



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

MANEJO DE ESTÁNDARES PRIMARIOS Y SECUNDARIOS

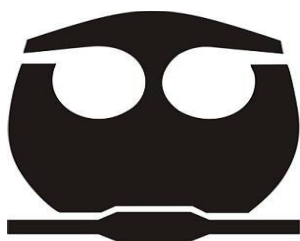
INFORME DE LA PRÁCTICA PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A

GRACIELA BORGONIO CUADRA



Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

Presidente: GEORGINA MARGARITA MAYA RUIZ

Vocal: MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS

Secretario: ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ

1er. Suplente: SUSANA PRUDENCIANA FLORES OTERO

2º. Suplente: ELSA FLORES MARROQUÍN

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Química

Asesor del tema: _____

M. en F. MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS

Sustentante: _____

GRACIELA BORGONIO CUADRA

INDICE

	Pág.
CAPÍTULO 1	
◇ Objetivos	1
◇ Introducción	1
CAPÍTULO 2	
◇ Generalidades	2
◇ Clasificación de medicamentos	3
◇ Clasificación de fármacos	8
◇ Importancia de los Medicamentos	12
◇ Estándares, Sustancias de Referencia, Materiales de Referencia	12
◇ Estándares Farmacopeicos y no-farmacopeicos	26
◇ Estándar Primario	31
◇ Estándar Secundario	32
CAPÍTULO 3	
◇ Establecimiento de una sustancia de referencia secundaria en un laboratorio	34
◇ Recomendaciones para el manejo de sustancias químicas de referencia	36
CAPÍTULO 4	
◇ Propuesta para el control de estándares primarios y secundarios en un laboratorio de Control de Calidad	38
◇ Planteamiento del problema	38
◇ Propuesta de Procedimiento Normalizado de Operación de Muestreo de Materias Primas y Materiales	38
◇ Propuesta de procedimiento Normalizado de Operación de Manejo de Sustancias de Referencia	39
◇ PNO de muestreo de materias primas y materiales	40
◇ PNO de manejo de sustancias de referencia	47

CAPÍTULO 5

◇ Resultados	66
--------------	----

CAPÍTULO 6

◇ Conclusiones	67
----------------	----

◇ Bibliografía	68
----------------	----

◇ Glosario	71
------------	----

Anexo 1

◇ Relación de Sustancias de Referencia	74
--	----

ACRÓNIMOS

AC: Acción Correctiva.

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos.

AP: Acción Preventiva.

ATC: Sistema Anatómico Terapéutico y Químico.

BCR: Bureau Communautaire de Reference ahora (IRMM) en Bruselas.

BP: Farmacopea Británica.

CBM: Cuadro Básico de Medicamentos.

CENAM: Centro Nacional de Metrología.

CG: Cromatografía de gases.

CLAR: Cromatografía de Líquidos.

COMAR: Code Materiux Reference, base de datos de Francia.

COSUFAR: Comité Mexicano de Sustancias Farmacéuticas de Referencia.

ema: Entidad Mexicana de Acreditación.

EP: Farmacopea Europea.

EPHMRA: European Pharmaceutical Market Research Asociation.

FDA: Administración de Alimentos y Drogas. (Food and drug administration (E.E.U.U)).

FEUM: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

IR: Infrarrojo.

LCG: Laboratorio Químico Gubernamental. (Laboratory of the Goverment Chemist).
Reino Unido

MR: Material de Referencia.

MRC: Material de Referencia Certificado.

NIST: Instituto Internacional de Patrones y Tecnología de EUA.(National Institute of Standards and Technology).

NPL: Laboratorio Físico Nacional. (National Phisical Laboratory), Reino Unido.

NOM: Norma Oficial Mexicana.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OOS: Fuera de Especificaciones.

PNO: Procedimiento Normalizado de Operación.

PROQUIFA: Provedora Químico Farmacéutica.

SBR: Sustancias Biológicas de Referencia.

SQR: Sustancias Químicas de Referencia.

SSA: Secretaría de Salud.

USP: Farmacopea de los Estados Unidos de América. (United States Pharmacopeia).

UV: Ultravioleta.

MANEJO DE ESTÁNDARES PRIMARIOS Y SECUNDARIOS

CAPÍTULO 1

Objetivo General:

Revisar la importancia y utilidad analítica de los materiales de referencia para asegurar la calidad de las mediciones que se realizan, ya que éstos se usan con fines regulatorios o legales.

Objetivo Particular:

Elaborar una propuesta para el manejo y control de estándares primarios y secundarios en el laboratorio de control de calidad en una empresa farmacéutica, para evaluar la calidad de insumos y medicamentos.

Introducción

El presente trabajo refleja la importancia que tienen las sustancias de referencia (estándares primarios y secundarios) que son una parte importante para la industria farmacéutica porque constituyen una herramienta práctica, directa y confiable en los dictámenes para garantizar los resultados analíticos del laboratorio de control de calidad, se usan para la validación del método analítico, en calibración, en la estimación de la incertidumbre de la medición, en capacitación, para el control de calidad interno (QC), para el aseguramiento de la calidad (QA) y en ensayos de aptitud.¹

Por tal razón la utilización de materiales de referencia (Estándares Primarios y Secundarios) es una parte fundamental en la evaluación de la calidad de los mismos y de las formas farmacéuticas tanto en laboratorios de ensayo, como de metrología y de aquí la importancia que tienen estos en el análisis de rutina. Este enfoque es ampliamente reconocido, tanto por las autoridades regulatorias y los expertos que elaboran una farmacopea, con el fin de ahorrar tiempo en la puesta en marcha de los procesos.²

Actualmente existe una gran diversidad de formas farmacéuticas en las que un principio activo puede incorporarse al organismo para obtener un efecto terapéutico eficaz.

La importancia de los medicamentos está en los insumos que los componen y de donde se han extraído; actualmente para la obtención de fármacos es necesaria la combinación de los conocimientos que ofrece la química, biología, medicina, ingeniería, biotecnología entre otras ciencias.

CAPÍTULO 2.

Generalidades

Desde que el hombre pisó la Tierra, una de sus prioridades ha sido buscar los remedios que la naturaleza le ofrecía para curar sus males, primero por instinto, después fundados en la experiencia de forma empírica y más tarde técnicamente, conociendo su acción sobre las causas de la enfermedad según las teorías vigentes sobre la misma, en cada época. La historia del medicamento es la historia de la farmacia y del farmacéutico. El término fármaco procede del vocablo griego *Pharmakon*, (su doble significado), medicamento o veneno, originó la necesidad de vigilar y cuidar su utilización.³

Actualmente, esta doble vertiente se encuentra apoyada en dos materias relacionadas entre sí a través de la farmacoepidemiología, farmacovigilancia y los estudios de utilización de medicamentos, ambas surgen de la necesidad del tratamiento e interpretación de acontecimientos.⁴

Los medicamentos juegan un rol importante en la recuperación de la salud, en la medida en que sean seguros, eficaces, accesibles, y de cómo se usen adecuadamente por quienes los requieran.

Los medicamentos han sido esenciales a lo largo de la historia de la humanidad para mejorar su calidad de vida.³

De acuerdo a la Ley General de Salud Vigente: “El medicamento es toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica características físicas, químicas y biológicas”.⁵

No todos los medicamentos que se encuentran disponibles en el mercado se elaboran con principios activos sintetizados químicamente. Existen diversos productos que provienen de la biotecnología como los anticoagulantes, dismutasas, eritroproteínas, interferones, interleucinas, anticuerpos monoclonales, péptidos, vacunas entre otros.⁴

Para evaluar la calidad de los medicamentos se emplean las farmacopeas que son los instrumentos legales de cada país, su importancia destaca en diversas y amplias áreas de impacto nacional, por ejemplo, en los registros sanitarios de productos farmacéuticos y en los procesos de verificación sanitaria. En México, el Laboratorio Nacional de Salud Pública rutinariamente analiza muestras utilizando los métodos de análisis indicados en la misma publicación como parte de la vigilancia de los medicamentos. También, los productores, importadores, almacenadores, distribuidores, expendedores de medicamentos alopáticos, homeopáticos y/o herbolarios deben poseer y utilizar las publicaciones especializadas de la FEUM (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.), según su giro, para asegurar que los productos que

lleguen a los consumidores (público en general) cumplan con los requisitos mínimos de calidad que aseguren su eficacia y seguridad.

Por otra parte, las instituciones del sector salud deben considerar los requisitos de calidad que establecen las publicaciones de la FEUM para la adquisición, distribución, almacenamiento y suministro a los derechohabientes, de medicamentos de calidad, que cumplan con la legislación sanitaria nacional aplicable y al evaluar la calidad de los medicamentos, el uso de materiales de referencia es necesario.⁴

Clasificación de medicamentos

De manera general se enunciarán varias clasificaciones de los medicamentos a continuación.

Por su origen se clasifican en:⁴

Naturales

Origen mineral: azufre, yodo, fosfatos, arsenicales, sales de calcio y hierro.

Origen animal: hormonas (insulina), vitamina E, vitamina A, sales biliares y precursores de esteroides semisintéticos, corticoides y hormonas sexuales.

Origen vegetal: alcaloides, glucósidos cardíacos, antibióticos y anticancerosos.

Sintéticos

En este caso, el fármaco se obtiene a partir de unas materias primas no activas, que mediante transformaciones químicas dan como resultado principios activos. Es el caso, por ejemplo, de la petidina, cuya estructura es muy diferente de la de la morfina, el dietilestilbestrol o las sulfonamidas.

Semisintéticos

Así por ejemplo, se obtiene un fármaco de forma natural, como en el caso de la morfina, pero en el laboratorio se introduce ligeras modificaciones en su molécula para tratar de mejorar sus propiedades y se obtiene un derivado que es la etilmorfina o dionina, mucho más manejable como antitusígeno. El mestranol o éter metílico del etilestradiol es mucho más útil que el estradiol (fármaco natural) pues tiene la ventaja de ser activo por vía oral, a diferencia del estradiol que no lo es, porque sufre un importante fenómeno de primer paso hepático. Una variante de este procedimiento es la <<biotecnología o ingeniería genética>>.⁴

De acuerdo a la Ley General de Salud Vigente “**medicamento biotecnológico**” se le considera a toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas.⁵

La << biotecnología o ingeniería genética>>, consiste en la utilización de la célula viva como biorreactor. Los procedimientos clásicos de fermentación utilizan la maravillosa capacidad de síntesis de los organismos para la obtención de gran número de productos: antibióticos, esteroides, hormonas proteicas, etc. El campo de la ingeniería genética comprende la técnica de penetrar en la célula viva, aislar el material genético responsable y modificarlo casi a medida.⁴

Los procedimientos clásicos de fermentación utilizan la maravillosa capacidad de síntesis de los organismos para la obtención de gran número de productos.

Productos de fermentación: vitaminas, antibióticos y aminoácidos.

Productos de ingeniería genética: insulina recombinante.

Sapogeninas esteroides. *Diosgenina de la familia liliaceae y Dioscarceaceae* (barbasco o cabeza de negro).

El uso de estos fármacos está principalmente enfocado en mantener la calidad de vida de pacientes con enfermedades crónico-degenerativas, entre ellas el cáncer, la diabetes, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, entre otras, convirtiéndose hoy en día, en fármacos indispensables para el tratamiento de estas enfermedades.⁶

Por su modo de acción

Los que tratan la causa de la enfermedad, se denominan etiológicos y son verdaderos medicamentos. Pertenecen a este grupo los fármacos quimioterapéuticos empleados en enfermedades infecciosas y parasitarias por su toxicidad selectiva frente al invasor, sin destruir al huésped. También en este grupo se encuentran las sustancias usadas por individuos sanos para prevenir enfermedades futuras (vacunas, anticoagulantes para infartos, vitaminas, antioxidantes).⁴

Los que compensan la deficiencia de una sustancia esencial ⁴

- Por razones de deficiencia vitamínica.
- Desórdenes fisiológicos (insulina, diabetes, estrógenos en menopausia).El tratamiento puede cubrir periodos de tiempo cortos (rehidratación intravenosa en casos de hemorragia y diarrea) o para toda la vida.

Los que alivian los síntomas

Se emplean fármacos, para suprimir síntomas generales como la fiebre, el dolor ó insomnio.

El tratamiento no está destinado a curar el enfermo sino a procurar una mejor calidad de vida. No siempre es fácil distinguir entre medicamentos sustitutos y sintomáticos. Así los antihipertensivos suprimen o al menos disminuyen, los síntomas asociados con la

hipertensión arterial y también desempeñan un papel preventivo de la complicación cardiovascular de la hipertensión (miocardio).⁴

Por la naturaleza de la enfermedad ⁴

- 1.- Enfermedades parasitarias.
- 2.- Neoplasias.
- 3.- Endocrinas nutricionales, metabólicas y desórdenes inmunológicos.
- 4.- Enfermedades de sangre.
- 5.- Desórdenes mentales.
- 6.- Enfermedades del sistema nervioso y órganos sensoriales.
- 7.- Enfermedades del sistema circulatorio.
- 8.- Enfermedades del sistema respiratorio.
- 9.- Enfermedades del aparato digestivo.
- 10.- Enfermedades del sistema genitourinario.
- 11.- Complicaciones de embarazo, parto y puerperio.
- 12.- Enfermedades de la piel.
- 13.- Enfermedades del sistema muscular.
- 14.- Anomalías congénitas.
- 15.- Periodo prenatal.
- 16.- Síntomas, señales y condiciones de enfermedad.
- 17.- Accidentes y envenenamientos.

Desde el punto de vista de la prescripción, los medicamentos se clasifican en: ⁴

- Productos oficinales.
- Preparaciones magistrales.
- Especialidades farmacéuticas patentadas.
- Medicamentos esenciales.
- Medicamento de investigación.

Productos oficinales: inscritos en la Farmacopea Española y que, obligatoriamente, el farmacéutico debe tener en su farmacia, son los siguientes: <<drogas>> o medicamentos en bruto, tal como se ofrecen en la naturaleza o tras sencillas operaciones (desección, incisión, etc.), <<productos químicos puros>> (láudano, tintura de belladona, etc.).

Preparaciones magistrales: empleo de una fórmula no inscrita en la farmacopea, propuesta por el médico para un determinado enfermo. Se emplean todavía mucho en dermatología y en patología del aparato respiratorio.

Especialidad farmacéutica pantetadas: es el medicamento de composición e información definida de forma farmacéutica y dosificación determinadas. Preparado para su uso medicinal inmediato dispuesto y acondicionado para su dispensación al público, con denominación, embalaje, envase y etiquetado uniforme según lo dispongan las autoridades sanitarias, fabricadas en serie por la industria farmacéutica y muy difundidas en el momento actual.

Medicamentos esenciales: la Organización Mundial de la Salud (OMS) elaboró a partir de 1975 una lista de medicamentos indispensables para el tratamiento de las enfermedades más comunes. Esta se revisa periódicamente y se compone de alrededor de 220 principios activos, número mínimo de los que debería disponer todo médico, en especial en los países en vías de desarrollo. Esta lista establece las prioridades de fármacos que tienen que importar los países en vías de desarrollo sin industria farmacéutica propia para lograr una asistencia médica digna.

Medicamento de investigación: forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen en la formulación o en el envase de forma diferente a la autorización o cuando se utilice para tratar una indicación no autorizada o para obtener más información sobre un uso autorizado.

Clasificación según la prescripción médica⁷

Existen en el mercado medicamentos de venta libre que son aquellos que se distribuyen libremente en las farmacias, sin necesidad de prescripción médica esta se dividen en dos categorías:

- Las especialidades farmacológicas publicitarias
- Los productos OTC

Las especialidades farmacológicas publicitarias: Corresponden a medicamentos publicitarios en los medios de comunicación (televisión).⁷

Los productos OTC (over the counter): Son destinados al alivio, tratamiento o prevención de afecciones menores, con los que se cuenta con una amplia experiencia de uso han sido expresamente autorizados como tales.⁷

Clasificación de los medicamentos conforme a:⁸

- La vía de administración.

- Indicación terapéutica.
- Presentación.
- Estructura molecular.

La vía de administración⁸

- Orales: cápsulas, jarabes, tabletas, grageas, etc.
- Intramuscular: ampollas y viales.
- Intravenosas: ampollas y viales.
- Rectales y vaginales: supositorios, enemas y óvulos.
- Tópicos: pomadas, cremas, geles, lociones, ungüentos.
- Gaseosos: aerosoles.
- Soluciones óticas: gotas, spray.
- Soluciones oftálmicas y nasales: gotas y colirios.

La indicación terapéutica⁸

- Antiinfecciosos.
- AntiHTA.
- Antiulcerosos.
- Analgésicos.
- Tranquilizantes.
- Antialérgicos.
- Inmunosupresores.
- Citostáticos.
- Antigripales.
- Antídotos.
- VIH.
- Diuréticos.
- Hormonales.

Presentación

- Sólidos: polvos, granulados, cápsulas, tabletas, trociscos, supositorios, perlas, parche, óvulos, sellos, comprimidos.
- Semisólidos: pomadas, pastas, cremas, gel, jalea.
- Líquidos: soluciones, emulsiones, lociones, enemas, inhaladores, inyecciones, jarabes, mucílago, suspensiones, tinturas, colirios, linimentos, elíxir, gotas.⁸

Estructura molecular

- Opiáceos (derivados del opio, analgésico): Medicamentos que imitan la actividad de las endorfinas, que es una sustancia que produce el organismo para controlar el dolor, ejemplos: morfina, codeína, metadona, etorfina, papaverina.
- Alcohólicos.
- AINES: Se usan para tratar tanto el dolor como inflamación ejemplos: salicilatos, derivados indol-acéticos, derivados arilo-acéticos, ácidos enólicos (oxicanes, pirazolonas), derivados arilpropiónicos, fenamatos.
- Barbitúricos: Fármacos hipno-sedantes y con propiedades anticonvulsivantes, utilizados para el manejo del insomnio nervioso severo, algunas formas de epilepsias, (ciertos cuadros convulsivos y determinados trastornos psicológicos , ejemplos: el fenobarbital).⁸

Clasificación de fármacos⁹

De manera general se enunciarán varias clasificaciones de los farmacos las cuales se enumeran a continuación.

