formato:

Nombre:		Fecha de acondicionamiento:		Ubicación frasco en uso:					
Clave:		Número de frascos acondicionados:		Ubicación frasco de reserva:					
Lote interno:		Cantidad total estandarizada:		Condiciones de almacenamiento:					
Número de análisis:		Cantidad por frasco:		Indicaciones de uso:					
Pesa: _____ BH _____ BF		Fecha de caducidad:							
FECHA DE USO	ANÁLISIS EN EL QUE SE UTILIZÓ	CANTIDAD TOTAL	CANTIDAD UTILIZADA	CANTIDAD REMANENTE	NOMBRE DEL ANALISTA (Alumno)	GRUPO/EQUIPO	ENTREGO (Profesor)	RECIBO (Profesor)	OBSERVACIONES

Elaborado y actualizado por: P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez M. en A. Teresa Benítez Escamilla	Revisado por: M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López	Aprobado por: Comité Académico de Carrera de Q.F.B.
Fecha de emisión: 12-Junio-2018	Fecha:	Fecha:



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
 ÁREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



“Procedimiento normalizado de operación para uso de Sustancias de Referencia”	Código: PNO-	Sustituye: PNO-	Página 12 de 12
Área o módulo: Control de calidad Del Área Farmacéutica	Inicio de vigencia: 12-Junio-2018	Próxima revisión: 12-Junio-2020	

1. La cantidad total corresponde a la cantidad remanente del anterior registro, la cantidad remanente se refiere a la cantidad total menos la cantidad utilizada del registro que se está realizando.
2. En caso de requerir secar la sustancia de referencia se considerarán las indicaciones de uso que se encuentran en la parte superior de la hoja de control.

Elaborado y actualizado por: P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez M. en A. Teresa Benítez Escamilla	Revisado por: M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López	Aprobado por: Comité Académico de Carrera de Q.F.B.
Fecha de emisión: 12-Junio-2018	Fecha:	Fecha:

Figura 17. Tríptico de sustancias de referencia (anverso)

PROVEEDORES Y COSTOS

- ❖ Algunos de los proveedores de sustancias de referencia más conocidos son:
 - Secretaría de Salud (SSA)
 - Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM)
 - Farmacopea de los Estados Unidos (USP)
 - Farmacopea Británica (BP)
 - Comité Mexicano de Sustancias Farmacéuticas de Referencia (COSUFAR)
 - Sigma – Aldrich
 - Pharma Insumos
 - Toronto Research Chemicals (trc Canadá)



- ❖ El costo de 100 mg de sustancia de referencia primaria oscila entre los \$500 y \$4000.
- ❖ Las sustancias de referencia provenientes de productos de degradación son más difíciles de conseguir, por lo que su costo es aún más elevado.



Colaboradores
 P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez
 M. en A. Teresa Benítez Escamilla
 M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López

Referencias

1. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015. Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos. Publicada en el Diario Oficial de la Federación, el día 05 de febrero de 2016. Numeral 11.19.
2. Secretaría de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 11ª ed. México. Comisión Permanente de Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014: pp. 16, 2832,2833.
3. Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación (CIPAM), Guía de Sustancias de Referencia. Monografía Técnica, 2005: pp. 9-14,22, 27-32.
4. Organización Mundial de la Salud. Anexo 3. Directrices generales para el establecimiento, el mantenimiento y la distribución de sustancias de referencia. Serie de Informes Técnicos de la OMS No. 885, 1999: pp. 30-46
5. Organización Mundial de la Salud. Anexo 1. Buenas Prácticas de la OMS para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos. Serie de Informes Técnicos de la OMS, No. 957, 2010: Pp. 22-24.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



SUSTANCIAS DE REFERENCIA

“Todo lo que se mide se puede controlar”



¿QUÉ ES UNA SUSTANCIA DE REFERENCIA?



Las sustancias de referencia (SRef) se definen como productos de uniformidad reconocida, destinados para utilizarse en comprobaciones analíticas físicas o químicas en el transcurso de las cuales sus propiedades se comparan con las de la sustancia en examen. Las sustancias de referencia pueden ser de fármacos o productos de degradación.

Además, se clasifican en:

- **Sustancia de referencia primaria:** sustancia que es designada por tener la más alta calidad física, química y microbiológica cuyas propiedades se aceptan sin referencia a otras sustancias.
- **Sustancia de referencia secundaria:** sustancia cuyas propiedades se asignan por comparación con una sustancia de referencia primaria, o bien, cuando es certificada mediante un procedimiento científicamente reconocido.
- **Sustancia de referencia interna de trabajo:** sustancia desarrollada por una organización o laboratorio para uso interno.

APLICACIONES DE LAS SUSTANCIAS DE REFERENCIA

En el control farmacéutico es indispensable conseguir resultados exactos y reproducibles, para lo cual se utilizan sustancias de referencia. La obtención de resultados acordes a los valores de la sustancia de referencia asegura la calidad de las mediciones analíticas, esto es importante debido a que de estas puede depender la toma de decisiones vitales.

Además, nos permite asegurar, que el método empleado es el correcto y proporciona evidencia de que los equipos instrumentos y reactivos utilizados fueron adecuados. Al mismo tiempo permite obtener información sobre la competencia del analista.

Algunas aplicaciones son:

- Demostrar la identidad, concentración, pureza y la calidad de medicamentos, suplementos dietéticos, ingredientes alimenticios.
- En procedimientos cromatográficos y espectrofotométricos
- Valoraciones para medicamentos y formulaciones
- En pruebas de verificación de desempeño tales como conteo de partículas, punto de fusión.
- Como calibradores, blancos y controles
- Validación de métodos analíticos
- Evaluación del desempeño de los analistas
- Desarrollo de métodos de refer



NORMATIVIDAD APLICABLE A LAS SUSTANCIAS DE REFERENCIA



Las sustancias de referencia están sujetas a regulaciones y exigencias de calidad.

NORMATIVIDAD	CONTENIDO
Nacional	
NOM-059-SSA1-2015	Establece que las sustancias de referencia primarias y secundaria deben fecharse, almacenarse, manejarse y utilizarse de manera que no se afecte su calidad. Se debe registrar al menos: origen, lote e identificación.
NOM-177-SSA1-2013	En el numeral 4.59 y 4.95 se definen los conceptos de material de referencia y sustancia de referencia. En los numerales 10.4.2.3.12 y 10.6.24 se establecen especificaciones que deben cumplir las sustancias de referencia para ser utilizadas en estudios de intercambiabilidad.
FEUM	En el Apéndice V. Principios generales de Buenas Practicas de Laboratorio, segunda parte, hace una breve mención del manejo de las sustancias de referencia.
Guía de sustancias de referencia CIPAM	En su guía de Sustancias de Referencia se encuentran las características de los materiales de referencia, recomendaciones generales para el establecimiento, almacenamiento y manejo adecuado de las sustancias de referencia, así como para la estimación de la incertidumbre en las mediciones químicas.
Guía de validación de métodos analíticos del Colegio de Q.F.B.'s	Esta cuenta con un capítulo dedicado a recomendaciones de manejo y tratamiento de sustancias de referencia.
PROY-NOM-104-SSA1-1994	Tiene como objetivo determinar las especificaciones sanitarias del manejo de sustancias químicas de referencia. Incluye aspectos como las condiciones de almacenamiento, identificación y registro.
Internacional	
Organización Mundial de la Salud	En su informe técnico No. 957, Anexo 1, numeral 11, define a las sustancias y materiales de referencia, así como los requerimientos de registro, etiquetado y monitoreo. En su informe técnico No. 885, Anexo 3, establece las directrices para el establecimiento, el mantenimiento y la distribución de sustancias químicas de referencia, tales como evaluación de sustancias químicas de referencia, métodos químicos y físicos para evaluar sustancias químicas de referencia, manipulación y distribución, asignación de contenido entre otras.
Organización Internacional de Estandarización (ISO)	Guía ISO 30:1992/Amd 1:2008 – Revisión de las definiciones de material de referencia y material de referencia certificado. Guía ISO 32:1997 – Calibración en química analítica y uso de materiales de referencia certificados. Guía ISO Guide 33:2000 – Utilización de materiales de referencia certificados. Guía ISO 34:2009 - Requisitos generales para la competencia de productores de materiales de referencia. Guía ISO 35:2006 – Materiales de referencia - Principios generales y estadísticos para la certificación.

