



Área Análisis de Medicamentos

# Materiales de Referencia en el Análisis Farmacéutico

2026

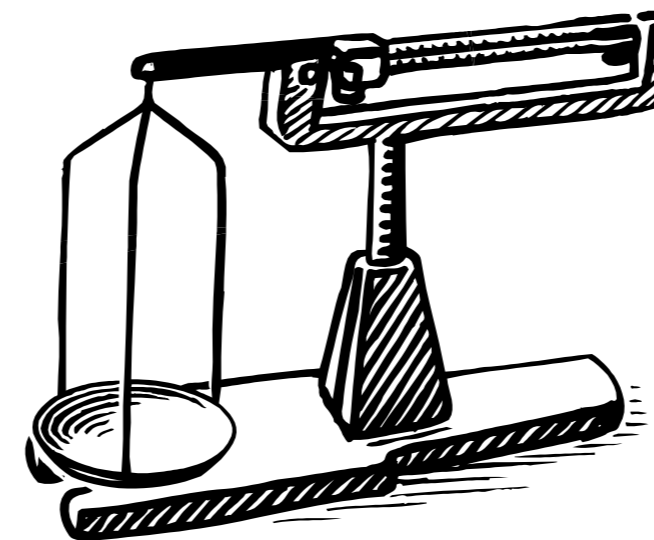
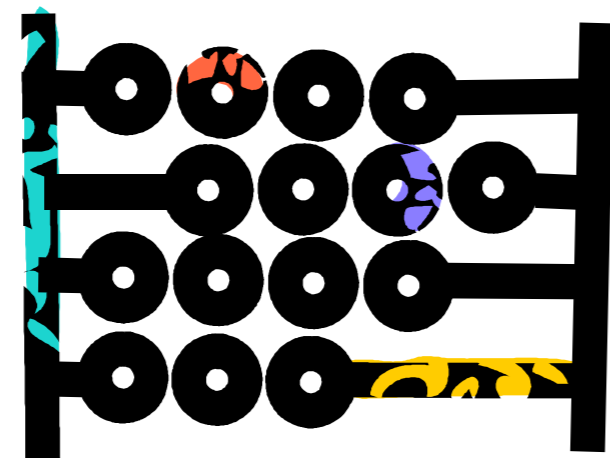
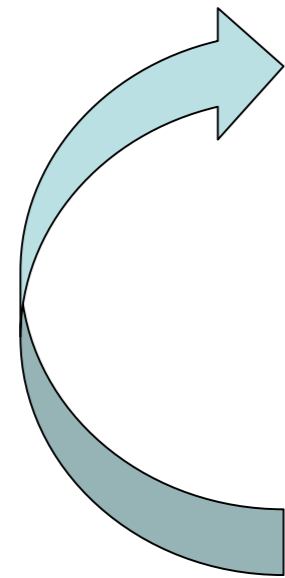
Garantía de Calidad de Medicamentos

Dr. Rubén M. Maggio



# ¿CÓMO OBTENER UN BUEN RESULTADO?

- ✓ Muestrear y pesar correctamente la muestra
- ✓ Equipos calificados
- ✓ Operadores calificados
- ✓ Métodos validados
- ✓ Procedimiento calificado para la obtención de datos
- ✓ Uso de estándares exactos o sustancias de referencia certificadas



# Hablemos de Patrones

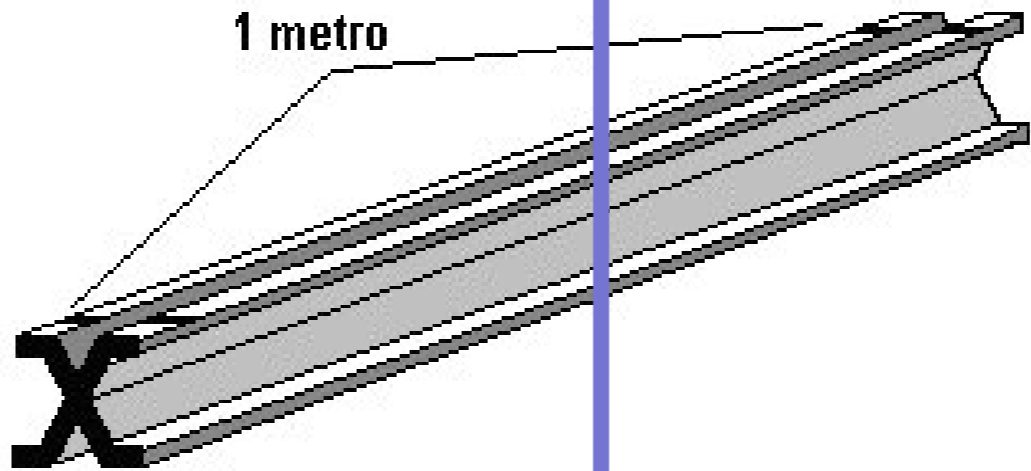
**Patrón:** medida materializada



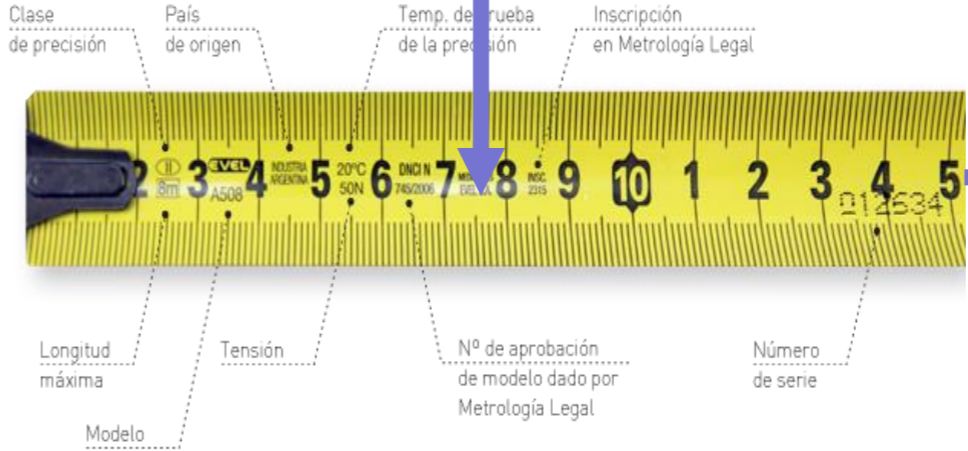
**Patrón primario:**  
Ampliamente reconocido.  
No necesita comparación



**Patrón secundario:**  
Es trazable a un patrón primario.



**Patrón de referencia**  
Se utiliza para, las mediciones realizadas en un lugar.



**Trazabilidad**

# Hablemos de Patrones

**Patrón:** medida materializada, instrumento o sistema de medida destinado a definir una unidad o uno o varios valores de una magnitud para que sirvan de referencia.

**Patrón primario:** patrón que es ampliamente reconocido como poseedor de las más altas cualidades metrológicas y cuyo valor se acepta sin referirse a otros patrones de la misma magnitud.

**Patrón secundario:** patrón cuyo valor se establece por comparación con un patrón primario de la misma magnitud. Es trazable a un patrón primario.

**Patrón de referencia:** patrón, en general de la más alta calidad metrológica disponible en un lugar o en una organización determinada, del cual se derivan las mediciones realizadas en dicho lugar.

**Trazabilidad:** propiedad del resultado de una medición tal que pueda relacionarse con a patrones nacionales o internacionales por medio de una cadena ininterrumpida de comparaciones teniendo todas las incertidumbre determinadas.

# TIPO DE PATRONES MATERIALES DE REFERENCIA

- **Físicos**, como pueden ser de masa (pesas), longitud de onda, temperatura y otras propiedades físicas.

- **Sustancias puras**, soluciones y mezclas de alta pureza, utilizadas para la calibración en procedimientos de análisis.

- Alambre/Granalla

- Polvo

- Soluciones:

- Soluciones puras para la calibración de un único componente

- Soluciones con más de un componente para la calibración

- **MR matriciales**, materiales naturales y/o materiales naturales adicionados usados para la verificación de procedimientos analíticos y en casos específicos para la calibración de instrumentos de medida.