Cuando un fármaco tiene una actividad biológica útil desde el punto de vista terapéutico, se hace necesario su desarrollo hasta dar lugar a un medicamento, lo que supone las siguientes características:

- Se presenta como una << forma farmacéutica >> (inyectables, comprimidos, etc.) constituida por uno o varios principios activos y , generalmente por uno o varios excipientes.
- Ha sido aprobado oficialmente para su comercialización tras superar una serie de controles analíticos (composición química, pureza, etc.) y farmacológico-toxicológicos (actividad, efectos laterales y secundarios, ausencia de actividad carcinógena, teratógena, etc.).

Para el estudio sistemático de los fármacos se prefiere una clasificación de tipo farmacológico o, más recientemente, según su mecanismo de acción a nivel molecular.

Se conocen dos tipos de clasificaciones de fármacos:

- Estructuralmente inespecíficos.
- Estructuralmente específicos.

Estructuralmente inespecíficos es muy minoritario, incluye aquellos fármacos cuya acción no está directamente relacionada con su estructura. La acción se explica, en este caso, por su capacidad para modificar las propiedades fisicoquímicas de

un medio biológico, con frecuencia una membrana. Entre ellos se encuentran ciertos anestésicos generales y algunos antibacterianos como:

Dietiléster, Cloroformo, Óxido nitroso, Hexilresorcinol, Cloruro de cetiltrimetilamonio.

Estructuralmente específicos. Mínimos cambios estructurales dan lugar a un compuesto inactivo o con una actividad biológica diferente, a veces inesperada, por ejemplo: las sulfonamidas.

La clasificación tradicional de tipo farmacológico se organiza de acuerdo con la acción terapéutica de los fármacos sobre órganos (sistema nervioso central, glándula tiroidea, etc.), síndromes patológicos (anticonvulsivos, antilipídemicos, etc.) o efectos idénticos (anestésicos locales, antihipertensores, etc). Esta clasificación se estructura, a su vez, sobre subdivisiones basadas en la similitud estructural de sus componentes.

Finalmente, se distingue entre agentes quimioterápicos y farmacodinámicos. La primera se refiere a los que se utilizan en la defensa frente a microorganismos y parásitos (antimicrobianos, antivirales, etc.). la segunda corresponde a los que modulan las funciones fisiológicas.

En un intento de desarrollar un método universal para la designación de los fármacos, se ha propuesto un sistema de nomenclatura conocido como <anatómico-terapéutico-químico> (ATC). El sistema ATC, no es una clasificación estrictamente terapéutica en todos los niveles, los códigos ATC pueden ser asignados de acuerdo a la farmacología del producto.

La clasificación ATC es un sistema europeo de codificación de sustancias farmacéuticas y medicamentos de 5 niveles con arreglo al sistema u órgano efector y al efecto farmacológico.¹⁰

La clasificación ATC proporciona a cada fármaco un código, que se constituye de la siguiente manera: en primer lugar, una letra mayúscula designa el lugar de acción principal del fármaco, una segunda letra y un número indican la acción farmacológica principal, que a su vez se subdivide en subgrupos terapéuticos finalmente, un código alfa-numérico designa el grupo químico al que pertenece el fármaco y la sustancia concreta de que se trata. Puede encontrarse la clasificación completa en el << Catálogo de Especialidades Farmacéuticas >> del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.⁹

Los fármacos son clasificados en grupos de 5 niveles y son divididos en 14 grupos principales.¹⁰

Nivel 1 Anatómico. Órgano o sistema sobre el que actúa el fármaco.

Nivel 2 subgrupo terapéutico.

Nivel 3 subgrupo terapéutico o farmacológico.

Nivel 4 subgrupo terapéutico farmacológico o químico.

Nivel 5 nombre del principio activo (monofármaco) o de la asociación medicamentosa.

Los niveles 2,3 y 4 son a menudo usados para identificar los subgrupos farmacológicos cuando ello es considerado más apropiado que el subgrupo terapéutico o químico.¹⁰

Sistema ATC de nomenclatura de los fármacos.

Grupos anatómicos *⁹

Grupo	Descripción
A	Tracto digestivo y metabolismo
B	Sangre y órganos encargados de su formación
C	Sistema cardiovascular
D	Agentes dermatológicos
G	Sistema genitourinario y hormonas sexuales
H	Hormonas distintas a las sexuales
J	Agentes antiinfecciosos sistémicos
L	Antineoplásicos y agentes inmunosupresores
M	Sistema muscular y esquelético
N	Sistema nervioso central
P	Agentes antiparasitarios
R	Aparato respiratorio
S	Órganos sensoriales
V	Varios

*Puede encontrarse una descripción más completa del sistema ATC en M.G.J. Le Roux, I. Rusell, International Pharmacy Journal, 4,150,1990.

Otra manera de clasificar los fármacos es: ⁷

- Estructura química
- Acción farmacológica

Estructura química. Se usó ampliamente hace algunos años y todavía la emplean algunos autores. Según esta clasificación, los fármacos se incluyen en una o más de las siguientes categorías:

Acetales	Compuestos de amonio	Lactamas	Estilbenos
Ácidos	Azoicos	Lactonas	Sulfonamidas
Alcoholes	Enoles	Mostazas	Sulfonas
Amidas	Esteres	Nitroderivados	Tioles
Amidinas	Éteres	Nitrosoderivados	Tioamidas
Aminas	Glicósidos	Organometálicos	Tioureas
Aminoácidos	Guanidinas	Fenoles	Ureidos
Aminoalcoholes	Compuestos halogenados	Quinonas	Uretanos
Aminoéteres	Hidrocarburos	Semicarbacidas	
Aminocetonas	Cetonas	Semicarbazonas	

Acción farmacológica. La mayoría de los químicos farmacéuticos prefieren esta clasificación. Según ella, los fármacos pueden dividirse en los siguientes grupos principales:

- Agentes farmacodinámicos que se emplean en enfermedades no infecciosas para corregir funciones anormales.
- Agentes quimioterápicos empleados en la curación de enfermedades infecciosas.
- Vitaminas.
- Hormonas.
- Varios.

Cada grupo puede subdividirse, por ejemplo, entre los agentes farmacodinámicos tenemos.

1. Fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central
2. Fármacos que estimulan o bloquean el sistema nervioso periférico
3. Fármacos que actúan primordialmente sobre los sistemas cardiovascular y renal.

Importancia de los medicamentos ^{8,11}

Desde la antigüedad hasta la era actual, el hombre ha tenido la necesidad de encontrar o dar una solución a los males que le aquejan, es así como al principio los curanderos, boticarios, chamanes, brujos entre otros fueron encontrando en la herbolaria natural “medicamentos naturales” con los cuales tratar sus enfermedades. Sin embargo estas técnicas rudimentarias y empíricas aunque servían en algunos casos ponían en riesgo la vida en otros.

Hoy en día aunque se persigue el mismo objetivo con el uso de los medicamentos la situación es distinta, ya que son elaborados con estándares de calidad y es importante reiterar que las técnicas actuales de elaboración de medicamentos enfatizan sus producciones según las necesidades de los clientes, es por ello que hoy en día existen en diferentes presentaciones y formas farmacéuticas las cuales facilitan su administración.

De ahí que los medicamentos son considerados de vital importancia para los seres humanos, ya que su estado de salud ha sido influenciado por valores, creencias y costumbres curativa y preventiva, además contribuyen en el mejoramiento de nuestra calidad de vida, evitando situaciones de discapacidad, procedimientos quirúrgicos y hospitalizaciones, sin olvidar que todo ello permite una reducción significativa en el costo del tratamiento de dicha patología. Obviamente es necesaria la participación de personal experto en las disciplinas que se han nombrado, para que el medicamento que se vaya a fabricar tenga todas las características que permitan su empleo con seguridad. ^{8,11}

Estándares, Sustancias de referencia, Materiales de Referencia

Debido a la importancia de un medicamento, en los laboratorios de control de calidad es fundamental que los resultados que se generan sean reconocidos, aceptados y sirvan para la toma de decisiones.

La finalidad de cualquier medición analítica es obtener datos exactos y precisos. Uno de los requisitos indispensables para lograr resultados analíticos confiables, es el uso de materiales de referencia, entre los que se incluyen las sustancias de referencia secundarias de uso cotidiano en la industria farmacéutica.

Para garantizar la confiabilidad de los datos analíticos se requiere, entre otras acciones: verificar los instrumentos utilizados, validar la metodología empleada, evaluar la competencia del analista, etc. El uso de materiales de referencia es indispensable para la determinación de estos parámetros.

De acuerdo a la NMX-CH-164-IMNC-2012. Define material de referencia a todo material o sustancia que posee los valores de una o más propiedades suficientemente homogéneos y bien conocidos, para permitir su empleo en la calibración de instrumentos, la evaluación de un método de medición o la atribución de valores a otros materiales.¹²

Estos son productos de uniformidad reconocida destinados a utilizarse en comprobaciones analíticas, físicas, químicas o microbiológicas, también se usan para la validación del método, calibración, estimación de incertidumbre de la medición, capacitación, para el control de calidad interno (QC) y para el aseguramiento de la calidad (QA) (ensayos de aptitud).^{1,13}

En la industria químico farmacéutica es frecuente el uso tanto de sustancias químicas de referencia (SQR) como de sustancias biológicas de referencia (SBR).¹³

La investigación ha ido renovando día con día las metodologías de análisis a través de una tecnología analítica avanzada que permita realizar pruebas más precisas y con límites cada vez más estrechos. De esta manera, ha sido necesario crear sustancias que hagan posible la evaluación confiable y exacta de materias primas y productos así como también la verificación de los equipos de laboratorio que se emplean en la industria farmacéutica.¹⁴

Tipos de materiales de referencia MRs ^{15,16}

Se usan MRs para apoyar las mediciones relacionadas con composición química, propiedades biológicas, clínicas, físicas y de ingeniería así como áreas mixtas tales como sabor y olor. Ellos pueden caracterizarse para "identidad" (por ejemplo: estructura química, tipo de fibra, especies microbiológicas, etc.) o para "valores de propiedad" (por ejemplo, cantidad de entidad química especificada, dureza, etc.)

Algunos tipos de materiales de referencia normalmente disponibles son los siguientes:

- **Sustancias puras** caracterizadas para pureza química y/o impurezas trazas.
- **Soluciones normalizadas** y mezclas a menudo preparadas gravimétricamente a partir de sustancias puras y usadas para propósitos de calibración.
- **Materiales de referencia** matriciales, caracterizados por la composición del constituyente químico especificado mayor, menor o traza. Dichos materiales

se pueden preparar de matrices que contienen los componentes de interés o preparando mezclas sintéticas.

- **Materiales de referencia físicoquímicos** caracterizados por sus propiedades tales como punto de fusión, viscosidad y rotación óptica.
- **Objetos o artefactos de referencia** caracterizados por propiedades funcionales como sabor, olor, número de octano, punto de inflamación y dureza. Este tipo también incluye especímenes de microscopía caracterizados por propiedades que van desde tipo de fibra a especímenes microbiológicos.

Existen diferentes tipos de materiales de referencia: ^{13,16}

- Materiales de referencia certificados (MRC).
- Materiales de referencia (MR) externos e internos.
- Aquellos establecidos por organizaciones particulares, entre otros.

Los materiales de referencia certificados (MRC) ¹³

Como su nombre lo indica cuenta con un certificado de valoración de una o más de sus propiedades y se ha establecido su trazabilidad. Cada valor certificado está acompañado de su respectiva incertidumbre, con un nivel de confianza declarado.

El certificado del MRC 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(es) certificado(s) e incertidumbre(s).
- Aplicación.
- Procedimientos de manejo del MRC, para no perder la trazabilidad del valor o valores certificados (estabilidad, transportación).
- Condiciones de almacenamiento.
- Instrucciones de uso (para ensayo, identidad).
- Período de vigencia de la certificación.
- Declaración de homogeneidad.
- Técnicas de medición utilizadas para 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 preparación.
- Valores o datos no certificados de una propiedad secundaria (se da como información adicional).
- Valores especiales obtenidos por laboratorios individuales o métodos particulares
- Significado de la incertidumbre estadística.

La certificación la otorga una organización internacionalmente reconocida y acreditada que ha demostrado ser técnicamente competente, es decir, que cuenta con los recursos y experiencia para realizar este tipo de trabajo.

Criterios de selección de MRC¹⁶

El primer paso para seleccionar un MRC debe ser comparar las especificaciones requeridas con las de los MRC disponibles en el mercado, para ello es necesario:

- Consultar la información disponible: catálogos de fabricantes, bancos de datos, publicaciones, recomendaciones, Guía ISO 34:2000, etc.
- Asegurar que el MRC seleccionado está certificado para la medida o propiedad de interés y que su procedimiento de certificación tiene un nivel de confianza apropiado y está suficientemente documentado. meramente indicativo.

En su selección deberán tenerse en cuenta y valorar características de los mismos, como las que se exponen a continuación: ^{14,2}

- **Incertidumbre:** el valor del certificado debe ser compatible con los requisitos de precisión y exactitud de las determinaciones a realizar (calidad del método, exigencias legales o de acreditación, etc.) y ser los más próximos a los valores reales.
- **Homogeneidad:** el MRC debe ser homogéneo y de composición constante, se debe prestar atención a los datos sobre estudios de homogeneidad que facilite el fabricante y valorar si es adecuado, teniendo en cuenta el tamaño de muestra recomendado para su uso y la precisión del método utilizado.
- **Matriz:** Que sea la más similar posible a las muestras objeto de análisis y tener información relativa a su origen o composición.
- **Presentación o estado físico:** se debe seleccionar la forma de presentación más estable y con un procedimiento de utilización o

preparación más simple, para evitar introducir factores de incertidumbre asociados al resultado de la medida.

- **Cantidad o dosificación**: está en función de que el procedimiento de medida sea, o no, destructivo. Cuando deba prepararse todo el material y ya no pueda utilizarse más adelante, debe seleccionarse, cuando sea posible, una dosificación que permita emplear cantidades más pequeñas.
- **Conservación y periodo de validez**: el fabricante debe proporcionar información sobre las condiciones óptimas de transporte, manejo y almacenamiento y siempre que sea posible, sobre el periodo de validez del MRC. En muchos casos, la garantía de la composición es para un periodo determinado o hasta su utilización.
- **Tipos de procedimiento analítico**: los métodos empleados para su certificación deben ser los que proporcionen la mayor exactitud posible. Los procedimientos utilizados pueden ser distintos según se trate de obtener un resultado aplicando un cálculo sobre las mediciones realizadas en el procedimiento (por ejemplo, las masas de la muestra o el volumen utilizado en una valoración) o bien de cuantificación por interpolación en una curva de calibración, cuando se asume que no hay influencia de la matriz o cuando si existe influencia matricial.

Problemas en la selección de los MRC¹⁶

- Escasez de MRC en el mercado. Dificultad de localizar los disponibles y de comunicarse con fabricantes y distribuidores.
- Su alto costo, lo que limita su aplicación. En muchos casos, puede estar en función de la metodología de su certificación. Por ejemplo: los MRC matriciales se obtienen mediante estudios interlaboratorios que son largos y costosos.
- Escasa información por parte de los fabricantes, lo cual dificulta la evaluación de si un determinado MRC es adecuado a los objetivos.
- El analito requerido no se encuentran certificado en una matriz idéntica o parecida a la composición del producto o de la muestra.
- Dificultad en disponer de distintos niveles de concentración para evaluar el procedimiento en todo su rango de aplicación.
- Una incertidumbre inadecuada para evaluar un procedimiento de medida.

- No poder controlar la toma de muestra, lo que puede suponer una incertidumbre superior al de la etapa de análisis. Problemática de su trazabilidad. Patrones en los que se declara su trazabilidad a organismos reconocidos, como NIST, BCR, etc., pero en los que, a veces, no existen garantías sobre el aseguramiento de la misma ni sobre la fiabilidad de su valor certificado.
- Dificultad en su preparación, debido al corto tiempo de vida media del elemento o sustancia de estudio en la matriz de interés.

Recepción ¹⁶

El MRC no deberá usarse hasta que no se haya verificado que cumple con las especificaciones o requisitos solicitados.

Al recibirse el MRC deberá prestarse atención especial tanto al material (etiquetado y caducidad), como a la documentación que lo acompaña, siendo siempre recomendable:

- Comprobar el estado del MRC en su recepción (examinar embalajes y envases, comprobar roturas o golpes, estanqueidad, temperatura de recepción o transporte, si fuera el caso, etc.)
- Examinar toda la documentación técnica de MRC y comprobar el contenido del certificado.

Aunque hasta la fecha no se dispone de una normativa sobre el contenido exigible a los certificados de MRC.¹⁶

En la documentación del fabricante deberá prestar especial atención, siempre que sea posible, a los datos de trazabilidad a patrones nacionales o internacionales. La norma UNE-EN ISO/IEC 17025 (requisitos generales para la competencia de laboratorios de ensayo y calibración), en su numeral 5.6.3.1, especifica que el laboratorio debe disponer de un programa y un procedimiento para la calibración de sus patrones de referencia.

Los patrones de referencia deben ser calibrados por un organismo que pueda proporcionar trazabilidad con respecto a las unidades de medida del sistema Internacional (SI).¹⁶

Registro y etiquetado ¹⁶

El MRC una vez que el laboratorio ha verificado que el material cumple con las especificaciones solicitadas, es recomendable registrarlo, identificándolo

mediante un código o referencia, por ejemplo con las siglas MRC seguidas de un código numérico correlativo. En la tabla 1 se indica el contenido básico de una ficha de registro.

Tabla 1. Contenido básico de una Ficha / Registro.

<ul style="list-style-type: none">• Código interno MRC.• Tipo de material y características.• Fabricante / Suministrador.• Referencia catálogo / No. de fabricación o lote.• Referencia certificado y emisor.• Fecha de recepción y fecha de caducidad.• Ubicación o almacenamiento.• Persona responsable del MRC.• Información: seguridad, manipulación, etc.• Observaciones.• Historial de su utilización.
--

Una vez registrado el MRC, y siempre que sea posible, deberá identificarse mediante una etiqueta que contenga, como mínimo: código, fecha de recepción, fecha de caducidad y/o apertura del envase e indicaciones especiales de seguridad y almacenamiento.

