

237



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

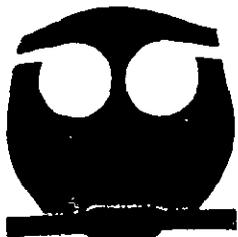


**EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUÍMICA**

**“DESARROLLO DE ESTÁNDARES DE CALIDAD Y  
PROCEDIMIENTOS PARA TÉCNICAS ANALÍTICAS.  
TIPO ISO 9000”**

290027

**TRABAJO ESCRITO VIA CURSOS  
DE EDUCACIÓN CONTINUA  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
INGENIERO QUÍMICO  
P R E S E N T A :  
JESÚS ZARAZO A ABUNDIS**



MÉXICO, D. F.

2001.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE**                      **PROF. MARÍA DEL ROCÍO CASSAIGNE HERNÁNDEZ**

**VOCAL**                              **PROF. JOSÉ FERNANDO BARRAGÁN AROCHE**

**SECRETARIO**                      **PROF. MIGUEL VÁZQUEZ CONTRERAS**

**1er. SUPLENTE**                      **PROF. JOSÉ ANTONIO CHICO MORALES**

**2do. SUPLENTE**                      **PROF. ZOILA NIETO VILLALOBOS**

**Sitio donde se desarrolló el tema:**

**Fundación Roberto Medellín**

**Asesor del tema:**



**Prof. María del Rocío Cassaigne Hernández**

**Sustentante:**



**Jesús Zarazúa Abundis**

## AGRADECIMIENTOS

### A DIOS:

Por su grandeza que comparte interiormente con cada uno de nosotros, y me guía e ilumina para seguir adelante.

### A MIS PADRES:

Ma. Teresa Abundis y Francisco Zarazúa, que cultivaron en mí un espíritu de enseñanza y sabiduría por la vida. Un homenaje a su gran labor, por su amor, gratitud, orientación, estímulo y fortaleza, y gracias a ellos por ser quién soy.

### A MI FAMILIA:

Mi esposa Ma. del Rocío Aguilar M. por su gran apoyo y amor que me ha dado, a mis hijos Francisco, Luis Fernando y Daniel por ser parte de mi vida y existencia.

### A MIS HERMANOS:

Edith, Yolanda, Blanca, María, Jorge y Javier, por ser mis compañeros de la vida, por su apoyo, confianza y estímulo, que juntos nos hemos brindado para salir adelante.

### A MIS SUEGROS:

Que con su constante ayuda he superado las primeras etapas en mi vida familiar y le han brindado amor y cariño a mis hijos.

### A MIS TIOS, SOBRINOS Y CUÑADOS(AS):

Por el apoyo y confianza que me han ofrecido.

### A MI ASESOR:

M. en C. Rocío Cassaigne por su valiosa ayuda y dirección en la realización de este trabajo.

### A MIS MAESTROS Y PROFESORES:

Que me han brindado sus conocimientos, experiencias, tiempo y entrega en mi formación profesional. En especial a los profesores del Diplomado, I. Q. Keiko Toda, I. Q. José Antonio Chico, Ing. Miguel Vázquez, M. en C. Fernando Barragán, M. en C. Zoila Nieto.

A mis muy estimados Dres. Martha Aguilar Martínez y Miguel Saloma Terrazas.

### A MIS AMIGOS:

Por saber escucharme y brindarme su amistad y confianza. En especial al Q. Pablo López, que por su valiosa dirección he logrado alcanzar nuevos objetivos en el desarrollo profesional. También un agradecimiento al M. en C. Mauro Cruz.

**No desistas:**

**Cuando vayan mal las cosas  
como a veces suelen ir,  
cuando ofrezca tu camino  
sólo cuestas que subir,  
cuando tengas poco haber  
pero mucho que pagar,  
y precisés sonreír  
aun teniendo que llorar,  
cuando ya el dolor te agobie  
y no puedas ya sufrir,  
descansar acaso debes  
¡ pero nunca desistir !**

**Tras las sombras de la duda  
ya plateadas, ya sombrías,  
puede bien surgir el triunfo  
no el fracaso que temías,  
y no es dable a tu ignorancia  
figurarte cuán cercano,  
pueda estar bien que anhelas  
y que juzgas tan lejano.**

**Lucha, pues por más que tengas  
en la brega que sufrir,  
cuando todo esté peor,  
más debemos insistir.**

**Rudyard Kipling**

## INDICE

### 1. INTRODUCCIÓN

#### 1.1. OBJETIVO

#### 1.2. IMPORTANCIA DE LOS ESTÁNDARES DE CALIDAD

#### 1.3. NORMAS ISO-9000

#### 1.4. REQUISITOS DEL SISTEMA DE CALIDAD

### 2. CONCEPTOS BÁSICOS

#### 2.1. DEFINICIONES

#### 2.2. CLASIFICACIÓN DE LOS MATERIALES DE REFERENCIA

### 3. IMPORTANCIA DE LOS MATERIALES DE REFERENCIA EN LAS MEDICIONES ANALÍTICAS

#### 3.1. CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE SUSTANCIAS QUÍMICAS DE REFERENCIA

#### 3.2. MÉTODOS ANALÍTICOS UTILIZADOS PARA LAS SUSTANCIAS QUÍMICAS DE REFERENCIA

#### 3.3. PROCEDIMIENTO DE USO Y APLICACIONES DE LOS MATERIALES DE REFERENCIA

#### 3.4. LABORATORIOS PARTICIPANTES EN EL PROYECTO

#### 3.5. PRINCIPALES APOYOS BIBLIOGRÁFICOS PARA TÉCNICAS ANALÍTICAS DISPONIBLES EN MÉXICO

### 4. DISCUSIÓN

#### 4.1. CICLO ITERATIVO DE MEJORA CONTINUA DE LOS PROCEDIMIENTOS

### 5. CONCLUSIONES

### BIBLIOGRAFÍA

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 OBJETIVO

Establecer métodos para definir la importancia de los estándares de calidad en base a técnicas analíticas y llevar su control.(1,2)

## 1.2 IMPORTANCIA DE LOS ESTÁNDARES DE CALIDAD

Actualmente los estándares de calidad como materiales de referencia tienen una gran aplicación como patrones de comparación en los análisis que se realizan en la industria, ya que permiten determinar la pureza de los materiales, tanto en materias primas como productos terminados, para poder así evaluar su calidad, y en función de esta decidir su aprobación o rechazo. Debido a la necesidad de usar estas sustancias, es importante contar con una metodología para su elaboración y poder así fabricarlas en el país, y evitar su importación de los Estados Unidos ó de Europa, principalmente de Alemania y por lo tanto reducir su elevado costo. (3,5)

El presente trabajo tiene como objetivo dar a conocer un procedimiento para elaborar sustancias químicas de referencia, que puedan ser utilizadas en los análisis especificados en la Industria Química Nacional.