CONSIDERACIONES AL UTILIZAR SUSTANCIAS DE REFERENCIA



Para garantizar la confiabilidad de los resultados y asegurar su integridad, las sustancias de referencia deben manipularse tomando en cuenta las siguientes recomendaciones:

- Se debe designar a un responsable del control de las sustancias de referencia.
- Se debe contar con el registro de: nombre de la sustancia de referencia, número de lote, fecha de uso, análisis en el que se empleó, cantidad utilizada, cantidad remanente, analista que la utilizó.
- Se debe contar con un archivo que contenga la documentación que acompañe a las sustancias de referencia tal como procedimientos, certificados de análisis, hojas de seguridad, etc.
- Cualquier tratamiento previo al que deba someterse la sustancia de referencia debe estar documentado.
- Al utilizarlas, nunca regresar el remanente al recipiente original, este debe desecharse.
- Se deben considerar las indicaciones de uso.
- Cuando se requiera secar la sustancia de referencia, no se hará en los envases originales, sino que, de estos, se pasará una cantidad suficiente a otro recipiente para efectuar el secado.



¿SABIAS QUE...?

- ❖ Los laboratorios Farmacéuticos Zaragoza cuentan con un programa de servicio social en donde se habilitan sustancias de referencia secundarias, el cual está apegado a la normatividad nacional e internacional.
- ❖ El buen uso y manejo de las sustancias de referencia forman parte de las Buenas Prácticas de Laboratorio.
- ❖ Es importante que como parte de tu formación académica aprendas el uso y manejo de las sustancias de referencia, por lo cual el control de las mismas en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza está basado en la normatividad.



Elaboró:

P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez
M. en A. Teresa Benítez Escamilla
M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López

Referencias

1. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015. Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos. Publicada en el Diario Oficial de la Federación, el día 05 de febrero de 2016. Numeral 11.19.
2. Secretaría de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 11ª ed. México. Comisión Permanente de Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014: pp. 16, 2832,2833.
3. Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación (CIPAM), Guía de Sustancias de Referencia. Monografía Técnica, 2005: pp. 9-14,22,27-32.
4. Organización Mundial de la Salud. Anexo 3. Directrices generales para el establecimiento, el mantenimiento y la distribución de sustancias de referencia. Serie de Informes Técnicos de la OMS No. 885, 1999: pp. 30-46
5. Organización Mundial de la Salud. Anexo 1. Buenas Prácticas de la OMS para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos. Serie de Informes Técnicos de la OMS, No. 957, 2010: pp. 22-24.

Batalla 5 de mayo SN, Iztapalapa, Ejercito Oriente,
09230 Ciudad de México, CDMX



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
CARRERA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA





CONSIDERACIONES AL UTILIZAR LAS SUSTANCIAS DE REFERENCIA EN LOS LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



La bitácora de control en la cual deberás registrarte tiene el siguiente formato:

En la parte superior del formato se encuentra la información correspondiente a la sustancia de referencia.

					
Nombre:		Fecha de acondicionamiento:		Ubicación frascos en uso:	
Clave:		Numero de frascos acondicionados:		Ubicación frascos de reserva:	
Lote interno:		Cantidad total estandarizada:		Condiciones de almacenamiento:	
Número de análisis:		Cantidad por frasco:		Indicaciones de uso:	
Pureza: _____ BH _____ BS		Fecha de caducidad:			

FECHA DE USO	ANÁLISIS EN EL QUE SE UTILIZÓ	CANTIDAD TOTAL	CANTIDAD UTILIZADA	CANTIDAD REMANENTE	NOMBRE DEL ANALISTA (Alumno)	GRUPO/EQUIPO	ENTREGO (Profesor)	RECIBIO (Profesor)	OBSERVACION

Deberás registrar la información que se te solicita cada que utilices una sustancia de referencia

Cada que utilices las sustancias de referencia de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza deberás:

- ✓ Registrarte en la bitácora de control, cada hoja de la bitácora corresponde a una sustancia de referencia, tu asesor deberá firmar al momento de entregar y recibir la sustancia de referencia.
- ✓ Pesar cantidades entre 10 y 50 mg.
- ✓ Utilizar espátula o pipeta (para sustancias de referencia líquidas) limpia y seca.
- ✓ Registra con pluma negra o azul, la cantidad utilizada después de pesar. Cancelar los espacios en blanco con una línea horizontal.



-ES IMPORTANTE ENTREGARLA DESPUÉS DE UTILIZARLA-

- ✓ Mantenerlas las sustancias de referencia perfectamente cerradas y colocarlas en el desecador después de utilizarlas ya que son sensibles a la temperatura y humedad.



- ✓ Notifica a tu asesor cuando la sustancia de referencia se termine o presente indicios de contaminación.
- ✓ Considerar las indicaciones de uso que se encuentran en la hoja de registro.
- ✓ Considerar la pureza de la sustancia de referencia, la cual se encuentra en base húmeda (BH), después de secar debes tomar en cuenta la pureza en base seca (BS).
- ✓ En caso de requerir secar la sustancia de referencia, nunca deberás hacerlo directamente en su contenedor.

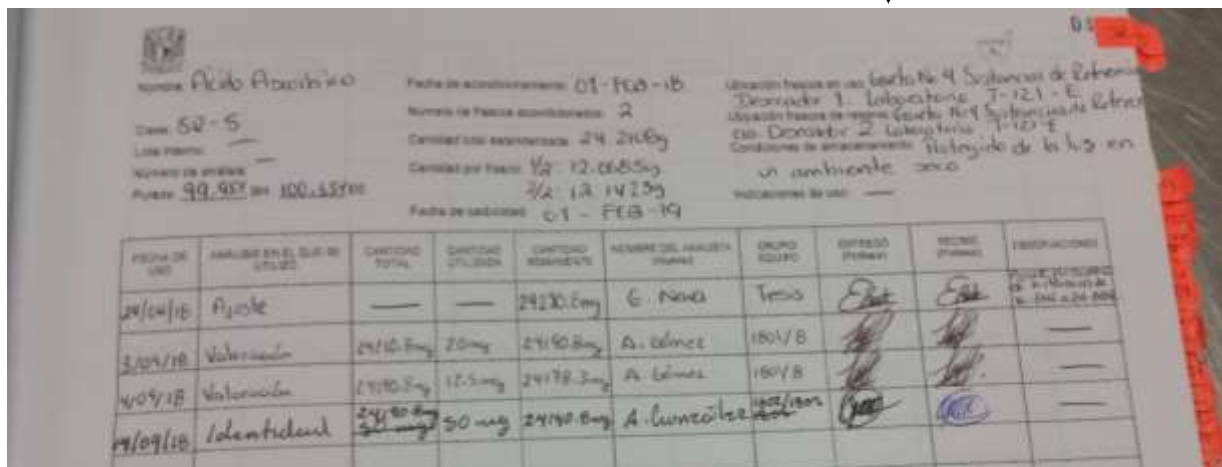


Figura 20. Tríptico de consideraciones al utilizar las sustancias de referencia de los LFZ (reverso).

7.8. Cartel



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
CARRERA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
ÁREA FARMACÉUTICA

SUSTANCIAS DE REFERENCIA

Ana Gabriela Nava Pérez. Revisó: M. en A. Teresa Benítez Escamilla. M. en A. C. Ma. Cirenía Sandoval López



¿QUÉ ES UNA SUSTANCIA DE REFERENCIA?

Es un producto de uniformidad reconocida, destinado para utilizarse en comprobaciones analíticas físicas o químicas en el transcurso de las cuales sus propiedades se comparan con las de la sustancia en examen.



SE CLASIFICAN EN:

- ❖ PRIMARIAS: Son designada por tener la más alta calidad, cuyas propiedades se aceptan sin referencia a otras sustancias.
- ❖ SECUNDARIAS: Sus propiedades se asignan por comparación con una sustancia de referencia primaria, o bien, cuando es certificada mediante un procedimiento científicamente reconocido.
- ❖ INTERNAS DE TRABAJO: Es aquella desarrollada por una organización o laboratorio para uso interno.