# Materiales de Referencia



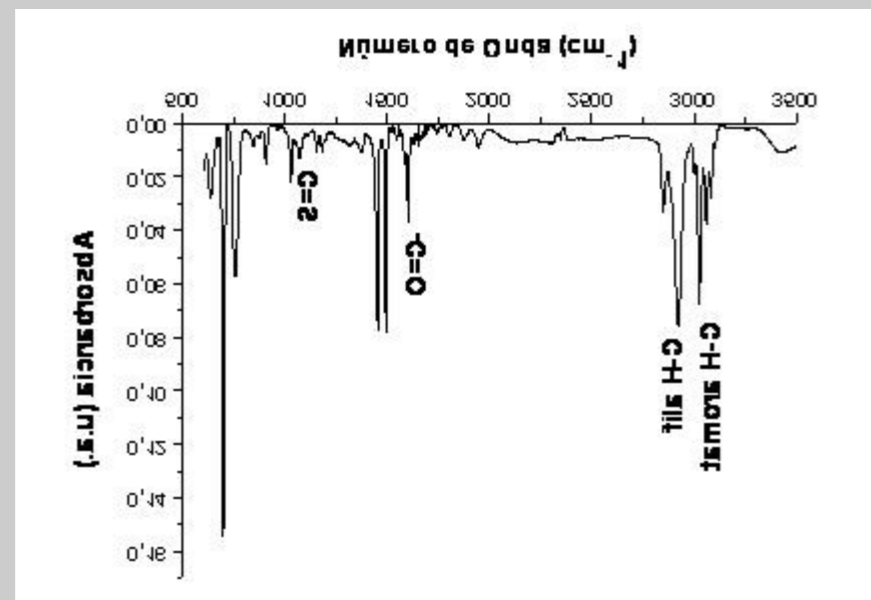
CERTIFICADO N° 008  
MEDICIONES EVEL S.A.  
Inscripción N° 2315  
ANEXO 1

Código de aprobación	Modelo	Características Metrológicas
	A230	Longitud 5m, Ancho: 13mm, Espesor: 0,12mm, Clase: II
	A230 VARIANTE 1	Longitud 5m, Ancho: 13mm, Espesor: 0,12mm, Clase: II
	A230 VARIANTE 2	Longitud 5m, Ancho: 13mm, Espesor: 0,12mm, Clase: II
	A230 VARIANTE 3	Longitud 5m, Ancho: 13mm, Espesor: 0,12mm, Clase: II
	A230 VARIANTE 4	Longitud 5m, Ancho: 13mm, Espesor: 0,12mm, Clase: II
	A230 VARIANTE 5	Longitud 5m, Ancho: 13mm, Espesor: 0,12mm, Clase: II
	A230 VARIANTE 6	Longitud 5m, Ancho: 13mm, Espesor: 0,12mm, Clase: II
	A230 VARIANTE 7	Clase Portátil
	A230 Variante de 5m	Longitud 5m, Ancho: 13mm, Espesor: 0,12mm, Clase: II
	A230 VARIANTE 8	Longitud 5m, Ancho: 13mm, Espesor: 0,12mm, Clase: II
	E 800	Longitud 10m, Ancho: 17mm, Espesor: 0,10mm, Clase: II
	E 800 VARIANTE 1	Longitud 5m, Ancho: 17mm, Espesor: 0,10mm, Clase: II
	E 800 VARIANTE 2	Longitud 5m, Ancho: 17mm, Espesor: 0,10mm, Clase: II
	MP100	Longitud 1m, Ancho: 16mm, Espesor: 3mm, Clase: II
	MP100	Longitud 2m, Ancho: 16mm, Espesor: 3mm, Clase: II
	MP100	Longitud 3m, Ancho: 16mm, Espesor: 3mm, Clase: II
	MP100	Longitud 4m, Ancho: 16mm, Espesor: 3mm, Clase: II
	MP100	Longitud 5m, Ancho: 16mm, Espesor: 3mm, Clase: II
	MP100	Longitud 6m, Ancho: 16mm, Espesor: 3mm, Clase: II
	MP100	Longitud 7m, Ancho: 16mm, Espesor: 3mm, Clase: II
	MP100	Longitud 8m, Ancho: 16mm, Espesor: 3mm, Clase: II
	MP100	Longitud 9m, Ancho: 16mm, Espesor: 3mm, Clase: II
	MP100	Longitud 10m, Ancho: 16mm, Espesor: 3mm, Clase: II

Buenos Aires, 23 de febrero de 2016

Dr. Víctor Luis  
Gerente de Calidad y Ambiente

Para mayor información consulte el sitio web de Mediciones Evel S.A.

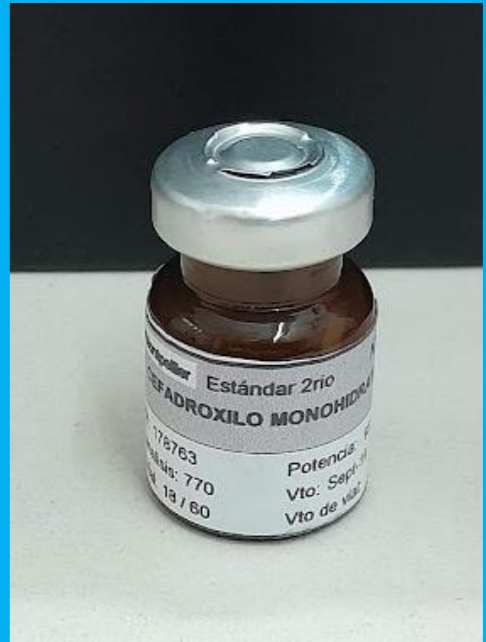


# Sustancias de Referencia

Sustancia de Referencia Certificada

Material de referencia interno:

Diclofenac Impureza A



# DEFINICIONES

**Sustancia de referencia:** material o sustancia en la cual uno o más **valores de sus propiedades** son suficientemente **uniformes** y están bien **definidos** para la realización **una comparación** (calibración de un instrumento, la asignación de valores, etc).

**Sustancia de referencia certificada:** sustancia de referencia, acompañada 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.

IFA 99,9 (0,1)% ---CLAE st IFA USP

**Material de referencia interno (Estándar de trabajo/ Estándar Secundario):** es aquél preparado por un laboratorio para su propio uso.

IFA 99,8 %

**Estándar Secundario ≠ Patrón secundario (diapo 4)**

# USOS DE SUSTANCIAS DE REFERENCIA CERTIFICADAS

- ✓ Validación o revalidación de un método
- ✓ Para demostrar equivalencia entre un método propio y uno estándar
- ✓ Para transferir métodos analíticos a otros laboratorios
- ✓ Para calibrar equipos
- ✓ Calificación operacional del equipamiento analítico
- ✓ Para controlar la performance de un procedimiento analítico
- ✓ Para chequear a un nuevo analista
- ✓ Ensayo inter-laboratorio para asegurar la performance de un método o la capacidad de un dado laboratorio

# USOS DE SUSTANCIAS DE REFERENCIA DE TRABAJO - MRI

- ✓ Control de calidad rutinario
- ✓ Etapas desarrollo de metodología analítica

# FARMACOPEA ARGENTINA



**Materiales de Referencia: Sustancias y Espectros Infrarrojo** de Referencia provenientes de Farmacopea Argentina o “Farmacopeas Internacionalmente Reconocidas”, Estándares y Espectros Infrarrojo provenientes del Laboratorio Innovador, **Estándares secundarios** y **Estándares de trabajo**, todos correspondientes a materias primas de uso farmacéutico e impurezas provenientes de Catálogos comerciales reconocidos y de elaboradores o proveedores.

**Sustancia de Referencia Farmacopea Argentina [SR-FA]:** Material de **uniformidad** comprobada, cuya monografía ha sido incluida en la “Farmacopea Argentina”, desarrollado total o parcialmente por A.N.M.A.T. - I.NA.ME y avalado por dicha Farmacopea, cuyo empleo se reserva **a ensayos químicos y físicos específicos en los que se comparan sus propiedades con las de un producto problema** y que posee un **grado de pureza** adecuado para el uso al que se destina. También **[SR- FA Certificada]**

**Estándar Secundario:** Material de uniformidad comprobada, cuya monografía ha sido incluida en la “Farmacopea Argentina” y/o en alguna de las “Farmacopeas internacionalmente reconocidas”, **desarrollado en el país por el usuario, trazable a una Sustancia de Referencia de alguna de las mencionadas Farmacopeas**, cuyo empleo se reserva a ensayos químicos y físicos específicos en los que se comparan sus propiedades con las de un producto problema y que posee un grado de pureza adecuado para el uso al que se destina. (**Estándar interno**)

**Estándar de Trabajo:** Material de uniformidad comprobada, cuya monografía **no ha sido incluida en la “Farmacopea Argentina” ni en ninguna de las** “Farmacopeas internacionalmente reconocidas”, desarrollado en el país por el usuario, cuyo empleo se reserva a ensayos químicos y físicos específicos, en los que se comparan sus propiedades con las de un producto problema y que **posee un grado de pureza adecuado para el uso al que se destina.**

# Sustancias de Referencia

**Sustancia de Referencia  
Certificada**

**Sustancia de Referencia  
Farmacopea Argentina  
[SR-FA]:**

- ✓ Validación de un método
  - ✓ Para demostrar equivalencia entre un método propio y uno estándar
  - ✓ Para transferir métodos analíticos a otros laboratorios
  - ✓ Para controlar la performance de un procedimiento analítico
  - ✓ Para chequear a un nuevo analista
- X Para calibrar equipos
  - X Calificación operacional del equipamiento analítico

**Material de referencia  
interno**

**Estándar Secundario**

**Estándar de trabajo**

- ✓ Control de calidad rutinario
- ✓ Etapas desarrollo analítico

# FARMACOPEA ARGENTINA



## **Materiales de Referencia:**

Todos los que se usan: SR, Espectros Infrarrojo, Estándares secundarios y Estándares de trabajo.