Este procedimiento se lleva a cabo en nuestro país a través del Proyecto denominado "Establecimiento de Sustancias de Referencia para la Industria Química a cargo del Sistema Nacional de Calibración (SNC), Centro Nacional de Metrología (CENAM), Entidad Mexicana de Acreditación (EMA), Sistema Nacional de Laboratorios de Prueba acreditados (SINALP) y los demás expertos en la materia que la Secretaría de Industria y Comercio estime convenientes. (4)

Existen dos conceptos importantes que intervienen en la elaboración de un producto o servicio: La Normalización y el Control de Calidad, y tienen como base la metrología para lograr su objetivo. Cumpliendo las normas que permitan la evaluación de los procesos y productos lo cuál se logrará con el aseguramiento de las mediciones, que es el objetivo de la metrología. Esto se consigue técnicamente con equipos de medición que estén calibrados con patrones que sirvan de referencia y que éstos a su vez deberán calibrarse con otros de mayor exactitud, hasta llegar al patrón primario.

Cuando un sistema de medición y los equipos de prueba son los adecuados y están soportados con la implantación apropiada de un sistema de calibración, los proveedores no solamente demuestran su capacidad de calibración, sino además dan al cliente la garantía de que el producto o servicio adquirido cumple con los requerimientos especificados.

### **1.3 NORMAS ISO-9000**

La Internacional Standard Organization (ISO), es una federación mundial de cuerpos normativos nacionales creada en el año de 1947 con sede en Ginebra, Suiza. La ISO esta constituida como una organización no-gubernamental aunque muchas veces los organismos miembros son agencias gubernamentales. Todos los resultados de los trabajos de ISO en acuerdos Internacionales son publicados por su Secretaria Central de ISO en Ginebra, como Normas Internaciones y todas éstas son voluntarias.(6)

Esta estructura permite que las normas de ISO respondan a las necesidades de mercado y se desarrollen mediante un proceso de consenso internacional entre expertos del sector industrial, técnico o empresarial, los cuales expresan la necesidad de elaborar una norma en particular.

ISO desarrolla normas en los sectores técnicos de ingeniería, productos químicos básicos, materiales no metálicos, minerales y metales, procesamiento de la información, fotografía y gráficos, agricultura, construcción, tecnologías especiales, salud y medicina, asuntos básicos, medio ambiente, embalaje y distribución de bienes.

En la elaboración de una norma de ISO es posible que intervengan expertos de las autoridades gubernamentales y reguladoras, organismos de prueba, el sector académico, asociaciones de consumidores y demás organizaciones que aporten conocimientos importantes o quienes expresen un interés directo en el desarrollo de la norma.

A pesar de que la conformidad con las normas ISO es de carácter voluntario y de que éstas se desarrollan como respuesta a un demanda de mercado en función del consenso entre todas las partes interesadas, contribuye a garantizar la amplia difusión y aplicación en la práctica de las normas.(5)

### **1.4 REQUISITOS DEL SISTEMA DE CALIDAD**

Conforme a la norma ISO 9001:1994, son veinte los puntos para establecer un sistema de calidad, de los cuales el punto 4.11 se relaciona referente al Control de los "equipos de inspección, medición y prueba", (EIMP). A partir del 3 de enero del 2001, en México se aplica la versión del año 2000 de la Norma, que sintetiza en ocho principios, la filosofía general de aseguramiento de calidad.

Los puntos más importantes son:

- 1) Establecer y mantener al día procedimientos para controlar, calibrar y realizar mantenimiento a los EIMP, utilizados para demostrar la conformidad del producto.
- 2) Determinar que medidas deben realizarse, la exactitud requerida y seleccionar el equipo apropiado para inspección, medición y prueba que sea capaz de la exactitud, la repetibilidad y reproducibilidad necesaria.

- 3) El contar con instrumentos, equipos o materiales de referencia adecuadamente certificados.
- 4) El disponer de áreas exclusivas para la calibración de instrumentos y el almacenaje de los patrones de referencia.
- 5) Mantener adecuadamente identificados los instrumentos de medición, así como una base de datos y archivos sobre el historial tanto de calibración y servicio, incluyendo la naturaleza de cada instrumento.
- 6) Capacitar al personal encargado de realizar calibraciones.

Considerando todos los aspectos anteriores, se desarrollará una metodología que permita implantar un Sistema de Sustancias ó Materiales de Referencia.

## 2. CONCEPTOS BÁSICOS

### 2.1. DEFINICIONES (7,8,9)

#### 3.2.1. METROLOGÍA

Campo de los conocimientos relativos a las mediciones.

La metrología incluye todos los aspectos tanto teóricos como prácticos que se relacionan con las mediciones, cualquiera que sea su nivel de exactitud y en cualquier campo de la ciencia y de la tecnología.

#### 2.1.2. PATRONES DE MEDICIÓN

En la ciencia y la tecnología, la palabra inglesa "standard" se utiliza con dos significados diferentes; como una norma técnica escrita ampliamente adoptada, especificación, recomendación o documento similar (en francés "norme") y también como un patrón de medición (en francés "étalon"). Este vocabulario se refiere únicamente al segundo significado y por brevedad se omite generalmente el calificativo "medición".

#### 2.1.3. CALIBRACIÓN

Es la determinación de los errores en la medición de un instrumento determinado comparándolo contra un instrumento, equipo o material de referencia de exactitud mayor con errores conocidos.

#### 2.1.4. MEDICIÓN

La medición es una técnica por medio de la cual se asigna un número a una propiedad física, como resultado de una comparación de dicha propiedad con otra similar tomada como patrón, la cual se ha adoptado como unidad. El acto de determinar el valor de una magnitud.

#### 2.1.5. PATRÓN

Medida materializada, instrumento de medición, material de referencia o sistema de medición destinado a definir, realizar, conservar o reproducir una unidad o uno o más valores de una magnitud para utilizarse como referencia.

#### 2.1.6. PATRÓN INTERNACIONAL

Patrón reconocido por un acuerdo internacional para utilizarse internacionalmente como base para asignar a otros patrones de la magnitud concerniente.

#### 2.1.7. PATRÓN NACIONAL

Patrón reconocido por una decisión nacional en un país, que sirve de base para asignar valores a patrones de la magnitud concerniente.

### **2.1.8. PATRÓN PRIMARIO**

Patrón que es designado o reconocido ampliamente como un patrón que tiene las más altas cualidades metrológicas y cuyo valor es aceptado sin referencia a otros patrones de la misma magnitud.