CONSIDERACIONES DE USO

- ✓ Deberás registrarte al momento de utilizarlas.
- ✓ Es muy importante mantener la integridad de las sustancias de referencia, por lo que deberás siempre utilizar espátula o pipeta (para sustancias de referencia líquidas) limpia y seca.
- ✓ Utiliza cantidades entre 10 y 50 mg

-ES IMPORTANTE QUE LA ENTREGUES DESPUES DE UTILIZARLA-

- ✓ Las sustancias de referencia son sensibles a la temperatura y humedad, por lo que debes mantenerlas perfectamente cerradas y colocarlas en el desecador después de utilizarlas.
- ✓ Las indicaciones de pureza se encuentran en la etiqueta de las mismas y deberás considerarlas.
- ✓ Al secar una sustancia de referencia, nunca deberás hacerlo directamente en su contenedor.





APLICACIONES

Las sustancias de referencia hacen posible la obtención de resultados confiables y exactos en la evaluación de materias primas y productos, así como la verificación de equipos utilizados en la industria farmacéutica.

Utilizar sustancias de referencia nos ayuda a:

- Desarrollar métodos analíticos apropiados.
- Calibrar sistemas de medición.
- Verificar y adecuar programas de calidad en mediciones

ES IMPORTANTE QUE SEPAS QUE:

- ✓ Las sustancias de referencia son costosas, por lo que debes utilizar cantidades pequeñas, manejarlas correctamente y no desperdiciarlas.
- ✓ El costo de 100 mg de sustancia de referencia primaria oscila entre los \$500 y \$4000.
- ✓ Además de utilizarlas durante tu formación académica en el ámbito laboral las seguirás utilizando.
- ✓ El buen uso y manejo de las sustancias de referencia forman parte de las Buenas Prácticas de Laboratorio.
- ✓ Si requieres más información la puedes encontrar en:
 - NOM-059-SSA1-2015. Numeral 11.19
 - NOM-177-SSA1-2013. Numerales 4.59, 4.95, 10.4.2.3.12 y 10.6.24.
 - PROY-NOM-104-SSA1-1994
 - FEUM. Anexo V.
 - Guía de sustancias de referencia CIPAM.
 - Guía de validación de métodos analíticos del colegio de QFB's. Capítulo. Sustancias de referencia.
 - Informe técnico No. 957 y No. 885 de la OMS.

REFERENCIAS

- Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015. Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos. Publicada en el Diario Oficial de la Federación, el día 05 de febrero de 2016.
- Secretaría de salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 11ª ed. México. Comisión Permanente de Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014. pp. 16, 2832, 2833.
- Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación (CIPAM), Guía de Sustancias de Referencia. Monografía Técnica, 2005.
- Organización Mundial de la Salud. Anexo 3. Directrices generales para el establecimiento, el mantenimiento y la distribución de sustancias de referencia. Serie de Informes Técnicos de la OMS No. 885, 1999.
- Organización Mundial de la Salud. Anexo 1. Buenas Prácticas de la OMS para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos. Serie de Informes Técnicos de la OMS, No. 957, 2010. pp. 22-24.

Figura 21. Cartel sustancias de referencia.

8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Un control eficiente de las sustancias de referencia es de gran importancia para mantener la calidad de las mismas y a su vez de las mediciones analíticas.

En los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, se realizó un diagnóstico al control de sustancias de referencia para determinar no conformidades en este y así implementar mejoras.

Para realizar el diagnóstico se diseñó una cédula basada en la normatividad, tomando en cuenta principalmente la NOM-059-SSA1-2015 y a manera de enriquecer el control de las sustancias de referencia, se consideró también FEUM, CIPAM, Guía de validación del colegio de Q.F.B.'s y los informes técnicos expedidos por la OMS, 885 y 957. Durante la evaluación se determinó que según los requerimientos establecidos por la NOM-059-SSA1-2015, no se contaba con registro del lote, origen y ubicación, considerando la normatividad que se tomó como enriquecimiento, no se contaba con información de indicaciones de uso, cantidad recibida y fecha de recepción, esto para sustancias de referencia primarias, para las secundarias no había registro ni asignación de lote interno. Por otra parte, se encuentra establecido que para utilizar las sustancias de referencia se debe registrar información tal como análisis en el que se utilizó, cantidad remanente e indicaciones de uso, estos datos tampoco se consideraban en el manejo. De igual manera, se determinó que no se contaba con la documentación mínima requerida, la cual incluye certificados de análisis, hojas de seguridad y Procedimientos Normalizados de Operación actualizados. En cuanto al uso de sustancias de referencia, durante la evaluación se determinó que se lleva a cabo bajo las Buenas Prácticas de Laboratorio y de manera tal que no se afecta la calidad de las sustancias de referencia, como mejora se implementaron las indicaciones de uso, las cuales se encuentran en la hoja de registro correspondiente a cada sustancia de referencia.

Por último, el programa de habilitación de materias primas como sustancias de referencia secundarias e internas de trabajo, también se sometió a evaluación, en donde se determinó que cumple en la mayoría de los requisitos a excepción de que

no todas las materias primas que se habilitan, son aprobadas, debido a que no todas son adquiridas mediante un proveedor, algunas son de donación de universidades tales como la Universidad Autónoma Metropolitana (UAM), de egresados de la FES Zaragoza o bien del almacén de los LFZ, las cuales en algunas ocasiones se recristalizan, pero no se puede garantizar con ello la pureza de la materia prima, por lo cual es difícil cumplir totalmente con ese requerimiento, sin embargo, se considera para fines de docencia. Por otra parte, no se cumple con el lineamiento que indica que los métodos analíticos utilizados durante la habilitación de las materias primas como sustancias de referencia deben ser farmacopeicos o bien, deben estar validados, ya que cuando no se cuenta con un método analítico farmacopeico, se utilizan métodos implementados por los prestadores de servicio social en conjunto con el asesor encargado del programa, actualmente, existen 68 sustancias de referencia, 52 de las cuales son secundarias. De las sustancias de referencia secundarias, 35 son farmacopeicas y 17 se analizan mediante métodos implementados por los prestadores de servicio social, tesis y asesor encargado del programa de habilitación de sustancias de referencia secundarias. Pese a que actualmente algunos de los métodos utilizados no están validados, se está trabajando en ello, para en un futuro cumplir con este requisito.

De la misma manera, al habilitar materias primas como sustancias de referencia secundarias, no siempre se cumple con una desviación estándar relativa menor o igual a 1.0 %, esto debido a la calidad de los reactivos o muchas veces por falta de habilidad por parte del analista.

Posterior a la evaluación se realizaron mejoras para cumplir con lo establecido en la normatividad.

En primer lugar, se diseñaron dos bitácoras de registro, una para sustancias de referencia primarias y otra para sustancias de referencia secundarias, este diseño cumple con los requerimientos establecidos en la normatividad. Posterior a ello se dio a conocer a los profesores de la carrera de Q.F.B. área farmacéutica, sobre el nuevo formato de la bitácora de sustancias de referencia secundarias, en donde se les

explicaron brevemente los cambios realizados. Como parte de la mejora continua fue muy importante esta interacción con cada uno de los profesores ya que expresaron su experiencia en el manejo de las sustancias de referencia de los LFZ, así como propuestas que se pueden implementar en el futuro. Una vez que se dio a conocer dicha información a los profesores se habilitó la bitácora para su uso, monitoreándose constantemente para corroborar que los registros se estuvieran realizando de manera correcta, durante este tiempo se determinó que no todos los alumnos registraron sus pesos ni realizaron los ajustes de las cantidades existentes posteriores al uso de la sustancia de referencia, también se determinó que en estos casos no se encontraba registrada la firma de recibido por parte del profesor, quien, como se puede observar, juega un papel importante en el correcto manejo de las sustancias de referencia.