Almacenamiento ¹⁶

Las condiciones de almacenamiento y conservación del MRC deben ser proporcionados por el propio fabricante y dependerán de las características y posibles alteraciones del mismo (termoestabilidad, higroscopicidad, fotosensibilidad, oxidabilidad, etc.)

Los MRC de carácter consumible (productos puros, disoluciones, etc.) se almacenan en el lugar más idóneo según características y recomendaciones específicas (por ejemplo, congelador, frigorífico, armario de seguridad, etc.). Los utilizados para calibrar equipos (por ejemplo, pesas certificadas) es recomendable que tengan una utilización restringida, aunque, en general, todos los MRC deben estar bajo control y responsabilidad de una persona.

Aprovechamiento de los MRC ^{2,16}

Entre las principales finalidades de los MRC, tal como ya se ha señalado antes, destacan:

- Contrastar la exactitud de los resultados que emite el laboratorio permitiendo la detección de errores sistemáticos. Para ello la muestra y el MRC deberán someterse al mismo tratamiento y al mismo proceso analítico para poder comparar los resultados obtenidos en la muestra y en el material de referencia.
- Validar un método analítico y calcular su incertidumbre.
- Calibrar equipos dentro del plan de calibración y/o verificación del laboratorio.

Siempre que se utilicen MRC, es recomendable hacer un seguimiento de los resultados obtenidos, por ejemplo, utilizando gráficos de control. Ello facilitará la detección de posibles errores del método, del equipo, o de los analistas, así como apreciar tendencias en los resultados.

El laboratorio deberá establecer criterios de aceptación de los resultados, para determinar si la variabilidad que se obtiene es aceptable dentro de un método o del sistema de calidad implantado en el mismo.²

Utilización de MRC¹⁶

Cuando se utilicen los MRC deberá prestarse atención a las siguientes recomendaciones:

- Los MRC no deben usarse de forma rutinaria para el control de calidad. Es más aconsejable utilizar un material de referencia con trazabilidad al material de referencia certificado.
- El usuario deberá conocer toda la información necesaria para su correcta utilización antes de cualquier manipulación y tener muy presente el periodo de caducidad para así evitar su uso en condiciones no controladas.
- Cuando se utilice un MRC, la responsabilidad de su uso y manipulación será del usuario. El material deberá ser manipulado con la máxima precaución y escurpulosidad, especialmente en la apertura o conservación,

evitando cualquier alteración o contaminación, especialmente en los materiales consumibles.

- Cuando sean consumibles es recomendable anotar en su historial, como mínimo: la fecha de utilización, la persona que lo utilizó, la aplicación (calibración, validación, etc.), la cantidad utilizada o remanente.
- Cuando sea preciso tomar alícuotas de los MRC, deberá prestarse especial atención en: mantener la homogeneidad del material, evitar posibles influencias o alteraciones por la humedad, la luz, temperatura excesiva, etc. y contaminaciones potenciales, tomar un pequeño volumen por vertido cuando se trate de una disolución y sea posible, y no devolver el material sobrante, ya sea líquido o sólido, al recipiente.

Tipos de Materiales de Referencia Certificados (MRC), pueden ser: ¹⁶

- Soluciones patrón y mezcla de gases.
- MR matriciales.
- MR físicoquímicos.
- Objetos o artefactos de referencia.

Soluciones patrón y mezclas de gases ¹²

A menudo preparadas gravimétricamente a partir de sustancias puras y utilizadas para calibración. Sustancias puras caracterizadas por la pureza química y/o trazas de impurezas.

MR matriciales ¹²

Caracterizados por la composición. Cada material puede prepararse con matrices de materiales naturales que contengan los componentes de interés o con mezclas sintéticas.

MR físicoquímicos ¹²

Caracterizados por sus propiedades, como la viscosidad o la densidad óptica.

Objetos o artefactos de referencia ¹²

Caracterizados por las propiedades funcionales como el gusto, el olor, la dureza, el índice de octano. Este tipo incluye especímenes microscópicos.

Los MRC deben utilizarse de manera apropiada y esto implica que sean utilizados de manera eficaz, eficiente y económicamente correcta.

Deben utilizarse para asegurar la confianza de la medida, teniendo en cuenta el costo, la posibilidad de suministro, si el procedimiento es destructivo o no destructivo.

Es necesario tener en cuenta factores como: periodo de validez, condiciones de almacenamiento y conservación, instrucciones de utilización, especificaciones de la validación y de las propiedades certificadas.

La utilización de MRC presenta ventajas para poder asegurar la exactitud y precisión de los métodos de medida y establecer la trazabilidad metrológica de los resultados.

Es necesario evaluar si se utiliza el MRC o se prepara un patrón de trabajo para uso de control rutinario (si ello fuera posible).¹⁶

En definitiva y teniendo en cuenta todas las consideraciones necesarias para realizar un correcto uso de los MRC, se puede decir que éstos tienen como finalidad:

- Comprobar la exactitud de los resultados.
- Validar métodos analíticos.
- Calibrar instrumentos y equipos.
- Comprobar la equivalencia de métodos de análisis.
- Detectar errores al aplicar métodos normalizados.
- Realizar control de procesos.

Algunos Organismos productores de MRC

Actualmente existen en el mundo unos 20 000 MRC, producidos por unos 130 suministradores. Dentro de los organismos productores se encuentran, por ejemplo:

- COMAR (Code Materiux Referencie): Es una base de datos internacional (Francia).
- BCR (Bureau Communautaire de Reference) ahora lo certifica el Institute for Reference Materials and Measurements (IRMM) (Bruselas).
- NIST (National Institute of Standards and Technology) (Estados Unidos).
- LGC (Laboratory of the Government Chemist) (Reino Unido).
- NPL (National Physical Laboratory) (Reino Unido).
- IRMM (Institute for Reference Materials and Measurements) de la Unión Europea que comercializa los MRC del BCR.
- IAEA (Internacional Atomic Energy Agenci).

- NRC (National Research Council de Canadá).

Los materiales de referencia (MRI) ^{13,16}

Material desarrollado por una organización o laboratorio para uso interno. Son materiales cuyos valores de la propiedad son suficientemente homogéneos y bien establecidos para ser usados para la calibración de un aparato, la evaluación de un método de medición o para asignar valores a los materiales.

Características de los MR ^{15,16}

Los MR deben tener las siguientes características:

- Homogéneos
- Estables

Homogéneos: Se debe asegurar que los valores que se determinan en una muestra de un lote se puedan aplicar a cualquier otra muestra, dentro de los límites de incertidumbre indicados.

Estables: Se tiene que asegurar la estabilidad en todo el periodo de la validez del MR. Las condiciones de conservación y de utilización deben estar bien definidas con el fin de asegurar la estabilidad.

Selección y disponibilidad de los MR¹⁶

La demanda de MR excede generalmente a los que están disponibles. Es difícil poder escoger un material de referencia con todas las características que se necesitan, el usuario debe elegir el más adecuado. Es importante que los usuarios y los organismos de acreditación conozcan las limitaciones de los MR que se puedan utilizar.

Existen unas 200 organizaciones que producen MR, sin embargo no todos los materiales que son utilizados como MR tienen bien establecidas sus características y propiedades. Cuando el suministrador no proporciona datos de certificación, el usuario tiene la responsabilidad de demostrar la información disponible y comprobar que las características del material son adecuadas.

Elección del MR ^{15,16}

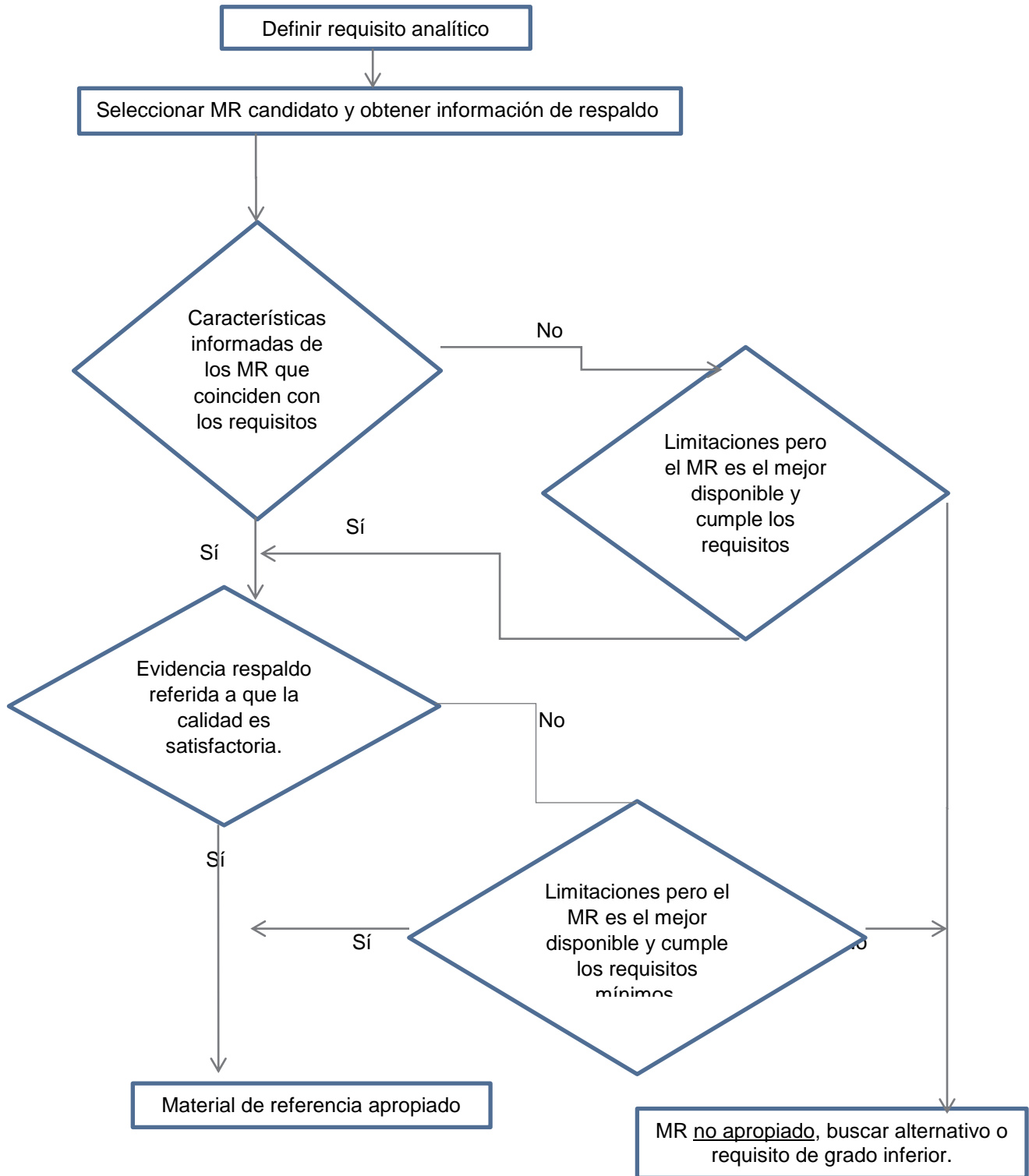
El usuario de un MR debe decidir qué propiedad, o propiedades del MR es/son adecuadas para el proceso que quiere evaluar, teniendo en cuenta las instrucciones de utilización para su uso correcto especificadas en el certificado.

Cuando se va a elegir un MR debe tomarse en consideración lo siguiente:

- Concentración.
- Matriz.
- Forma.
- Cantidad.
- Estabilidad.
- Incertidumbre aceptable.
- Trazabilidad.

Un protocolo para evaluar la adecuación de los MR se detalla en la Figura 1. ¹⁷

Figura 1: Evaluación de la idoneidad de un material de referencia.¹⁷



El usuario debe evaluar la adecuación y aptitud al uso de cualquier MR basado en los requisitos del cliente y analíticos.

Los factores que deben ser considerados incluyen lo siguiente: ^{16,17}

1.- La idoneidad de un material de referencia depende de los detalles de la especificación analítica. Los efectos de la matriz y otros factores, tales como concentración, la incertidumbre del valor asignado. Los factores que se deben considerar incluyen:

- Medida del analito.
- Concentración.
- Coincidencia de la matriz e interferencias potenciales.
- Tamaño de la muestra.
- Homogeneidad y estabilidad.
- Incertidumbre de medición.
- Procedimientos de asignación de valor (medición y estadístico).

2.- La validez de los datos relativos al valor asignado y su incertidumbre.

3.- El historial del productor y del material. Por ejemplo, consideración de si un MR en uso se ha sometido a una comparación interlaboratorio, con verificación cruzada mediante el uso de métodos diferentes o si hay experiencia de uso en varios laboratorios por un periodo de años.

4.- Disponibilidad de un certificado e informe que cumpla con la guía ISO 31 (contenido de los certificados de materiales de referencia).

5.- Conformidad demostrada de la producción de los materiales de referencia con normas de calidad tales como la Guía ISO 34 (requisitos generales para la competencia de los productores de materiales de referencia) o requisitos de ILAC (cooperación internacional de acreditación de laboratorios ILAC, por sus siglas en inglés) o cumplimiento de la capacidad de medición de valores de propiedad con los requisitos de ISO/IEC 17025 (Norma ISO / IEC 17025:2005 / NMX-EC-17025-IMNC:2006, requisitos generales para la competencia de laboratorios de ensayo y calibración), (figura 1).

Todos o algunos de los requisitos pueden establecerse en la especificación del cliente y analítica pero a menudo será necesario para el analista usar el juicio profesional, finalmente, la calidad no es necesariamente equivalente a una incertidumbre pequeña y se requiere usar el criterio de aptitud de uso.¹⁶

Evaluación de la Idoneidad de los Materiales de Referencia ^{15,16}

Los laboratorios deben justificar la base de selección de todos los MR y por supuesto cualquier decisión para no usar un MR. En ausencia de información específica no es posible evaluar la calidad de un MR. El rigor con el que una evaluación necesita ser efectuada depende de la criticidad de la medición, el nivel del requisito técnico y la influencia esperada del particular en la validez de la medición.

Solo cuando pueda esperarse que la elección del MR afecte significativamente los resultados de la medición se requiere una evaluación formal de idoneidad.

Preparación interna de Materiales de Referencia ¹⁶

Los MR son costosos de producir. Sin embargo existen guías disponibles para ayudar a un laboratorio a preparar sus propios MR. Algunos de los tópicos claves que necesitan ser considerados son:

- Selección de material (adecuación, material natural, preparación del material, etc.).
- Ensayos de homogeneidad.
- Preparación y envasado (homogeneidad, contaminación, estabilidad, etc.).
- Ensayo de estabilidad.
- Ejercicios de asignación de valor.
- Estimación de Incertidumbre.
- Documentación y QA.
- Mecanismo para la aprobación del valor asignado.
- Almacenamiento y distribución.

Estándares Farmacopeicos y no-farmacopeicos.

Estándar farmacopeico: Es la sustancia de uniformidad reconocida que se encuentra referenciada en una monografía especificada en una farmacopea. Dentro de los estándares farmacopeicos están:
OMS, USP, EP, BP, LCG, Toronto, FEUM, COSUFAR, SSA.

Uso de estándares en la industria farmacéutica: ¹⁶

- Ayudar al desarrollo de métodos analíticos apropiados (métodos de referencia).
- Calibrar sistemas de medición.
- Verificar y adecuar programas de calidad en mediciones.

Clasificación de estándares (materiales de referencia) ¹³

Por su procedencia y uso se clasifican en:

- **Por su origen:** sustancias de referencia nacionales y sustancias de referencia internacionales.
- **Por su trazabilidad:** sustancias de referencia primarias, sustancias de referencia secundarias y sustancias de referencia internas.

Sustancias de Referencia Internacionales^{13, 16}

- USP
- EP
- BP

Son establecidas bajo consejo del comité experto en especificaciones para preparaciones farmacéuticas de la organización mundial de la salud (OMS/WHO).

El propósito principal de las sustancias de referencia internacionales es ser empleadas como estándares primarios para caracterizar estándares secundarios.⁴

Sustancias de referencia U.S.Pharmacopeia (USP) ^{13,16}

Ha sido factor clave en el desarrollo y fabricación de productos farmacéuticos de calidad en todo el mundo, cuenta con más de 1500 estándares de referencia.

Proporciona las listas de las Sustancias de Referencia USP-NF; en la mayoría de ellas, se mencionan las condiciones de almacenamiento y las instrucciones de secado (cuando corresponda), necesarias para su uso. Se informa que las características críticas de cada lote, seleccionado para su estandarización, se determinan generalmente de manera independiente, por tres o más laboratorios.

El laboratorio de desarrollo y pruebas de la USP, así como los laboratorios de la Food and Drug Administration (FDA), participan en los trabajos para establecer nuevas sustancias de referencia y para reemplazar las agotadas.

Sustancias de referencia European Pharmacopoeia (EP) ^{13,16}

El departamento europeo para la calidad de las medicinas (EDQM, por las siglas en inglés) pone a disposición de los usuarios más de 1150 sustancias, preparaciones y espectros de referencia químico biológico que son estándares adecuados para su uso en la monografía de la Farmacopea. La mayoría de las preparaciones biológicas de referencia primarias a las que se refiere la EP son estándares internacionales establecidos por la OMS.