### **2.1.9 PATRÓN DE REFERENCIA**

Patrón, en general de la más alta calidad metrológica disponible en un lugar dado, o en una organización determinada del cuál se derivan mediciones realizadas en dicho lugar.

### **2.1.10. PATRÓN SECUNDARIO**

Patrón cuyo valor es establecido por comparación con un patrón primario de la misma magnitud.

### **2.1.11. ESTÁNDAR DE CALIDAD**

Conjunto de Normas y fijación de las propiedades y características de un producto o servicio, que le confiere la aptitud para establecer las necesidades explícitas ó implícitas preestablecidas.

### **2.1.12. MATERIAL DE REFERENCIA**

Material ó substancia de gran estabilidad donde una o más de sus propiedades están suficientemente definidas para permitir su utilización en la Calibración de un instrumento de medición, en la evaluación de un método de medición o en el establecimiento de escalas de valores para la determinación de parámetros de medida.

### **2.1.13. TRAZABILIDAD**

Es la habilidad de relacionar resultados de mediciones individuales (mediante documentación) realizados con un instrumento de medición, con los patrones nacionales ó sistemas de medición aceptados nacionalmente, a través de una cadena ininterrumpida de comparaciones.

### **2.1.14. CERTIFICACIÓN**

Procedimiento por el cual se asegura que un producto, proceso, sistema o servicio se ajusta a las normas o lineamientos o recomendaciones de organismos dedicados a la normalización nacional e internacional.

### **2.1.15. ACREDITAMIENTO**

El acto mediante el cual la Secretaría reconoce organismos nacionales de normalización, organismos de certificación, laboratorios de prueba y de Calibración y unidades de verificación, para llevar a cabo las actividades a que se refiere esta ley.

### **2.1.16. ERROR DE MEDICIÓN**

Resultado de una medición menos el valor (convencionalmente) verdadero de la magnitud medida.

### **2.1.17. INCERTIDUMBRE**

Estimación que caracteriza el intervalo de valores dentro de los cuales se encuentra el valor verdadero de la magnitud medida.

### **2.1.18. ERROR MÁXIMO TOLERADO**

Es la máxima desviación permitida con relación al valor nominal de acuerdo a las normas o especificaciones del fabricante.

### **2.1.19. PERIODICIDAD**

Se refiere al intervalo de calibración asignado para cada instrumento o equipo (esta podría ser desde 3 meses hasta 2 años). Otra forma de expresarlo es con el término ciclo de calibración. Se explica como cuantas calibraciones van a realizarse a lo largo del año. Se debe conocer la exactitud del equipo usado en cualquier situación metrológica, esto es, la especificación asignada por el fabricante o por el usuario. Debido que la respuesta de casi todo instrumento de medición se degrada con el tiempo, o con el uso (o abuso) del mismo, la exactitud esperada debe relacionarse con un período dado.

## **2.2 CLASIFICACIÓN DE LOS MATERIALES DE REFERENCIA (9)**

En un material de referencia uno o más de sus valores de sus propiedades están certificadas por un procedimiento técnicamente válido, acompañado por un certificado trazable u otra documentación, expedida por un cuerpo certificador.

Un proceso de certificación es aquel mediante el cual se realizan diversas determinaciones analíticas, que permiten asegurar y avalar por medio de un certificado los valores proporcionados y no es sencillo, porque lleva una serie de puntos que serán tratados a continuación.

Conforme a su composición química y tipo de aplicación los materiales de referencia se dividen en diferentes categorías las cuales agrupan sustancias o materiales con propiedades similares, éstas son:

- ◆ **Metales ferrosos**
- ◆ **Metales no ferrosos**
- ◆ **Materiales de alta pureza**
- ◆ **Para Salud e Higiene Industrial**
- ◆ **Inorgánicos**
- ◆ **Análisis de gases**
- ◆ **Combustibles Fósiles**
- ◆ **Orgánicos**
- ◆ **Alimentos y agricultura**
- ◆ **Materiales geológicos**
- ◆ **Cerámicos y Vidrio**
- ◆ **Cementos**

- ◆ **Materiales para evaluación de desgastes de Motores**
- ◆ **Aleaciones especiales de materiales de ingeniería**
- ◆ **Materiales Nucleares**

En esta clasificación se trata de agrupar el mayor número posible de materiales de referencia, sin embargo muchos de los componentes químicos se encontrarán dentro de matrices específicas las cuales pueden conducir a que existan materiales de referencia con los mismos componentes pero en diferente matriz como es el caso de los hidrocarburos poliaromáticos los cuales se pueden encontrar en solución en hexano o tolueno o en una matriz de pescado, suelo o mejillones, es por este motivo que es importante a la hora de seleccionar el material de referencia que el analito de interés se encuentre en la matriz correcta.

Clasificando a la vez la matriz en tres grupos: Sólido, líquido y gas. Definiendo matriz como el medio utilizado para mantener estable las características de una sustancia de referencia.

### **3. IMPORTANCIA DE LOS MATERIALES DE REFERENCIA EN LAS MEDICIONES ANALÍTICAS**

El contar con un patrón de comparación en química es importante, debido a que de la correcta elección del patrón de comparación serán los resultados de una medición analítica confiable y congruente de acuerdo a lo esperado, los materiales de referencia certificados serán estos patrones, ya que sus valores certificados servirán para asignar valores a curvas de calibración en métodos de cuantificación específicos, calibrar el equipo de laboratorio, evaluar el desempeño de los analistas, validar métodos. Siendo amplio el campo de aplicación y muy importante

#### **3.1. CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE SUSTANCIAS QUÍMICAS DE REFERENCIA**

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

La selección de estos materiales lo realiza el **Comité Mexicano de Sustancias Farmacéuticas de Referencia (COSUFAR)** y **El Cento Nacional de Metrología (CENAM)**, actualmente integrado por: (4,9)

- 3.1.1. Un Consejo Directivo integrado por el Secretario de Comercio y Fomento Industrial
- 3.1.2. Los Subsecretarios cuyas atribuciones se relacionen con la materia de las Secretarías de:
  - 3.1.2.1. Hacienda y Crédito Público
  - 3.1.2.2. Salud
  - 3.1.2.3. Energía
  - 3.1.2.4. Educación Pública
  - 3.1.2.5. Comunicaciones y Transportes
- 3.1.3. Un representante de la Universidad Nacional Autónoma de México
- 3.1.4. Un representante del Instituto Politécnico Nacional
- 3.1.5. El Director General del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología
- 3.1.6. Representantes:
  - 3.1.6.1. La Confederación Nacional de Cámaras Industriales
  - 3.1.6.2. La Cámara Nacional de la Industria y Transformación
  - 3.1.6.3. Confederación Nacional de Cámaras de Comercio
  - 3.1.6.4. El Director General de Normas de la Secretaría de Comercio y Fomento Industrial.