Para mejorar el control de las sustancias de referencia existentes en los LFZ, también se re-etiquetaron todas las sustancias de referencia, tanto primarias como secundarias, de esta manera, el color específico de etiquetas para cada tipo de sustancia de referencia, permitió su fácil identificación. De igual manera se dieron de baja sustancias de referencia que ya no se utilizaban, se actualizó el listado de sustancias de referencia existentes y reasignaron algunas claves.

En la normatividad, está establecido que se debe contar con las hojas de seguridad de las sustancias de referencia existentes, requerimiento que no se cumplía, por lo que, se habilitó una carpeta que contiene dichas hojas de seguridad, la cual se encuentra en la gaveta destinada para sustancias de referencia, estando así a disposición de los usuarios. Por otra parte, se habilitó también una carpeta que contiene los certificados de análisis de las sustancias de referencia secundarias en uso, de igual manera se encuentra a disposición para su consulta. Contar con esta documentación, forma parte de las BPL, en caso de las hojas de seguridad, permitió otorgar a los usuarios, una herramienta en caso de ocurrir algún incidente al manejar las sustancias e referencia, por otra parte, contar con los certificados de análisis nos permite comprobar que las sustancias de referencia habilitadas que se utilizan en los LFZ cumplen con los requerimientos de calidad establecidos.

Para asegurar que las sustancias de referencia conservarán sus propiedades y para facilitar la búsqueda de las mismas a los usuarios, se habilitó un desecador exclusivo para sustancias de referencia primarias y sustancias de referencia secundarias de reserva, por lo que, el desecador ya existente resguarda únicamente a las sustancias de referencia secundarias en uso, ambos desecadores recibirán mantenimiento que incluye secado de sílica gel, control de temperatura y humedad, para lo cual se habilitaron formatos para registrarlo.

Posteriormente, se actualizaron los Procedimientos Normalizados de Operación que aplican a las sustancias de referencias utilizadas en los LFZ, es decir, el PNO-244-18-01 “Habilitación de materias primas como sustancias de referencia secundarias e internas de trabajo” y el PNO-0076-18-02 “Uso de sustancias de referencia”, incluyendo las mejoras realizadas, ya que al quedar documentadas se asegura el buen manejo de las sustancias de referencia por parte de los usuarios, además, como apoyo para la formación de los alumnos de la carrera de Q.F.B. área farmacéutica, se diseñaron dos trípticos y un cartel sobre la importancia y el manejo de las sustancias de referencia.

Por último, se verificó que el control y manejo de las sustancias de referencia utilizadas en los LFZ, cumpliera con los requerimientos establecidos en la normatividad, posterior a las mejoras que se realizaron. Como se puede observar en la figura 4, de un total de 6 requerimientos establecidos en la NOM-059-SSA1-2015, el manejo y control de las sustancias de referencia cumplía con 4 (correspondiente al 67%) y 2 de ellos no se cumplían (22%), con respecto a la normatividad que se tomó como enriquecimiento, como puede observarse en la figura 5, de un total de 53 requerimientos, 28 de ellos se cumplían (53%), 17 no se cumplían (32%) y 8 de ellos no se cumplían en su totalidad (15%), actualmente con las mejoras implementadas, según los requerimientos basados en la NOM-059-SSA1-2015, este cumple con todos los requerimientos (Figura 15) y para la normatividad de apoyo, se cumplen con 47 de los requerimientos (89%), mientras que 6 de ellos (11%), aun no se cumplen en su totalidad (Figura 16). Los requerimientos que aún no se cumplen en

su totalidad son, para habilitar materias primas como sustancias de referencia secundarias, las materias primas utilizadas no siempre son aprobadas, los métodos analíticos utilizados no siempre están validados y no siempre se obtiene una desviación estándar relativa menor o igual a 1%, los frascos para acondicionar las sustancias de referencia habilitadas no cuentan con re-tapa y no siempre se cuenta con la asignación de lote interno para las sustancias de referencia. Actualmente se está trabajando para mejorar en los puntos que aún no se cubren, cabe mencionar que dentro del PNO-0076-18-02 “Uso de sustancias de referencia”, queda establecido un programa permanente de mejora continua para las sustancias de referencia, con lo cual la revisión de cambios en la normatividad, monitoreo del funcionamiento del actual manejo y control de las mismas, permitirá obtener mayores estándares de calidad.

9. CONCLUSIONES

El programa de mejora continua al cual se sometió el manejo y control de las sustancias de referencia utilizadas en los LFZ, cumplió con sus objetivos, actualmente el 89% de los requerimientos establecidos en la normatividad están cubiertos, además, con ayuda de los materiales diseñados, los alumnos estarán inmersos en el manejo de las sustancias de referencia, teniendo amplia noción de ello, al enfrentarse a su ámbito laboral. El establecer programas de mejora continua en los LFZ, nos permite estar al nivel de competitividad de las exigencias actuales.

10. SUGERENCIAS

Al inicio de cada semestre, sería conveniente recordar a los profesores del área farmacéutica de la carrera de Q.F.B. sobre la importancia de verificar que los alumnos realicen los registros correctamente al utilizar las sustancias de referencia, así como de firmar las hojas de registro.

Colocar un catálogo de firmas de los profesores del Área Farmacéutica al inicio de la bitácora de control de sustancias de referencia secundarias.

Entregar los trípticos diseñados a los alumnos de la carrera de Q.F.B. al inicio del 6° semestre.

Realizar un informe semestral sobre las inconformidades que se presenten con respecto al control de las sustancias de referencia.

Dar seguimiento a los requerimientos que quedan pendientes por cubrir, así como al programa de mejora continua establecido.

11. ANEXOS

ANEXO I. CÉDULA DE DIAGNÓSTICO

Tabla 9. Cédula de diagnóstico completa


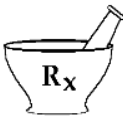
	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA ÁREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA	
CÉDULA DE DIAGNÓSTICO: Manejo y control de sustancias de referencia		
Fecha de elaboración: 15/Marzo/2018 Fecha de aplicación: 27/Marzo/2018	<input checked="" type="checkbox"/> Cumple con el requerimiento <input type="checkbox"/> ≈ No cumple en su totalidad	Página 1 de 6
NORMATIVIDAD		CUMPLE
NACIONAL		
NOM-059-SSA1-2015		SI NO
1. Documentación		
1.1. Bitácora		
1.1.1. Origen		
1.1.2. Lote		
1.1.3. Identificación		
2. Almacenamiento		
2.1. Especial para SRef		
3. Manejo		
3.1. Fecha		
3.2. No afecta su calidad		
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 11ª Ed.		SI NO
1. Documentación		
1.1. Procedimientos		
1.2. Programas		
1.3. Bitácora		
ELABORÓ		REVISÓ
P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez		M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López M. en A. Teresa Benítez Escamilla

Tabla 9. Cédula de diagnóstico completa (continuación)


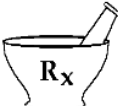
	<p style="text-align: center;">UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA ÁREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA</p>	
CÉDULA DE DIAGNÓSTICO: Manejo y control de sustancias de referencia		
Fecha de elaboración: 15/Marzo/2018 Fecha de aplicación: 27/Marzo/2018	<input checked="" type="checkbox"/> Cumple con el requerimiento <input type="checkbox"/> ≈ No cumple en su totalidad	Página 2 de 6
NORMATIVIDAD		CUMPLE
NACIONAL		
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 11ª Ed.		SI NO
1.3.1. Identificación		
1.3.2. Lote interno		
1.3.3. Descripción detallada		
1.3.4. Proveedor		
1.3.5. Fecha de recepción		
1.3.6. Propósito del uso		
1.3.7. Localización		
1.3.8. Fecha de caducidad o reanálisis		
1.4. Hoja de datos de seguridad		
1.5. Certificado de análisis		
1.6. Registro de la habilitación de SRef secundarias		
Guía CIPAM de sustancias de referencia (2005)		SI NO
1. Habilitación		
1.1. Elección del material (materia prima aprobada)		
1.2. Cantidad de material (de acuerdo a las necesidades del laboratorio)		
1.3. Protocolo de trabajo		
1.4. Bibliografía		
1.4.1. FEUM última edición u otras farmacopeas		
1.4.2. Método validado		
ELABORÓ	REVISÓ	
P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez	M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López M. en A. Teresa Benítez Escamilla	