Sustancias de referencia British Pharmacopoeia (BP)

Con 400 materiales de referencia, la comisión de medicamentos asume que la Farmacopea Británica contribuye significativamente al éxito en el control en los productos terapéuticos, al proveer estándares de calidad que los productos deben cumplir en cualquier momento durante su periodo de uso.¹⁶

Proporciona un listado de las Sustancias químicas de referencia de la Farmacopea Británica (BPCRS). Se incluye la cantidad que contiene cada envase y menciona que, algunas de las sustancias de referencia que se indican en el compendio, se establecen en la Comisión de la Farmacopea Europea: Sustancias químicas de referencia de la Farmacopea Europea (EPCRS) y sustancias biológicas de referencia de la Farmacopea Europea (EPBRS).¹³

Aún cuando las sustancias de referencia farmacopeicas mencionadas se establecen con la colaboración de laboratorios oficiales, privados y de instituciones educativas de cada país, no pueden considerarse sustancias de referencia primarias. Para clasificarlas como materiales de referencia primarios certificados deben establecerse a partir de estudios colaborativos internacionales, avalados por un organismo internacional de certificación.¹³

Sustancias de Referencia Nacionales

En México la COSUFAR cuenta con 32 Sustancias de Referencia.

La FEUM cuenta con:

- 527 monografías de fármacos.
- 662 monografías de preparados farmacéuticos.
- 178 monografías de aditivos.

La FEUM es un documento oficial en donde se establece los requisitos de identidad, pureza, calidad que deben cumplir los medicamentos y sus materias primas. Las sustancias de referencia en una monografía farmacopeica forman parte del sistema analítico, debido a que se utilizan durante el desarrollo de los métodos en todas las pruebas que las citan.¹³

Proquifa. Es un distribuidor oficial autorizado de la USP, en la República Mexicana, Centroamérica y el Caribe para la venta y distribución de los estándares de referencia.

Pruebas que se le hacen a las sustancias de referencia de acuerdo a la FEUM.¹⁸

1.-Ensayos de identidad

- Espectroscopia, IR, UV-Vis, CCF, CLAR.

2.- Sustancias relacionadas y/o productos de degradación.

- CCF y CLAR.
- Espectroscopia UV-Vis.

3.- Prueba de disolución.

- Espectroscopia UV-Vis.
- CLAR.

4.- Determinación de pureza y potencia.

- CLAR y CG.
- Espectroscopia UV-Vis.
- Métodos microbiológicos.
- Volumetría.

Obtención de sustancias de referencia

La materia prima candidata a sustancia de referencia debe seleccionarse (en la mayoría de los casos) de un lote normal de producción, que cumpla con la evaluación analítica.

Las sustancias de referencia se establecen con la colaboración de laboratorios oficiales y/o privados, quienes realizan estudios simultáneos apoyándose en un protocolo analítico previamente establecido por la dirección ejecutiva de farmacopea y farmacovigilancia, que a su vez se coordina con los comités de preparados farmacéuticos y fármacos para el establecimiento de los planes de trabajo.^{14,19}

Las sustancias de referencia se establecen por parte del comité de sustancias de referencia de la CPFEUM y el laboratorio de la FEUM.

Proceso de obtención de sustancias de referencia.

- Selección de sustancia.
- Investigación bibliográfica.
- Análisis de los posibles productos de materia prima.
- Solicitud y recepción de materia prima.
- Análisis preliminar (caracterización).
- Orden de producción.
- Envasado.
- Estudio colaborativo.
- Evaluación de resultados (Comité de SRef.).
- Asignar de pureza o potencia.
- Marbete y orden de etiquetado.
- Etiquetado y HDS.
- Almacenamiento.

Caracterización

Análisis fisicoquímico:

- Descripción física.
- Macro y micro.
- Solubilidad.
- Ensayos de identidad.
- Determinaciones de impurezas.
- Determinación de solventes residuales o en su caso agua.
- Determinación de pureza o potencia.

Estudios colaborativos

Se realizan por lo menos por tres laboratorios autorizados, de manera simultánea apoyándose en una metodología analítica y un protocolo previamente establecido.

Estabilidad y fecha de caducidad¹⁸

Las sustancias de referencia son materiales de alta pureza que se envasan en cantidades suficientemente para su uso correcto.

Se recomienda que los usuarios solo adquieran la cantidad necesaria de estos materiales en un tiempo adecuado.

Cuidados de uso¹⁸

Para evitar problemas con su pureza y/o potencia una vez abierta se debe conservar de acuerdo a las condiciones indicadas por el proveedor y su manejo deberá apegarse a las Buenas Prácticas de Laboratorio.

Información de etiquetas y certificados¹⁸

Etiqueta:

Es la primera información de primera mano con la que cuenta el analista, por lo que debe contener información exacta de pureza, número de lote, advertencias de uso y manejo.

- Información que contiene la etiqueta.
- Nombre de la institución que la emite.
- Nombre de la sustancia de referencia.
- Cantidad, lote, código.
- Manejo y cuidados al utilizar.
- Indicaciones de conservación.
- Indicaciones de precaución o toxicidad.
- Pureza.

Apoyarse en el certificado de los materiales el cual debe contener:

- Fórmula química condensada.
- Masa molecular.
- No. de lote.
- Pureza.
- Presentación indicando cantidad.
- Descripción.
- Cuidados indicando condiciones de uso.
- Precauciones.

La FEUM emite una hoja de datos de seguridad para cada producto.

- La mayoría de las sustancias de referencias que ocupa la Industria farmacéutica Mexicana provienen de la USP, EP y OMS.¹³
- La FEUM Cuenta con 71 SRef y se encuentra trabajando sobre 16 más, incluyendo sustancias relacionadas.¹⁸

Estándar no farmacopeico

Son todos los estándares de referencia que no se encuentran referenciados en la farmacopea y los más conocidos son: Synfine, RT.Corp, Sigma, Aldrich, TRC.

Estándar primario ¹

Un patrón o estándar primario es un compuesto de elevada pureza, que sirve como material de referencia en todos los métodos volumétricos. La exactitud de estos métodos depende críticamente de las propiedades de este compuesto. Los requisitos de un estándar primario son:

- Elevada pureza. Deben existir métodos establecidos para confirmar su pureza.
- Estabilidad al aire.
- Que no tenga moléculas de hidratación, de tal manera que su composición no varíe con los cambios de humedad relativa.
- Que sea fácil de adquirir, y a coste moderado.
- Que tenga una razonable solubilidad en el medio de la valoración.
- Que tenga un peso molecular razonable elevado, a fin de que sean mínimos los errores de pesada.

Usualmente son sólidos que cumplen las siguientes características:

- Composición conocida. Es decir se ha de conocer la estructura y elementos que servirá para hacer los cálculos estequiométricos respectivos.

- Debe tener alta pureza, para una correcta cuantificación y la mínima cantidad de impurezas que puedan interferir con la titulación.
- Debe ser estable a temperatura ambiente. No se puede utilizar sustancias que cambien su composición, ya que aumentaría el error en las mediciones.
- Debe ser posible un secado en estufa. Además de los cambios de temperatura, ambiente, también deben soportar temperaturas mayores para que sea posible secado. normalmente deben ser estable a temperaturas mayores de la del punto de ebullición del agua.
- Debe de reaccionar rápida y estequiométricamente con el titulante. De esta manera se puede visualizar con mayor exactitud el punto final de las titulaciones por volumetría respectivos.
- Debe tener un peso equivalente grande ya que esto reduce considerablemente el error de la pesada del patrón.

El número de compuestos que cumplen estos requisitos es pequeño; el químico sólo puede disponer de un número limitado de patrones primarios.¹

El estándar puede ser: ¹⁴

- Obtenido de una fuente oficial de abastecimiento reconocida.
- Preparado por síntesis independiente
- Obtenido de un lote de material producido de alta pureza.

Las sustancias de tipo primario más comúnmente utilizadas en las distintas volumetrías son:

- Neutralización: Carbonato de sodio, Ácido oxálico y Tetraborato de sodio.
- Oxidación–reducción: Dicromato de potasio, Oxalato de sodio, Yodato de potasio, Bromato de potasio.
- Precipitación: Nitrato de plata y Cloruro de sodio.

Aplicaciones ¹⁴

- Calibrar instrumentos o equipo de medición.
- Validar métodos analíticos.
- Comprobar la ecuación de métodos.
- Verificar el correcto uso del método o detectar errores en su aplicación.
- Contrastar la exactitud de los resultados.

Estándar secundario

Llamado también patrón secundario, es un compuesto cuya pureza se ha establecido a partir de un estándar primario mediante análisis químico.¹ Son usados como estándares de referencia para análisis rutinario en un laboratorio.

Ofrecen trazabilidad hacia los estándares primarios de la USP, EP y BP (de estar disponibles).

Características de los estándares secundarios

- Debe ser estable mientras se efectúa el análisis.
- Debe reaccionar rápidamente con el analito.
- La reacción con el analito debe ser selectiva, o debe existir un método para eliminar otras sustancias.

Beneficios de los estándares secundarios^{1,14}

- Evita necesidad de preparar sus propios estándares.
- Ahorros en costos significativos.
- Cantidad típicamente entre 500 mg a 1 g.
- Trazabilidad.
- El cliente ahorra tiempo y dinero.

Quiénes se benefician con los estándares secundarios¹⁴

- Compañías que busquen reducir costos/incrementar competitividad.
- Productores de compuestos genéricos.
- Laboratorio de servicio a terceros.
- Compañías sin división para la preparación de estándares.
- Compañías con división de estándares que buscan expandir su portafolio.
- Organizaciones acreditadas por la ISO/IEC 17025.

Fito estándares¹¹

Se deriva de la palabra *fito* = planta y *estándar* = sustancia de uniformidad, son sustancias de referencia que provienen de las plantas.

Las plantas medicinales y aromáticas han sido un importante recurso para los cuidados de salud humana desde tiempos prehistóricos hasta hoy en día, de acuerdo a la organización mundial de la salud (OMS) la mayoría de la población mundial especialmente en los países en desarrollo, dependen de la medicina tradicional basada en plantas medicinales y aromáticas (OMS 2002). Se conocen entre 50 000 y 70 000 especies de plantas utilizadas en sistemas médicos tradicionales y modernos a través del mundo.^{11,25}

En la industria química farmacéutica es frecuente el uso tanto de sustancias químicas de referencia (SQR) como de sustancias biológicas de referencia (SBR). Las sustancias farmacéuticas de referencia poseen un grado de pureza que corresponde a la aplicación a la cual se destinan.^{2,13}

CAPÍTULO 3

Establecimiento de una sustancia de referencia secundaria en un laboratorio

Recomendaciones¹³

Para establecer una sustancia química de referencia secundaria se recomienda la siguiente secuencia:

- Elección del material: Seleccionar un lote de materia prima aprobado cuyo análisis completo se encuentre dentro de especificaciones, y que cuente con el certificado analítico del proveedor.
- Cantidad de material: Tomar una muestra suficiente de la materia prima de acuerdo con las necesidades del laboratorio y considerar, entre otros aspectos, la frecuencia de uso y la cantidad que se emplea. Es necesario tomar en cuenta que el material de referencia debe ser homogéneo y, por lo tanto, se requiere utilizar un método de muestreo que garantice la representatividad y homogeneidad de la muestra, siendo la homogeneización implantada como parte del proceso. Esta información debe estar documentada y disponible.
- Elaboración de un protocolo: Elaborar un protocolo de trabajo específico para analizar la materia prima seleccionada, en el cual se establezcan los parámetros a determinar, las especificaciones, la metodología que se utilizará y el número de réplicas, tomando en cuenta el uso al que se destina.
- Selección de la bibliografía utilizada: Utilizar de preferencia la información referida en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) en su última edición, si esto no es posible, utilizar otras farmacopeas, el método del fabricante u otra metodología validada. Se sugiere para valoración:
 - Efectuar mínimo seis réplicas.
 - Realizar la determinación por un analista.
 - En caso de que en las especificaciones de la sustancia se indique el dato de contenido de agua o pérdida por secado, esta determinación debe realizarse por lo menos tres veces. Tomar en cuenta este dato para establecer la pureza de la sustancia de referencia en base seca.
 - Realizar el estudio estadístico con los resultados obtenidos y establecer el dato de pureza para la sustancia de referencia.
- Criterios de aceptación. La sustancia cumple con los criterios de aceptación si al realizar el análisis estadístico de la valoración se tiene una desviación estándar relativa (DER) no mayor de 1.0 por ciento.

- Elaboración del informe. Análisis efectuado junto con el dictamen correspondiente.
 - Asignación de clave de identificación. Registrar la sustancia química de referencia interna de la siguiente manera:
 - Nombre de la sustancia.
 - 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.

- Etiquetar y almacenar.

- La estabilidad debe comprobarse.

Recomendaciones para el acondicionamiento y almacenamiento de las sustancias químicas de referencia internas¹³

Las sustancias químicas de referencia (SQR) deben almacenarse en condiciones adecuadas de temperatura, humedad y luz, con el fin de mantener sus características, por lo que se recomienda:

- Acondicionar las sustancias químicas de referencia de uso interno en frascos viales, de vidrio de color ámbar, con tapa y re-tapa, que puedan contener de 500 mg a 2 g. Se deben acondicionar y etiquetar el número de envases de acuerdo a las necesidades en número y cantidad.

- Cada vez que se acondicione o se incluya una SQR, se deben especificar los siguientes datos en una libreta de registro:
 - Nombre.
 - Clave de identificación.
 - Cantidad estandarizada.
 - Número de análisis.
 - Fecha de acondicionamiento.
 - Ubicación y número de frascos acondicionados.
 - Condiciones especiales de temperatura de almacenamiento.
 - Ubicación del frasco de la SQR de reserva.
 - Fecha de caducidad.

- Asignar un lugar específico y adecuado para la cantidad de frascos o recipientes que se almacenen.

Recomendaciones para evaluar la estabilidad de las sustancias químicas de referencia internas¹³

Para verificar la estabilidad de las sustancias de referencia, es necesario conocer cuáles son las reacciones de degradación que puedan sufrir las moléculas, con el fin de establecer las pruebas necesarias para monitorear esta degradación.

Se debe seleccionar un método indicador de estabilidad. Si se requiere evaluar cuantitativamente la degradación, pueden emplearse la técnica de calorimetría por exploración diferencial, cromatografía de líquidos de alta eficiencia, cromatografía de gases o, alguna otra metodología conveniente para la evaluación de la estabilidad de la sustancia de referencia basada en las características químicas estructurales o en las propiedades biológicas de cada una, capaz de distinguir la sustancia de referencia de sus productos de degradación.

La frecuencia de análisis debe establecerse de acuerdo con las necesidades particulares de cada laboratorio y en función de las evidencias analíticas, del trabajo cotidiano y, en general con la naturaleza y el uso al que se destina la sustancia. Se recomienda realizar estos análisis cuando menos cada año, en el caso de vitaminas se recomienda cada seis meses o según la caducidad indicada por el proveedor.

Es necesario efectuar el reanálisis de las sustancias de referencia secundarias cuando éstas cambian su aspecto físico original (pueden llevarse a cabo muestreos al azar para realizar una inspección visual e identificar cualquier cambio perceptible). La sustancia debe reemplazarse tan pronto como se observe la menor alteración significativa de alguna propiedad.

Para el reanálisis periódico de las sustancias químicas de referencia internas, se recomienda definir la frecuencia de acuerdo con la naturaleza de la sustancia y el uso al que se destinan.

Recomendaciones para el manejo de sustancias químicas de referencia¹³

El manejo adecuado de las sustancias químicas de referencia es fundamental para asegurar su integridad y garantizar la confiabilidad de los resultados analíticos.

Se recomienda designar a un responsable del control de las sustancias químicas de referencia y contar con un registro que contenga los siguientes datos:

- Nombre de la sustancia.

- Número de lote.
- Fecha de uso y devolución.
- Análisis en el que se empleó.
- Cantidad utilizada.
- Cantidad remanente.
- Analista que la utilizó

Para el uso de las sustancias de referencia se deben aplicar las buenas prácticas de laboratorio (BPL) y, para eso, es necesario cumplir con las siguientes recomendaciones:

- Cualquier tratamiento previo al que deba someterse la sustancia de referencia debe aparecer en la metodología de uso o estar especificado en el marbete correspondiente.
- No tomar muestra directamente del contenedor.
- Nunca regresar el remanente al recipiente original, el excedente se debe desechar.
- Usarla de acuerdo con las indicaciones del certificado (ejemplo: cuando se indique secar en las condiciones especificadas o hacer la corrección cuando se determina agua por el método de Karl Fischer).
- Cuando se requiere 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, se pasará una cantidad suficiente a otro recipiente para efectuar el secado.

CAPÍTULO 4

Propuesta para el control de estándares primarios y secundarios en un laboratorio de Control de Calidad

Planteamiento del problema

El informe de la práctica profesional se desarrolla con base en uno de los problemas que se generan en el laboratorio de Control de Calidad de la industria farmacéutica al realizar los análisis de rutina.

Se pueden observar varios inconvenientes cuando se trabaja en el laboratorio.

- Poca organización de trabajo.
- Ineficiencia en el uso de las técnicas.
- Mala comunicación interna.
- Demora en la realización de los análisis por falta de estándares primarios o secundarios.
- Falta de capacitación del personal.
- Falta de personal.

Considerando lo antes mencionado se planteó una propuesta para llevar el control de estándares primarios y secundarios en el laboratorio de control de calidad en una empresa farmacéutica, y así disminuir uno de los problemas haciendo más efectiva la producción.

Para esto se desarrollaron dos PNO's como propuestas:

- 1- PNO de Muestreo de Materias Primas y Materiales.
- 2- PNO de Manejo de Sustancias de Referencia.

1.- Propuesta de Procedimiento Normalizado de Operación de Muestreo de Materias Primas y Materiales

Según la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, define un Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) como un "Documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación".²⁰

Justificación

Como primera parte del trabajo se procedió a realizar un PNO de muestreo de materias primas y materiales para asegurar que los materiales utilizados en la manufactura cumplan con las especificaciones como indica la monografía de materia prima de acuerdo a la FEUM

2.- Propuesta de Procedimiento Normalizado de Operación de Manejo de Sustancias de referencia en el cual se describe de manera general las instrucciones necesarias para el manejo de las sustancias de referencia en la industria farmacéutica. Otro punto importante es que los PNO's son parte fundamental de las Buenas Prácticas de Documentación y por consiguiente de las Buenas Prácticas de Manufactura y de Laboratorio, en donde el papel del Químico Farmacéutico Biólogo es parte fundamental de la implementación del mismo.