## **Sustancia de Referencia Farmacopea Argentina [SR-FA]:**

Sustancia de referencia Certificada que figura en FA y es provista por ANAMAT (o simil).

## **Estándar Secundario (Sustancia de referencia interna):**

Sustancia de referencia del desarrollada por el usuario “”**trazable**”” a una **SR-FA**,.

## **Estándar de Trabajo:**

Sustancia de referencia no ha sido incluida en ninguna de las “Farmacopeas internacionalmente reconocidas”, desarrollado en el país por el usuario,

# FARMACOPEA ARGENTINA -BPFC



## **Sustancias de referencia oficiales (SR-FA)**

- ✓ Se debe verificar si están disponibles comercialmente
- ✓ Deben utilizarse solo para el propósito descrito en la monografía correspondiente
- ✓ Se deben mantener en un área segura bajo la responsabilidad de una persona designada al efecto.
- ✓ Cuando una Sustancia de Referencia Farmacopea Argentina no esté disponible, deberá emplearse aquélla equivalente disponible por las otras Farmacopeas internacionalmente reconocidas.

## **Sustancia de referencia preparada en la fábrica (Estándar Secundario/Estándar de trabajo):**

- ✓ Debe ser chequeada frente a una sustancia de referencia oficial, siempre que este disponible
- ✓ Debe ser analizada, autorizada, rotulada y almacenada como sustancia de referencia
- ✓ Debe almacenarse y emplearse de tal forma que no se vea afectada su calidad

## **Estandares de Trabajo**

- ✓ Debe ser analizada, autorizada, rotulada y almacenada como sustancia de referencia
- ✓ Debe almacenarse y emplearse de tal forma que no se vea afectada su calidad
- ✓ Pueden establecerse mediante el empleo de pruebas y controles adecuados a intervalos regulares, para garantizar la normalización.

# ANMAT



**El ANMAT provee no solo SR-FA sino también:**

**Patrón Nacional para ensayos Físico-químicos:**

Idem. pero No involucra a **FA**. Posee un grado de pureza adecuado para el empleo al que se reserva (99,8-100,2 %).

**Sustancia de referencia para ensayos Físico-químicos :**

Idem. Posee un grado de pureza adecuado para el empleo al que se reserva en general 99,5 y 100,5 %.



## Vigencia:

Los Patrones y Sustancias de Referencia son las que se encuentran vigentes y no tienen asignada fecha de vencimiento, sus vigencias están sujetas a los resultados de los re-análisis.

## Suspensión de Sustancias de Referencia

- **Estreptomicina** (200 mg/fco. amp.) 1ra Sustancia de Referencia 2003 (Revalorada en 2009) - SE HA SUSPENDIDO LA VENTA HASTA NUEVA REVALORACIÓN. Se comunica a los usuarios que los viales adquiridos tienen vigencia hasta el 02/11/17.
- **Heparina Bovina** (662 U.I./ml) 2do. Patrón 1999 (Revalorado en 2009) - SE HA SUSPENDIDO LA VENTA. Se comunica a los usuarios que para las unidades ya adquiridas ha caducado su vigencia.
- **Tobramicina** (100 mg/fco. amp.) 1ra Sustancia de Referencia 2006 (Revalorada en 2012) - SE HA SUSPENDIDO LA VENTA HASTA NUEVA REVALORACIÓN. Se comunica a los usuarios que los viales adquiridos tienen vigencia hasta el 02/11/17.
- **Tetraciclina** (100 mg/fco. amp.) 1er Patrón 1976 (Revalorado en 1988, 1995, 2003 y 2008) - SE HA SUSPENDIDO LA VENTA HASTA NUEVA REVALORACIÓN. Se comunica a los usuarios que los viales adquiridos tienen vigencia hasta el 02/11/17.

## Baja de Sustancias de Referencia

- **Lidocaína Clorhidrato** (300 mg/fco. amp.) Control N° 187025 - SE HAN AGOTADO LAS EXISTENCIAS. Se comunica a los usuarios que posean unidades de dicha Sustancia de Referencia, que las mismas tienen vigencia hasta el 31/07/18.
- **Fluconazol** (300 mg/fco. amp.) Control N° 112010 - FUERA DE ESPECIFICACIÓN. Se comunica a los usuarios que las unidades adquiridas de esta Sustancia de Referencia dejan de tener vigencia a partir del 14/06/19.
- **Fenilefrina Clorhidrato** (300 mg/fco. amp.) Control N° 182016 - FUERA DE ESPECIFICACIÓN. Se comunica a los usuarios que las unidades adquiridas de esta Sustancia de Referencia dejan de tener vigencia a partir del 15/07/19.
- **Ranitidina Clorhidrato** (200 mg/fco. amp.) Control N° 198039 - SE HAN AGOTADO LAS EXISTENCIAS. Se comunica a los usuarios que posean unidades de dicha Sustancia de Referencia, que las mismas tienen vigencia hasta el 21/02/20.



## **Requisitos para la adquisición:**

Solicitud de compra dirigida al Director del I.NA.ME. firmada por el Director Técnico, por el Codirector Técnico o por el responsable del área.

Aclarar debidamente cual será el uso que se le dará a la/las sustancias solicitadas.

## **Requisitos para la adquisición de psicotrópicos y estupefacientes**

**(LEY19.303 - LEY 17.818):**

**PSICOTRÓPICOS LISTA IV:** Presentar nota con membrete dirigida al Director del I.NA.ME., firmada por el DT, aclarando usos:

- Control de calidad de un producto aprobado (incluir nombre del producto y N° de certificado) o en trámite de aprobación (incluir nombre del producto y N° de expediente).
- Desarrollo de un nuevo producto (DDJJ, las etapas del Programa de Desarrollo en las que intervienen la/las sustancias solicitadas).

## **PSICOTRÓPICOS LISTAS II Y III, Y ESTUPEFACIENTES LISTAS I Y II**

Idem, presentar los correspondientes vales oficiales (DT)

# GESTIÓN DE MATERIALES DE REFERENCIA

- 1. Criterios de selección**
- 2. Adquisición**
- 3. Recepción**
- 4. Registro y etiquetado**
- 5. Almacenamiento**
- 6. Manipulación**
- 7. Análisis**
- 8. Disposición Final**

# GESTIÓN DE MATERIALES DE REFERENCIA

- **Criterios de selección**
  - Verificar que este **disponible en la fuente** (ANMAT, USP,EP, otros)
  - MRC, certificado para la **propiedad de interés**.
  - **Incertidumbre** adecuada
  - **Homogeneidad/uniformidad**
  - **Concentración** adecuada
  - Matriz
  - Presentación **Estado físico/químico** (el más estable)
  - **Cantidad**
  - Conservación **periodo de validez**
  - Procedimiento por el cual se lo **valora**.
- **Adquisición**
  - El laboratorio deberá evaluar a los proveedores, mantener un registro de dichas evaluaciones y elaborar una lista de los posibles fabricantes y/o suministradores. La certificación ISO 9001 es conveniente

# GESTIÓN DE MATERIALES DE REFERENCIA

- **Recepción**

- El MRC no deberá usarse hasta que no se haya **verificado** que cumple con las **especificaciones o requisitos solicitados**
- 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 del MRC** y comprobar el contenido del certificado.
  - Nombre y dirección del organismo que certifica.
  - Nombre del material, código y número de lote.
  - Descripción del MRC.
  - Utilización prevista (calibrar equipos, verificar un método, etc.).
  - Instrucciones de utilización.
  - Información sobre aspectos de seguridad.
  - Valores certificados y sus incertidumbres.
  - Homogeneidad y Trazabilidad
  - Fecha de certificación y periodo de validez (re-ensayo)

# GESTIÓN DE MATERIALES DE REFERENCIA

- **Registro y etiquetado**

- Código interno MRC
- Tipo de material y características
- Fabricante / Suministrador
- Referencia catálogo / N° de fabricación o lote
- Referencia certificado y emisor
- Fecha de recepción y fecha de caducidad/re-analisis
- Ubicación o almacenamiento
- Persona responsable del MRC
- Información: seguridad, manipulación, etc
- Observaciones
- Historial de su utilización

- **Almacenamiento**

Todos los MRC deben **estar bajo control y responsabilidad de una persona autorizada.**

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.).