Tabla 9. Cédula de diagnóstico completa (continuación)



	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA ÁREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA	
CÉDULA DE DIAGNÓSTICO: Manejo y control de sustancias de referencia		
Fecha de elaboración: 15/Marzo/2018 Fecha de aplicación: 27/Marzo/2018	✓ Cumple con el requerimiento ≈ No cumple en su totalidad	Página 3 de 6
NORMATIVIDAD		CUMPLE
NACIONAL		
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 11ª Ed.		SI NO
1.5. Análisis		
1.5.1. Valoración 6 veces		
1.5.2. Pérdida por secado por triplicado y considerar para determinar pureza		
1.6. Criterios de aceptación		
1.6.1. DER ≤ 1.0 %		
1.7. Informe final y certificado de análisis		
1.8. Registro		
1.8.1. Bitácora de registro de habilitación		
1.8.2. Nombre		
1.8.3. Clave alfanumérica		
1.8.4. Fecha de estandarización		
1.8.5. Vigencia		
1.8.6. Cantidad estandarizada		
1.8.7. Referencia de la bitácora en donde se encuentran los datos crudos de análisis		
1.8.8. Referencia de la bitácora en donde se encuentran los datos crudos de análisis		
1.8.9. Número de frascos acondicionados		
1.9. Acondicionamiento y almacenamiento		
1.9.1. Frascos viales, ámbar con tapa y re-tapa con capacidad de 500 mg a 2g		
ELABORÓ		REVISÓ
P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez		M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López M. en A. Teresa Benítez Escamilla

Tabla 9. Cédula de diagnóstico completa (continuación)


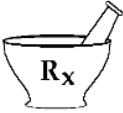
	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA ÁREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA	
CÉDULA DE DIAGNÓSTICO: Manejo y control de sustancias de referencia		
Fecha de elaboración: 15/Marzo/2018 Fecha de aplicación: 27/Marzo/2018	✓ Cumple con el requerimiento ≈ No cumple en su totalidad	Página 4 de 6
NORMATIVIDAD		CUMPLE
NACIONAL		
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 11ª Ed.		SI NO
1.10. Lugar específico y adecuado para las SRef		
1.11. Almacenar adecuadamente para mantener su estabilidad		
2. Manejo		
2.1. Bitácora de registro		
2.1.1. Nombre de la sustancia		
2.1.2. Número de lote		
2.1.3. Fecha de uso		
2.1.4. Análisis en el que se uso		
2.1.5. Cantidad utilizada		
2.1.6. Cantidad remanente		
2.1.7. Nombre del analista		
2.2. Tratamiento o indicaciones de uso		
2.3. No tomar muestra directamente del contenedor		
2.4. No regresar remanente		
2.5. Bitácora de uso		
2.6. Reposición cuando este próxima a agotarse, presente alteraciones o próxima a caducar		
Guía de validación de Q.F.B.'s (2002)		SI NO
1. Sustancias de referencia primarias		
1.1. Nombre de la sustancia de referencia		
ELABORÓ	REVISÓ	
P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez	M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López M. en A. Teresa Benítez Escamilla	

Tabla 9. Cédula de diagnóstico completa (continuación)


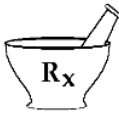


	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA ÁREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA																				
CÉDULA DE DIAGNÓSTICO: Manejo y control de sustancias de referencia																					
Fecha de elaboración: 15/Marzo/2018 Fecha de aplicación: 27/Marzo/2018	✓ Cumple con el requerimiento ≈ No cumple en su totalidad	Página 5 de 6																			
NORMATIVIDAD		CUMPLE																			
NACIONAL																					
Guía de validación de Q.F.B.'s		SI NO																			
1.2. Cantidad recibida 1.3. Lote 1.4. Clave de uso interno 1.5. Fecha de recepción 1.6. Pureza 1.7. Indicaciones especiales	<table border="1" style="width: 100%; height: 100%;"> <tr><td style="width: 50%;"></td><td style="width: 50%;"></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </table>																				
2. Sustancias de referencia secundarias 2.1. Nombre 2.2. Cantidad certificada 2.3. Toxicidad 2.4. Lote interno 2.5. Clave 2.6. Fecha de certificación 2.7. Potencia	<table border="1" style="width: 100%; height: 100%;"> <tr><td style="width: 50%;"></td><td style="width: 50%;"></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </table>																				
3. Utilización 3.1. Nombre 3.2. Lote 3.3. Procedencia 3.4. Fecha de empleo 3.5. Uso 3.6. Cantidad remanente 3.7. Cantidad utilizada 3.8. Analista 3.9. Caducidad	<table border="1" style="width: 100%; height: 100%;"> <tr><td style="width: 50%;"></td><td style="width: 50%;"></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </table>																				
ELABORÓ	REVISÓ																				
P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez	M. en A.C. Ma. Cirenia Sandoval López M. en A. Teresa Benítez Escamilla																				

Tabla 9. Cédula de diagnóstico completa (continuación).

	<p style="text-align: center;">UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA</p>	
CÉDULA DE DIAGNÓSTICO: Manejo y control de sustancias de referencia		
Fecha de elaboración: 15/Marzo/2018 Fecha de aplicación: 27/Marzo/2018	<input checked="" type="checkbox"/> Cumple con el requerimiento <input type="checkbox"/> ≈ No cumple en su totalidad	Página 6 de 6
NORMATIVIDAD		CUMPLE
NACIONAL		
Guía de validación de Q.F.B.'s		SI NO
3.10. Tratamiento especificado		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
NORMATIVIDAD		CUMPLE
INTERNACIONAL		
Organización Mundial de la Salud. Informe Técnico 885 (1999)		SI NO
1. Instrucciones de uso 2. Almacenamiento 3. Pureza 4. Toxicidad		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Organización Mundial de la Salud. Informe Técnico 957. (2010)		SI NO
1. Registro y etiquetado 1.1. Número de identificación 1.2. Información indicada en cada vial 1.3. Citar el número de identificación en la hoja de trabajo 1.4. Descripción de la sustancia de referencia 1.5. Origen 1.6. Fecha de recepción 1.7. Ubicación 1.8. Condiciones de almacenamiento 1.9. Fecha de análisis 1.10. Certificado de análisis 1.11. Hojas de seguridad 1.12. Registro de la habilitación de sustancias de referencia secundarias		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Observaciones:		
ELABORÓ		REVISÓ
P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez		M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López M. en A. Teresa Benítez Escamilla

ANEXO II. DIAGNÓSTICO COMPLETO

Tabla 10. Diagnóstico completo del manejo y control de sustancias de referencia de los LFZ


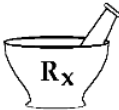
	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA ÁREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA															
CÉDULA DE DIAGNÓSTICO: Manejo y control de sustancias de referencia																
Fecha de elaboración: 15/Marzo/2018 Fecha de aplicación: 27/Marzo/2018	<input checked="" type="checkbox"/> Cumple con el requerimiento <input type="checkbox"/> ≈ No cumple en su totalidad	Página 1 de 6														
NORMATIVIDAD		CUMPLE														
NACIONAL																
NOM-059-SSA1-2015		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">SI</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">NO</td> </tr> </table>	SI	NO												
SI	NO															
1. Documentación 1.1. Bitácora 1.1.1. Origen 1.1.2. Lote 1.1.3. Identificación 2. Almacenamiento 2.1. Especial para SRef 3. Manejo 3.1. Fecha 3.2. No afecta su calidad		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 50%; text-align: center;">✓</td> </tr> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 50%; text-align: center;">✓</td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">✓</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">✓</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">✓</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> </table>				✓		✓	✓				✓		✓	
	✓															
	✓															
✓																
✓																
✓																
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 11ª Ed.		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">SI</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">NO</td> </tr> </table>	SI	NO												
SI	NO															
1. Documentación 1.1. Procedimientos 1.2. Programas 1.3. Bitácora		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">✓</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">≈</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> </table>			✓		≈									
✓																
≈																
ELABORÓ	REVISÓ															
P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez	M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López M. en A. Teresa Benítez Escamilla															