Este trabajo está enfocado únicamente a establecer el manejo de las sustancias de referencia, considerándolo una pieza fundamental para el buen funcionamiento del laboratorio farmacéutico.

A continuación se presentan las propuestas de formatos de PNO's que se deben seguir e implementar, considerando que cada laboratorio debe cubrir sus necesidades de acuerdo a la regulación sanitaria y la infraestructura con que cuenta.

Logo	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
	Muestreo de Materias Primas y Materiales		
	Clave / No. de Revisión	Hoja	de
	PNO-10-035/00	1	7
Departamento Emisor: Control de Calidad			
Fecha de elaboración	Vigente a partir de	Fecha de próxima revisión	
		(2 años) después de fecha de elaboración	

FIRMAS.

Elaborado por: _____

Nombre/ puesto que desempeña / Fecha

Revisado por: _____

Nombre / puesto que desempeña / Fecha

Autorizado por: _____

Nombre / puesto que desempeña / Fecha

“Este documento es propiedad de (nombre del lab.), se prohíbe su reproducción total o parcial sin previa autorización”

Logo	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
	Muestreo de Materias Primas y Materiales		
	Clave / No. de Revisión	Hoja	de
	PNO-10-035/00	2	7
Departamento Emisor: Control de Calidad			
Fecha de elaboración	Vigente a partir de	Fecha de próxima revisión	

1.0 OBJETIVO

- 1.1 Asegurar que las materias primas y materiales que van a ser utilizados en la manufactura de productos farmacéuticos sean muestreados para que estos sean homogéneos y representativos del lote de procedencia.

2.0 FRECUENCIA

- 2.1 Cada vez que ingresen al almacén, materia primas y materiales.

3.0 RESPONSABILIDADES

- 3.1 Es responsabilidad del Gerente de Control de Calidad verificar que se sigan las indicaciones de este procedimiento.
- 3.2 Es responsabilidad del Jefe del Control de Calidad de Almacén, supervisar el programa de análisis de materias primas.
- 3.3 Es responsabilidad del químico analista y supervisor, analizar las materias primas y materiales.

4.0 DEFINICIONES

- 4.1 Muestreo: técnica de tomar una parte representativa de un material determinado y que sea homogénea.

5.0 ALCANCE

- 5.1 Este procedimiento aplica al muestreo de materias primas y materiales.

6.0 MATERIALES Y EQUIPO

6.1 MATERIALES

- 6.1.1 Bolsas.
- 6.1.2 Frascos de vidrio ámbar c/tapa de rosca.
- 6.1.3 Frasco con tapa pet.
- 6.1.4 Cofia.
- 6.1.5 Cubrebocas.
- 6.1.6 Guantes desechables.
- 6.1.7 Lentes de protección.
- 6.1.8 Cinturones de seguridad.

“Este documento es propiedad de (nombre del lab.), se prohíbe su reproducción total o parcial sin previa autorización

Logo	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
	Muestreo de Materias Primas y Materiales		
	Clave / No. de Revisión	Hoja	de
	PNO-10-035/00	3	7
Departamento Emisor: Control de Calidad			
Fecha de elaboración	Vigente a partir de	Fecha de próxima revisión	

6.2 EQUIPO

- 6.2.1 Bayoneta o muestreador.
- 6.2.2 Espátula.
- 6.2.3 Muestreador para líquidos.
- 6.2.4 Cucharones.

7.0 INSTRUCCIONES

7.1 MUESTRAS DE MATERIAS PRIMAS SÓLIDOS Y NO ESTÉRILES.

- 7.1.1 El supervisor debe vestir uniforme adecuado, equipo de seguridad necesario y verificar que el área de muestreo se encuentre limpia y libre de materiales ajenos a esta, así como, de otros productos muestreados previamente, según procedimiento PNO-08-03.
- 7.1.2 Los contenedores que se van a muestrear deben ser conducidos al área de muestreo, el equipo (bayoneta) para muestreo debe estar limpio y seco además de guantes desechables, según procedimiento PNO-08-05.
- 7.1.3 El supervisor de Control de Calidad corrobora que sea la materia prima por muestrear, verifica que los contenedores estén en perfecto estado, así como: nombre de materia prima, número de lote, fecha de caducidad, número de contenedores, cantidad de la materia prima.
- 7.1.4 El supervisor de Control de Calidad al abrir el contenedor debe anotar cualquier evidencia de anomalías observadas en el interior. La cantidad de muestra a tomar debe ser necesaria para repetir dos análisis completos y el número de recipientes a muestrear es de acuerdo a la tabla de muestreo (Anexo 1).
- 7.1.5 El supervisor selecciona los cuñetes que va a abrir. Ayudándose del equipo y material necesario. Military Standards tablas Ansi

“Este documento es propiedad de (nombre del lab.), se prohíbe su reproducción total o parcial sin previa autorización”.

Logo	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
	Muestreo de Materias Primas y Materiales		
	Clave / No. de Revisión	Hoja	de
	PNO-10-035/00	4	7
Departamento Emisor: Control de Calidad			
Fecha de elaboración	Vigente a partir de	Fecha de próxima revisión	

- 7.1.6 El supervisor dobla la parte superior de la bolsa hacia el exterior de tal manera que esta quede abierta para el muestreo aproximadamente 15 cm del nivel del polvo a muestrear.
- 7.1.7 El supervisor introduce la bayoneta de muestreo al contenedor, una vez dentro se gira la bayoneta de muestreo aproximadamente 10 veces hacia la izquierda, posteriormente se saca de un solo movimiento hacia arriba, varíe la posición de la bayoneta en cada contenedor del centro y hacia los lados.
- 7.1.8 La bayoneta se saca de la periferia del contenedor, colocando en ángulo de 45°, se toman 3 muestras con espátula, una del extremo superior, otra del inferior, la tercera del punto central, el resto de muestra de la bayoneta se baja con la espátula hacia el contenedor para la muestra de materia prima.
- 7.1.9 El supervisor coloca en frasco de vidrio ámbar, la etiqueta de identificación que señala: Nombre de materia prima, No. de lote, No. de Control, Cantidad, No. de envase, Fecha de Recepción, Fecha de muestreo e iniciales del analista.
- 7.1.10 El supervisor cierra la bolsa deshaciendo el dobles superior y sujeta con los cinturones de seguridad y coloca la tapa al/los contenedor/es cerrándolo/s.
- 7.1.11 El supervisor coloca una etiqueta de muestreado a los contenedores que abrió y a los demás le coloca una etiqueta de cuarentena.
- 7.1.12 El supervisor en el caso de materias primas líquidas toma la muestra con un muestreador para líquidos y lo vierte en un recipiente con tapa capacidad de 1 L. tapa el contenedor y coloca etiqueta de muestreado, envía la muestra a control de calidad para su análisis.
- 7.1.13 El supervisor en el caso de primas controladas pesa la cantidad muestreada y le da al responsable sanitario el peso de la cantidad muestreada para que este haga el descargo en la bitácora controlada por la Secretaría de Salud.
- 7.1.14 El supervisor envía la muestra al Laboratorio de Control de Calidad al área de recepción de muestras para su registro según procedimiento PNO-10-047 de Recepción. de Muestras.

“Este documento es propiedad de (nombre del lab.), se prohíbe su reproducción total o parcial sin previa autorización”.

Logo	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
	Muestreo de Materias Primas y Materiales		
	Clave / No. de Revisión	Hoja	de
	PNO-10-035/00	5	7
Departamento Emisor: Control de Calidad			
Fecha de elaboración	Vigente a partir de	Fecha de próxima revisión	

7.1.15 El jefe de Control de Calidad asigna la muestra al químico analista para su análisis, si cumple todas las especificaciones, se elaboran las etiquetas de aprobado para colocárselas a los contenedores que están en cuarentena y los contenedores se pasan al almacén de materias primas aprobadas, con la supervisión del personal del almacén.

7.1.16 EL químico analista reporta el resultado, si la materia prima no cumple las especificaciones avisa al jefe de Control de Calidad y elabora las etiquetas de rechazo las cuales se le colocan a los contenedores que están en cuarentena y se pasan los contenedores al área de rechazo para determinar el destino de la materia prima, con la supervisión del personal del almacén.

7.2 MUESTREO PARA MATERIAS PRIMAS QUE LLEVAN MICROBIOLOGÍA (ANEXO 2)

7.2.1 El supervisor sanitiza el contenedor con alcohol etílico al 70%.

7.2.2 El supervisor muestrea en bolsas y equipo estéril.

7.2.3 El supervisor sigue los pasos del punto 7.1.4 en adelante, dependiendo de la forma física.

7.2.4 El supervisor pasa la muestra al área de recepción de muestras para microbiología según procedimiento PNO-10-047 de Recepción de Muestras.

7.3 MUESTREO DE MATERIALES.

7.3.1 El supervisor de Control de Calidad muestrea los materiales conforme a tablas Military Standard 105 E, revisa conforme a especificaciones y criterios de aceptación.

8.0 FORMATOS PARA REGISTRO.

8.1 Registro de no conformidades PN-10-031

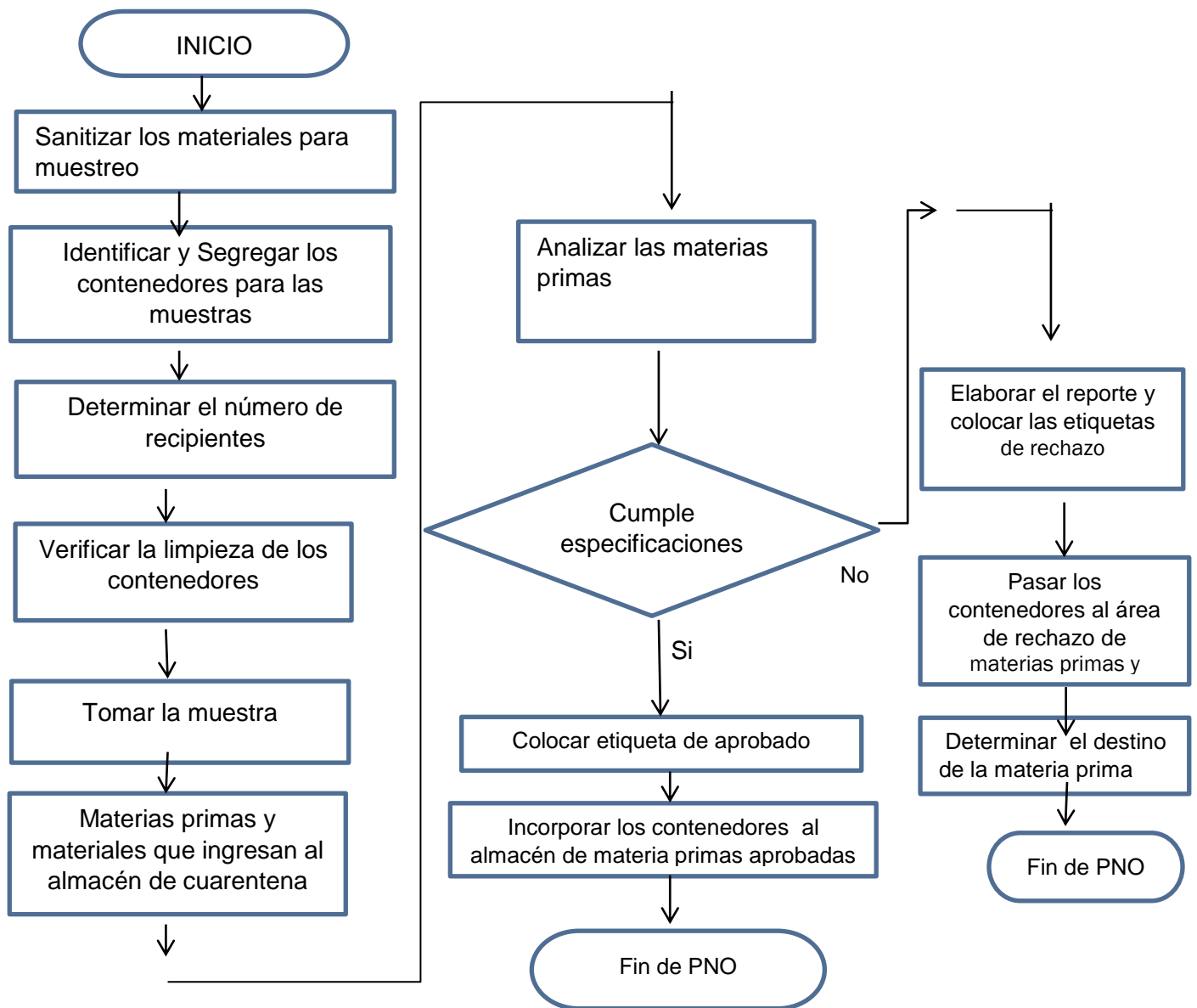
9.0 REFERENCIAS

9.1 PN-10-01 Elaboración de documentos del sistema de Calidad.

9.2 Guía de Procedimientos adecuados de laboratorio analítico (CIPAM).

Logo	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
	Muestreo de Materias Primas y Materiales		
	Clave / No. de Revisión	Hoja	de
	PNO-10-035/00	6	7
Departamento Emisor: Control de Calidad			
Fecha de elaboración	Vigente a partir de	Fecha de próxima revisión	

10 DIAGRAMA DE FLUJO



Logo	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
	Muestreo de Materias Primas y Materiales		
	Clave / No. de Revisión	Hoja	de
	PNO-10-035/00	7	7
Departamento Emisor: Control de Calidad			
Fecha de elaboración	Vigente a partir de	Fecha de próxima revisión	

ANEXO 1

No. DE RECIPIENTES	NO. DE RECIPIENTES A ABRIR	PORCENTAJE
MENOR DE 5	TODOS	100
10	7	70
15	8	53
20	10	50
25	10	40
30	10	33
40	10	25
50	10	20
100	10	10
150	13	9
200	15	8
SUPERIOR A 200	$\sqrt{N+1}$	—

Norma I.M.S.S

“Este documento es propiedad de (nombre del lab.), se prohíbe su reproducción total o parcial sin previa autorización”.

Logo	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
	Manejo de Sustancias de Referencia		
	Clave / No. de Revisión	Hoja	de
	PNO-10-011/03	1	19
Departamento Emisor: Control de Calidad			
Fecha de elaboración	Vigente a partir de	Fecha de próxima revisión	
		(2 años) después de fecha de elaboración	

FIRMAS

Elaborado por: _____

Nombre / puesto que desempeña / Fecha

Revisado por: _____

Nombre / puesto que desempeña / Fecha

Autorizado por: _____

Nombre / puesto que desempeña / Fecha

“Este documento es propiedad de (nombre del laboratorio), se prohíbe su reproducción total o parcial sin previa autorización”.

Logo	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
	Manejo de Sustancias de Referencia		
	Clave / No. de Revisión	Hoja	de
	PNO-10-011/03	2	19
Departamento Emisor: Control de Calidad			
Fecha de elaboración	Vigente a partir de	Fecha de próxima revisión	

1.0 OBJETIVO

1.1 Asegurar que las sustancias de referencia empleadas en el Departamento de Control de Calidad se encuentren en las condiciones correctas para el análisis de las materias primas, producto intermedio y producto terminado así como, para la verificación de instrumentos analíticos.

2.0 ALCANCE

2.1 Aplica para todas las sustancias de referencia que tiene el Departamento de Control de Calidad.

3.0 FRECUENCIA

3.1 Cada vez que ingrese al Departamento una sustancia de referencia o se utilice una de ellas.

4.0 RESPONSABILIDADES

4.1 Es responsabilidad del químico analista asignado colaborar con la estandarización de materias primas, seguir los lineamientos de este procedimiento, revisar y firmar el certificado de estandarización.

4.2 Es responsabilidad del químico responsable de los estándares revisar que toda la información cumpla con lo establecido en este procedimiento.

4.3 Es responsabilidad del jefe de Control de Calidad mantener el resguardo del reporte de las sustancias de referencia, revisar y firmar el certificado de estandarización y asignar al químico analista que realizará la estandarización de una materia prima.

5.0 DEFINICIONES.

5.1 **Fecha de caducidad:** Indica el fin de periodo de vida útil de la sustancias de referencia estandarizada. ^{10.7}

5.2 **Especificación:** Descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación. ^{10.7}

"Este documento es propiedad de (nombre del laboratorio), se prohíbe su reproducción total o parcial sin previa autorización".

Logo	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
	Manejo de Sustancias de Referencia		
	Clave / No. de Revisión	Hoja	de
	PNO-10-011/03	3	19
Departamento Emisor: Control de Calidad			
Fecha de elaboración	Vigente a partir de	Fecha de próxima revisión	

5.3 Sustancias de Referencia: Productos de uniformidad reconocida destinados para utilizarse en comprobaciones analíticas físicas o químicas en el transcurso de las cuales sus propiedades se comparan con la sustancia en examen. Las sustancias farmacéuticas de referencia poseen un grado de pureza correspondiente al empleo al cuál se destinan.^{10.1}

5.4 Sustancias Químicas de Referencia Primaria: Son de uniformidad reconocida destinados para utilizarse en comprobaciones analíticas, físicas o químicas en el transcurso de los cuales sus propiedades se comparan con las sustancias en examen.^{10.1}

5.5 Sustancias Químicas de Referencia Secundarias: Son aquellas obtenidas de materias primas de alta calidad cuyos parámetros se han comprobado mediante el análisis efectuado por el propio laboratorio comparándolas contra sustancias de referencia.^{10.1}

6.0 MATERIALES Y EQUIPO

N/A

7.0 DESARROLLO

7.1 Manejo

7.1.1 El jefe de Control de Calidad y/o químico analista responsable de los estándares debe asignar un número de control a cada frasco de las sustancias de referencia de acuerdo a la siguiente nomenclatura: SP para estándares primarios y SS para estándares secundarios, seguido de 4 dígitos basados en el consecutivo asignado en la lista oficial de estándares, la cual se generará de acuerdo al formato de desarrollo de nuevos productos FO-10-046/00 para facilitar su localización.