# GESTIÓN DE MATERIALES DE REFERENCIA

## Manipulación

- Los MRC **no** deben usarse de **forma rutinaria** para el control de calidad (utilizar un material de referencia de trabajo)
- El usuario deberá conocer toda **la información necesaria** para su correcta utilización (manipulación y periodo de caducidad)
- 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** (fecha de utilización; la persona que lo utilizó; la aplicación, la cantidad utilizada)
- Toma de alícuotas de MRC, procurar **mantener la homogeneidad** del material, **evitar humedad, luz, temperatura excesiva y contaminaciones**.
- Tomar **la mínima alícuota** posible, un pequeño volumen **por vertido** cuando se trate de una disolución y/o sea posible
- **No devolver el material sobrante**, ya sea líquido o sólido, al recipiente

# GESTIÓN DE MATERIALES DE REFERENCIA

## Análisis de las sustancias de referencias

- **Frecuencia y tipos de ensayos del material**, deben incluir verificación de identidad, pureza, estabilidad y control de stock mediante un procedimiento definido
- Preparación de **materiales de trabajo a partir del material adquirido**
- Acciones a tomar en caso que **no se cumpla un criterio de aceptación**
- Pruebas y ensayos a realizar cuando un **material** ha sido **entregado desde otras filiales de la compañía**

## Forma de descarte del material

- **PROGRAMA DE ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD PARA LAS SUSTANCIAS DE REFERENCIA**

Criterios de selección, Adquisición, Recepción, Registro y etiquetado, Almacenamiento, Manipulación, Análisis, Usos y Disposición

# PREPARACIÓN DE SUSTANCIAS DE REFERENCIA CERTIFICADAS

- ✓ **La homogeneidad** de una serie de producción es analizada tomando muestras al azar, tres del comienzo, tres del medio y tres del final
- ✓ **La estabilidad** se establece comparando muestras de un lote a 0, 90 y 360 días, seguidas de ensayos a 2, 4 y 8 años
- ✓ **La concentración** es acreditada por un laboratorio de referencia independiente el cual ha sido calificado para este fin y no debe diferir en un  $\pm 1\%$
- ✓ **Método primario de valoración:** debe poseer alta precisión y error sistemático cero. La certificación es realizada en un laboratorio independiente

# OTRAS DEFINICIONES

Guía ISO	Instituto Nacional de Estándares y Tecnología-NIST	Según IUPAC Sección de Química Analítica
<p><b><u>Sustancia de referencia certificado (CRM):</u></b> Sustancia de referencia acompañado de un certificado, donde las propiedades están certificadas por un procedimiento, en donde cada valor certificado está acompañado por su incerteza</p>	<p><b><u>Material de referencia estándar (SRM):</u></b> Material de referencia certificado <i>por el NIST</i></p> <p><b><u>Material de referencia externo (ERM):</u></b> Provisto por algún organismo distinto del NIST</p>	<p><b><u>Estándar primario:</u></b> Producto disponible comercialmente con una pureza del <b>100 ± 0,02%</b></p> <p><b><u>Estándar de trabajo:</u></b> Producto disponible comercialmente con una pureza del <b>100 ± 0,05%</b></p>
	<p><b><u>Material de referencia interno (IRM):</u></b> Desarrollado por el laboratorio también denominado <b>Material estándar de laboratorio (LSM) o Estándar de trabajo (WS)</b></p>	<p><b><u>Estándar secundario:</u></b> Sustancia de baja pureza estandarizada frente a un estándar primario</p>

# DISPONIBILIDAD DE SUSTANCIAS DE REFERENCIA

- ✓ Farmacopeas internacionalmente reconocidas USP, EP, JP, Br
- ✓ NIST (Estados Unidos)
- ✓ EU Standards, Measurements & Testing Programme (BCR, Bélgica)
- ✓ National Research Council (NRC, Canadá)
- ✓ National Research Center for Certified Reference Materials (China)
- ✓ National Institute for Environmental Studies (NIES, Japón)
- ✓ Laboratoire National d'Essais (LNE, Francia)
- ✓ International Atomic Energy Agency (IAEA, Austria)

# FUENTES DE INFORMACIÓN SOBRE SUSTANCIAS DE REFERENCIA

- ✓ ISO Council on Reference Material (REMCO) publica un directorio para materiales de referencia
- ✓ IUPAC publica un catálogo
- ✓ The Reference Materials Advisory Service (REMAS) de la ORM (Oficina de Material de Referencia) da información sobre especificaciones, aplicación y disponibilidad en el mundo
- ✓ COMAR (Code d'Indexation des Materiaux de Reference) su base de datos tiene 8000 sustancias de referencia e incluye la siguiente información: nombre y descripción general del producto, nombre y dirección del proveedor, forma del material, propiedades certificadas, incertezas, fechas de certificación y campos de aplicación

“ \_\_Materiales de Referencia\_\_ ”

“ \_\_Sustancia de Referencia\_\_ ”

Pesas  
Espectros  
Calibres  
termómetros  
etc

“ \_\_SR FA\_\_ ”  
Certificadas”

- Incluido en “Farmacopeas internacionalmente reconocidas”
- Desarrollado total o parcialmente por una de dichas Farmacopea

“ \_Estándar 2rio\_ ”

Material de uniformidad comprobada,

- Incluido en “Farmacopeas internacionalmente reconocidas”,
- Desarrollado por el usuario,
- Trazable a una Sustancia de Referencia de las Farmacopeas

“ \_Estándar de trabajo\_ ”

- No incluido en “Farmacopeas internacionalmente reconocidas”,
- Desarrollado por el usuario

en los que se comparan sus propiedades con las de un producto problema y que posee un grado de pureza adecuado para el uso al que se destina



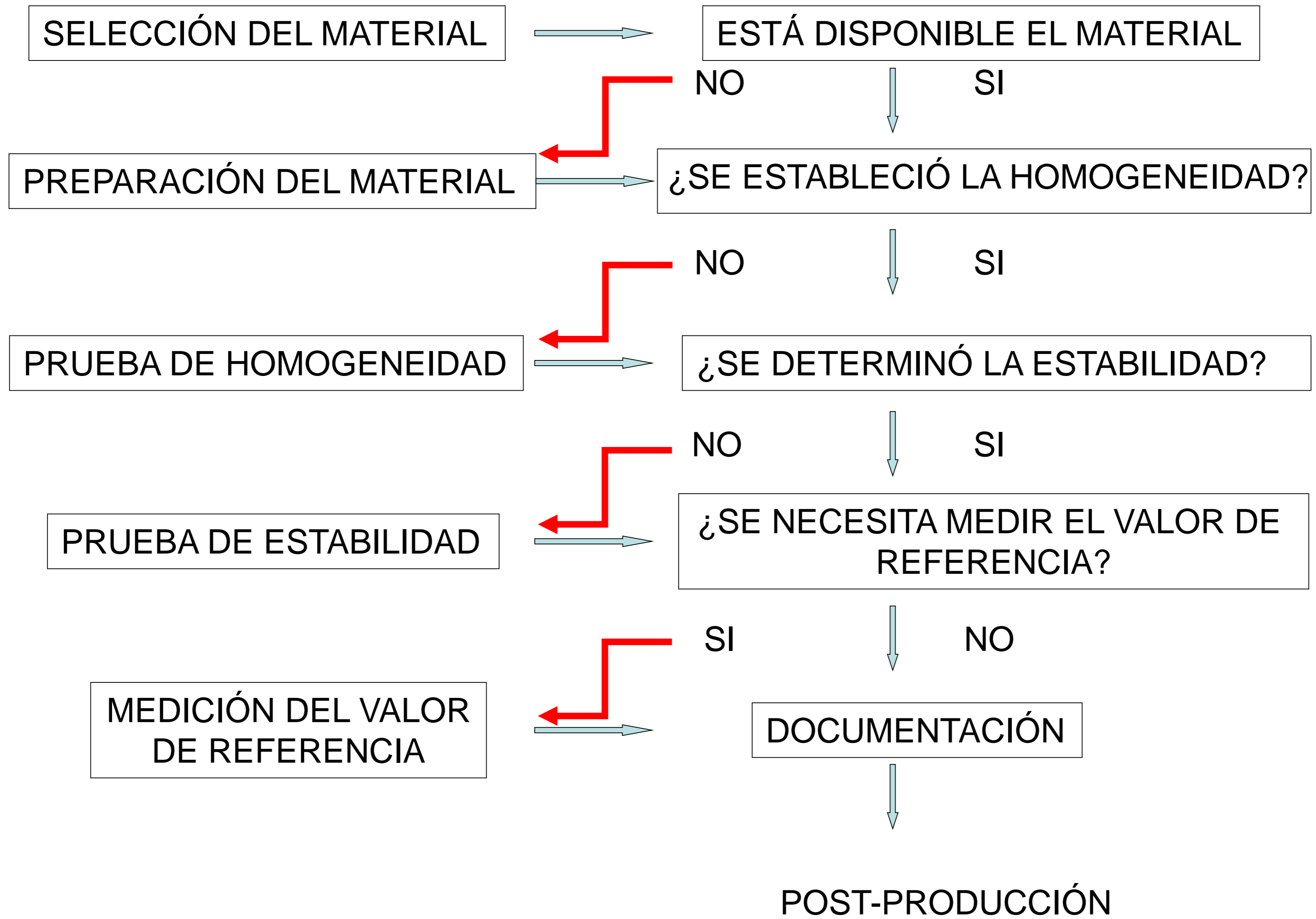
# Área Análisis de Medicamentos

## **Preparación de Estándar de Trabajo y Estándar secundario**



# INTRODUCCIÓN-GENERALIDADES

- ✓ **Sustancia de referencia de trabajo (ET y ES)** debe ser usada en el control de calidad del rutinario
- ✓ Nunca debe ser usada en reemplazo de una sustancia de referencia certificada
- ✓ Las sustancias de referencia de trabajo deben ser **analizadas** frente a **una sustancia de referencia certificada (siempre que exista-ES)**. Cuando se prepara un nuevo lote puede ser chequeado con el anterior.
- ✓ Se debe tener un procedimiento escrito en el cual conste:
  - Intenciones de uso de la sustancia
  - Nivel de homogeneidad
  - Método de control
  - Estabilidad-Validez
  - Frecuencia de re-análisis