Tabla 10. Diagnóstico completo del manejo y control de sustancias de referencia de los LFZ
(continuación)


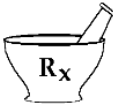
	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA ÁREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA		
CÉDULA DE DIAGNÓSTICO: Manejo y control de sustancias de referencia			
Fecha de elaboración: 15/Marzo/2018 Fecha de aplicación: 27/Marzo/2018	✓ Cumple con el requerimiento ≈ No cumple en su totalidad	Página 2 de 6	
NORMATIVIDAD		CUMPLE	
NACIONAL			
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 11ª Ed.		SI NO	
1.3.1. Identificación	✓		
1.3.2. Lote interno		✓	
1.3.3. Descripción detallada	✓		
1.3.4. Proveedor		✓	
1.3.5. Fecha de recepción		✓	
1.3.6. Propósito del uso		✓	
1.3.7. Localización		✓	
1.3.8. Fecha de caducidad o reanálisis		≈	
1.4. Hoja de datos de seguridad		✓	
1.5. Certificado de análisis		≈	
1.6. Registro de la habilitación de SRef secundarias	✓		
Guía CIPAM de sustancias de referencia (2005)		SI NO	
1. Habilitación			
1.1. Elección del material (materia prima aprobada)		≈	
1.2. Cantidad de material (de acuerdo a las necesidades del laboratorio)	✓		
1.3. Protocolo de trabajo	✓		
1.4. Bibliografía			
1.4.1. FEUM última edición u otras farmacopeas	✓		
1.4.2. Método validado		≈	
ELABORÓ		REVISÓ	
P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez		M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López M. en A. Teresa Benítez Escamilla	

Tabla 10. Diagnóstico completo del manejo y control de sustancias de referencia de los LFZ
(continuación)



	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA ÁREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA	
CÉDULA DE DIAGNÓSTICO: Manejo y control de sustancias de referencia		
Fecha de elaboración: 15/Marzo/2018 Fecha de aplicación: 27/Marzo/2018	✓ Cumple con el requerimiento ≈ No cumple en su totalidad	Página 3 de 6
NORMATIVIDAD		CUMPLE
NACIONAL		
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 11ª Ed.		SI NO
1.5. Análisis		
1.5.1. Valoración seis veces		✓
1.5.2. Pérdida por secado por triplicado y considerar para determinar pureza		✓
1.6. Criterios de aceptación		
1.6.1. $DER \leq 1.0 \%$		≈
1.7. Informe final y certificado de análisis		✓
1.8. Registro		
1.8.1. Bitácora de registro de habilitación		✓
1.8.2. Nombre		✓
1.8.3. Clave alfanumérica		✓
1.8.4. Fecha de estandarización		✓
1.8.5. Vigencia		✓
1.8.6. Cantidad estandarizada		✓
1.8.7. Referencia de la bitácora en donde se encuentran los datos crudos de análisis		✓
1.8.8. Número de frascos acondicionados		✓
1.9. Acondicionamiento y almacenamiento		
1.9.1. Frascos viales, ámbar con tapa y re-tapa con capacidad de 500 mg a 2g		≈
ELABORÓ		REVISÓ
P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez		M. en A.C. Ma. Cirenia Sandoval López M. en A. Teresa Benítez Escamilla

Tabla 10. Diagnóstico completo del manejo y control de sustancias de referencia de los LFZ (continuación)


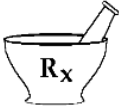
	<p>UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA ÁREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA</p>																											
CÉDULA DE DIAGNÓSTICO: Manejo y control de sustancias de referencia																												
Fecha de elaboración: 15/Marzo/2018 Fecha de aplicación: 27/Marzo/2018	<input checked="" type="checkbox"/> Cumple con el requerimiento <input type="checkbox"/> ≈ No cumple en su totalidad	Página 4 de 6																										
NORMATIVIDAD		CUMPLE																										
NACIONAL																												
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 11 ^a Ed.		<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">SI</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">NO</td> </tr> </table>	SI	NO																								
SI	NO																											
1.10. Lugar específico y adecuado para las SRef 1.11. Almacenar adecuadamente para mantener su estabilidad 2. Manejo 2.1. Bitácora de registro 2.1.1. Nombre de la sustancia 2.1.2. Número de lote 2.1.3. Fecha de uso 2.1.4. Análisis en el que se uso 2.1.5. Cantidad utilizada 2.1.6. Cantidad remanente 2.1.7. Nombre del analista 2.2. Tratamiento o indicaciones de uso 2.3. No tomar muestra directamente del contenedor 2.4. No regresar remanente 2.5. Bitácora de uso 2.6. Reposición cuando este próxima a agotarse, presente alteraciones o próxima a caducar		<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">✓</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">✓</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">✓</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 50%; text-align: center;">✓</td> </tr> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 50%; text-align: center;">✓</td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">✓</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 50%; text-align: center;">✓</td> </tr> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 50%; text-align: center;">✓</td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">✓</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 50%; text-align: center;">✓</td> </tr> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 50%; text-align: center;">✓</td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">✓</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> </table>	✓		✓				✓			✓		✓	✓			✓		✓	✓			✓		✓	✓	
✓																												
✓																												
✓																												
	✓																											
	✓																											
✓																												
	✓																											
	✓																											
✓																												
	✓																											
	✓																											
✓																												
Guía de validación de Q.F.B.'s (2002)		<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">SI</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">NO</td> </tr> </table>	SI	NO																								
SI	NO																											
1. Sustancias de referencia primarias 1.1. Nombre de la sustancia de referencia		<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">✓</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> </table>			✓																							
✓																												
ELABORÓ	REVISÓ																											
P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez	M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López M. en A. Teresa Benítez Escamilla																											

Tabla 10. Diagnóstico completo del manejo y control de sustancias de referencia de los LFZ
(continuación)


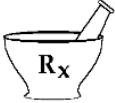

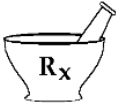
	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA ÁREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA																				
CÉDULA DE DIAGNÓSTICO: Manejo y control de sustancias de referencia																					
Fecha de elaboración: 15/Marzo/2018 Fecha de aplicación: 27/Marzo/2018	✓ Cumple con el requerimiento ≈ No cumple en su totalidad	Página 5 de 6																			
NORMATIVIDAD		CUMPLE																			
NACIONAL																					
Guía de validación de Q.F.B.'s		SI NO																			
1.2. Cantidad recibida 1.3. Lote 1.4. Clave de uso interno 1.5. Fecha de recepción 1.6. Pureza 1.7. Indicaciones especiales	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 50%;"></td><td style="width: 50%; text-align: center;">✓</td></tr> <tr><td></td><td style="text-align: center;">✓</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">✓</td><td></td></tr> <tr><td></td><td style="text-align: center;">✓</td></tr> <tr><td></td><td style="text-align: center;">✓</td></tr> <tr><td></td><td style="text-align: center;">✓</td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </table>		✓		✓	✓			✓		✓		✓								
	✓																				
	✓																				
✓																					
	✓																				
	✓																				
	✓																				
2. Sustancias de referencia secundarias 2.1. Nombre 2.2. Cantidad certificada 2.3. Toxicidad 2.4. Lote interno 2.5. Clave 2.6. Fecha de certificación 2.7. Potencia	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 50%;"></td><td style="width: 50%;"></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">✓</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">✓</td><td></td></tr> <tr><td></td><td style="text-align: center;">✓</td></tr> <tr><td></td><td style="text-align: center;">✓</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">✓</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">✓</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">✓</td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </table>			✓		✓			✓		✓	✓		✓		✓					
✓																					
✓																					
	✓																				
	✓																				
✓																					
✓																					
✓																					
3. Utilización 3.1. Nombre 3.2. Lote 3.3. Procedencia 3.4. Fecha de empleo 3.5. Uso 3.6. Cantidad remanente 3.7. Cantidad utilizada 3.8. Analista 3.9. Caducidad	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 50%;"></td><td style="width: 50%;"></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">✓</td><td></td></tr> <tr><td></td><td style="text-align: center;">✓</td></tr> <tr><td></td><td style="text-align: center;">✓</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">✓</td><td></td></tr> <tr><td></td><td style="text-align: center;">✓</td></tr> <tr><td></td><td style="text-align: center;">✓</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">✓</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">✓</td><td></td></tr> <tr><td></td><td style="text-align: center;">✓</td></tr> </table>			✓			✓		✓	✓			✓		✓	✓		✓			✓
✓																					
	✓																				
	✓																				
✓																					
	✓																				
	✓																				
✓																					
✓																					
	✓																				
ELABORÓ	REVISÓ																				
P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez	M. en A.C. Ma. Cirenia Sandoval López M. en A. Teresa Benítez Escamilla																				