La **Organización Mundial de la Salud** ha propuesto, como parte de un programa de desarrollo la política sobre medicamentos, la utilización del concepto de medicamento esencial con el objeto de enumerar una lista de aquellos considerados imprescindibles para las necesidades básicas de salud.(2)

La selección de los materiales de referencia se lleva a cabo, en nuestro país, basándose en la lista de los medicamentos esenciales que componen el Cuadro Básico del Sector Salud, y se elabora tomando en cuenta los siguientes puntos: (10)

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

La necesidad de nuevas sustancias químicas de referencia surge al establecer las características que debe cumplir un nuevo medicamento. Puede suceder que en sus especificaciones se proponga métodos analíticos que requieran el uso de estas sustancias, en este caso lo primero que se hará será verificar si se puede adoptar algún otro procedimiento que no requiera patrón comparativo y que sea igualmente confiable, de lo contrario, debe establecerse la sustancia de referencia necesaria.

### **3.2. MÉTODOS ANALÍTICOS UTILIZADOS PARA LAS SUSTANCIAS QUÍMICAS DE REFERENCIA (2,12,13)**

Entre los métodos analíticos necesarios para el uso de sustancias químicas de referencia se citan los siguientes:

#### **3.2.1. Cromatografía en capa delgada**

#### **3.2.2. Espectroscopía infrarrojo (cuando no se cuenta con el espectrograma de referencia)**

#### **3.2.3. Espectrofotometría de luz visible y ultravioleta**

#### **3.2.4. Colorimetría, sea por comparación visual o instrumental**

#### **3.2.5. Métodos de ensayo basados en la medición de la rotación óptica**

#### **3.2.6. Espectrofotómetro de absorción atómica**

#### **3.2.7. Técnica de Horno de grafito-sistema de inyección en flujo con generador de vapor frío**

#### **3.2.8. Espectrofotometría de Emisión atómica con plasma acoplado inductivamente**

#### **3.2.9. Espectrofotometría de ultravioleta-visible-infrarrojo cercano**

#### **3.2.10. Determinadores de oxígeno-nitrógeno y carbono-azufre**

#### **3.2.11. Análisis por gravimetría y vía húmeda**

- 3.2.12. Difractometría de rayos X
- 3.2.13. Microscopía de barrido de electrones y Raman
- 3.2.14. Analizador de tamaño de partícula
- 3.2.15. Porosimetría
- 3.2.16. Sistema de análisis metalográfico cerámico
- 3.2.17. Espectrofotómetro de fluorescencia de rayos X
- 3.2.18. Cromatografía de gases y líquidos, normal y por fluidos supercríticos
- 3.2.19. Espectroscopía de Raman
- 3.2.20. Sistema Integral de Microanálisis
- 3.2.21. Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
- 3.2.22. Extracción por fluidos supercríticos
- 3.2.23. Calorimetría diferencial de Barrido
- 3.2.24. Viscosimetría capilar de vidrio
- 3.2.25. Espectroscopía de Infrarrojo por transformada de Fourier
- 3.2.26. Microscopía óptica
- 3.2.27. Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear
- 3.2.28. Polarimetría
- 3.2.29. Densimetría
- 3.2.30. Sistema primario y secundario para mediciones de pH.

En el caso de los medicamentos tienen que ser muy precisos, especialmente de los que contienen fármacos llamados de alto riesgo, y así poder obtener resultados precisos y exactos que permitan determinar si el medicamento cumple con las normas de calidad.

### **3.3. PROCEDIMIENTO DE USO Y APLICACIONES DE LOS MATERIALES DE REFERENCIA**

#### **3.3.1. CONTENIDO GENÉRICO DE LOS PROCEDIMIENTOS REDACTADOS POR PRIMERA VEZ (14,15)**

##### **1.0 OBJETIVO**

Definir el propósito ó propósitos por los que se emite el procedimiento en forma clara, concreta y alcanzable.

##### **2.0 ALCANCE**

Indica las áreas de aplicación del procedimiento.

### **3.0 DEFINICIONES**

Describir en forma clara y sencilla los términos que se emplean en las actividades del procedimiento, necesario para una mejor comprensión del mismo.

### **4.0 RESPONSABILIDADES**

Indica las asignaciones de cada puesto involucrado.

### **5.0 PROCEDIMIENTO**

Establece en forma sencilla los pasos de la actividad. Se recomienda el uso de diagramas de flujo, dibujos, etc.

### **6.0 REFERENCIAS**

Hacer una lista de los documentos que sirvieron de apoyo para la elaboración del procedimiento. Para el caso de normas oficiales, estándares, farmacopeas, manuales de calidad, procedimientos internos y guías internas se anota el título, código y fecha.

En el caso de artículos y libros se indica el autor, editorial y año de publicación.

### **7.0 MODIFICACIONES**

Describir brevemente las modificaciones que a tenido el documento en cada una de las versiones. En el caso de documentos por primera vez no aplica.

### **8.0 ANEXOS**

Se pueden incluir tablas, gráficas, diagramas de flujo, fotografías, formatos, etc.

Su secuencia de numeración (números arábigos) es de acuerdo al orden de aparición en el procedimiento.

## **3.3.2. PROCEDIMIENTO DE ESTANDARIZACIÓN DE MATERIALES DE REFERENCIA**

Los pasos que siguen en la estandarización de materiales de referencia son:

#### **♦ Elección y programación de las sustancias a estandarizar.**

Se dá prioridad a los materiales de referencia más importantes tanto en el campo industrial como farmacéutico.

#### **♦ Selección de las materias primas adecuadas por medio de un análisis preliminar.**

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

◆ **Investigación bibliográfica.**

Se lleva a cabo una recopilación de toda la información bibliográfica tanto nacional como extranjera, que avale la información entorno al uso y aplicación del material de referencia. Se debe incluir, las pruebas de verificación y validación que se hayan realizado.

◆ **Investigación, experimentación y estudio analítico en colaboración con otros laboratorios de prueba.**

El trabajo colaborativo es especialmente necesario para establecer sustancias de referencia porque los valores que proporciona son resultados de un consenso, siendo muy importante para el uso a que se tiene destinado, ya que serán manejados por varios y diferentes analistas, en distintas condiciones de análisis. Este trabajo se realiza por los laboratorios del Sistema Nacional de Laboratorios de Prueba (**SINALP**).

La metodología analítica se selecciona con base en los siguientes objetivos:(12)

◆ **Asegurar la identidad de la sustancia**

◆ **Estimar su pureza**

◆ **Controlar la estabilidad de dicha sustancia durante su uso y almacenaje.**

De esta manera se determinan los parámetros del procedimiento analítico que den un perfil completo de la sustancia en estudio, y que provea información acerca de su posible uso como patrón de comparación en el análisis, tanto de materia prima como de productos que lo contengan.