# 1-PREPARACIÓN DE SRT

## Operaciones comunes para la preparación:

- Secado: Si el material debe ser secado se necesitan conocer las condiciones para el mismo con o sin temperatura, a presión reducida, etc.
- Purificación
- Molienda
- Tamizado
- Mezclado: Puede introducir impurezas especialmente cuando se utilizan equipos mecánicos, deben ser limpiados meticulosamente
- Sub-muestreo
- Filtrado
- Esterilización
- Envasado: Recipientes adecuados para su conservación: matrices líquidas que deben ser almacenadas a  $-20^{\circ}\text{C}$  no se pueden guardar en recipientes de vidrio si son acuosas.

Se deben tomar precauciones en todos los pasos mencionados anteriormente para evitar la contaminación y degradación del producto,

# 1-PREPARACIÓN DE SRT

## Registro y etiquetado

- ✓ Un nombre o número de referencia único
- ✓ Número de lote y muestra
- ✓ Valor de referencia
- ✓ Volumen o peso del contenido
- ✓ Signos sobre cualquier peligro o precaución
- ✓ Condiciones de almacenamiento
- ✓ Fecha de vencimiento o de re-ensayo

# 1-PREPARACIÓN DE SRT

## RÓTULO

Estándar Referencia Secundario		R-107 Version 2
<b>Nombre:</b>	<b>Glibenclamida</b>	
<b>NP: 002</b>	<b>Codigo: ST2LAB-036</b>	
<b>PBH: 99,78%</b>	<b>PBS:99,92</b>	
<b>Contenido: 3 g</b>		
<b>Conservación: 4°C</b>		
<b>Fecha de vencimiento: 14 de Abril 2023</b>		



**re análisis**

# PRUEBAS Y ENSAYOS DEL MRT

2- PRUEBA DE UNIFORMIDAD (HOMOGENEIDAD)

3- PRUEBA DE ESTABILIDAD

4- ENSAYO/VALORACIÓN

## 2-PRUEBA DE UNIFORMIDAD

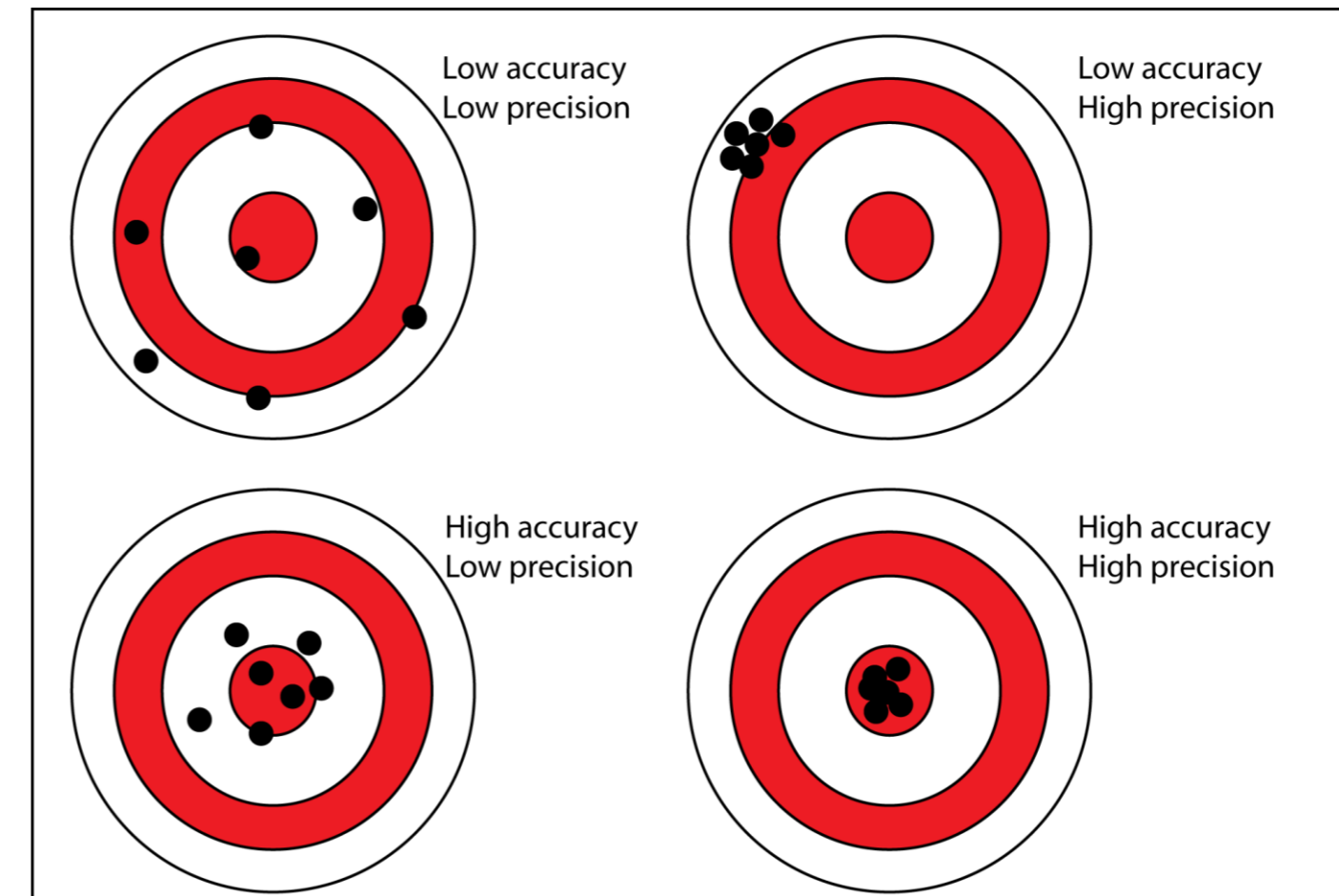
El objetivo de la prueba de homogeneidad es determinar la distribución en un nivel constante de cualquier impureza, por ejemplo: humedad, sustancias relacionadas, etc. La homogeneidad depende de la cantidad de muestra.



# 2-PRUEBA DE UNIFORMIDAD

## Elección de la prueba de homogeneidad:

- Lo más importante a considerar en la elección del método es la precisión,
- El método utilizado debe ser lo suficientemente relevante para detectar la inhomogeneidad.
- Las medidas de todas las muestras deben ser realizadas por el mismo operador, con los mismos calibradores y con el mismo equipo.



**Ejemplo:** en la preparación de un compuesto orgánico como sustancia de referencia la homogeneidad puede ser asegurada determinando la pureza por **CLAE, CG o DSC**.

SD=2% 98-102%

99,5	99,5	99,5
99,5	99,5	98,0
98,0	99,5	99,5
99,5	99,5	99,5
99,5	99,5	99,5
98,0	99,5	99,5
99,5	99,5	99,5
99,5	99,5	98,0
99,5	99,5	99,5

SD=1% 99-101%

99,5	99,5	99,5
99,5	99,5	98,0
98,0	99,5	99,5
99,5	99,5	99,5
99,5	99,5	99,5
98,0	99,5	99,5
99,5	99,5	99,5
99,5	99,5	98,0
99,5	99,5	99,5

# 2-PRUEBA DE UNIFORMIDAD

**Elección de la muestra:** la selección de la muestra puede ser sistemática o al azar.

Por ejemplo:

**Material orgánico a granel** -> sistemático.

**Solución transparente** -> Agitación (partículas no visibles)

**Número de muestras a seleccionar:** no existe una regla fija, depende del tipo de material, del proceso de preparación y del uso. En general no menos de 10 unidades.

**Tamaño de la muestra:** la cantidad de material para asegurar la homogeneidad no debe ser mayor a la cantidad que será usada el material de referencia.

**Prueba estadístico a aplicar:** prueba  $F$

# 3-PRUEBA DE ESTABILIDAD

El objetivo de la prueba de estabilidad es asegurar que la sustancia de referencia mantiene todas sus propiedades desde su producción hasta el momento de ser usado.

-Estudios previos:

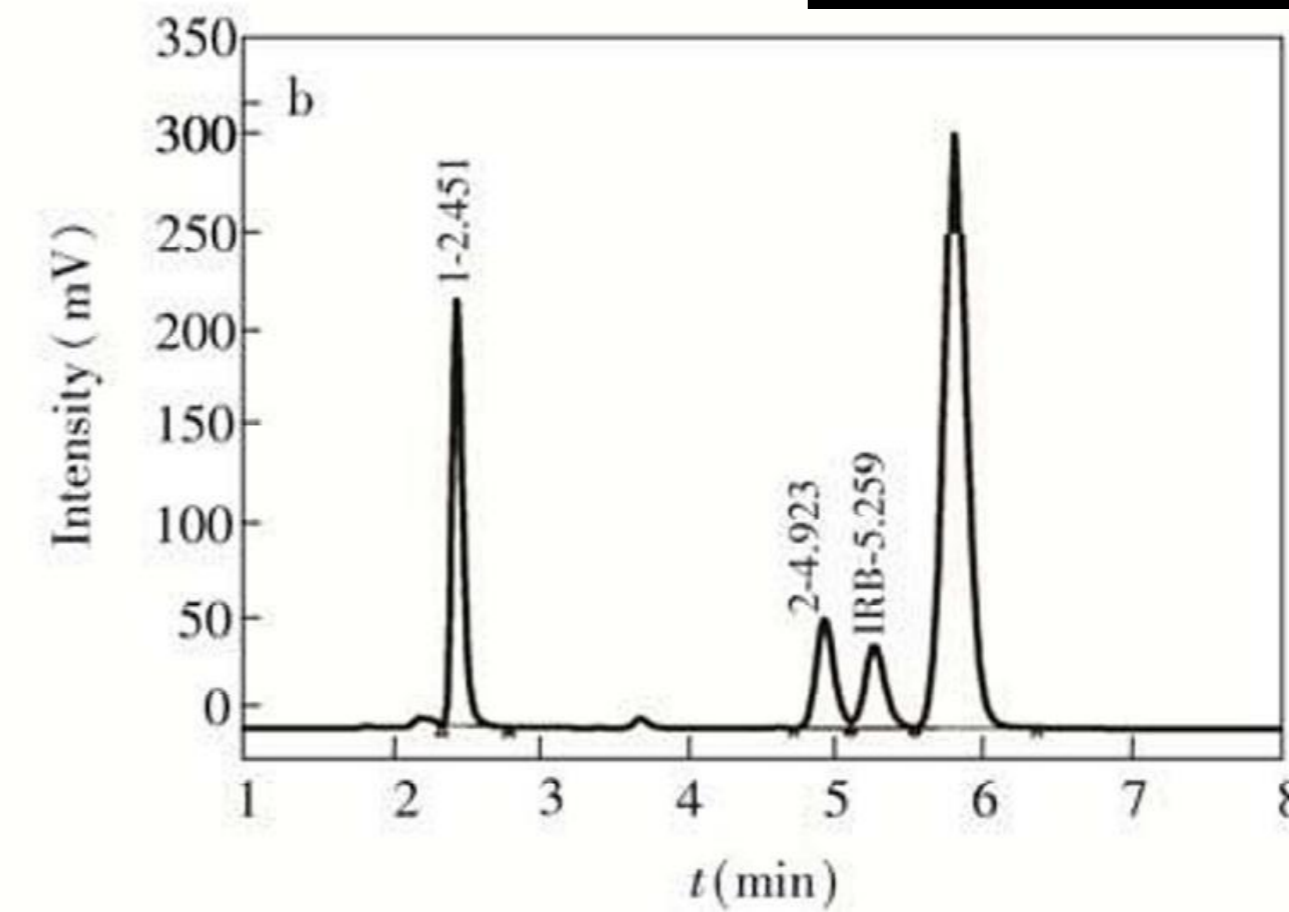
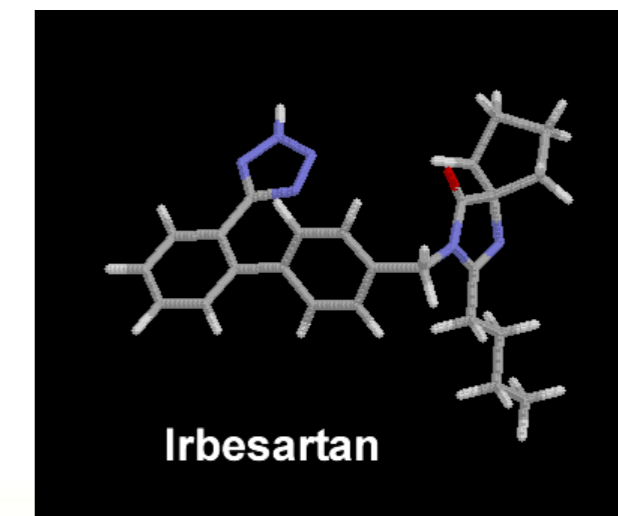
- Es deseable conocer todos los estudios de estabilidad de la sustancia de referencia que estén disponibles.

## Aspectos a considerar

*Elección del método de medida:* como la estabilidad puede ser necesario medirla por largos períodos

- **Medidas precisas en función del tiempo.**
- **La precisión del equipo debe ser mayor que el desvío requerido para la muestra.**
- **CLAE o KF**

Siguiendo perfil  
pureza por CLAE



# 3-PRUEBA DE ESTABILIDAD

**Selección y cantidad de muestra:** suficiente para realizar las pruebas por quintuplicado.

**Condiciones de la prueba:**

Los aspectos a ser considerados para un correcto almacenamiento son:

- luz,
- humedad,
- calor
- tiempo.

Si no existen datos iniciales deben llevarse a cabo estudios de estabilidad acelerados a cuatro temperaturas: -20°C (en freezer), 4°C (en heladera), 20°C (temperatura de laboratorio) y a 40°C.

**Frecuencia de la prueba:** para los estudios iniciales se recomienda a 0, 1, 2, 3 y 6 meses. Para largo tiempo 0, 3, 6 y 12 meses y luego una vez por año. En todos los casos depende del tiempo en que va a ser usado el material de referencia.

*Prueba estadístico:* se aplica la prueba *t*.

# 4-MEDIDA DEL VALOR DE REFERENCIA

**Selección del método de medida:** depende del uso de la sustancia de referencia:

## Estándar secundario

- Para ser utilizado en el control de calidad de una muestra debe ser medido por un método validado frente a una sustancia de referencia certificada

## Estándar de Trabajo

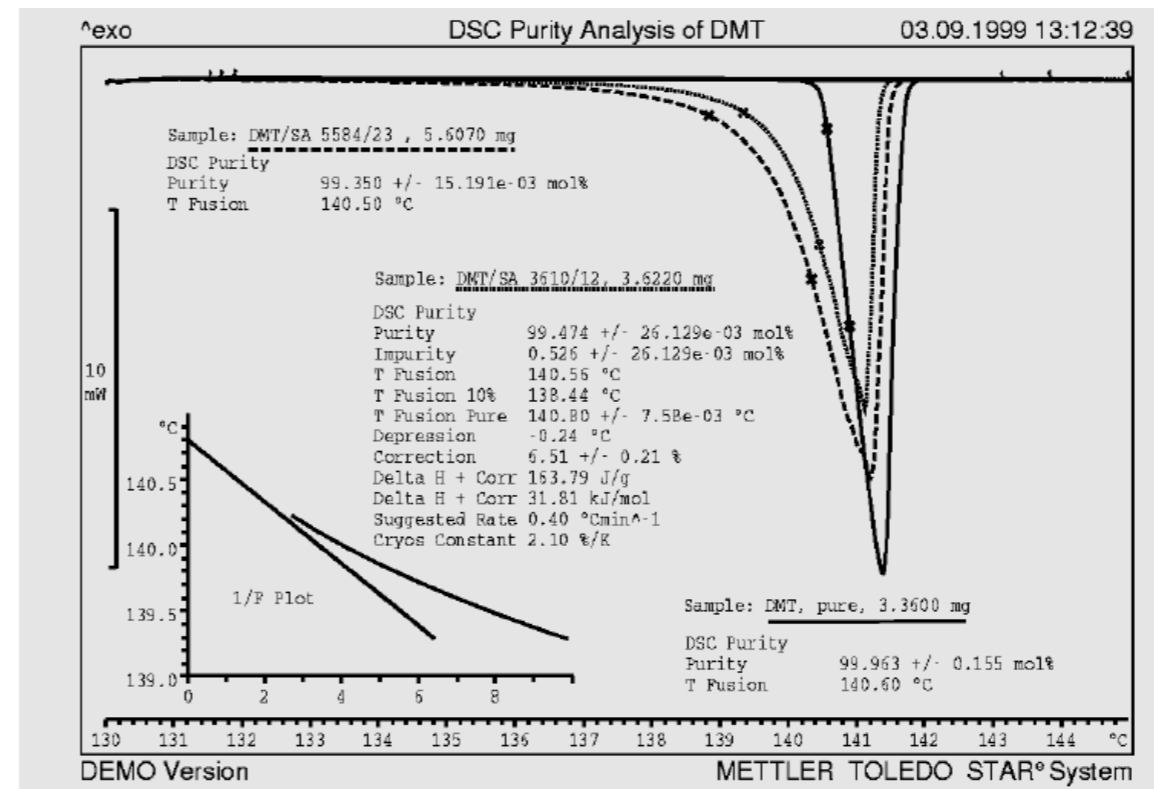
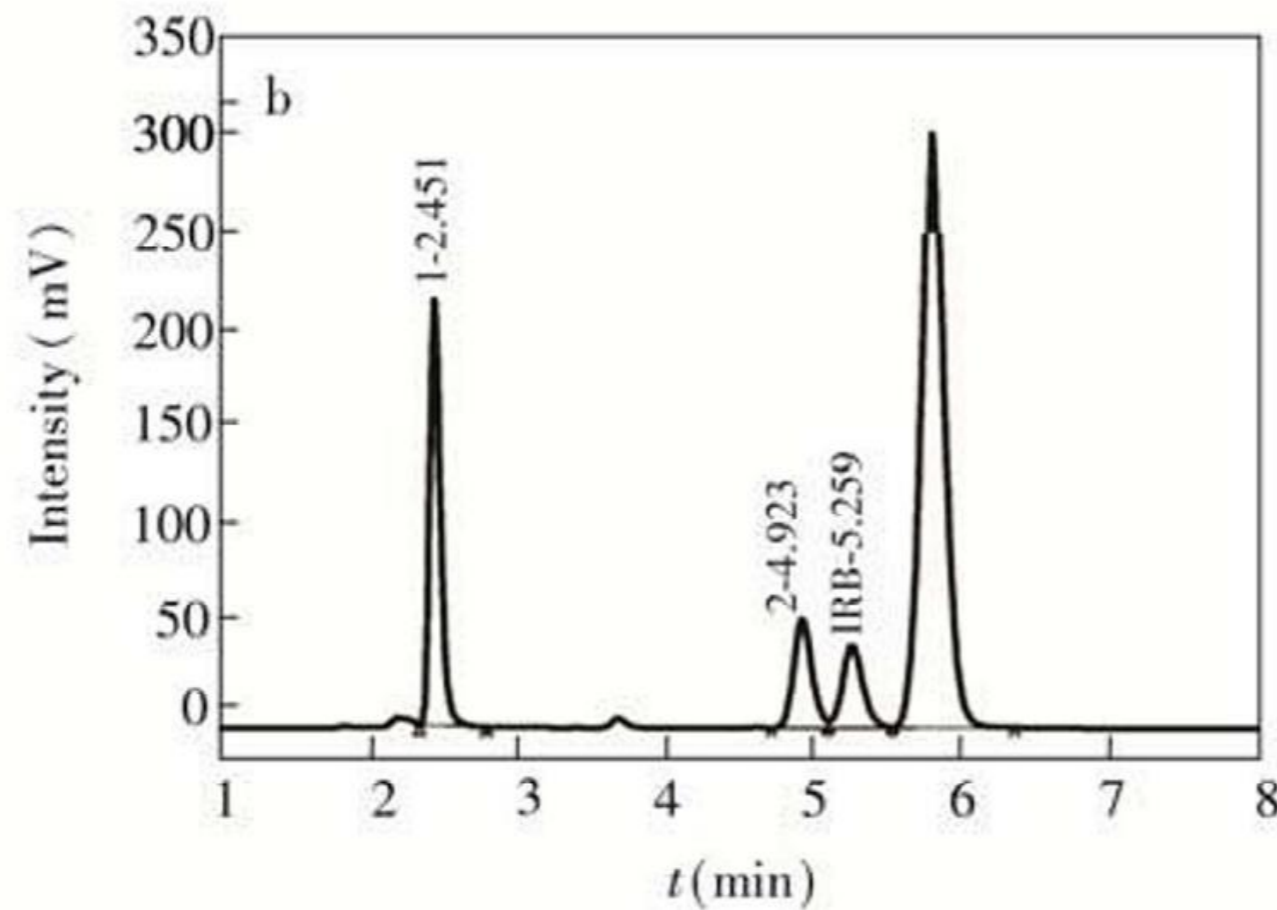
- No se dispone de una sustancia de referencia certificada debe ser obtenido por uno o dos **métodos primarios** y por un chequeo **inter-laboratorio**.

Un solo método no puede asegurar el valor de referencia para una sustancia de referencia, debo tener en cuenta la limitación de cada uno

# 4-MEDIDA DEL VALOR DE REFERENCIA

Para un compuesto orgánico

El valor de referencia (pureza%) de una sustancia de referencia puede ser obtenido desde la medición de su pureza por CLAE, pero no puedo asegurar que todas las impurezas sean detectadas.



# 4-MEDIDA DEL VALOR DE REFERENCIA

**Selección y número de muestras:** la selección **no es aquí significativa** como en la prueba de homogeneidad. El número de muestras debe permitir **10 ensayos** para cuando se aplica un sólo método y **5 ensayos** para cuando se utiliza **más de un método**.

**Frecuencia de la medición:** debe ser chequeado de acuerdo a sus características **de estabilidad**, si ocurriera algún fenómeno inesperado de determinarse nuevamente.

**Pruebas estadísticas:** cuando se calcula frente a una sustancia de referencia certificado se debe informar un valor medio, intervalo de confianza y evaluar la posibilidad de rechazar un resultado (Test-T). Cuando se calcula utilizando valores inter-laboratorios debe realizarse un análisis de la varianza (ANOVA).

# 5-DOCUMENTACIÓN

## Aseguramiento de Calidad

- ✓ Nombre (s)/ Número (s) de referencia/ Número (s) de batch de los materiales a los que corresponde la documentación
- ✓ Origen/fuente del material
- ✓ Detalles sobre las técnicas utilizadas
- ✓ Fecha de todas las mediciones
- ✓ Detalles de los métodos analíticos usados, incluyendo calibradores
- ✓ Datos de las materias primas
- ✓ Razones y fundamentos si se rechazó alguna técnica o dato
- ✓ Resultados de los análisis estadísticos
- ✓ Valores de referencia a usar
- ✓ Nombre de los analistas responsables de la preparación del material, de las mediciones, de los cálculos y del análisis estadístico
- ✓ Detalles sobre homogeneidad, estabilidad, condiciones de almacenamiento e instrucciones sobre el uso correcto del material

# 6-POST-PRODUCCIÓN

- ✓ Las sustancias de referencia deben ser **almacenados** correctamente **según los estudios de estabilidad** (se gestionan/almacenan en modo similar a un material de referencia certificado)
- ✓ Si sólo una parte será utilizada el resto debe conservarse en frío (-20°C) para preservar su tiempo de vida útil
- ✓ Cuando se prepare un nuevo lote debe ser chequeado contra el anterior (o SRC)

## **Análisis de Solubilidad de Fase**

**Un método para determinar el valor de referencia de SRT**



# DEFINICIÓN

## **Es un método de ensayo**

Análisis de solubilidad de fase es la determinación de la pureza de una sustancia por la medida precisa de su solubilidad en un solvente

## Fundamento Teórico

Se basa en el supuesto de que la solubilidad de una sustancia en una mezcla es la misma que la solubilidad de la sustancia pura, es decir, que la solubilidad no se ve alterada por la presencia de otros compuestos.

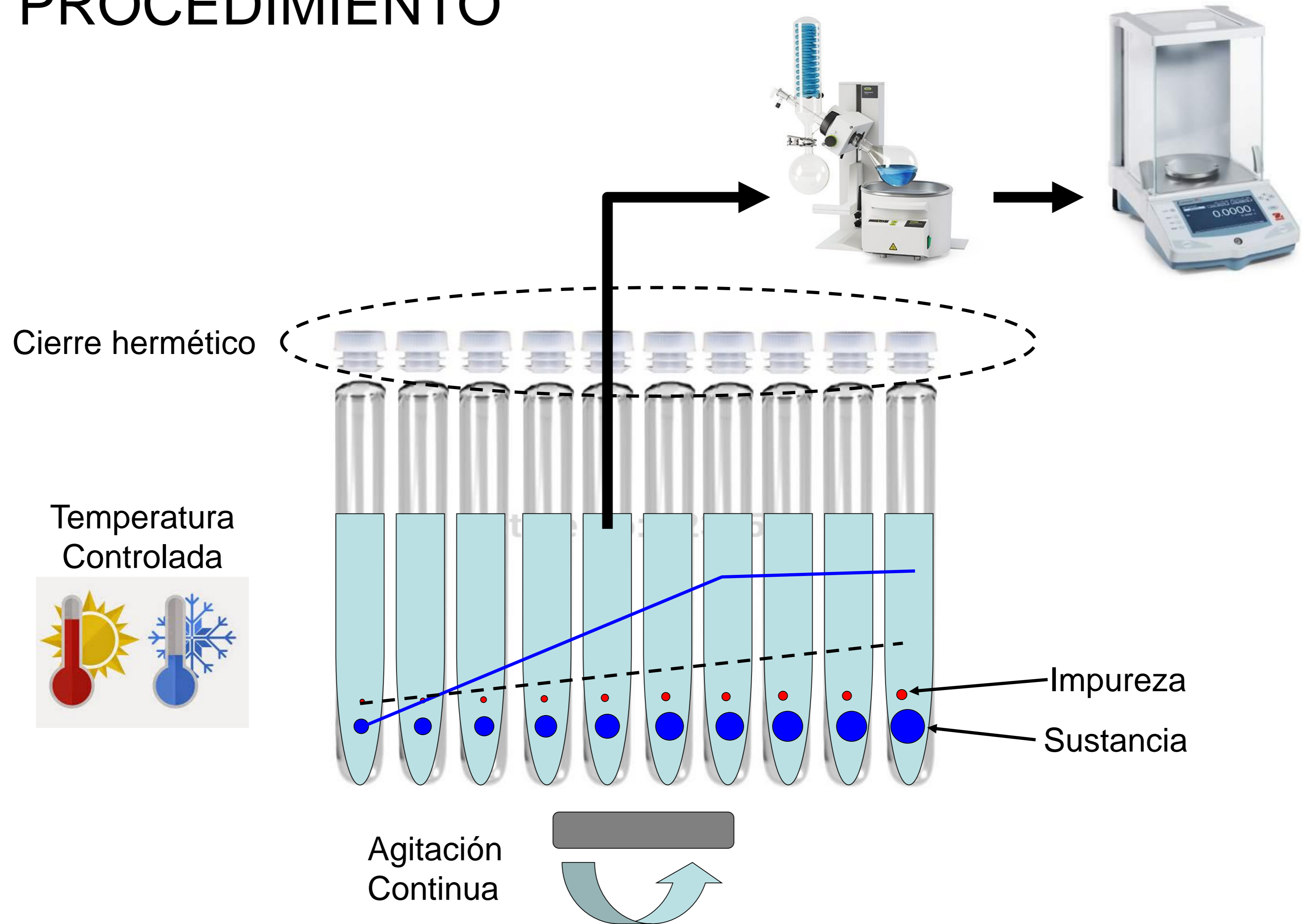
Esto indica que:

- **No ocurren reacciones químicas** específicas o asociadas entre los componentes de la mezcla
- **Las soluciones son diluidas**
- La sustancias **no** forman soluciones o **complejos** con la impurezas en el **estado sólido**

## PROCEDIMIENTO

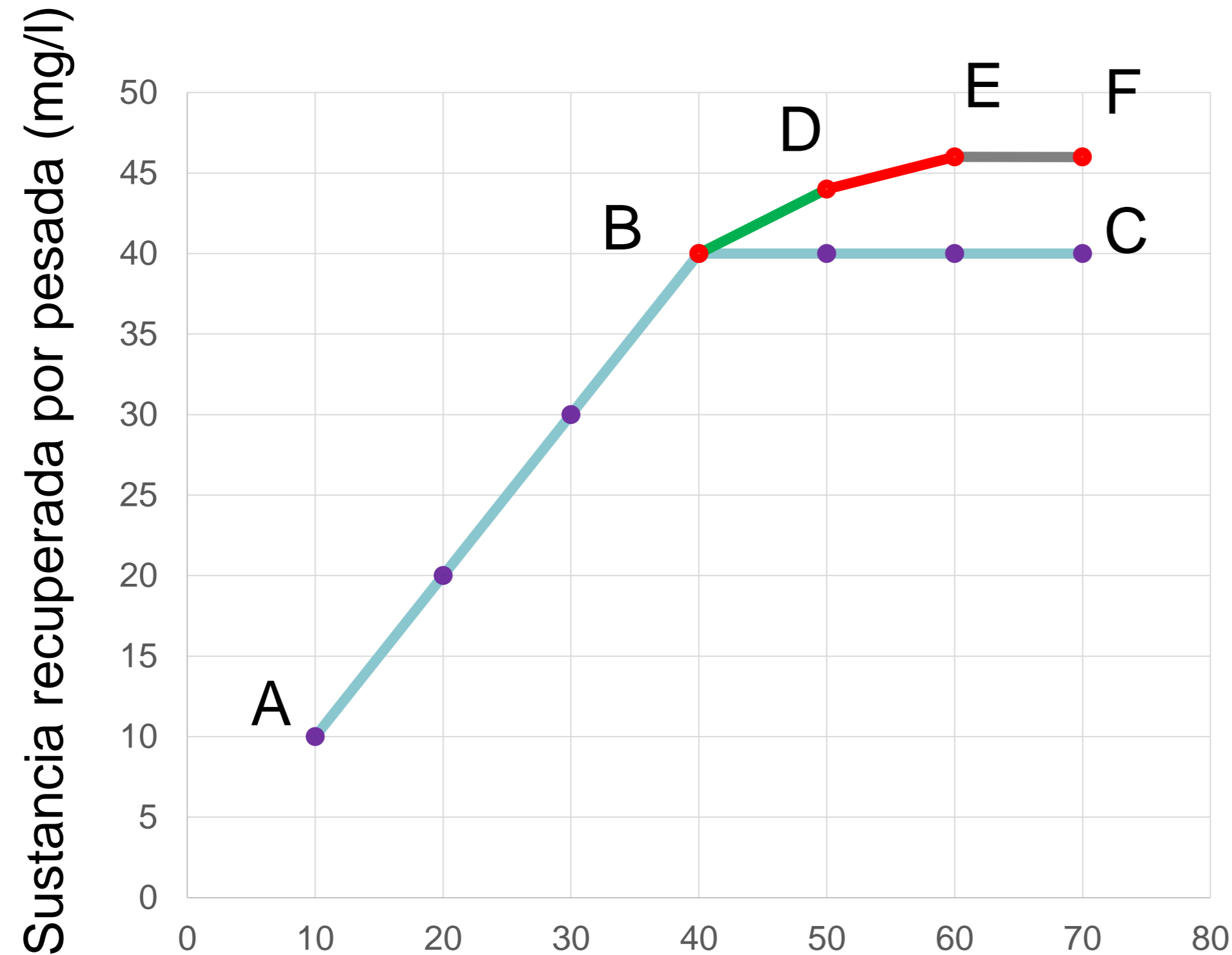
Consiste en agregar cantidades distintas de muestra a un volumen de solvente constante. Se deja que el sistema alcance el equilibrio (con agitación y temperatura constante) y luego se extrae un volumen exactamente medido del sobrenadante, se evapora y se determina el peso del soluto por unidad de solvente

# PROCEDIMIENTO



# DIAGRAMAS DE SOLUBILIDAD DE FASE EN AUSENCIA DE INTERACCIONES

Análisis de Solubilidad de Fase



D= representa la Total saturación del primer IFA.

BD= componente principal e impureza.

DE= es la impureza (la solución está saturada en el componente principal)

EF= la solución está saturada en el componente principal y en las impurezas.

Sustancia agregada (mg/l)

$\% \text{Pureza} = (1 - \text{pendiente DE}) \times 100$

# CONDICIONES EXPERIMENTALES

## **SOLVENTE**

- Solubilidad: 4-25 mg/ml (exactitud de la balanza de laboratorio y muestra diluida)
- Alta pureza
- Bajo punto de ebullición
- No deben reaccionar con ningún componente de la muestra
- Mezclas de solventes (poco utilizadas)

## **MUESTRA Y RECIPIENTES**

- 7 puntos mínimo (3 puntos por arriba de la saturación)
- Se debe pulverizar la muestra para independizarse del tamaño de partícula
- Se debe usar un baño termostatzado
- El recipiente que permita la agitación, de bajo peso y con tapón hermético

## **ANÁLISIS DE LA MUESTRA**

- Evaporar el solvente a baja temperatura y con vacío, para evitar sublimación de componentes
- Pesar exactamente las muestras

# USOS Y APLICACIONES

- Método absoluto para determinar pureza de compuestos orgánicos
- Evaluación de sustancias de referencia
- A pesar de su simplicidad no ha sido ampliamente usado en el análisis farmacéutico

# VENTAJAS

- No se necesitan sustancias de referencia
- No se requiere conocer el número y tipo de impurezas
- Se obtiene información sobre el número, cantidad y solubilidad de las impurezas presentes en la muestra
- La técnica se puede aplicar a toda sustancia a la cual se le pueda encontrar un solvente en el que se disuelva
- El análisis es exacto y preciso
- Se requiere poca cantidad de muestra y no es destructivo
- Equipamiento sencillo y económico

# DESVENTAJAS

- Técnica lenta y tediosa
- Impurezas menores del 0,1 % no son detectadas.
- Encontrar el mejor solvente puede ser dificultoso
- Combinaciones de componentes con estereoquímica particular pueden aparentar ser una sustancia pura
- Interacciones entre la impureza y la droga dificultan la interpretación de los resultados