7.1.2 Los químicos analistas deben estandarizar las materias primas con referencia a sustancias estándares primarias (SP) mediante: Métodos espectrofotométricos, cromatográficos y volumétricos, se deben analizar con 5 réplicas independientes para materia prima que se analicen y se comparen con dos pesadas independientes de sustancias estándares (SP) primaria, de acuerdo a la siguiente tabla:

Logo	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
	Manejo de Sustancias de Referencia		
	Clave / No. de Revisión	Hoja	de
	PNO-10-011/03	4	19
Departamento Emisor: Control de Calidad			
Fecha de elaboración	Vigente a partir de	Fecha de próxima revisión	

Tabla 1

VIAL	NOMBRE	No. de RÉPLICAS
1	BLANCO DE REACTIVOS	1
2	ESTANDAR 1	1
3	MUESTRA 1	1
4	MUESTRA 2	1
5	MUESTRA 3	1
6	MUESTRA 4	1
7	MUESTRA 5	1
8	ESTÁNDAR 2	1

Los resultados deberán cumplir con los parámetros de adecuabilidad aplicable en cada caso, con base en lo indicado en la metodología analítica de la materia prima a estandarizar. En los resultados de la estandarización se aplicará el redondeo de cifras significativas de acuerdo al PNO-10-033/02.

- 7.1.3 Realizar la determinación de humedad cuando se requiera, debiendo considerar estos datos para el resultado final. Registrar los resultados de análisis efectuados en la bitácora personal de materia prima.
- 7.1.4 En los casos en que la estandarización se realice con un método volumétrico deberán realizarse todas las pruebas de identidad indicadas en la metodología, utilizando una Sustancia de Referencia Primaria, Sustancia de Referencia Certificada (SRC), preparación de Referencia Primaria, o un Espectro de Referencia para respaldar su autenticidad.

Logo	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
	Manejo de Sustancias de Referencia		
	Clave / No. de Revisión	Hoja	de
PNO-10-011/03		5	19
Departamento Emisor: Control de Calidad			
Fecha de elaboración	Vigente a partir de	Fecha de próxima revisión	

7.1.5 El químico analista responsable de la estandarización asignará una caducidad de 1 año a la materia prima estandarizada, debiendo considerar que este periodo se encuentre dentro del periodo de caducidad otorgado por el fabricante de dicha materia prima, de no ser así, otorgará una caducidad de tal manera que esta sea hasta 3 meses antes de la fecha otorgada por el fabricante.

El periodo de caducidad se asignará de la siguiente manera: 3 primeras letras del mes en mayúsculas y los dos últimos dígitos del año MMM /AA, considerando que si el análisis se realiza cualquier día del mes en curso, la vigencia será hasta el último día del mes indicado.

7.1.6 El químico analista responsable de la estandarización pesará 2 g de materia prima estandarizada en cada frasco, (el número de frascos dependerá de la demanda de análisis del laboratorio) y la identificará de acuerdo al formato FO-10-050/00, considerando la clave asignada en la lista oficial de estándares FO-10-046/00.

7.1.7 El químico analista responsable de la estandarización entrega al responsable de los estándares toda la información generada en el análisis, el certificado de la estandarización de acuerdo al formato FO-10-048/01, la hoja de descargo de estándar con formato FO-10-047/00 en la cual se indicarán las condiciones de conservación, a) Temperatura ambiente, b) Refrigeración (2 a 8°C), c) congelación (-25 a 10°C) y d) otras condiciones cuando se requieran condiciones precisas de temperatura y/o humedad relativa y una copia del certificado del fabricante.

Logo	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
	Manejo de Sustancias de Referencia		
	Clave / No. de Revisión	Hoja	de
	PNO-10-011/03	6	19
Departamento Emisor: Control de Calidad			
Fecha de elaboración	Vigente a partir de	Fecha de próxima revisión	

- 7.1.8 El químico responsable de los estándares deberá revisar las listas de las Sustancias de Referencia Primarias y Secundarias, cada fin de mes para considerar las bajas por caducidad en el siguiente mes, en el caso de las Sustancias de Referencia Secundarias avisará al jefe de Control de Calidad para la propagación de las estandarizaciones, de tal manera que cuando se dé la baja del estándar por caducidad ya se haya realizado todo lo necesario para el alta del nuevo estándar.
- 7.1.9 El químico analista deberá seguir las indicaciones para el buen uso y conservación de las Sustancias de Referencia.
- 7.1.10 El químico analista nunca hará la operación de secado en los envases originales, pasará una cantidad suficiente a un pesa filtro (pesando la cantidad necesaria para realizar el análisis) hará el secado, y anotará el peso total de la Sustancia de Referencia que se retiró en la hoja de descargo de estándares, formato, FO-10-047/00 colocando en la parte de observaciones el peso final utilizado en la determinación realizada.
- 7.1.11 En el caso de las Sustancias de Referencia Primarias, únicamente se les colocará una etiqueta de Entrada de Sustancia de Referencia Primaria, de acuerdo al formato, FO-10-091/00. Se anexará su certificado de calidad y su hoja de seguridad.
- 7.1.12 En el caso de Sustancias de Referencia Secundarios se le colocará una etiqueta de estándares secundarios con los siguientes datos:
- Nombre completo de la Sustancia de Referencia Secundaria.
 - No. de lote del proveedor.
 - Pureza en base húmeda.
 - Fecha de análisis.
 - Clave interna del estándar de referencia secundario.
 - Número de control.
 - Cantidad del estándar.
 - Iniciales del analista de acuerdo a lo establecido.
 - Fecha de caducidad del estándar.

“Este documento es propiedad de (nombre del laboratorio), se prohíbe su reproducción total o parcial sin previa autorización”

Logo	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
	Manejo de Sustancias de Referencia		
	Clave / No. de Revisión	Hoja	de
PNO-10-011/03		7	19
Departamento Emisor: Control de Calidad			
Fecha de elaboración	Vigente a partir de	Fecha de próxima revisión	

7.2 Almacenamiento

- 7.2.1.** Las sustancias de referencia primarias y no farmacopeicas se deben almacenar en su envase original herméticamente cerrado, en las condiciones de almacenamiento indicadas por el fabricante. Las sustancias de referencia secundarias se almacenan en frasco ámbar con tapón de rosca, identificadas con la etiqueta correspondiente.
- 7.2.2.** El jefe de Control de Calidad así como cada uno de los químicos analistas que utilizan las sustancias de referencia, almacenan estas en a) Desecador gabinete a temperatura ambiente, b) Refrigeración (2 a 8°C), c) Congelación (-25 a 10°C) y d) Otras condiciones cuando la etiqueta indique condiciones precisas de temperatura y humedad relativa. Se deberá realizar diariamente el registro de temperatura y humedad del interior de los contenedores de las Sustancias de Referencia de acuerdo al formato, F-10-089/00 y se anotarán los datos de registro en las hojas de registro de temperatura y humedad relativa.
- 7.2.3.** El químico responsable de los estándares deberá realizar el cambio de sílica gel de los desecadores en donde se encuentran las sustancias de referencia, este cambio se hará cuando el color de la sílica inicie el cambio de color, que indica la captación de humedad. Se registrará en el formato Anexo 5. FO-10-049/00.
- 7.2.4.** El jefe de Control de Calidad deberá manejar un Stock de Sustancias de Referencia, mediante el FO-10-090/00.

7.3 Renovación

- 7.3.1** Para estándares primarios, el responsable de los estándares manejará un stock de estándares y proporcionará una nueva sustancia de referencia primaria cuando la existencia de esta se agote o no alcance para un análisis, debiendo actualizar el stock.

“Este documento es propiedad de (nombre del lab.), se prohíbe su reproducción total o parcial sin previa autorización”

Logo	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
	Manejo de Sustancias de Referencia		
	Clave / No. de Revisión	Hoja	de
PNO-10-011/03		8	19
Departamento Emisor: Control de Calidad			
Fecha de elaboración	Vigente a partir de	Fecha de próxima revisión	

7.3.2 Para estándares secundarios, el responsable de las sustancias de referencia deberá reponer éstas cuando la fecha de caducidad se haya cumplido, o cuando se agote o no alcance para un análisis o bien la sustancia de referencia presente alteraciones, como es cambio de color.

7.3.3 Para el caso de sustancias de referencia primarias, el cambio se realizará cuando se cumpla la fecha de caducidad publicada, de acuerdo a lo establecido en cada caso.

- a) Si la Sustancia de Referencia proviene de la USP y su caducidad no ha sido publicada, se colocará en la parte asignada a la caducidad en hoja de descargo una N/P (No publicada), en caso de que ya haya sido publicada esta será colocada, por tanto el químico responsable de las Sustancias de Referencia deberá revisar las actualizaciones del catálogo de la USP de acuerdo a lo establecido en dicha farmacopea referente a las Sustancias de Referencia.
- b) Cuando las Sustancias de Referencia provienen de la FEUM se considerarán como vigentes, siempre y cuando aparezcan en el listado oficial de Sustancias de Referencia, publicado por la FEUM para lo cual el químico responsable deberá revisar cada mes este listado y registrará la revisión. En caso de los estándares de COSUFAR, dicho Comité informará al laboratorio vía e-mail cuando el lote en uso deje de ser vigente.
- c) Cualquier otro caso será considerado y documentado de acuerdo a la información que proporcione el fabricante.

“Este documento es propiedad de (nombre del laboratorio), se prohíbe su reproducción total o parcial sin previa autorización”

Logo	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
	Manejo de Sustancias de Referencia		
	Clave / No. de Revisión	Hoja	de
PNO-10-011/03		9	19
Departamento Emisor: Control de Calidad			
Fecha de elaboración	Vigente a partir de	Fecha de próxima revisión	

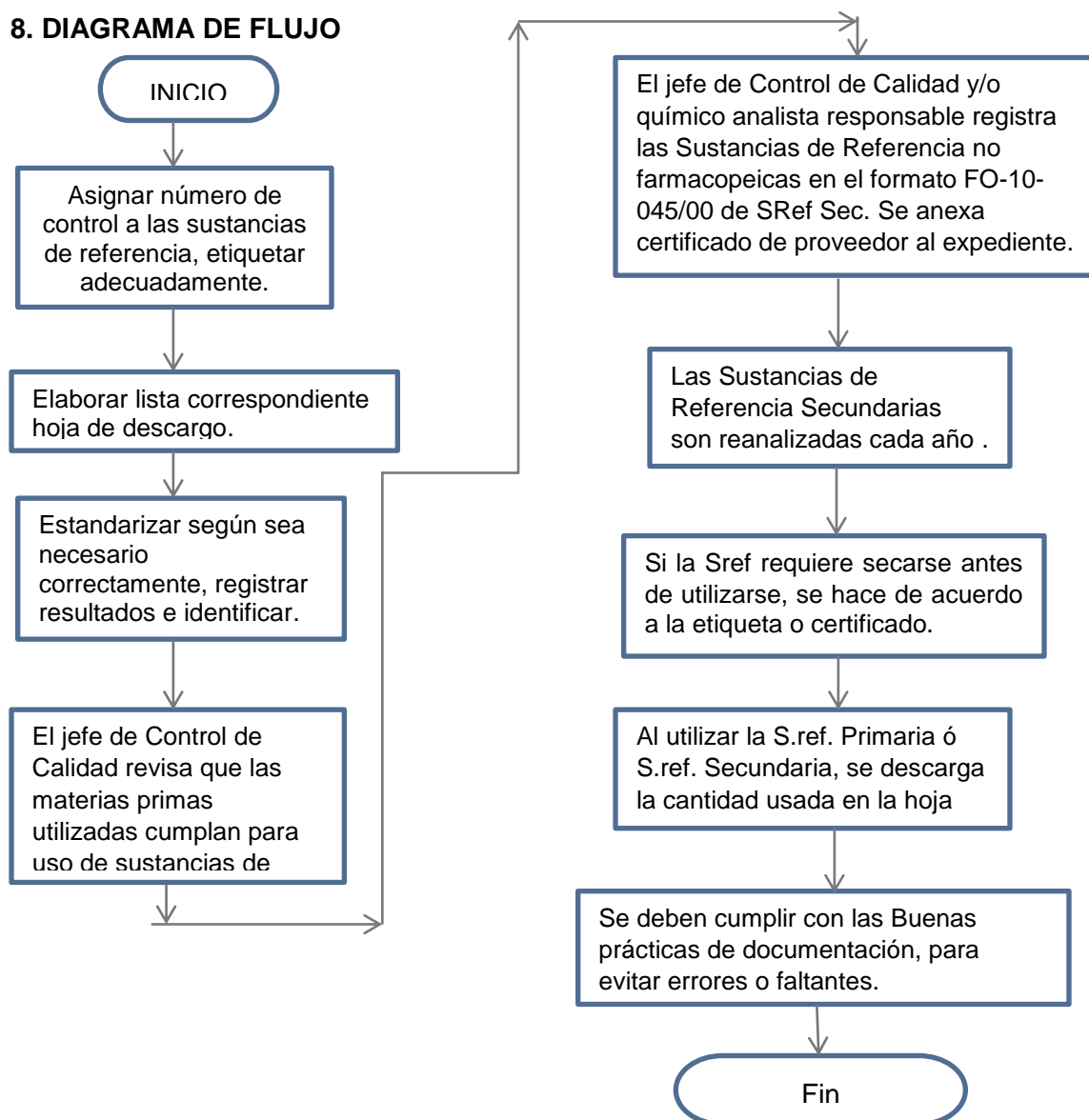
7.4 Potencia y certificado de análisis

- 7.4.1 De acuerdo a lo establecido por la USP las Sustancias de Referencia cuentan con un certificado de análisis, en el cuál se indica su potencia, en caso contrario y debido a que se consideran que cumple con las especificaciones descritas en la monografía del fármaco su potencia será de 100 por ciento.
- 7.4.2 En las sustancias de referencia secundarias se debe elaborar un certificado, registrando el resultado de la estandarización formato, FO-10-048/00 con los resultados del análisis.
- 7.4.3 Las Sustancias de Referencia Secundarias tienen los siguientes documentos: certificado de proveedor así como el certificado interno de laboratorio formato, FO-10-048/00, resultados de análisis de tercería si requiere y hoja de descargo formato, FO-10-047/00.
- 7.4.4 Las Sustancias de Referencia Primarios contienen los documentos: Hoja de descargo formato, (FO-10-047/00), hoja de seguridad del estándar ó certificado del mismo y copia de la factura.
- 7.4.5 Todas las sustancias que sean consideradas como Sustancias de Referencia deberán cumplir con lo establecido de acuerdo a su origen.
- 7.4.6 Las Sustancias de Referencia designadas Sustancias de Referencia Certificada SRC, serán utilizadas únicamente para determinaciones cualitativas o pruebas de aptitud de sistema.

"Este documento es propiedad de (nombre del lab.), se prohíbe su reproducción total o parcial sin previa autorización"

Logo	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
	Manejo de Sustancias de Referencia		
	Clave / No. de Revisión	Hoja	de
	PNO-10-011/03	10	19
Departamento Emisor: Control de Calidad			
Fecha de elaboración	Vigente a partir de	Fecha de próxima revisión	

8. DIAGRAMA DE FLUJO



Logo	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
	Manejo de Sustancias de Referencia		
	Clave / No. de Revisión	Hoja	de
	PNO-10-011/03	11	19
Departamento Emisor: Control de Calidad			
Fecha de elaboración	Vigente a partir de	Fecha de próxima revisión	

9. REGISTROS DE CALIDAD

9.1 FO-10-050/00: Etiqueta para la identificación de Estándares.

Logo	ESTÁNDARES SECUNDARIOS	
Nombre: _____	Control: _____	
Lote Prov.: _____	Cantidad: _____	
Potencia: _____	Analista: _____	
Fecha: _____	Fecha Cad.: _____	
Clave: _____		
Número de envase _____	FQ-10-050/00	

1. Nombre Completo de la Sustancia de Referencia Secundaria.
2. No. de lote del proveedor.
3. Pureza en base húmeda.
4. Fecha de análisis.
5. Clave interna del Estándar de Referencia Secundario.
6. Número de Control.
7. Cantidad del Estándar.
8. Iniciales del analista de acuerdo a lo establecido.
9. Fecha de caducidad del Estándar.
10. Número de envase.

“Este documento es propiedad de (nombre del laboratorio), se prohíbe su reproducción total o parcial sin previa autorización”

Logo	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
	Manejo de Sustancias de Referencia		
	Clave / No. de Revisión	Hoja	de
	PNO-10-011/03	12	19
Departamento Emisor: Control de Calidad			
Fecha de elaboración	Vigente a partir de	Fecha de próxima revisión	

9.2. FO-10-046/00: Control de Estándares.

Logo

CONTROL DE ESTÁNDARES

PRIMARIO:

SECUNDARIO:

CLAVE	NOMBRE	NO. DE CONTROL	POTENCIA	FECHA DE CADUCIDAD	REFERENCIA	UBICACIÓN	OBSERVACIONES

FO-10-046/00

Nota:

La tabla se hace horizontal para que los espacios sean más adecuados para descargar información

“Este documento es propiedad de (nombre del laboratorio), se prohíbe su reproducción total o parcial sin previa autorización”

Logo	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
	Manejo de Sustancias de Referencia		
	Clave / No. de Revisión	Hoja	de
	PNO-10-011/03	13	19
Departamento Emisor: Control de Calidad			
Fecha de elaboración	Vigente a partir de	Fecha de próxima revisión	

9.3. FO-10-047/00: Hoja de Descargo.

LOGO

LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD

HOJA DE DESCARGO

CLAVE: _____

ESTÁNDAR

PRIMARIO:

SECUNDARIO:

SUSTANCIA: _____

POTENCIA: _____

CONTROL: _____

ESTÁNDAR USADO: _____

PROVEEDOR: _____

FECHA CADUCIDAD: _____

LOTE DE PROVEEDOR: _____

ANALISTA: _____

ENTRADA	SALIDA	SALDO	LOTE ANALIZADO	FECHA	ANALISTA	OBSERVACIONES

FO-10-047/00

Nota:

La tabla se hace horizontal para que los espacios sean más adecuados para descargar información.