**3.4 LOS LABORATORIOS QUE PARTICIPAN EN EL PROYECTO SE CLASIFICAN EN:**

◆ **Laboratorios Responsables**

Laboratorio Nacional de Referencia (CENAM) ó los Laboratorios de la Secretaría de Salud (Laboratorios de Salud Pública) en el caso de fármacos.

◆ **Laboratorio Colaborador**

Sistema Nacional de Laboratorios de Pruebas (SINALP)

Es el que lleva a cabo la comprobación de los análisis que realice el Laboratorio Nacional de Referencia.

Para ésto se toma en cuenta la infraestructura de que disponen y la experiencia del personal.

Otro paso importante consiste en definir el número de determinaciones que se efectuarán de cada una de las pruebas, para que el procedimiento tenga validéz

Estadística. El laboratorio responsable llevará a cabo todas las pruebas y los laboratorios colaboradores, sólo realizarán las pruebas que determine el grupo de trabajo de los Laboratorios del CENAM ó en el otro caso los de la Secretaria de Salud.

Una vez que se cuenta con la materia prima para estandarizar, el Laboratorio Responsable efectuará primeramente un análisis básico preliminar, que va a revelar la posible presencia de impurezas que estén contaminando la muestra, de esta forma se va a poder determinar si es la materia prima adecuada para usarse como sustancia de referencia. Si este análisis resulta satisfactorio, el laboratorio responsable llevará a cabo el procedimiento analítico completo, utilizando como patrón de comparación una sustancia internacional de referencia, que es proporcionada por un Organismo Internacional.(12,16)

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

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

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

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

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

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

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

El análisis de solubilidad de fase puede usarse para detectar sustancias contaminantes. El coeficiente de variación que puede obtenerse por éste método es de aproximadamente de 0.2%. En algunos casos, la técnica de solubilidad de fase puede servir para recuperar cristales muy puros del componente principal, así como una solución concentrada de las sustancias contaminantes, a partir de la cual se puedan aislar éstas para su identificación posterior.(17, 18)

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

La calorimetría de exploración diferencial se basa en una determinación de la temperatura de fusión de la muestra y del cambio de su punto de fusión a causa de las impurezas presentes en esta. Este método puede efectuarse rápidamente y ofrece gran precisión, sin embargo, no es aplicable cuando la sustancia se descompone con facilidad.

Los métodos cromatográficos son especialmente útiles para identificar las impurezas de las sustancias de referencia. La cromatografía en capa delgada es un método sencillo y fácilmente aplicable incluso en el orden de microgramos (16).

La espectrofotometría ultravioleta y la espectroscopía infrarroja se utilizan en muchos casos para determinar la pureza de las sustancias (16). El principio de estos dos métodos está basado en que todos los átomos y moléculas son capaces de absorber energía. El tipo y cantidad de la radiación absorbida por una molécula guarda relación con su estructura. (17)

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

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

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

#### ♦ Evaluación y aceptación por medio de un estudio estadístico.

Para el estudio colaborativo de valoración en el procedimiento que se desarrolla, se efectúan determinaciones por cada laboratorio colaborador. Al finalizar las pruebas analíticas, los laboratorios colaboradores entregan los resultados al Laboratorio de Referencia o al Laboratorio Nacional de Salud Pública de SSA, y los comparan con los resultados obtenidos por el laboratorio responsable. Si los datos son congruentes se procede a realizar la evaluación estadística de ellos.

#### **DATOS QUE DEBE INCLUIR EL INFORME ANALÍTICO**

- Nombre de la sustancia a estandarizar
- Lote de Producción
- Proveedor
- Peso Neto
- Peso Bruto
- Número de Análisis. Este lo asignará el Laboratorio que actué como responsable y lleve a cabo el análisis completo de la sustancia a estandarizar.
- Químicos analistas que efectuaron el análisis
- Fecha de preparación
- Fecha de análisis
- Nombre (s) comercial (s)
- Nombre Químico
- Fórmula Condensada
- Fórmula desarrollada
- Descripción
- Pruebas de Identidad, Ensayos de Pureza y Perfil Analítico:
  - Espectro de Absorción en el Infrarrojo
    - Equipo y Modelo
    - Concentración
    - Dispersante
    - (Anexar las gráficas correspondientes)

• **Espectro de Absorción Ultravioleta-Visible (190 – 900 nm)**

Equipo y Modelo

Concentración

Disolvente

Celdas

Máximos de absorción

(Anexar las gráficas correspondientes)

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

• **Cromatografía en Capa Delgada**

Tipo de cromatoplaça

Cantidad aplicada

Disolvente

Fase Móvil

Revelador

Fotografía o Esquema de la Cromatoplaça

• **Intervalo de Fusión y Punto de Fusión**

Equipo y Modelo

Procedimiento

Velocidad de incremento de la Temperatura ( $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ )

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

• **Rotación Específica**

Equipo y Modelo

Concentración de la solución

Disolvente

Longitud del Tubo

Resultado

• **Pérdida por secado**

Temperatura

Tiempo

Resultado

• **Contenido de Agua**

Método

Equipo y Modelo

Resultado

• **Residuos de Ignición**

Método

Tipo de Crisol  
Temperatura  
Resultado

• **Metales Pesados**

Método  
Resultado

• **Cloruros**

Método  
Resultado

• **Sulfatos**

Método  
Resultado

• **Investigación por contaminantes por cromatografía en capa delgada.**

Tipo de cromatoplaça  
Cantidad aplicada  
Disolvente  
Fase móvil  
Revelador

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

• **pH**

Equipo y Modelo  
Temperatura  
Concentración de la solución  
Disolvente  
Resultado

• **Solubilidad**

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

• **Valoración**

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

♦ **Evaluación y aceptación por medio de un estudio estadístico.**

De los resultados obtenidos por los laboratorios en la prueba de valoración, se determina el promedio, se calcula la desviación estándar, la tolerancia, el coeficiente de variación, la repetibilidad y reproducibilidad, para poder determinar si la muestra en estudio es adecuada para utilizarse como Estándar de Calidad ó Material de Referencia, se busca que exista trazabilidad en estos análisis.

♦ **Pruebas Adicionales**

En ciertos casos es necesario realizar algunas otras pruebas adicionales como pueden ser: cromatografía de gases, líquidos, índice de refracción, cromatografía de líquidos de alta resolución, calorimetría diferencial, solubilidad por fase, espectrometría de rayos X u otro tipo de análisis. Estas pruebas también se reportan indicando el método usado y las condiciones de tratamiento, así como los resultados obtenidos.