Tabla 10. Diagnóstico completo del manejo y control de sustancias de referencia de los LFZ
(continuación)

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA ÁREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA		
CÉDULA DE DIAGNÓSTICO: Manejo y control de sustancias de referencia			
Fecha de elaboración: 15/Marzo/2018 Fecha de aplicación: 27/Marzo/2018	✓ Cumple con el requerimiento ≈ No cumple en su totalidad	Página 6 de 6	
NORMATIVIDAD		CUMPLE	
NACIONAL			
Guía de validación de Q.F.B.'s		SI	NO
3.10. Tratamiento especificado			✓
NORMATIVIDAD		CUMPLE	
INTERNACIONAL			
Organización Mundial de la Salud. Informe Técnico 885 (1999)		SI	NO
1. Instrucciones de uso 2. Almacenamiento 3. Pureza 4. Toxicidad			✓
			✓
		✓	
Organización Mundial de la Salud. Informe Técnico 957. (2010)		SI	NO
1. Registro y etiquetado 1.13. Número de identificación 1.14. Información indicada en cada vial 1.15. Citar el número de identificación en la hoja de trabajo 1.16. Descripción de la sustancia de referencia 1.17. Origen 1.18. Fecha de recepción 1.19. Ubicación 1.20. Condiciones de almacenamiento 1.21. Fecha de análisis 1.22. Certificado de análisis 1.23. Hojas de seguridad 1.24. Registro de la habilitación de sustancias de referencia secundarias		✓	
		✓	
		✓	
		✓	
			✓
			✓
			✓
		✓	
		✓	
			✓
✓			
Observaciones:			
ELABORÓ		REVISÓ	
P. de Q.F.B. Ana Gabriela Nava Pérez		M. en A.C. Ma. Cirenía Sandoval López M. en A. Teresa Benítez Escamilla	

ANEXO III. FIGURAS DE LAS MEJORAS REALIZADAS



Figura 22. Bitácora de control de sustancias de referencia primarias (exterior)



Figura 23. Bitácora de control de sustancias de referencia primarias (interior)



Figura 24. Bitácora de control de sustancias de referencia secundarias (exterior)



Figura 25. Bitácora de control de sustancias de referencia secundarias (interior)



Figura 26. Etiquetado de frascos de sustancias de referencia primarias antes de las mejoras realizadas.



Figura 27. Re-etiquetado de frascos de sustancias de referencia primarias posterior a las mejoras.



Figura 28. Carpeta habilitada para certificados de análisis de las sustancias de referencia secundarias en uso.



Figura 29. Certificados de análisis de las sustancias de referencia secundarias en uso.



Figura 30. Carpeta habilitada para hojas de seguridad



Figura 31. Hojas de seguridad

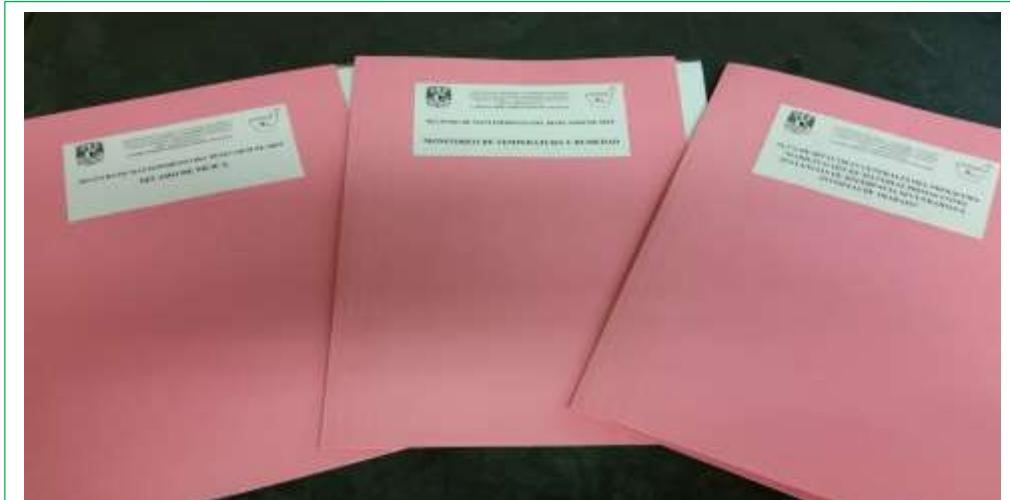


Figura 32. Control de temperatura, humedad, secado de sílica y altas de bitácoras generales para el establecimiento. materias primas como sustancias de referencia secundarias.



Figura 33. Desecador para sustancias de referencia secundarias en uso (exterior)



Figura 34. Desecador para sustancias de referencia secundarias en uso (interior)


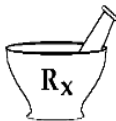


Figura 35. Desecador para sustancias de referencia primarias y reserva de sustancias de referencia secundarias (exterior)



Figura 36. Desecador para sustancias de referencia primarias y reserva de sustancias de referencia secundarias (interior)

ANEXO IV. DOCUMENTO MEDIANTE EL CUAL SE DIO A CONOCER A LOS PROFESORES DE LA CARRERA DE Q.F.B. ÁREA FARMACÉUTICA SOBRE EL CAMBIO DE BITÁCORA DE CONTROL DE SUSTANCIAS DE REFERENCIA SECUNDARIAS

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA DE Q.F.B. ÁREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA	
---	---	---

Por medio de la presente se hace constar que se dio a conocer a los profesores de laboratorio del Área Farmacéutica de la carrera de Q.F.B. sobre el cambio de bitácora de registro de sustancias de referencia como parte del trabajo de tesis “Mejora continua en el manejo y control de las sustancias de referencia utilizadas en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza” presentado por Ana Gabriela Nava Pérez.

Nombre del profesor	Firma de enterado

FORMATO DE LA NUEVA BITÁCORA DE REGISTRO DE SUSTANCIAS DE REFERENCIA SECUNDARIAS

		
Nombre: _____	Fecha de acondicionamiento: _____	Ubicación frascos en uso: _____
Clave: _____	Numero de frascos acondicionados: _____	Ubicación frascos de reserva: _____
Lote interno: _____	Cantidad total estandarizada: _____	Condiciones de almacenamiento: _____
Numero de analisis: _____	Cantidad por frasco: _____	Indicaciones de uso: _____
Pureza: _____ BH _____ BS	Fecha de caducidad: _____	

FECHA DE USO	ANÁLISIS EN EL QUE SE UTILIZÓ	CANTIDAD TOTAL	CANTIDAD UTILIZADA	CANTIDAD REMANENTE	NOMBRE DEL ANALISTA (Alumno)	GRUPO EQUIPO	ENTREGÓ (Profesor)	RECIBÓ (Profesor)	OBSERVACIONES