“Este documento es propiedad de (nombre del laboratorio), se prohíbe su reproducción total o parcial sin previa autorización”

Logo	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
	Manejo de Sustancias de Referencia		
	Clave / No. de Revisión	Hoja	de
	PNO-10-011/03	14	19
Departamento Emisor: Control de Calidad			
Fecha de elaboración	Vigente a partir de	Fecha de próxima revisión	

9.4. FO-10-048/01: CERTIFICADO DE ESTÁNDAR SECUNDARIO

LOGO

CERTIFICADO ANÁLITICO DE ESTÁNDAR SECUNDARIO

NÚMERO DE CONTROL:	LOTE:	FECHA DE RECEPCIÓN	CANTIDAD
CLAVE:	PROVEEDOR		
NOMBRE DE LA MATERIA PRIMA:		FECHA APROBADO:	FECHA CADUCIDAD:
DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS	REFERENCIA

FO-10-048/01

“Este documento es propiedad de (nombre del laboratorio), se prohíbe su reproducción total o parcial sin previa autorización “

Logo	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
	Manejo de Sustancias de Referencia		
	Clave / No. de Revisión	Hoja	de
	PNO-10-011/03	15	19
Departamento Emisor: Control de Calidad			
Fecha de elaboración	Vigente a partir de	Fecha de próxima revisión	

9.5. FO-10-049/00: Control de Estándares (Cambio de Sílica Gel)

LOGO

CAMBIO DE SILICA GEL

Estándares Primarios

Estándares Secundarios

FECHA	REALIZÓ	VERIFICÓ	OBSERVACIONES

FO-10-049/00

“Este documento es propiedad de (nombre del laboratorio), se prohíbe su reproducción total o parcial sin previa autorización “

Logo	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
	Manejo de Sustancias de Referencia		
	Clave / No. de Revisión	Hoja	de
	PNO-10-011/03	16	19
Departamento Emisor: Control de Calidad			
Fecha de elaboración	Vigente a partir de	Fecha de próxima revisión	

9.6. FO-10-089/00: Registro de temperatura y humedad relativa

LOGO

REGISTRO DE TEMPERATURA Y HUMEDAD RELATIVA

FECHA: _____

T° C	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
32																															
30																															
28																															
26																															
24																															
22																															
20																															
18																															
16																															
14																															
12																															
10																															

Revisó: _____ Fecha: _____

Observaciones: _____

“Este documento es propiedad de (nombre del laboratorio), se prohíbe su reproducción total o parcial sin previa autorización “

Logo	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
	Manejo de Sustancias de Referencia		
	Clave / No. de Revisión	Hoja	de
	PNO-10-011/03	17	19
Departamento Emisor: Control de Calidad			
Fecha de elaboración	Vigente a partir de	Fecha de próxima revisión	

GRÁFICA DE CONTROL DE HÚMEDAD RELATIVA (CONTENEDORES DE SUSTANCIAS DE REFERENCIA) ESPECIFICACIÓN 20-60 %

Fecha _____

H.R %	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
64																															
60																															
56																															
52																															
48																															
44																															
40																															
36																															
32																															
28																															
24																															
20																															

REVISO _____ FECHA: _____

OBSERVACIONES: _____

FO-10-089

“Este documento es propiedad de (nombre del laboratorio), se prohíbe su reproducción total o parcial sin previa autorización “

Logo	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
	Manejo de Sustancias de Referencia		
	Clave / No. de Revisión	Hoja	de
	PNO-10-011/03	18	19
Departamento Emisor: Control de Calidad			
Fecha de elaboración	Vigente a partir de	Fecha de próxima revisión	

9.7. FO-10-090700: Stock de Sustancias de Referencia.

LOGO

STOCK DE SUSTANCIAS DE REFERENCIA

PRIMARIO:

SECUNDARIO:

FECHA: _____

CLAVE	NOMBRE	NO. CONTROL DE LOTE	POTENCIA	FECHA CADUCIDAD	REFERENCIA	UBICACIÓN	NO. FRASCOS

1/1

FO-10-090/00

Nota:

La tabla se hace horizontal para que los espacios sean más adecuados para descargar información.

9.8. FO-10-091/00 Etiqueta de Alta de Sustancia de Referencia Primaria

LOGO CLAVE: _____ FECHA DE ENTRADA: _____ FRASCO: _____ <div style="text-align: right;">FO-10-091/00</div>
--

“Este documento es propiedad de (nombre del laboratorio), se prohíbe su reproducción total o parcial sin previa autorización “

Logo	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN		
	Manejo de Sustancias de Referencia		
	Clave / No. de Revisión	Hoja	de
	PNO-10-011/03	19	19
Departamento Emisor: Control de Calidad			
Fecha de elaboración	Vigente a partir de	Fecha de próxima revisión	

9.9. HISTÓRICO DE CAMBIOS

REVISIÓN	FECHA DE REVISIÓN	DESCRIPCIÓN DE MODIFICACIÓN	APLICA CONTROL DE CAMBIOS	
			Sí (No. CC)	No

10. REFERENCIAS

- 10.1 Guía de Buenas Prácticas de Fabricación, Sustancias de Referencia, Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación, Primera Edición, México 1997.
- 10.2 PNO-32-003 Elaboración de los Procedimientos Normalizados de Operación del Sistema de Calidad.
- 10.3 FEUM 11ª. Ed. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- 10.4 USP 35 Farmacopea de los Estados Unidos de América.
- 10.5 British Pharmacopoeia 2007.
- 10.6 European Pharmacopoeia.
- 10.7 Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006. Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria Química Farmacéutica dedicados a la Fabricación de Medicamentos. Publicada en el Diario Oficial de la Federación el Lunes 22 de diciembre del 2008.

11. ANEXOS

N/A

“Este documento es propiedad de (nombre del laboratorio), se prohíbe su reproducción total o parcial sin previa autorización “

CAPÍTULO 5

Resultados

Los resultados fueron satisfactorios cuando se implementó la propuesta para llevar el control de estándares primarios y secundarios y pueden resumirse las mejoras en los siguientes puntos:

- El objetivo del trabajo se cumplió.
- Los problemas disminuyeron en el Laboratorio de Control de Calidad.
- Se corrigió la demora de los análisis de los productos.
- Se redujeron costos y se mejoró el desempeño de los análisis.
- Aumentó la eficiencia y productividad.
- Siempre se cuenta con estándares vigentes.
- Se hizo patente las mejoras en las buenas prácticas de laboratorio y de documentación.

Se observó que el uso de los PNO's para el manejo de los estándares primarios y secundarios son una herramienta importante en la industria farmacéutica, ya que sirven para la caracterización de otras materias primas y materiales que se reciben en el Laboratorio de Control de Calidad, sirven en el aseguramiento y control de calidad de las mediciones analíticas, básicamente en el análisis de muestras de rutina, así como, análisis externos, para garantizar los dictámenes de los resultados analíticos del Laboratorio de Control de Calidad; la utilización de estos en la empresa ahorra costos y el trabajo a los analistas, garantiza resultados confiables.

También sirvió muchísimo delegar obligaciones y comprobar que trabajar en equipo es indispensable para obtener mejores resultados.

Las propuestas de PNO's para el manejo de los estándares primarios y secundarios dentro del Laboratorio de Control de Calidad sirven para tener un control interno, y también considerar la temperatura y la humedad que son variables que se tienen que considerar para la estabilidad y almacenamiento de los mismos.

Con base a lo antes mencionado se puede decir que los PNO's son considerados como una pieza fundamental para la organización de todas las actividades que engloba a la producción de un medicamento para obtener productos de calidad que cumplan con las exigencias de calidad, ser confiables para el uso al que se les destina.

CAPÍTULO 6

Conclusiones

El papel del Químico Farmacéutico Biólogo en el desarrollo y la implementación de un sistema de documentación son de gran importancia en el laboratorio de Control de Calidad.

Las propuestas planteadas de tener PNO's para el muestreo y manejo de las Sustancias de Referencia Primarias, Secundarias y de los Materiales de Referencia sirven para que el personal al momento de trabajar tenga las sustancias de referencia requeridas para garantizar los resultados analíticos del laboratorio de control de calidad, es responsabilidad del jefe del Laboratorio de Control de Calidad hacerlos cumplir ya que así se puede ahorrar tiempo a los químicos analistas y costos a la empresa farmacéutica y lo más importante los resultados emitidos serán confiables y garantizarán productos de calidad a los usuarios.

A veces, algunas empresas no le da la importancia necesaria a la documentación, antes se hacía por obligación, por lo que los sistemas documentales presentaban muchas deficiencias, pero hoy en día en la industria farmacéutica, la documentación es considerada una de las más importantes dentro de su Sistema de Calidad siempre y cuando se cumpla con las normas oficiales necesarias y procedimientos adecuados, lo cual permite demostrar que las actividades se están llevando a cabo con base en los requerimientos bajo los que fueron diseñados para obtener productos de calidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Douglas A. Skoog. Fundamentos de Q. Analítica, 4ª. Edición. Editorial Reverté, S.A. Barcelona, 1996, Tomo I, Capítulo 5, pp. 97-99.
2. Judith F. Rubinson, Kenneth A. Rubinson. Química Analítica Contemporánea, 1ª. Edición, Editorial Prentice Hall. México, 2000, pp. 43, 112-113, 116-117, 129-132.
3. Avram Goldstein, M.D. Farmacología, 2ª. Edición. Editorial Limusa, México 1978, Capítulo 13 pp. 857-864, 867-874.
4. Alfonso Velasco Martín. Farmacología General. 1ª Edición, Editorial McGraw-Hill-Interamericana. España. S.A. 2003, Vol. 1, cap.1, pp. 1-11.
5. Ley General de Salud, consultado el 16 Mayo del 2016. Disponible en: https://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/legis/lgs/ley_general_de_salud.pdf.
6. Medicamentos Biotecnológicos, consultado el 3 Febrero del 2016. Disponible en www.upo.es/molegla/export/sites/./destado-Número3.
7. Andrejus Korolkovas. Compendio Esencial de Química Farmacéutica, 1ª. Edición, Editorial Reverté. S.A. Barcelona 2003, Capítulo 1, pp. 3-9.16-20.
8. Cedric M. Smith, M.D. Farmacología. 1ª. Edición, Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. 2003, Capítulo 4 y 6 . pp. 4-9 y pp. 150-156.
9. Carmen Avendaño López. Introducción a la Química Farmacéutica, 2ª edición, Editorial McGraw-Hill-Interamericana. . España. S.A. primera reimpresión 2004, cap. 1, pp. 2-8.
10. Cuadro Básico y Catálogo de medicamentos, Edición 2011, impreso en México. disponible en: <http://www.csg.salud.gob.mx>.
11. Claudia Kuklinski. Farmacognosia, Estudio de las Drogas y Sustancias Medicamentosas de Origen Natural. 1ª. Reimpresión, Ediciones Omega Barcelona 2013, pp. 4-7.
12. NMX-CH-164-IMNC-2012. Requerimientos generales para la capacitación de los productores de materiales de referencia.

13. CIPAM. Guía de sustancias de referencia, 2ª. Edición, en los talleres de Ediciones y Gráficos Eón, S.A de C.V. México, Distrito Federal, 2005. Pp. 11-15, 21-23, 27-31.
14. Daniel C. Harris. Michelson. Laboratory Chinalake, California. Quantitative Chemical Analysis. W.H. Freeman and Company New York, Six Edition, 2003. Pp.50, 128-131.
15. Jordi Riu, Ricard Boqué, Alicia Maroto, F. Xavier Rius, Técnicas de Laboratorio Exactitud y trazabilidad No. 254 (2000) 591-594.
16. María Teresa López. Materiales de Referencia. Centro Español de Metrología. 15 julio 2015.
Disponible en <http://www.documents.mx/documents/guía-iso-30artículo.html>
17. IAAC. Guía para la selección y uso de Materiales de Referencia. No. 01, Agosto de 2007, Traducción al español de ILAC G-9:2005/IAAC GD 021/07. pp. 1-17.
18. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, FEUM 11ª. 2014 Ed, México , 2011 Págs. 45-47 y 16-52.
19. Douglas A. Skoog. Fundamentos de Q. Analítica, 4ª. Edición. Editorial Reverté, S.A. Barcelona, 1997, Tomo II, Capítulo 33, pp. 794-798.
20. NOM-059-SSA1-2013. Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos. Publicada en el Diario Oficial de la Federación el 15 de marzo de 2013.
21. NOM-073-SSA1-2005. Estabilidad de Medicamentos. Publicada en el Diario Oficial de la Federación .el 3 de agosto de 1996.
22. NOM-072-SSA1-2012. Etiquetado de Medicamentos. Publicado en el Diario Oficial de la Federación el 21 de noviembre de 2012.
23. Farmacopea de los Estados Unidos de América, USP 35, 2012, vol. 1, pág. 59-64.

24. Vocabulario internacional de términos básicos y generales en metrología (VIM), tercera edición, 2012, ISO/BIPM/IEC/IFCC/IUPAP/OIML, publicado por ISO.
25. Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos de México, 2ª. Edición México 2013, pp. 3-7.

GLOSARIO

DEFINICIONES

Calibración¹² : Conjunto de operaciones que establecen, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores de magnitudes indicados por un instrumento de medición o un sistema de medición o valores representados por una medida materializada o un material de referencia, y los valores correspondientes realizados mediante patrones.

Certificado¹²: Documento que contiene todas las informaciones esenciales para la utilización de un material de referencia certificado.

Certificación de un material de referencia¹⁹: Documento que acompaña a un material de referencia certificado. Que indica uno o más valores de sus propiedades y su incertidumbre y confirma que han sido realizados los procedimientos necesarios para asegurar su validación y trazabilidad.

Cuarentena²⁰: Al estado de los insumos y productos que impiden su disposición para una etapa posterior y/o liberación y que se puede evidenciarse a través de la separación física u otros medios.

Estándar de Referencia USP²¹: Son muestras físicas altamente caracterizadas que las industrias farmacéuticas y otras relacionadas usan en sus análisis para ayudar a garantizar la identidad, la potencia, la calidad y la pureza de medicamentos (fármacos, productos biológicos y excipientes).

Fármaco (principio activo)^{12,22}: Toda sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas. Que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento

Incertidumbre de medida¹²: Parámetro, asociado al resultado de una medición, que caracteriza la dispersión de los valores que podrían razonablemente ser atribuidos a la medición.

Incertidumbre de un valor certificado¹²: Estimación ligada a un valor certificado de una magnitud que caracteriza la zona de valor en el interior del cual se puede encontrar el “valor verdadero” con un valor de confianza indicado.

Material de referencia (MR)¹²: Material o sustancia que posee los valores de una o más propiedades suficientemente homogéneos y bien conocidos, para permitir su empleo en la calibración de instrumentos, la evaluación de un método de medición o la atribución de valores a otros materiales.

Material de referencia certificado (MRC)¹²: Va acompañado de un certificado en el cual uno o más valores de sus propiedades están certificados por un

procedimiento que establece su trazabilidad con una realización exacta de la unidad en la que se expresan los valores de la propiedad y para la cual cada valor certificado se acompaña de una incertidumbre. Con la indicación de un nivel de confianza.

Material de referencia interno¹²: Es aquel preparado por un laboratorio para su uso propio.

Material de referencia (MR)¹²: Es el material o sustancia que a partir de la valoración adecuada de una o varias de sus propiedades, se utiliza como referencia ya sea en la calibración de un instrumento, en la evaluación de un método de medición o para asignar valores a las propiedades de otros materiales

Materia Prima¹⁸: Cualquier ingrediente utilizado en la producción de un medicamento, incluyendo aquellos que no se encuentren presentes en el producto final

Medicamento⁵: A toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

Medicamento biotecnológico⁵: A toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas.

Medicamento de patente⁵: Aquellos medicamentos de investigación propia del laboratorio que los comercializa, sujetos a la protección comercial que brindan las agencias internacionales de patentes.

Medicamento générico⁵: Aquellas presentaciones de moléculas que ya no están protegidas por la patente de su investigador pueden ser libremente producidas por otros laboratorios y suelen con llevar un menor precio

Medicamento (preparado farmacéutico)²¹: Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

Procedimiento Normalizado de Operación²⁰: Documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.

Sustancia de Referencia¹²: Define a la sustancia de referencia como productos de uniformidad reconocida, destinados para utilizarse en comprobaciones analíticas, físicas o químicas en el transcurso de los cuales sus propiedades comparan con los de la sustancia en examen.

Trazabilidad¹²: Propiedad del resultado de una medición o de un patrón tal que pueda relacionarse con referencias determinadas generalmente a patrones nacionales o internacionales por medio de una cadena ininterrumpida de comparación teniendo todas las incertidumbres determinadas.