♦ **Elaboración de certificados de análisis.**

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

♦ **Acondicionamiento**

En base a los puntos tratados anteriormente, se aprueba o se rechaza el Material de Referencia. Si esta es aceptada se procede a su acondicionamiento. El CENAM y el Laboratorio Nacional de Salud Pública de la SSA, recibe normalmente las sustancias contenidas en un envase único del cual, una vez que ha sido aceptada la muestra como estándar, se lleva a cabo el fraccionamiento.

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

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

El CENAM y el Laboratorio Nacional de Salud Pública de la SSA, determinan las condiciones de envasado y la cantidad de sustancia por frasco. La cantidad que contiene cada frasco varía dependiendo del uso y del costo de la sustancia.

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

#### ◆ **Análisis Post-acondicionamiento**

Una vez que se ha llevado a cabo el acondicionamiento de la sustancia, se debe realizar otra serie de análisis para verificar que no hubo ninguna contaminación, principalmente durante proceso de acondicionamiento.

Para ello nuevamente se efectúa la valoración en el producto envasado, así como otros análisis que pueden ser clave para determinar si las condiciones de acondicionamiento fueron adecuadas, por ejemplo: contenido de agua, pH, color, etc.

#### ◆ **Almacenamiento y distribución**

Después que se ha establecido una nueva sustancia química de referencia y que se ha envasado adecuadamente, se almacena en los Laboratorios del CENAM y en el Laboratorio Nacional de Salud Pública de SSA, quienes se encargan de su distribución por solicitud expresa de las industrias o instituciones que requieran el control de calidad.

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

Una vez que se han registrado el número de unidades, se almacena a 5°C aproximadamente, con precauciones para evitar la absorción de la humedad, esto se logran empacándolas en cajas con un material desecante. Estas condiciones de almacenamiento han resultado satisfactorias para la mayor parte de los materiales de referencia.

Es muy importante tener en cuenta el rotulado correcto para su almacenamiento. Las sustancias químicas de referencia son etiquetadas con rótulos que presentan la siguiente información: (2,16)

- Nombre del Material de Referencia
- Tipo de Material de referencia (Sustancia química nacional de referencia).
- Nombre y dirección de la autoridad que distribuye  
Laboratorio Nacional de Salud Pública de SSA y el CENAM
- Cantidad aproximada expresada en mg de material presente en el envase ó g si se trata de una sustancia de referencia para uso Industrial.
- Número de lote de control.
- Condiciones recomendadas para su almacenamiento.
- Precauciones necesarias para su uso.
- Datos sobre la composición del Material de Referencia que puedan ser necesarios para calcular los resultados de las pruebas en las que se va a emplear.

Cada envase del Material de Referencia va acompañado de su respectivo informe analítico, con los datos necesarios para su uso correcto en los ensayos y valoraciones a las que están destinadas.

Un informe extenso sobre el proceso completo de análisis de los Materiales de Referencia puede ser solicitado, cuando los usuarios requieran datos más amplios sobre algún ensayo en específico.

En este documento, que conservan los Laboratorios CENAM y Nacional de Salud Pública, en sus respectivas áreas, se incluye la siguiente información:

- Forma de trabajo del grupo encargado de la estandarización.
- Bibliografía. En una tabla se anotan todos los datos encontrados en la literatura con objeto de facilitar estudios comparativos.
- Resultados de análisis obtenidos por el Laboratorio responsable y por cada laboratorio colaborador. Cuando el análisis lo requiera, se adjuntan las gráficas correspondientes a los estudios de espectroscopía en la región del ultravioleta-visible y en la del infrarrojo.
- Recopilación de todos los resultados de la valoración enviados por los diferentes laboratorios.
- Estudio estadístico para determinar si la sustancia puede ser usada como una sustancia química de referencia.

La distribución de los Materiales de Referencia en la clase de los fármacos, es obligada por la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, y se maneja mediante una cuota de recuperación.

#### ♦ Control de Estabilidad

El procedimiento de estandarización no termina con la distribución en el almacén, debido a que durante el tiempo que está disponible, es decir durante su "vida de anaquel" deben efectuarse pruebas de estabilidad. Estas ayudan a determinar si la sustancia ha permanecido inalterable, y es esencial que las sustancias químicas de referencia mantengan sus propiedades inalterables. Por lo que es de transcendencia vigilar su estabilidad mediante exámenes repetidos con regularidad, reemplazándolas tan pronto como se observe y detecte cualquier alteración significativa en alguna de sus propiedades.

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

Uno de los métodos más usados para determinar la degradación de las sustancias es la cromatografía en capa delgada, y con frecuencia; resultan muy útiles otras pruebas

sencillas, por ejemplo, determinación del pH, punto de fusión. Estas pruebas nos permiten conocer el inicio de la degradación de las sustancias.

El Comité Mexicano de Sustancias Farmacéuticas de Referencia y el CENAM ha determinado que se realicen pruebas periódicas de estabilidad de acuerdo a un calendario establecido, en base en las características de cada sustancia y en los resultados obtenidos en la investigación practicada. Además se realizan semanalmente un muestreo aleatorio para inspeccionar visiblemente cualquier cambio perceptible: color, apariencia, etc.

Si existe un material que presente alguna irregularidad, de inmediato se practica un análisis de laboratorio para confirmar si presenta algún cambio o degradación.

En lo que respecta a la fecha de caducidad, existen dos opiniones, unos analistas consideran que si se fija, se podría dar lugar a la eliminación innecesaria de materiales de Referencia satisfactorios y que para que sea posible fijar fechas de caducidad válidas, es necesario realizar primero un volumen considerable de trabajos experimentales.

Otros en cambio señalan que sí es razonable fijar fechas de caducidad de las Sustancias químicas de referencia para evitar riesgos.(16)

Actualmente las sustancias químicas de referencia sólo se sustituyen por nuevos lotes cuando la revalidación demuestra que es necesario debido a que las sustancias no conservan sus características originales.

### **3.5 PRINCIPALES APOYOS BIBLIOGRAFICOS PARA TÉCNICAS ANALÍTICAS DISPONIBLES EN MÉXICO**

En México existen bancos de información para Técnicas Analíticas, referentes al Control de la Calidad de los productos químicos, se citan los más importantes, además de que cuentan con patrones primarios trazables a otros organismos internacionales, e incluso dan servicio a través de internet para las consultas bibliográficas.