INDICACIONES PARA EL REGISTRO

1. El registro se realizará por sustancia de referencia.
2. En la parte superior izquierda se encuentran los datos de identificación de la sustancia de referencia, así como las especificaciones de pureza en base húmeda y seca.
3. Se registrarán con pluma los siguientes datos: fecha de uso, análisis en el que se utilizó, cantidad total, cantidad utilizada, cantidad remanente, nombre del analista (alumno), grupo y equipo, firma de quien entregó (profesor), firma de quien recibió (profesor) y observaciones respetando el formato.
4. Se registrará la cantidad total antes de pesar la sustancia de referencia (cantidad remanente del registro anterior), la cantidad utilizada y finalmente la cantidad existente después de pesar (cantidad remanente).
5. La cantidad pesada se secará en un pesafiltro de forma baja y siguiendo las indicaciones de uso que se encuentran en la parte superior derecha de la hoja de registro.
6. Los registros son individuales, no se realizarán por sección, equipo o grupo, sino por cantidad pesada.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ISO/REMCO. Committee on reference materials. ISO Guide 34:2009. General requirements for the competence of reference material producers. 2009.
2. Secretaria Central de ISO. Información sobre REMCO, Comité de Materiales de Referencia de ISO. México: Copant; 2009.
3. Norma Mexicana NMX-CH-164-INMC-2012. Materiales de Referencia, Requisitos Generales para la Competencia de Productores de Materiales de Referencia. Publicada en el Diario Oficial de la Federación, el día 22 de marzo de 2013.
4. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1- 2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad. Publicada en el Diario Oficial de la Federación, el día 20 de septiembre de 2013.
5. Díaz. J.L. Caracterización de líquidos para ser utilizados como materiales de referencia certificados en densidad. [Tesis]. Instituto Tecnológico de Aguascalientes. Aguascalientes. 2007.
6. Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación (CIPAM), Guía de Sustancias de Referencia. Monografía Técnica 2ª Ed. 2005.
7. Metrología Química, MRC para asegurar la calidad de las mediciones en fármacos. [Internet]; [Consultado 15 MAYO 2018]. Disponible en: <https://docplayer.es/31238174-Metrologia-quimica-mrc-para-asegurar-la-calidad-de-las-mediciones-en-farmacos.html>
8. Organización Mundial de la Salud. Anexo 3. Directrices generales para el establecimiento, el mantenimiento y la distribución de sustancias de referencia. Serie de Informes Técnicos de la OMS No. 885, 1999.
9. Manuel L.G. Materiales de Referencia y comparaciones interlaboratorios: Chile; CENMA. 2006.
10. ISO Guide 34:2009. General requirements for the competence of reference material producers. Iso. Org; [Consultado 15 ABRIL 2018]; Disponible en: <https://www.iso.org/standard/50174.html>.
11. CENAM. [Internet]. Última actualización 11 de noviembre de 2010; Materiales. Definiciones y usos. [Consultado 25 MARZO 2018]. Disponible en: <http://www.cenam.mx/materiales/defyusos.aspx>.
12. CENAM. Centro Nacional de Metrología. Trazabilidad en las mediciones químicas. 2006.
13. Centro Español de Metrología. VIM. *Vocabulario Internacional de Metrología*. España 3ª ed. 2012.
14. Secretaria de salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 11ª ed. México. Comisión Permanente de Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014: pp. 16, 2832,2833.
15. Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación. Guía de Validación de Métodos Analíticos. Colegio Nacional de QFB's. México; 2002: pp. 15,16.

16. Pharma insumos. [Internet]. Creación 2013; Publicaciones y noticias. Publicaciones. Guía de utilización de estándares de referencia certificados. [Consultado 25 MARZO 2018]. Disponible en: http://www.pharmainsumos.com/phi_ebook_01.pdf.
17. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015. Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos. Publicada en el Diario Oficial de la Federación, el día 05 de febrero de 2016.
18. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Sustancias de Referencia. [Internet]. [Actualizada 2017]; [Consultado 15 MAYO 2018]. Disponible en: <http://www.farmacopea.org.mx/sref-feum.php?m=4&sb=6&f=0>
19. Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-104-SSA1-1994, Que establece el manejo de sustancias químicas de referencia. Publicado en el Diario Oficial de la Federación, el día 15 de enero de 1995.
20. Pharmacopoeia Convention, Inc. United States Pharmacopoeia 36/National Formulary 29. Rockeville, MD: U.S Pharmacopoeial Convention, Inc; 2013: pp. 38,39.
21. British Pharmacopoeia. 7ª Ed; Council of Europe; 2013.
22. European Pharmacopoeia. Vol. 1; Council of Europe; 2011.
23. Organización Mundial de la Salud. Anexo 1. Buenas Prácticas de la OMS para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos. Serie de Informes Técnicos de la OMS, No. 957, 2010: pp. 22-24.
24. ISO Guide 30:1992. Terms and definitions used in connection with reference materials. Iso. Org; c1992 [Consultado 15 MAYO 2018]; Disponible en: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:guide:30:ed-2:v1:en>
25. ISO Guide 33:2015. Reference materials: Good practice in using reference materials. Iso. Org; c2015. [Consultado 15 MAYO 2018]. Disponible en: <https://www.iso.org/standard/46212.html>
26. ISO Guide 35:2006. Reference materials: General and statistical principles for certification. Iso. Org; c2006. [Consultado 15 MAYO 2018]. Disponible en <https://www.iso.org/standard/39629.html>
27. Secretaría Central de ISO. ISO/IEC 17025:2005. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. Suiza. 2005.
28. Secretaría Central de ISO. ISO 9000:2005. Sistemas de gestión de calidad – Fundamentos y Vocabulario. Suiza. 2005.
29. Cruz. L.S. Elaboración de un Procedimiento de Análisis para el Material de Empaque Primario para Sustancias de Referencia. [Tesis]. UNAM, FES Zaragoza. México. 2016.
30. Pérez. A. Estudio para la Verificación Analítica de Sustancias de Referencia de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. [Tesis]. UNAM, FES Zaragoza. México. 2015.
31. Proquifa. Líneas de Productos. USP. [Internet]. 2017; [Consultado 15 JULIO 2017]. Disponible en: <http://www.proquifa.com.mx/index.php/es/lineas-de-productos/farma/material-de-referencia/quimico-farmacopeico/estandares-de-referencia.html?ref=mrf>
32. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015. Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos. Publicada en el Diario Oficial de la Federación, el día 05 de febrero de 2016.

33. Proquifa. Líneas de Productos. British Pharmacopoeia. [Internet]. 2017; [Consultado 15 JULIO 2017]. Disponible en: <http://www.proquifa.com.mx/index.php/es/lineas-de-productos/farma/material-de-referencia/quimico-farmacopeico/british-pharmacopoeia.html?ref=mrf>
34. Proquifa. Líneas de Productos. Japanese Pharmacopoeia [Internet]. 2017; [Consultado 15 JULIO 2017]. Disponible en: <http://www.proquifa.com.mx/index.php/es/lineas-de-productos/farma/material-de-referencia/quimico-farmacopeico/japanese-pharmacopoeia.html?ref=mrf>
35. Gutiérrez PH. Calidad total y productividad. 3ª Ed. México: McGrawHill; 2010; pp. 1 – 74, 115 – 127.
36. Reyes. M.H. Implementación de un Sistema de Gestión de Calidad para un Laboratorio de Análisis Clínico [Tesis]. UNAM, FES Zaragoza. México. 2014.
37. Banks J. Control de Calidad. México: Limusa; 2008; pp. 63, 64, 83.
38. Reyes. M.J. Aplicación de la Teoría de Restricciones para Diagnóstico y Propuesta de Mejora en los Procesos de una PyME [Tesis]. UNAM, Facultad de Ingeniería. México. 2011.
39. Udaondo. MD. Gestión de Calidad. Madrid; 1992; pp. 34, 38, 42, 43, 89, 90.
40. Jablonski JR. *TQM: Cómo implantarlo. Aprenda a administrar la calidad total*. 3ª Ed. México: Cecsa; 1997; pp. 24.
41. Juran. JM. Manual de Control de Calidad. 2ª Ed. México; Reverté: 2008; pp. 437.
42. Montaña LJJ. ISO 9001: 2000 Guía práctica de normas para implantarlas en la empresa. México: Trillas; 2004; pp. 38, 39, 95.
43. García. P.M.; Quispe. A. C.; Ráez G.L. Mejora continua de la calidad en los procesos. Industrial Data. Redalyc. [Internet]. 2003 [Consultado 15 MAY 18]; Vol. 6: pp. 89-94. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=81606112>
44. Carro. P.R. González. G.D. Administración de la calidad total. Argentina; Universidad Mar de Plata: 2008.