ANEXO 1

Relación de sustancias de referencia reconocidas por la FEUM.²³

- Acenocumarol
- Acetato de (2s,3R)-3-(dimetilamino)-4-metil-1,2-difenil-2-butilo
- Acetato de clormadinona
- Acetato de cortisona
- Acetato de DL-alfatocoferol
- Acetato de hidrocortisona
- Acetato de medroxiprogesterona
- Acetato de metilprednisolona
- Acetato de prednisolona
- Acetazolamina
- Acetilcisteína
- Acetónido de fluocinolona ^{insp}
- Acetónido de triamcinolona
- A-D-2-Acetoxi-4-dimetilamino-1,2-difenil-3-metilbutano
- Ácido ϵ -aminocaproico
- Ácido 12-cetoquenodesoxicólico
- Ácido 2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)benzoico
- Ácido 3-amino-2,4,6-triyodobenzoico
- Ácido 4'-cloro-3-sulfamoil-2-benzofenona carboxílico
- Ácido 4-cloro-5-sulfamoilantranílico
- Ácido 5-amino -2,4,6-triyodo-N-metilsoftalámico
- Ácido 7,12-dihidroxicolánico
- Ácido 7-hidroxicolánico
- Ácido acetilsalicílico ^{csfr}
- Ácido aminobenzoico
- Ácido ascórbico ^{csfr}
- Ácido cólico
- Ácido desoxicólico
- Ácido esteárico
- Ácido fólico
- Ácido fumárico
- Ácido liticólico
- Ácido nalidíxico ^{csfr}
- Ácido octanoico
- Ácido palmítico
- Ácido quenodesoxicólico
- Ácido salicílico ^{csfr}
- Ácido sulfanílico
- Ácido valproico
- Ácido xantanoico
- Ácido yocetámico
- Ácido yodesoxicólico
- Ácido yodotalámico
- Ácido yotalámico
- Ácido yoxitalámico
- Adipiodona (Yodipamida)
- L – Alanina
- Alantoína
- Albendazol ^{feum}
- Alcohol cetílico
- Alcohol estearílico
- Alcohol etílico
- Almidón de papa
- Almidón soluble
- Alopurinol ^{feum}
- Amikacina ^{feum}
- Aminobutanol
- 4-Amino-6-cloro -1,3-bencenodisulfonamida
- 2-Amino -5-clorobenzofenona
- 3-Amino-4-(2-clorofenil)-6-nitrocarbostiril
- 4-Amino-2'-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina
- 2-Amino-2-cloro-5-nitrobenzofenona
- 4-Amino-6,7-dimetoxi-2-(1-piperazinil) quinazolina
- p-Aminofenol ^{feum}
- Amoxicilina ^{csfr}
- Ampicilina ^{csfr}
- Ampicilina sódica

- Anfotericina A
- Anfotericina B
- 3-Anilino-2-(3,4,5-trimetoxibencil)arilonitrilo
- Astemizol
- Auranofina
- Azatioprina
- Azina del 5- nitro-2-furfural
- Azul patente V
- Bacitracina zinc
- o-Benciloxicarbonilbencilpenicilina sódica
- Bencilpenicilina benzatina
- Bencilpenicilina de sodio
- Benzoato de bencilo
- Benzoilmetronidazol ^{csfr}
- Benzonatato
- Besilato de mesoridazina
- Biperideno 1,4-Bis(2-furoil)piperazina
- 4,4-Bis [1,2,3,6-tetrahydro-4-(2-oxo-1-bencimidazolinil)-1-piridil] butirofenona
- Bitartrato de epinefrina
- Bitartrato de norepinefrina
- Bromhidrato de cefalina
- Bromhidrato de dextrometorfano ^{csfr}
- Bronhidrato de hioscina
- Bromhidrato de homatropina
- Bromhidrato de isoemetina
- 4-Bromo-2,2-difenilbutironitrilo
- Bromuro de 9-hidroxiopantelina
- Bromuro de butilhiscina ^{csfr}
- Bromuro de dacruronio
- Bromuro de neostigmina
- Bromuro de pancuronio
- Bromuro de piridostigmina
- Bromuro de propantelina
- Bunamiodilo sódico
- Butirofenona
- Cafeína
- Calcitriol
- Caproato de hidroxiprogesterona
- Captopril
- Carbamazepina
- Carbenicilina disódica
- Carbenicilina monosódica monhidrato
- Carbidopa
- Cárbomero homolímero
- Carbonato de calcio
- Carbonato de litio
- Carmustina
- Cefalotina sódica
- Cefotaxima de sodio
- Ceftriaxona sódica
- Cianocobalamina ^{csfr}
- 4-Ciano-4-fenil-1-tolilsulfonilpiperidina
- Ciclofosfamida
- Ciclosporina
- Cimetidina ^{csfr}
- Cinconina
- 1,8-Cineol
- Cisplatino
- Citarabina
- Citrato de clomifeno
- Citrato de dietilcarbamazina
- Citrato de fentanilo
- Citrato de orfenadrina
- Citrato de tamoxifeno
- Clioquinol
- Clonazepam
- Clorambucilo
- Cloranfenicol ^{csfr}
- Clorhidrato de 1,4-bis(4-amino-6,7-dimetoxi-2-quinazolinil)piperazina
- Clorhidrato de 5-amino-1H-imidazol-4-carboxamida
- Clorhidrato de 1-bencil-3-metil-5-aminopirazol

- Clorhidrato de 1-1-difenil-4-piperidino-1-buteno ^{feum}
- Clorhidrato de α -D-4-dimetilamino-1,2-difenil-3-metil-2-butanol
- Clorhidrato de 4-epianhidrotetraciclina
- Clorhidrato de 4-epitetraciclina
- Clorhidrato de amantadina
- Clorhidrato de ambroxol ^{csfr}
- Clorhidrato de amilorida
- Clorhidrato de amiodarona
- Clorhidrato de amitriptilina
- Clorhidrato de arginina
- Clorhidrato de benserazida
- Clorhidrato de biperideno
- Clorhidrato de bufenina (nilidrina HCL)
- Clorhidrato de bupivacaína
- Clorhidrato de cefalina
- Clorhidrato de cetamina
- Clorhidrato de ciprofloxacino ^{csfr}
- Clorhidrato de clomipramina
- Clorhidrato de clordiazepóxido
- Clorhidrato de clorpromazina
- Clorhidrato de clortetraciclina
- Clorhidrato de daunorrubicina
- Clorhidrato de dextropropoxifeno (propoxifeno HCl)
- Clorhidrato de defenhidramina
- Clorhidrato de difenidol ^{feum}
- Clorhidrato de difenoxilato
- Clorhidrato de dobutamina
- Clorhidrato de dopamina
- Clorhidrato de doxapramo
- Clorhidrato de doxorubicina
- Clorhidrato de emetina
- Clorhidrato de epirubicina
- Clorhidrato de etambutol
- Clorhidrato de fenazopiridina
- Clorhidrato de fenilefrina ^{csfr}
- Clorhidrato de flufenazina
- Clorhidrato de hidralazina
- Clorhidrato de hidroxizina
- Clorhidrato de imipramina
- Clorhidrato de isoprenalina
- Clorhidrato de isoproterenol
- Clorhidrato de ketamina
- Clorhidrato de lidocaína ^{csfr}
- Clorhidrato de L- lisina
- Clorhidrato de meclizina
- Clorhidrato de melfalano
- Clorhidrato de mepacrina (quinacrina HCl)
- Clorhidrato de metilfenidato
- Clorhidrato de metoclopramida
- Clorhidrato de nafazolina
- Clorhidrato de nalbufina
- Clorhidrato de neamina
- Clorhidrato de noroximorfona
- Clorhidrato de nortriptilina
- Clorhidrato de oxoprenolol
- Clorhidrato de petidina (meperidina HCl)
- Clorhidrato de pilocarpina
- Clorhidrato de piridoxina ^{csfr}
- Clorhidrato de prazosina
- Clorhidrato de procaína
- Clorhidrato de procarbazona
- Clorhidrato de promazina
- Clorhidrato de proparcaína
- Clorhidrato de propranolol
- Clorhidrato de proximetacaína (proparcaína HCl)
- Clorhidrato de pseudoefedrina
- Clorhidrato de ranitidina
- Clorhidrato de tetraciclina ^{Insp}
- Clorhidrato de tiamina ^{csfr}
- Clorhidrato de tioridazina
- Clorhidrato de trifluoperazina
- Clorhidrato de trihexifenidilo
- Clorhidrato de verapamilo
- Clorhidrato de ácido α -fenil-2-piperidinacético
- 4-Cloroacetanilida ^{feum}
- Clorobutanol

- N-4-[2-(5-Cloro-2-metoxibenzamido)etil]bencensulfonil-N-metilcarbamato de etilo
- 4-[2-(5-cloro-2-metoxibenzamido)etil]bencenosulfonamida
- p-Clorobencidrilpiperazina
- Cloropropamida
- Clorotiazida
- Clortalidona
- Cloruro de 3-hidoxi-N,N,2-trimetil-3,4-difenilbutilamonio
- Cloruro de acetilcolina
- Cloruro de benzalconio
- Cloruro de magnesio hexahidratado
- Cloruro de metiltioninio (azul de metileno)
- Cloruro de potasio
- Cloruro de pralidoxima
- Cloruro de succinilmonocolina
- Cloruro de suxametonio (succinilcolina HCl)
- Colchicina
- Colecalciferol
- Compuesto relacionado A
- 2,2',6,6'-Tetraterbutildifnoquinona
- Compuesto relacionado B
- 4,4'-(Ditio)-bis(2,6,diterbutilfenol)
- Compuesto relacionado C
- 4-[(3,5-Diterbutil-2-hidroxifeniltio)isopropilidenotio]-2,6-diterbutilfenol
- Compuesto relacionado de ranitidina A
- Compuesto relacionado de ranitidina C
- Copolímero de metacrilato de amonio tipo A
- Copolímero de metacrilato de amonio tipo B
- Copolímeros del ácido metacrílico tipo B
- Copolímeros del ácido metacrílico tipo C
- Cromoglicato disódico
- Crospovidona
- Crotamitón
- Dacarbazina
- Dactinomicina
- Danazol
- Dapsona
- Decanoato de flufenazina
- Delta-4,6-colestadienol
- Deslanósido
- Dexametasona
- Diacetato de nitrofurfural
- Diacetilfluoresceína
- 3,5-Diamino-6-cloropirazin-2-carboxilato de metilo
- Diazepam
- Diazóxido
- Dibenzo[a,b]cicloheptan-3-ona
- Dibenzo[a,d]ciclohepta-1,4-dien-3-ona
- Dibenzosuberona
- Diclofenaco sódico ^{csfr}
- Diclorhidrato de deshidroemetina
- Dicloxacilina de sodio ^{Insp}
- Dietilestilbestrol
- Difenilhidantoína (fenitoína)
- Digitoxina
- Digitoxina
- Digoxina
- 17 α -Dihidroxi-equilina
- Dimenhidrato
- N,N'-bis[2-[[[5-[(Dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]-2-nitro-1,1-etenodiamina
- Dimetilformamida
- Dinitrato de isosorbida ^{Insp}
- Dipiridamol ^{csfr}
- Dipropionato de beclometasona

- Disopiramida
- Disulfuro de captopril
- Diyodo-8-hidroxiquinoleína
- Diyodohidroxiquinoleína (yodoquinol)
- Droperidol
- Edetato disódico
- Edetato sódico de calcio
- Enantato de desoxicorticosterona
- Enantato de metenolona
- Enantato de noretisterona
- Enantato de testosterona
- Enflurano
- Equilina
- Ergocalciferol
- Ergosterol
- Eritromicina ^{Insp}
- Espironolactona
- Estearato de eritromicina ^{Insp}
- Estolato de eritromicina
- Estradiol
- 2-Estrona
- Estrona
- Etilcelulosa
- Etilvainillina
- 1-Etinilestradiol
- Etinilestradiol
- Etosuximida
- Eugenol
- Fenacetina
- L-Fenilalanina
- Fenilbutazona
- Fenitoína sódica ^{feum}
- Fenitoína
- Fenobarbital
- Fitomenadiona
- Flunitrazepam
- Fluoresceína de sodio
- Fluoresceína
- Fluorometolona
- Fluorouracilo
- Fluoximesterona
- 3-Formilrifamicina
- Fosfato de azapetina
- Fosfato de clindamicina
- Fosfato de cloroquina
- Fosfato de dexametasona
- Fosfato de disopiramida
- Fosfato de primaquina
- Fosfato sódico de betametasona
- Fosfato sódico de prednisolona
- Furazolidina ^{csfr}
- 1-(2-Furoil)piperazina
- Furosemida
- Galato de propilo
- Gitoxina
- Glibenclamida
- Gluconato de potasio
- Gluconato de quinidina
- Glucosa
- Gonadotropina coriónica
- Gonadotropina sérica
- Guaifenesina ^{csfr}
- Gramicidina
- Griseofulvina
- Haloperidol
- Halotano
- Hemifumarato de 5-[[[(2-aminoetil)tio]metil]-N,N-dimetil-2-furametanamina
- Hemisuccinato de hidrocortisona
- Hemisuccinato de metilprednisolona
- Hemisulfato de 3-amino-4-carboxamidopirazol ^{feum}
- Heparina sódica
- Hidroclorotiazida
- Hidrocortisona ^{Insp}
- Hidroquinona
- p-Hidroxibenzoato de butilo
- Hidroxocobalamina
- Hipromelosa
- Hipurato de metenamina
- L-Histidina
- Idanil carbenicilina sódica

- Idoxuridina
- Iminodibencilo
- Indometacina ^{Insp}
- Insulina
- Isocarboxazida
- L-Isoleucina
- Isómero eritro del clorhidrato del metilfenidato
- Isoniazida
- Isosorbida
- Ketoconazol ^{csfr}
- Lactosa
- Lanatóside C
- L-Leucina
- Leucovorina de calcio
- Levodopa
- Levomepromazina (Metotrimeprazina)
- Levotiroxina
- Levulosa (Fructosa)
- Lidocaína
- Liotironina
- Lomustina
- Maleato de bromofeniramina
- Maleato de clorfenamina
- Maleato de dexbromfeniramina
- Maleato de dexclorfeniramina
- Maleato de ergometrina (Ergonovina)
- Maleato de timolol
- Mandelato de metenamina
- Mebendazol ^{Insp}
- Menadiona
- Menotrofinas
- 6-Mercaptopurina
- Mercaptopurina
- Mesilato de bromocriptina
- Mesilato de deferoxamina
- Mesilato de dihidroergotamina
- Mesilato de tioproperazina
- Mesterolona
- Mestranol
- Mesuximida (metsuximida)
- Metamizol
- Metamizol magnésico ^{csfr}
- Metamizol sódico ^{csfr}
- Metanosulfonato de dihidroergotamina
- Metilbromuro de homatropina ^{Insp}
- 3-O-Metilcarbidopa
- Metildopa
- 5-Metil-3-isoxazolcarboxilato de metilo
- 2-Metil-5-nitroimidazol
- Metilparabeno ^{csfr}
- Metilprednisolona
- Metilsulfato de neostigmina
- L-Metionina
- Metocarbamol
- Metotrexato
- 3-Metoxitirosina
- Metronidazol ^{csfr}
- Miristato de isopropilo
- Mitomicina
- Monohidrato de 2-azahipoxantina
- Naloxona
- Naproxeno ^{csfr}
- Naproxeno sódico
- Nicotinamida ^{csfr}
- Nifedipino ^{Insp}
- Nistatina
- Nitrato de miconazol ^{csfr}
- Nitrato de potasio
- 4-(2-Nitrofenil)-3,5-dicarbometoxi-2,6-dimetilpiridina
- Nitrofural(nitrofurazona)
- Nitrofurantoína
- Nitrofurazona
- Nitroglicerina
- Nitroprusiato de sodio
- Nonoxinol 10
- Noretindrona
- Noretisterona
- Ouabaína octahidratada
- Ouabaína

- 4-Óxido-7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H,1,4-benzodiazepin-2-ona
- Oximetolona
- Oxitetraciclina ^{Insp}
- Palmitato de isopropilo
- Pancreatina
- Pantotenato de calcio ^{csfr}
- Paracetamol ^{csfr}
- Pectina
- Penfluridol
- Penicilamina
- Penicilina G potásica
- Penicilina G sódica
- Perfenazina
- Peróxido de benzoílo
- Pirazinamida
- Pirimetamina
- Pituitaria posterior
- Pivalato de fluometasona
- Polividona
- Prednisolona
- Prednisona
- Primidona
- Probenecida
- Probucof
- Procaína
- Progesterona
- Proinsulina
- L-Prolina
- Propanidido
- Propilénglicol
- Propilparabeno ^{csfr}
- Propionato de androstanolona
- Propionato de testosterona
- Protionamida
- Proxifilina
- Quimotripsina
- Quininona
- Reserpina
- Resina de colestiramina
- Riboflavina ^{csfr}
- Rifampicina
- Rifampicina N-óxido
- Rifampicina quinona
- Rolitetraciclina
- Sacarosa
- Salbutamol (albuterol)
- Senósidos a y b
- Senósidos
- 1,4-Sorbitán
- Sorbitol
- Succinato sódico de hidrocortisona
- Sulfacetamida sódica
- Sulfacetamida
- Sulfadiazina
- Sulfafurazol (sulfisoxazol)
- Sulfametoxazol ^{csfr}
- Sulfametoxazol N₄-glucósido
- Sulfanilamida
- Sulfato de atropina
- Sulfato de bleomicina
- Sulfato de dextroanfetamina
- Sulfato de efedrina
- Sulfato de estreptomicina
- Sulfato de fenelzina
- Sulfato de gentamicina ^{Insp}
- Sulfato de guanetidina
- Sulfato de kanamicina
- Sulfato de neomicina
- Sulfato de orciprenalina (metaproterenol)
- Sulfato de polimixina B
- Sulfato de quinidina
- Sulfato de quinina
- Sulfato de salbutamol
- Sulfato de terbutalino
- Sulfato de vinblastina
- Sulfato vincristina
- Sustancia relacionada alopurinol
- Sustancia relacionada de Clorhidrato de difenidol
- Tartrato de ergotamina
- Tartrato de metoprolol ^{csfr}
- 2-Terbutil-4-hidroxianisol

- 4-Terbutilfenol
- 3-Terbutil-4-hidroxianisol
- Terconazol
- Testoterona
- Tetrafenilciclopentadienona
- Tiamazol (metimazol)
- Timerosal
- Timolol
- Tioguanina
- Tiopental
- Tiotepa
- Tiropanoato de sodio
- L-Tirosina
- Tolbutamida
- Tolnaftato
- o-Toluenosulfonamida
- p-Toluenosulfonamida
- Tretinoína
- Tretionino
- N-Tricosono
- 3-(3,4,6-Trihidroxifenil) Dalanina
- Trimetoprima ^{csfr}
- Tripsina
- Tropicamida
- Turocolato sódico
- Vainillina
- Valerato de betametasona
- Valerato de estradiol
- Valina
- Vitamina A
- Vitamina C
- Vitamina D
- Warfarina
- Xantona
- Yodocloro hidroxiquinoleína ^{csfr}
- Yodopato sódico (ipodato)
- Yoduro de sodio
- Yopidol
- Yopidona

FEUM: Estas sustancias se pueden adquirir en la comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

Insp: Estas sustancias se pueden adquirir en el laboratorio Nacional de Salud Pública Secretaria de Salud.

Csfr: Estas sustancias se pueden adquirir en el comité Mexicano de Sustancias Farmacéuticas de Referencia (sustancias confiables de Referencia)