#### **CENTRO NACIONAL DE METROLOGIA (México)**

Este centro esta intercomunicado a través de internet con otros organismos internacionales  
<http://www.redmesura.cenam.mx>

#### **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO (UNAM)**

<http://www.dgi.unam.com.mx>

#### **INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL (IPN)**

<http://www.ipn.mx>

#### **SECRETARIA DE SALUD Y ASISTENCIA**

<http://www.cemds.ssa.gob.mx>

**BIBLIOTECA DEL CENTRO DE INVESTIGACION CIENTIFICA DE YUCATÁN, A.C.**  
<http://http://200.33.25.28/>

Otras direcciones de Organismos Internacionales

**BIBLIOTECA VIRTUAL DEL NIST (USA)**  
<http://nvt.nist.gov/>

**DIVERSAS PUBLICACIONES DEL LABORATORIO DE FISICA DEL NIST (USA)**  
<http://physics.nist.gov./Pubs/contents.html>

**REVISTA "METROLOGÍA" DEL BIPM (Francia)**  
<http://bipm.fr/metrologia/metrologia/html>

**THE JOURNAL OF METROLOGY (USA)**  
<http://www.callabmag.com>

**METROLOGY FORUM DE HEWLETT PACKARD**  
<http://www.uktm.externa.hp.com/mikehut/forum.html>

**ON LINE DICTIONARIES**  
<http://www.facstaff.bucknell.edu/rberd/diction.html>

**ORGANIZACIÓN INTERNACIONAL DE NORMALIZACIÓN (ISO)**  
<http://www.iso.ch/welcome.html>

**LABORATORIO NACIONAL DE CANADÁ (NCR)**  
<http://www.ems.nrc.ca>

**PHYSIKALICH-TECHNISCHE BUNDESANSTALT (PTB). ALEMANIA**  
<http://www.ptb.de/english/welcomc.html>

**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (ESPAÑA)**  
<http://www.metrologia.csic.es>

**THE ALDRICH WEB SITE**  
<http://www.sial.com/aldrich/>

**AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS**  
<http://www.normas/ASTM/STDS/index.html>

**AMERICAN NATIONAL STANDARDS INSTITUTE (ANSI)**  
<http://web.ansi.org/public/about.html>

**SISTEMA INTERAMERICANO DE METROLOGÍA (SIM)**  
<http://www.sim.com/>

**COMISIÓN PANAMERICANA DE NORMAS TÉCNICAS (COPANT)**

<http://www.copant.copant.com/>

**EURACHEM**

<http://www.eurachem.com/>

**CO-OPERATION ON INTERNATIONAL TRACEABILITY IN ANALYTICAL CHEMISTRY (CITAC)**

<http://www.citac.com/>

**AMERICAN SOCIETY OF QUALITY CONTROL (ASQC)**

<http://www.asqc.org/>

**CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE (CAS)**

<http://www.cas.org/>

**MERCK**

<http://www.merk.com/>

**ALTAVISTA**

<http://www.altavista.com/>

**YAGHOO**

<http://www.yaghoo.com/>

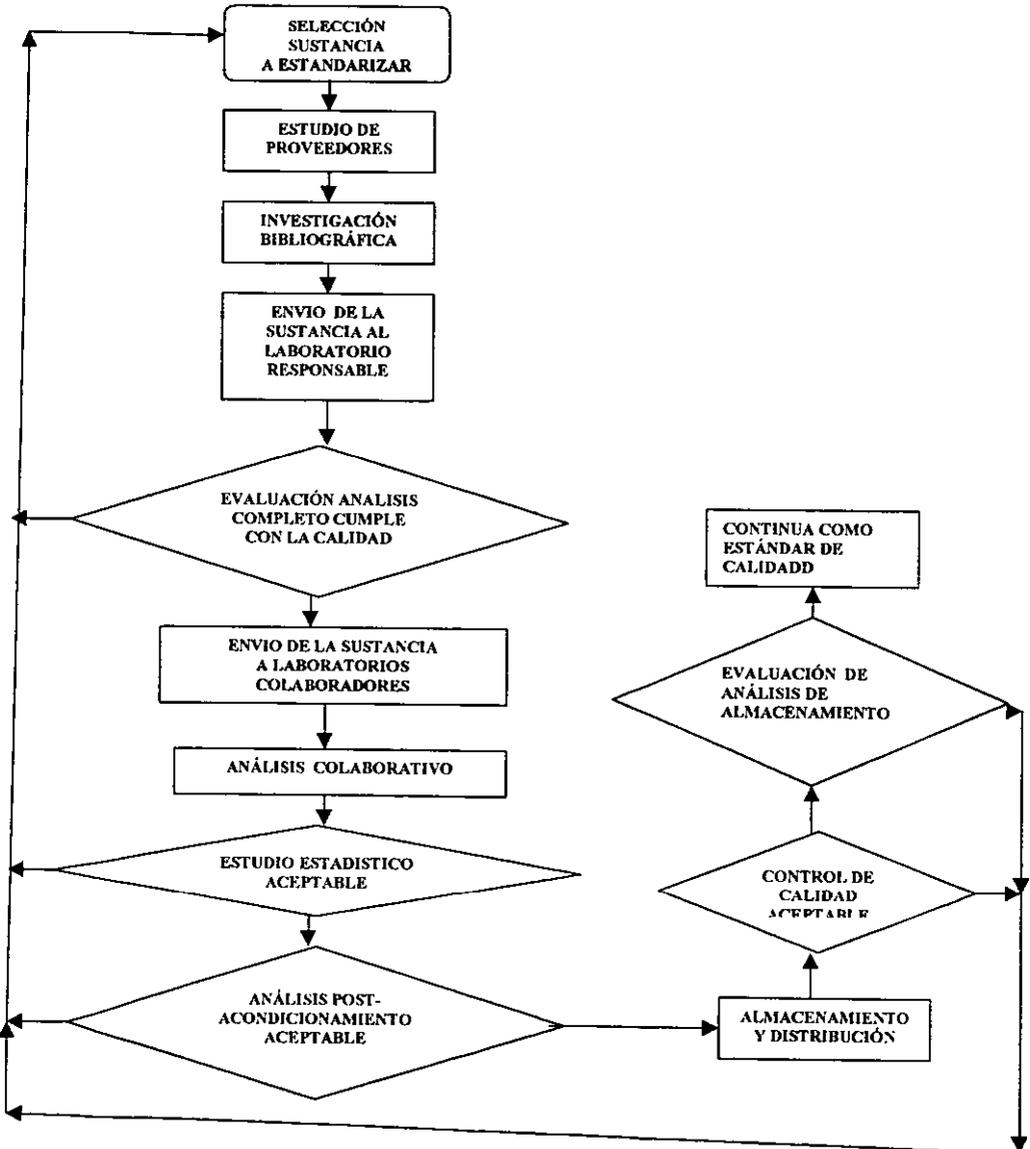
**INFORMACIÓN Y SERVICIOS TECNOLÓGICOS**

<http://www.infocec.com.mx>

## 4. DISCUSIÓN

### 4.1. CICLO ITERATIVO DE MEJORA CONTINUA DE LOS PROCEDIMIENTOS

Conforme a la secuencia desarrollada en los capítulos anteriores se plantea un diagrama de flujo de procedimiento de estandarización de sustancias de referencia para la industria en general.



## 4.2 LA GESTIÓN DE LA CALIDAD EN BASE A LA NORMA ISO 9001 DEL AÑO 2000

De acuerdo al diagrama anterior lo que se desarrolló es un proceso de mejora continua basado en el modelo de calidad ISO 9000.

El cuál tiene los siguientes propósitos:

- ◆ Controlar la operación del proceso para garantizar la calidad.
- ◆ Asegurar una administración de control interno efectiva.
- ◆ Asegurar al cliente y a la Industrial en general, que el estándar de calidad son conformes con los requerimientos establecidos.
- ◆ Asegurar que se demuestran los requerimientos de mejora continua en el proceso.

Esto conduce a un proceso de Gestión de Cuatro Tiempos:

- ◆ Un responsable de la Gestión que presenta:
  - Requerimientos del cliente
  - Política
  - Objetivos
  - Visión de Calidad
  - Planeación
  - Estrategias
- ◆ La Gestión de los Recursos
  - Competencias
  - Capacitación de los Recursos Humanos
  - Información
  - Infraestructura
- ◆ La Gestión de los Procesos
  - Diseño para el cliente
  - Adquisiciones
  - Control, reproducibilidad, repetibilidad del proceso que contribuye a la satisfacción del cliente
- ◆ La Gestión para la Medición y la Mejora Continua
  - Criterios de medida
  - Auditoria
  - Variabilidad
  - Precisión
  - Mejora continua del producto y proceso.

## 5. CONCLUSIONES

5.1. El aumento de técnicas de análisis comparativas, en el control de calidad en la industria ha llevado a la necesidad de disponer de un gran número de materiales de referencia ó estándares de calidad.

5.2. En este trabajo se da a conocer el procedimiento, técnicas analíticas y apoyos bibliográficos disponibles en México.

5.3 El establecimiento de Materias Oficiales de Referencia Nacionales, representa un factor de ahorro considerable, ya que las necesidades de dichos materiales se satisface con importaciones extranjeras, principalmente de los Estados Unidos o de Europa, lo cual se traduce en erogación de divisas y el alza subsecuente del costo de los productos.

5.4. Con este programa se pretende que cada día se importe menor cantidad de materiales de referencia, para lo cual se planea ampliar dicho programa con miras a lograr, en nuestro país, la autosuficiencia en este aspecto y el Sistema Nacional de Calibración sea cada vez más robusto.

5.5. La Ley Federal sobre Metrología y Normalización facultan al CENAM para ofrecer servicios de calibración y emitir certificados como laboratorio primario del Sistema Nacional de Calibración. Todas las calibraciones realizadas por el CENAM son trazables a Patrones Nacionales e Internacionales.

En el CENAM se realiza un programa permanente de comparaciones de los Patrones Nacionales con los de diversos países del mundo, principalmente los de aquellos con los que México tiene mayor intercambio comercial. Entre estos destacan el National Institute of Standard and Technology (NIST) de los Estados Unidos de América y el National Research Council (NRC) de Canadá, así como el Physikalisch Technische Bundesanstalt (PTB) de Alemania. Esto motiva a tener una mayor cooperación con este Centro que contribuye al desarrollo Técnico, Educativo y de Investigación en nuestro país.

Cabe señalar también que en el área de la Salud, el Comité Mexicano de Sustancias Farmacéuticas de Referencia (COSUFAR), de la SSA, ha contribuido en un gran apoyo al desarrollo farmacéutico Nacional.

De manera simultánea se mantiene un programa de comparaciones en el marco del Sistema Interamericano de Metrología, en el que participan 34 países del Continente Americano.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas  
Ediciones PLM, S. A. de C.V.  
45 Edición, México 1999.
2. Organización Mundial de la Salud  
Objetivos del programa de Sustancias Químicas de Referencia a proponerse en la reunión del grupo de trabajo a realizarse en Río de Janeiro.  
Ginebra, Suiza 1985.
3. Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos.  
7ª. Edición, México 1994.
4. Ley Federal Sobre Metrología y Normalización  
Publicada en el Diario Oficial de la Federación el 20 de mayo de 1997. (reforma)
5. Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-1993  
Que instituye el procedimiento por el cual se revisará , actualizará y editará la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.  
Diario Oficial de la Federación, CDLXXXIX 13, 17 de junio de 1994.
6. ISO 9000  
Brian Rothery  
Panorama Editorial, S. A. de C.V.  
Segunda edición, México 1998.
7. Sistema Nacional de Calibración  
Capítulo IV, Ley Federal de Metrología (20 de mayo de 1997)
8. Norma Mexicana NMX Z55: 1992  
Vocabulario de términos metrológicos  
  
Norma Mexicana NMX-CC-001:1995  
Administración de la Calidad y Aseguramiento de la Calidad - Vocabulario
9. Apuntes del Curso Sistemas de Calidad y Metrología Aplicada en el Aseguramiento de la Calidad  
Ing. Miguel Vázquez Contreras  
Agosto 14-25, 2000  
Facultad de Química, UNAM
10. Informe de la Comisión de Estandarización de Sustancias de Referencia para La Industria Químico Farmacéutica.  
México 1985.

11. Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud  
Consejo de Salubridad General.  
Pag. XI y XII  
México 1984.
12. Wieniawski, W  
La Farmacopea Internacional: Criterios analíticos para la evaluación de la calidad de los medicamentos y para el uso de Sustancias de Referencia.  
Organización Mundial de la Salud  
Ginebra, Suiza 1983.
13. Programa de la Organización Mundial de la Salud para Sustancias Químicas de Referencia  
Ginebra, Suiza 1979.
14. Centro Nacional de Metrología  
Dirección de Metrología de Materiales  
Materiales de Referencia Certificados  
México 2000.
15. Writing Standard Operating Procedures to Meet cGMP requirements. Center for Professional advancement. Gary Callahan, 1996.
16. De Sain Carol. "Document basics that support Good Manufacturing Practices"  
USA., Aster Publishing Corporation, 1993.
17. Pautas Generales para el Establecimiento, Conservación y Distribución de Sustancias Químicas de Referencia.  
Comisión de Estandarización de Sustancias de Referencia para la Industria Químico-Farmacéutica.  
México 1979.
18. Connors, K.A.  
Curso de Análisis Farmacéutico  
Pag. 358 y 370  
Editorial Reverté  
España 1981.
19. Willard, Merrit, Dean, Seattle  
Instrumental Methods of Analysis  
Pag. 606-608 y 611-613  
D. Van nostrand company. 6ª. Edition. New York 1981.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA