

ANÁLISIS DE MATERIAS PRIMAS EN EL ÁREA DE  
OPERACIONES DE CALIDAD DE JOHNSON & JOHNSON

ANDRÉS MAURICIO ARIAS OROZCO

UNIVERSIDAD DEL QUINDÍO  
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS Y TECNOLOGÍAS  
PROGRAMA DE QUÍMICA  
ARMENIA, QUINDÍO  
2008

ANÁLISIS DE MATERIAS PRIMAS EN EL ÁREA DE  
OPERACIONES DE CALIDAD DE JOHNSON & JOHNSON

ANDRÉS MAURICIO ARIAS OROZCO

TRABAJO PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
QUÍMICO

MILTON GOMEZ BARRERA, Químico Farmacéutico  
JHON ALEX RODRÍGUEZ, Químico

UNIVERSIDAD DEL QUINDÍO  
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS Y TECNOLOGÍAS  
PROGRAMA DE QUÍMICA  
ARMENIA, QUINDÍO

2008

## CONTENIDO

INTRODUCCIÓN .....	4
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	6
2. JUSTIFICACIÓN .....	9
3. OBJETIVOS .....	10
3.1. OBJETIVO GENERAL.....	10
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	10
4. MARCO TEÓRICO.....	12
4.1. GENERALIDADES DE LA EMPRESA .....	12
4.2. DIVISIONES.....	12
4.2.1. <i>Control de calidad</i> .....	13
4.2.2. <i>Aseguramiento de calidad</i> .....	14
4.2.3. <i>Cumplimiento de manufactura</i> .....	14
4.3. MATERIAS PRIMAS .....	14
4.4. PRODUCTOS .....	15
5. METODOLOGÍA.....	17
5.1. INDUCCIÓN .....	17
5.2. PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS ESTÁNDAR.....	17
5.3. VERIFICACIÓN DE LA PROGRAMACIÓN DE ANÁLISIS.....	19
5.4. RECEPCIÓN DE LAS MATERIAS PRIMAS .....	19
5.5. VERIFICACIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN.....	19
5.6. ANÁLISIS .....	20
5.6.1. <i>Descripción</i> .....	20
5.6.2. <i>Identificación</i> .....	20
5.6.3. <i>Pruebas Críticas</i> .....	29
5.6.4. <i>Determinación cualitativa de Pureza y/o Contaminantes</i> .....	33
5.6.5. <i>Materias Primas tipo Grasas o Ceras</i> .....	38
5.6.6. <i>Ensayo</i> .....	42
5.6.6.1. Valoraciones volumétricas directas .....	43
5.6.6.2. Valoraciones Volumétricas Residuales .....	43
5.6.6.3. Valoraciones Complejométricas .....	44
5.6.6.4. Valoraciones por Oxido – Reducción (Redox).....	45
5.6.6.5. Correcciones con un Blanco.....	45
5.6.6.6. Aparatos Volumétricos .....	46
5.6.6.7. Pesada en una balanza analítica .....	47
5.6.7. <i>Entrega de Resultados</i> .....	53
5.6.8. <i>Documentación</i> .....	53
5.7. REPORTES DE INVESTIGACIÓN DE LABORATORIO (LIR) .....	70
5.8. TRAZABILIDAD.....	78
6. CONCLUSIONES.....	87
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	89

## INTRODUCCIÓN

La realización de una pasantía es una de las posibilidades que se nos ofrece a los estudiantes para optar al título de Químico; es una gran oportunidad que nos permite poner a disposición de la industria nuestro conocimiento, habilidad y destreza como analistas y/o investigadores, al mismo tiempo que adquirimos un mayor nivel de experiencia y competitividad, afianzando dichos atributos, moldeándolos y perfeccionándolos con el transcurrir de dicha práctica; asimismo nos abre horizontes laborales, contribuyendo a nuestro progreso como profesionales del área.

En este informe se describen los aspectos principales de la Pasantía Empresarial ejecutada en el laboratorio de Operaciones de Calidad de la empresa Johnson & Johnson, ubicada en la ciudad de Cali, Colombia. Dicho laboratorio se divide en cuatro áreas de análisis, a saber: Materia Prima, Producto Terminado, Estabilidades y Validaciones. Cada una de estas áreas es imprescindible para asegurar la correcta disposición de cada uno de los elementos que componen la cadena de producción y abastecimiento del proceso farmacéutico, ratificando las características adecuadas que aseguren tanto la inocuidad como la efectividad de un determinado producto o componente.

El área abordada en esta pasantía, Análisis de Materia Prima, es el primer ladrillo en la edificación de un adecuado aseguramiento de la calidad de un producto. A toda materia prima que ingresa a la compañía se le asigna estado de cuarentena hasta que se han realizado todos los análisis pertinentes que otorgan posteriormente el status de liberación que garantiza su libre uso. Una vez ocurre esto pasan a la sección de manufactura en la planta de producción, donde se homogenizan las mezclas constituyentes de cada producto en sí, entrando a actuar el área de Producto Terminado; su propósito es la verificación de que tanto el producto en proceso como el terminado cumplen satisfactoriamente los requerimientos asignados. Consecuentemente, el área de Validaciones verifica nuevamente y documenta los métodos de análisis asegurando su confiabilidad; realiza la validación de métodos de análisis de producto y métodos analíticos para la determinación de trazas de activos, detergentes y sanitizantes; adicionalmente brinda soporte analítico durante la validación de los procesos de manufactura en la Planta. Finalmente el área de Estabilidades verifica el comportamiento de los productos a lo largo de determinados períodos de tiempo bajo diversas condiciones de humedad y temperatura, con el fin de asignar las condiciones y período de almacenamiento adecuados que garanticen la vida útil de los productos.

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El área de Análisis de Materias Primas es uno de los eslabones críticos en la cadena de producción de cualquier industria; es allí donde se comienza a gestar la calidad de un producto, pues las características de éste serán el reflejo de las cualidades o defectos de dicho material. Es de vital importancia realizar análisis que aprueben o rechacen estos materiales, que identifiquen las características fisicoquímicas que serán útiles en el proceso de manufactura permitiendo realizar cálculos en las dosificaciones y/o formulaciones de los preparados, así como analizar las virtudes tanto de los materiales de empaque como de etiquetado, entre otros.

En los últimos días se ha generado una desconfianza a nivel mundial debido a los inconvenientes presentados en algunas prestigiosas compañías, tales como Mattel y Nokia, las cuales se han visto forzadas a retirar del mercado millones de productos que contienen altos contenidos de plomo (específicamente en pinturas aplicadas a juguetes y baterías de teléfonos móviles, que han afectado a múltiples usuarios). Igualmente se han excluido del mercado productos como neumáticos con radiales de acero (por bajo contenido o ausencia de bandas de goma que ayudan a evitar que con el uso se separe el acero de los neumáticos) y dentífricos (pastas dentales con

altos contenidos de glicol dietileno, causaron la muerte de alrededor de 40 personas en Panamá). [1] [2].

Sin necesidad de ir tan lejos, hace poco el INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos) ordenó recoger algunos lotes de ciertos medicamentos por no cumplir pruebas de calidad realizadas en las Universidades Nacional, Antioquia, Atlántico y Cartagena. Se analizaron 7 aspectos en dichos medicamentos: etiquetas, aspecto físico, peso promedio, identificación y valoración del principio activo, uniformidad de dosis y prueba de disolución. Sin embargo, el INVIMA no reveló el tipo de falla que se halló en cada caso. Según el Instituto, se trata de una medida cautelar y de fallas que no afectan de manera grave la salud. [3]

Dichos acontecimientos obedecen a la falta de la implementación de un sistema de control sobre las características de los productos; puede no llegar a conocerse si las fallas son originarias de las materias primas, o debido a algún tipo de falla durante el proceso de manufactura o empaque. El hecho es que se generan inconvenientes que podrían haberse evitado si se hubieran detectado y corregido a tiempo.

Este panorama nos permite visualizar la inmensa responsabilidad que recae en el laboratorio de Control de Calidad de una industria, cualquiera que ella sea, por lo que se hace necesario que cuente con analistas bien entrenados

y capacitados para llevar a cabo análisis fehacientes que garanticen la inocuidad y funcionalidad de los componentes de cualquier artículo, por más ínfimos que sean; también debe contar con instalaciones, equipos y técnicas de análisis adecuadas para comprobar las cualidades de sus materias primas, teniendo en cuenta todos los aspectos necesarios para dicho proceso, tales como trazabilidad adecuada, buenas prácticas de laboratorio, buenas prácticas de documentación, ente otros. Así se garantiza la calidad óptima de sus productos, no solo para mantener el buen nombre y prestigio de una compañía, también para proteger a la razón de ser de las industrias: el consumidor.

## 2. JUSTIFICACIÓN

Todas las materias primas empleadas en la fabricación de los productos farmacéuticos o de uso personal, requieren de un análisis adecuado para verificar que cumplen con los estándares de calidad establecidos por la compañía. Debe realizarse un minucioso análisis a las materias primas recepcionadas, para evitar la fabricación de cualquier producto con una materia prima que no brinde las características esperadas, o que se encuentre contaminada, ya sea con metales pesados, impurezas inorgánicas, solventes, sanitizantes o microorganismos patógenos. Con base a estos resultados es posible proceder a realizar la disposición de calidad de éstas.

Por estos e infinidad de motivos más, es un reto eximamente interesante la realización de una Pasantía Empresarial en esta compañía, para involucrarme en este paso decisivo del proceso, adquiriendo mediante ello un nivel más alto de destreza, habilidad, conocimiento y responsabilidad que me permite culminar de una manera relevante mi formación como profesional, cuestionándome cómo afecta cada una de las decisiones y actitudes adoptadas al participar en dicho procedimiento, sobre la mejor manera de aportar algo benéfico a la comunidad consumando esta notable labor de ser QUÍMICO.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVO GENERAL**

Por medio de esta pasantía ingresaré a la compañía Johnson & Johnson, en el área de Operaciones de Calidad, con el fin de realizar análisis fisicoquímicos a las Materias Primas allí empleadas, siguiendo los lineamientos de la empresa en lo que a Buenas Prácticas de Laboratorio se refiere, a través de ello poniendo en práctica los conocimientos prácticos y teóricos que hasta ahora he aprendido en la Universidad, igualmente adquiriendo y asimilando aspectos nuevos para mí, característicos en este ámbito.

#### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Realizar los análisis pertinentes a las Materias Primas involucradas en el proceso de manufactura, siguiendo los diferentes Compendios Oficiales (USP, United States Pharmacopeia; EP, European Pharmacopeia; BP, British Pharmacopeia; FCC, Food Chemical Codex), Técnicas Casa Matriz y las proporcionadas por Proveedores.

- Manipular de manera adecuada los equipos directamente relacionados con los análisis:  
Balanzas analíticas, Espectrofotómetro Infrarrojo, Espectrofotómetros UV, Titulador de agua Karl Fisher, Potenciómetro, Fusiómetro, Polarímetro, Refractómetro, Turbidímetro, Conductímetro, Balanza de Humedad, Viscosímetros, entre otros.
- Presentar de manera adecuada los resultados, con el respectivo diligenciamiento de la documentación.
- Ingresar apropiadamente los datos generados al sistema MAPS (Manufacturing, Accounting and Planning System), módulo de calidad de la empresa.
- Entregar dentro del rango de tiempo estipulado los resultados obtenidos para la posterior generación del certificado analítico de las materias primas.
- Cumplir a cabalidad con el Programa de Análisis Diario.
- Cumplir con las Políticas y Procedimientos Corporativos (Medio Ambiente, Seguridad Industrial y Salud Ocupacional).
- En todo momento atender a las directivas correspondientes a las medidas de Trazabilidad que se manejan en el Laboratorio de Control de Calidad de la Compañía.

## 4. MARCO TEÓRICO

### 4.1. GENERALIDADES DE LA EMPRESA

La empresa WL – LLC (Warner Lambert), hasta hace poco hacía parte de la Red Global de manufactura Farmacéutica de Pfizer. Sin embargo, ésta adjudicó su línea de productos de cuidado personal CHC (Consumer Health Care) a otra multinacional, Johnson & Johnson, con la intención de “(...) *fomentar y realzar la actividad de investigación y el desarrollo de nuevas medicinas; continuar con la adquisición de otras tantas, así como de tecnologías que (...) permitan ofrecer más servicios asistenciales y opciones terapéuticas de cara al ciudadano a largo plazo (como por ejemplo en áreas prioritarias para Pfizer como es en la investigación de la Enfermedad de Alzheimer, la diabetes, la obesidad o enfermedades infecciosas (...))*”. Esta línea CHC incluye productos importantes para la salud de la población como Listerine®, (enjuagues bucales); Lubriderm® (para el cuidado de la piel); Benadryl® (antihistamínico), entre otros. [4]

### 4.2. DIVISIONES

La empresa está conformada por varias secciones: Área de Fabricación de Productos Sólidos, Área de Empaque de Productos Sólidos, Área de Fabricación de Productos Líquidos, Área de Empaque de Productos Líquidos, Área de Operaciones de Calidad, entre otras.

El **Área de Operaciones de Calidad** se divide en tres líneas de atención:

- Control de Calidad
- Aseguramiento de Calidad
- Cumplimiento de Manufactura.

4.2.1. *Control de calidad.* Es el área encargada de la realización de análisis, tanto fisicoquímico como microbiológico de: materias primas (activos y excipientes), material de empaque (etiquetas, frascos, tapa, estuches, etc.), productos en proceso y productos terminados. Con base a los resultados obtenidos estos materiales son aprobados o rechazados para el uso en los productos. Para esto cuenta con procedimientos y especificaciones corporativas que superan en muchos casos las regulaciones locales. Igualmente es responsable de la realización de las pruebas de estabilidad a los productos de la compañía que así lo requieran (nuevos productos, reformulaciones, productos mercadeados). Para ello dispone de un laboratorio adecuado a las BPL (Buenas Prácticas de Laboratorio), y equipos de laboratorio como: Cromatógrafos HPLC automáticos (15), Cromatógrafo Iónico (1), Cromatógrafos de Gases (4), Disolutores (7), Espectrofotómetros UV/VIS (2), Espectrómetro de Absorción Atómica (1), Espectrofotómetro Infrarrojo (1), Analizador de Carbono Orgánico Total (1), entre otros.

El área de Control de Calidad incluye otras áreas, tales como:

- **Aseguramiento Metrológico:** su objetivo es el control de los programas de mantenimiento preventivo/correctivo y programas de calibración de los equipos del Laboratorio y el soporte a Planta en la verificación del diligenciamiento oportuno de los mantenimientos preventivos de los equipos críticos.

4.2.2. *Aseguramiento de calidad.* Es el área responsable de garantizar la calidad de los productos manufacturados y distribuidos por la Planta, a través del Sistema de Calidad de la Compañía.

4.2.3. *Cumplimiento de manufactura.* Es el área que garantiza que todos los productos manufacturados y/o empacados cumplen con los requerimientos regulatorios de todas las Afiliadas, incluyendo Colombia. [5]

### 4.3. MATERIAS PRIMAS

Entre las materias primas analizadas en el laboratorio, se encuentran principalmente alcohol etílico (para la fabricación de Listerine), aceite mineral (para la fabricación de agarol), sorbitol (en la manufactura de Lubriderm y otros productos), principios activos (Gemfibrozil, Fenitoína, Ácido Mefenámico, Ácido Salicílico, etc.), aditivos como estabilizantes, emulsionantes, antioxidantes, fragancias, saborizantes, colorantes, conservantes, entre muchos otros.

#### 4.4. PRODUCTOS

Con los materiales mencionados se manufacturan los productos tanto farmacéuticos como de consumo; algunos de los más relevantes son:

**Listerine** → Enjuague bucal. Previene y controla formación de cálculo dental (sarro). Combate gérmenes que causan mal aliento, placa y gengivitis.

**Lubriderm** → Crema corporal humectante. Previene y rehabilita la resequedad de la piel.

**Lopid** → Gemfibrozilo 600 mg. Agente regulador de lípidos indicado en: prevención primaria de la enfermedad arterial coronaria (EAC) y del infarto de miocardio (IC) en pacientes con hipercolesterolemia, dislipidemia e hipertrigliceridemia. [6]

**Lipitor** → Atorvastatina de Calcio (10, 20, 40 u 80 mg). Es un agente de disminución de lípidos sintético. Es un inhibidor de 3-hidroxi-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Este enzima cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato, un paso limitante y temprano de la biosíntesis de colesterol. [7]

**Accupril** → Quinapril 10 mg. Indicado para el tratamiento de la hipertensión. Eficaz para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva si se lo administra concomitantemente con un diurético o con un glucósido cardiaco. [8]

**Tilazem** → Clorhidrato de diltiazem 60 mg. Indicado para el tratamiento de angina de pecho debida a espasmo arterial coronario, tratamiento de la

hipertensión arterial, prevención de rechazo posterior a transplante de riñón.

[9]

**Epamin** → Fenitoína sódica 0.75 g. Indicada para el control de crisis convulsivas generalizadas y de crisis parciales complejas (psicomotoras, lóbulo temporal), así como para la prevención y tratamiento de ataques ocurridos posteriores a cirugía neurológica. [10]

**Ponstan** → Ácido mefenámico 500 mg. Indicado para alivio sintomático de artritis reumatoide, osteoartritis y dolor, incluyendo dolor muscular, traumático y dental, cefaleas de casi cualquier etiología, dolor postoperatorio y posparto. Alivio sintomático de la dismenorrea primaria. Alivio de la hipertermia en pacientes pediátricos mayores de 6 meses de edad. [11]

## **5. METODOLOGÍA**

### **5.1. INDUCCIÓN**

Antes de iniciar las actividades y entrenamientos en el laboratorio, recibí inducción sobre uso y aplicaciones de los elementos de seguridad pertinentes en el laboratorio. Posteriormente se realizaron el examen de ingreso y las pruebas de ajuste de los protectores respiratorios. Recibí los elementos de protección personal necesarios para las actividades del cargo (batas, gafas de seguridad, guantes, protectores respiratorios, entre otros).

Recibí por parte del supervisor del área explicación sobre las funciones del cargo.

### **5.2. PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS ESTÁNDAR**

El entrenamiento se inició con lecturas de orientación de los SOP (sigla en inglés de Procedimientos Operativos Estándar) generales aplicables para el laboratorio de control de calidad.

Una vez terminada la orientación de estos procedimientos generales recibí inducción en los procedimientos correspondientes al área de trabajo, procedimientos sencillos sobre manejo de equipos básicos en el laboratorio: inducción directa sobre el equipo trabajando en condiciones simuladas, enfatizando los cuidados, normas básicas de mantenimiento, problemas más frecuentes y sus posibles soluciones. De cada una de estas capacitaciones se llevó registro.

Si se trataba de una técnica o procedimiento, se realizó inducción directa sobre el objetivo, aplicabilidad y correcto seguimiento de los parámetros establecidos en dicha técnica o procedimiento, documentación correcta, manejo de farmacopeas y compendios oficiales y archivo de los resultados obtenidos.

La documentación generada en todo el proceso de inducción fue registrada y archivada.

La capacitación fue preparada por el entrenador teniendo en cuenta los aspectos necesarios para el cumplimiento de los objetivos propuestos en el Plan de Enseñanza:

- Uso del equipo
- Preparación del estándar
- Preparación de la muestra
- Buenas prácticas de laboratorio
- Entendimiento del proceso usado
- Precauciones de seguridad

Una vez terminada la capacitación, se iniciaron los análisis según el siguiente procedimiento.

Inicialmente las muestras son llevadas al Laboratorio por el Inspector de Calidad de materias primas.

### 5.3. VERIFICACIÓN DE LA PROGRAMACIÓN DE ANÁLISIS

El coordinador de Laboratorio programa las actividades de los Químicos Analistas según la necesidad y prioridad de los análisis diariamente. Este programa se dispone en la carpeta de actividades del Laboratorio.

### 5.4. RECEPCIÓN DE LAS MATERIAS PRIMAS

Una vez programadas las materias primas, se retira la muestra del estante de materias primas y los documentos del archivador.

Se registra la materia prima a analizar en la bitácora de ingreso de muestras para análisis, donde se le asigna un número de análisis.

### 5.5. VERIFICACIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN

Se verifica que la identificación de la muestra coincida con la de los documentos adjuntos y se confirma la presencia del Certificado de Análisis del Proveedor, el Reporte de Inspección y Muestreo de materia prima. También se verifica: el nombre del fabricante, el nombre del proveedor, la referencia del material, el número del lote del fabricante del reporte de inspección con el del Certificado de Análisis, la fecha de manufactura y de expiración del Certificado de Análisis del fabricante.

Para efectuar las pruebas correspondientes a cada M.S. (Material Specifications) en particular, se procede a ubicar la técnica analítica en las carpetas correspondientes. Se realizan las pruebas fisicoquímicas de acuerdo al M.S. como allí se indican. En algunos casos, se remite a

Procedimientos Analíticos de Warner Lambert, USP, FCC, BP, EP. Estas fuentes de información se encuentran ubicadas en la Biblioteca del Laboratorio o en la Intranet.

## 5.6. ANÁLISIS

La muestra para análisis fisicoquímico es homogenizada para realizar los análisis respectivos. Se verifica si el control en análisis corresponde a una entrada anterior del mismo número de lote del fabricante. Si es así, sólo se realizan las pruebas de Descripción, Identificación y cualquier otra prueba que indique la integridad del material (Ejemplo: Índice de Refracción, Pérdida por Secado, Contenido de Agua, Gravedad Específica, etcétera).

Prioritariamente se realizan las pruebas básicas, a saber:

5.6.1. *Descripción.* Se lleva a cabo confrontando la muestra con un estándar de comparación (una entrada anterior del mismo material, esto es, una muestra de retención), para verificar sus características organolépticas, tales como apariencia, color, olor, sabor en algunos casos, etcétera; el criterio de aceptación que se maneja en esta prueba es CONFORME o RECHAZADO.

5.6.2. *Identificación.* Una vez realizada la descripción de la muestra, se procede a identificarla por medio de uno o varios de los siguientes métodos:

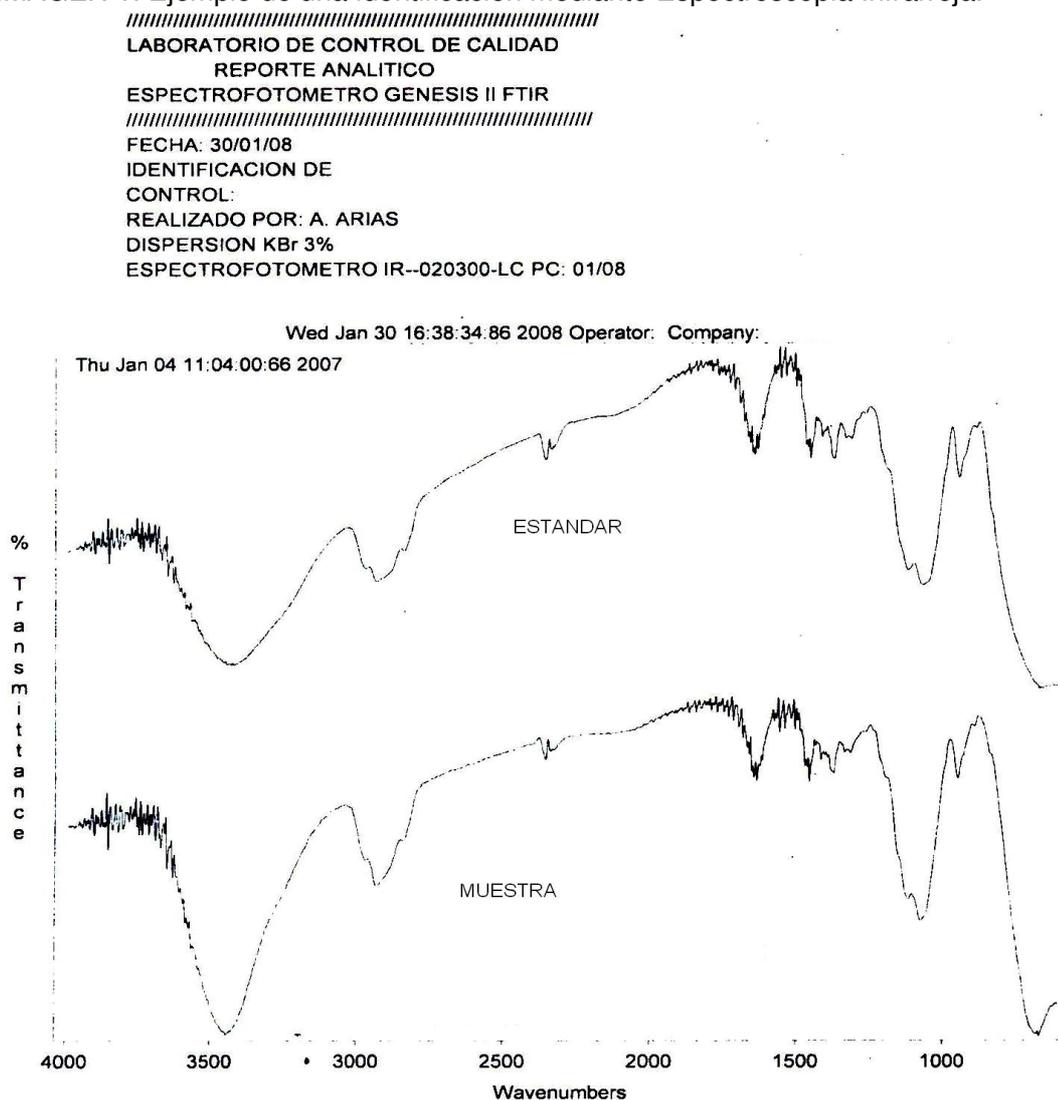
Espectroscopia Infrarroja → si la monografía individual así lo indica, se registra el espectro de absorción Infrarroja de la muestra (en la región Media

del IR, entre  $4'000\text{ cm}^{-1}$  y  $400\text{ cm}^{-1}$ ), estableciendo como patrón de referencia un espectro realizado a un lote control (previamente analizado y cualificado) de la sustancia, o bien un estándar USP® cuando éste se encuentre disponible, dependiendo del material en análisis; ejecutando las órdenes adecuadas en el equipo, éste halla una relación (una comparación cuantitativa) del espectro de la muestra analizada con respecto al del estándar, analizando las absorbancias pertinentes en las longitudes de onda adecuadas, siendo el parámetro mínimo de aceptación una relación de comparación igual o mayor a 0.90 para cualquier materia prima.

En el ejemplo ilustrado en la Imagen 1, se observa el espectro Infrarrojo de una materia prima compuesta por una mezcla de hidroxipropil-metil celulosa, dióxido de titanio y propilenglicol (de ahí la presencia de un intenso pico en la región de  $3'500\text{ cm}^{-1}$  a  $3100\text{ cm}^{-1}$ , característica cuando hay presencia de funciones oxigenadas). En este caso la comparación se realiza con un lote previamente aceptado, pues esta sustancia no se encuentra disponible como estándar de la Farmacopea Americana (Estándar USP®). Como se puede observar, la comparación con el estándar arroja un valor de 0.9606, estableciéndose una similitud bastante significativa entre ambos espectros ( $\geq 0.90$ ), no sólo en la comparación visual, sino en el valor obtenido de la relación calculada por el equipo. Este documento se anexa a la documentación del reporte analítico, consignando en él la firma del analista que realiza el análisis y la fecha de ejecución. Debe especificarse además qué tipo de prueba se está realizando (Identificación o Cuantificación), la

técnica utilizada para la determinación (si se usó una dispersión en Bromuro de Potasio, en Aceite Mineral, en celdas de Cloruro de Sodio, etcétera), así como la identificación del equipo utilizado (Código y fecha de Próxima Calibración) para asegurar la correcta trazabilidad del proceso.

IMAGEN 1. Ejemplo de una identificación mediante Espectroscopia Infrarroja.



Spectral Comparison  
Sample: c:\first\data\ .ras  
C:\FIRST\DATA\STANDARD\ .RAS: 0.9606

Espectrofotometría UV – VIS → si la monografía individual así lo indica, se registra el espectro de Absorción Ultravioleta del material en la región indicada (generalmente desde 400 nm hasta 200 nm); se analizan las absorbancias máximas en las longitudes de onda características del material, aceptando o rechazando éste de acuerdo a lo establecido en su monografía.

Los espectros UV–Visible de las sustancias generalmente no tienen un alto grado de especificidad. Sin embargo, son altamente apropiados para ensayos cuantitativos, y para muchas sustancias son útiles como medio adicional de identificación.

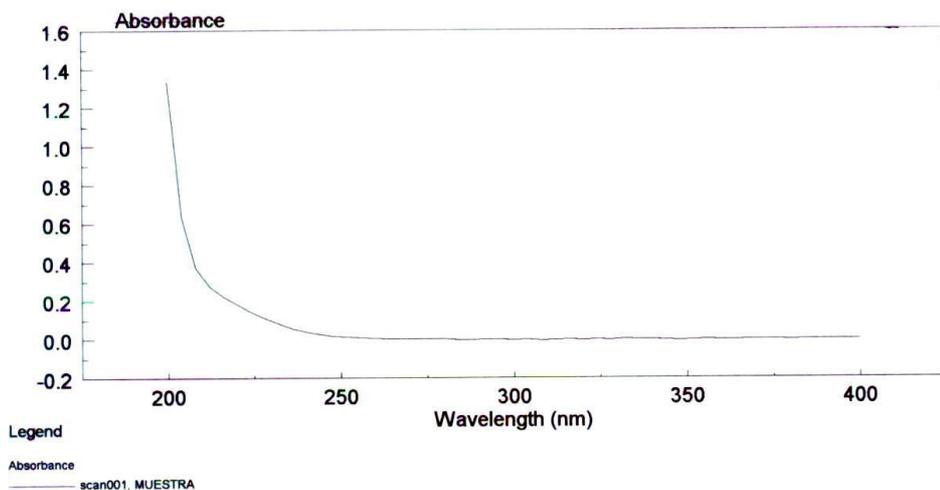
En la Imagen 2 se ilustra una Identificación mediante Espectrofotometría Ultravioleta de Alcohol Etílico; nuevamente se puede observar la descripción del tipo de prueba realizada, el nombre del analista, el código del equipo utilizado y fecha de siguiente calibración.

Se puede inferir del espectro una absorbancia menor de 0.40 a una longitud de onda de 240 nm, menor de 0.30 entre 250 y 260 nm, y 0.10 entre 270 y 340 nm. Por tal razón, al cumplir con los requerimientos de la monografía del Alcohol Etílico según la Farmacopea Americana, el status asignado a este lote recibido es el de CONFORME.

IMAGEN 2. Ejemplo de una Identificación utilizando Espectrofotometría Ultravioleta.

**UNICAM UV-VISIBLE SPECTROMETRY ~ VISION SOFTWARE V3.41**

Operator Name	A. ARIAS	Date of Report	30/01/08
Department	OPERACIONES DE CALIDAD	Time of Report	16:24:37
Organisation	IDENTIFICACION UV EN ALCOHOL ETILICO. EQUIPO: ESPECTROFOTÓMETRO		
Information	UNICAM UV/VIS N°2 COD: UV-020200-LC, EXPIRA: 01/08		



**scan001,MUESTRA,Cycle01**

Description	(None Entered)	Time Collected	16:22:37
Date Collected		Instrument ID	034107
Operator Name	A. ARIAS		

**Manipulations**

Manipulation 1	Convert to Absorbance	Time Performed	16:22:37
Date Performed			

“PRUEBAS DE IDENTIFICACIÓN GENERAL” (según la Farmacopea Americana) → son análisis cualitativos publicados por esta institución, cuyo objetivo es la caracterización de una gran variedad de aniones y cationes mediante la formación de precipitados, coloraciones distintivas, características de solubilidad, entre otros. [12]

Bajo el encabezado de “Pruebas de Identificación General” de la Farmacopea Americana se nombran pruebas que son frecuentemente referidas para la identificación de artículos oficiales [las pruebas no son necesariamente aplicables a mezclas de sustancias, a menos que esté especificado].

Algunas de las más empleadas en el Laboratorio de Análisis (por el tipo de materias primas analizadas) son las siguientes:

**Acetato**— Cuando el Ácido Acético o un Acetato son calentados con Ácido Sulfúrico y Alcohol, se desprende Acetato de Etilo, reconocible por su olor característico. Con soluciones neutras de acetatos, el Cloruro Férrico TS produce un intenso color rojo que es destruido por la adición de ácidos minerales.

**Aluminio**— Con Hidróxido de Amonio 6N, las soluciones de sales de Aluminio arrojan un precipitado blanco gelatinoso que es insoluble en un exceso de Hidróxido de Amonio 6N. En Hidróxido de Sodio 1N o Sulfuro de Sodio TS producen un precipitado similar, que se disuelve en un exceso de cualquiera de los reactivos.

**Bario**— Las soluciones de sales de Bario producen un precipitado blanco con Ácido Sulfúrico 2N. Este precipitado es insoluble en Ácido Clorhídrico y Ácido Nítrico. Las sales de Bario imparten un color verde – amarillento a una llama incolora.

**Calcio**— Las soluciones de sales de Calcio forman oxalatos insolubles cuando son tratadas como sigue. A una solución de sal de Calcio (1 en 20) añadir 2 gotas de Rojo de Metilo TS, y neutralizar con Hidróxido de Amonio 6N. Añadir Ácido Clorhídrico gota a gota hasta que la solución sea ácida al indicador. Tras la adición de Oxalato de Amonio TS, se forma un precipitado blanco, el cual es insoluble en Ácido Acético 6N pero soluble en Ácido Clorhídrico. Las sales de Calcio humedecidas con Ácido Clorhídrico imparten un color rojo – amarillento efímero a una llama incolora.

**Citrato**— A 15 mL de Piridina añadir unos cuantos mg de la sal de citrato, disuelta o suspendida en 1 mL de agua, y agitar. A esta mezcla añadir 5 mL de Anhídrido Acético, y agitar nuevamente; se produce un color rojo ligero.

**Nitrato**— Cuando una solución de Nitrato es mezclada con un volumen equivalente de Ácido Sulfúrico, la mezcla enfriada, y una solución de Sulfato Ferroso es sobrepuesta, un color café se produce en la interfase de los dos líquidos. Cuando un Nitrato es calentado con Ácido Sulfúrico y Cobre metálico, se desprenden vapores café – rojizos. Los Nitratos no decoloran al Permanganato de Potasio acidificado TS (distinción de Nitritos).

**Oxalato**— Las soluciones neutras y alcalinas de Oxalatos producen un precipitado blanco con Cloruro de Calcio TS. Este precipitado es insoluble en

Ácido Acético 6N pero soluble en Ácido Clorhídrico. Las soluciones calientes acidificadas de Oxalatos decoloran al Permanganato de Potasio TS.

**Sodio**— A menos que se especifique otra cosa en la monografía individual, preparar una solución que contenga 0.1 g del compuesto de sodio en 2 mL de agua. Añadir 2 mL de Carbonato de Potasio 15%, y calentar hasta ebullición. No se observa formación de precipitado. Añadir 4 mL de Piroantimoniato de Potasio TS, y calentar hasta ebullición. Enfriar en un baño de hielo, y raspar el tubo de ensayo con una varilla de vidrio. Un denso precipitado se forma. Los compuestos de Sodio imparten un intenso color amarillo a una llama incolora.

Cromatografía en Capa Delgada (TLC, por sus siglas en inglés) → en ocasiones la Farmacopea Americana señala la realización de la identificación de un material específico mediante esta sencilla pero útil técnica; se usan para ello estándares USP® originales, aunque en ocasiones se usan estándares secundarios analizados y calificados para dicho fin.

Se usa un agente revelador adecuado (UV, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, I<sub>2</sub>, entre otros) para observar y comparar la forma, intensidad y valor de R<sub>f</sub> tanto de la muestra como del estándar, así como la presencia de manchas secundarias que indiquen presencia de impurezas.

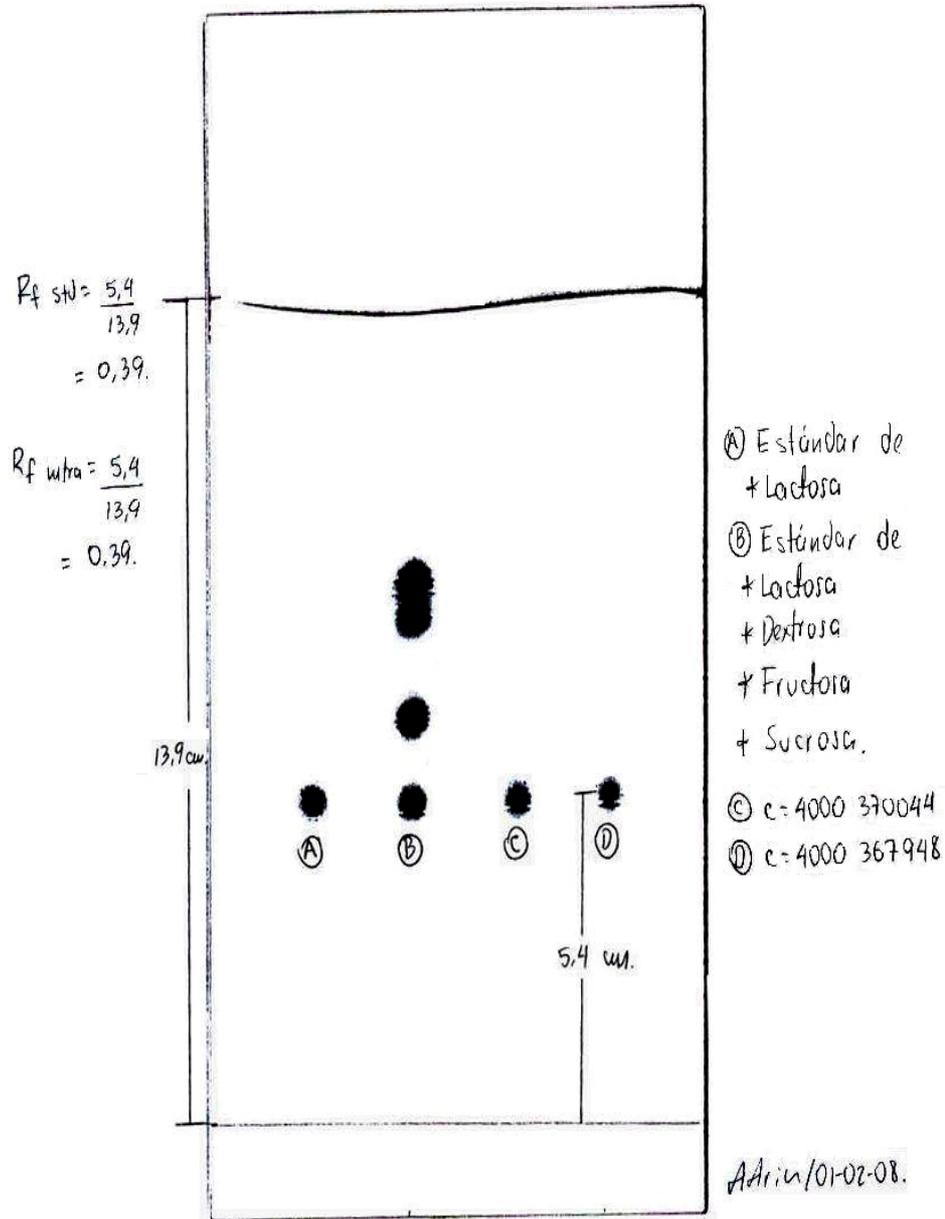
Se toma copia de la placa, se halla el valor Rf de las manchas que identifican el material, se anexa al reporte analítico con firma y fecha, y se le asigna status de CONFORME o RECHAZADO, según lo establecido en la técnica.

Como puede observarse en la Imagen 3, se ejemplifica el uso de TLC para identificación de dos lotes de Lactosa Monohidratada NF, con un solvente de desarrollo mezcla de 1,2–dicloroetano, Ácido Acético Glacial, Metanol y Agua (en proporción 50:25:15:10), retirando la placa cuando la fase móvil hubo ascendido tres cuartas partes de su longitud.

Como agente revelador se realizó una aspersion con una solución conteniendo 0.5 g de Timol en una mezcla de 95 mL de Etanol y 5 mL de Ácido Sulfúrico.

Se usó como patrón de comparación una solución conteniendo estándar USP® de Lactosa, y otra solución conteniendo estándares USP® de Lactosa, Fructosa, Dextrosa y Sacarosa, para verificar la ausencia de éstas en las muestras analizadas. Tanto los estándares como las muestras se disolvieron en una mezcla de Metanol – Agua (3:2), con un volumen de siembra en placa de 2 µL.

IMAGEN 3. Ejemplo de una Identificación mediante Cromatografía en Capa Delgada.



5.6.3. *Pruebas Críticas.* Una vez se ha identificado plena y adecuadamente el material en estudio, se considera cuáles son las pruebas críticas, es decir, las que se deben realizar inmediatamente, ya que se pueden ver afectadas

por la manipulación de la sustancia; éstas son, principalmente, la Pérdida por Secado, la Determinación del Contenido de Humedad por el Método de Karl Fisher, y la determinación del Residuo de Ignición o Cenizas Sulfatadas.

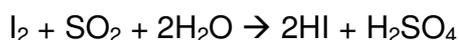
La Pérdida por Secado se realiza para determinar la cantidad de materia volatilizada bajo las condiciones especificadas (generalmente a 105 °C por 2 horas, otras veces a temperaturas inferiores incluyendo el uso de vacío); para sustancias que aparentemente contienen agua como único constituyente volátil, se usa el procedimiento de Determinación del Contenido de Humedad (usualmente por el método de Karl Fisher), descrito más adelante. En un pesa-sustancias, previa tara y secado de éste a mínimo 105 °C por treinta minutos, se monta el análisis, con una exposición a las condiciones señaladas en la monografía individual de cada material en particular. Se expresa en forma de porcentaje mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Pérdida x secado} = \frac{W_m - W_s}{W_m - W_v} \times 100\%$$

Donde:       $W_m \rightarrow$  Peso de [ pesa-sustancias + Muestra ]  
               $W_s \rightarrow$  Peso de [ pesa-sustancias + Muestra Seca ]  
               $W_v \rightarrow$  Peso del pesa-sustancias vacío.

La monografía individual especifica el límite máximo de pérdida por secado. En algunas ocasiones, la monografía señala la realización de esta prueba mediante un análisis termogravimétrico, por lo que se usa una balanza electrónica sensible adecuada (una balanza de humedad).

Como mencionaba, si se tiene certeza de que el agua es el único componente volátil en una muestra determinada (especificado en la monografía individual), la Determinación del Contenido de Agua se realiza mediante el método Karl Fisher, que está basado en la oxidación de Dióxido de azufre en presencia de agua.



El equipo utiliza esta reacción química para la determinación cuantitativa del agua. En la determinación del agua según Karl Fisher, el agua se transforma estequiométricamente por adición de Yodo en presencia de Dióxido de Azufre, Metanol y una base apropiada, con ayuda de un electrodo doble de platino a través de cuyos polos se aplica una fuente de corriente; la tensión medida en el par de electrodos polarizados sirve al regulador como señal de entrada. La muestra debe ser pesada con precisión dependiendo del nivel de humedad esperado indicado en la monografía; se hace el cálculo respectivo, se realiza la pesada, se inserta rápidamente la muestra en el vaso de precipitado en el que se realiza la valoración para evitar la entrada de humedad del ambiente a dicho recipiente; se digita el valor del peso en gramos en el equipo y luego el tiempo de agitación; consecuentemente el titulador inicia la valoración, y cuando se han valorado las últimas trazas de agua, la tensión disminuye prácticamente a cero, los electrodos son despolarizados por el Yodo que aparece, la corriente eléctrica oxida el Yodo en un electrodo y reduce la misma cantidad de Yoduro en el otro electrodo, finalizando así la reacción. El equipo inmediatamente emite una señal

sonora, indicando la cantidad de agua presente en la muestra en unidades de Porcentaje, por lo que no hay necesidad de realizar operaciones ni cálculos posteriores. Si el valor arrojado por el equipo cumple las especificaciones indicadas por el protocolo analítico, se asigna estado de aprobación a este análisis.

La prueba de Residuo de Ignición (o cenizas sulfatadas) se usa para medir la cantidad de sustancia residual no volatilizada de una muestra cuando ésta se ignita en presencia de ácido sulfúrico. Esta prueba es generalmente usada para la determinación del contenido de impurezas inorgánicas en una sustancia orgánica. Para ello se usa una Mufla adecuada (generalmente se incinera la muestra a  $600\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) y crisoles de porcelana o de platino, según lo especifique la técnica; se pesa la cantidad indicada por la monografía, se humedece con ácido sulfúrico, y se somete a un calentamiento fuerte en una estufa eléctrica ubicada en cabinas de extracción; una vez se detenga la emanación de vapores, se lleva el crisol a la mufla, y se somete a ignición hasta obtener un peso constante. Se realiza el cálculo de manera similar a la prueba de Pérdida por Secado, así:

$$\text{Residuo de Ignición} = \frac{W_R - W_V}{W_M - W_V} \times 100\%$$

Donde  $W_R$  → Peso de [ Crisol + Residuo después de ignición]  
 $W_V$  → Peso de Crisol Vacío  
 $W_M$  → Peso de [ Crisol + Muestra sin ignitar]

El criterio de aceptación de esta prueba se establece en las Especificaciones de cada Material; generalmente el resultado de esta prueba oscila en un

valor de 0.01% a 2.0% en material orgánico, indicando que el nivel de sustancias residuales no volatilizadas debe ser lo mínimo posible (obviamente hay algunas excepciones, donde el residuo de ignición arroja resultados de alrededor de 25% - 35%, debido al elevado contenido de material inorgánico).

5.6.4. *Determinación cualitativa de Pureza y/o Contaminantes.* Para la determinación de este parámetro se realizan pruebas como las siguientes:

Gravedad específica → la determinación de la gravedad específica es aplicable solo a líquidos, y está basada en la proporción del peso de un líquido en aire a 15 °C, 20 °C o 25 °C al de un volumen equivalente de agua a la misma temperatura. Esta prueba permite verificar el grado de pureza del líquido, y la ausencia de líquidos diferentes al señalado. Para realizarla, se verifica en la monografía la temperatura a la que se debe llevar a cabo la prueba, se transfiere la muestra a un Picnómetro calibrado previamente lavado con alcohol y completamente seco, se ajusta la temperatura del recipiente, y se registra el peso en una balanza analítica calibrada a la temperatura indicada. Tanto el picnómetro como el termómetro van acompañados con un “certificado” de calibración por parte del área de Validaciones, en el que se incluyen el peso del picnómetro vacío y el peso del agua a las tres temperaturas mencionadas; el cálculo se realiza así:

$$\text{Gravedad Específica} = \frac{W_M - W_V}{W_A}$$

Donde:  $W_M \rightarrow$  Peso de [Picnómetro + Muestra]  
 $W_V \rightarrow$  Peso del Picnómetro Vacío  
 $W_A \rightarrow$  Peso del agua a la temperatura especificada

El rango de aceptación de esta prueba está determinado en cada monografía, dando como margen de tolerancia oscilaciones del orden de  $10^{-3}$  a  $10^{-4}$  unidades del valor esperado.

Rotación óptica  $\rightarrow$  muchas sustancias farmacéuticas son ópticamente activas en el sentido de que giran un plano incidente de luz polarizada de manera que la luz transmitida emerge a un ángulo mensurable al plano de la luz incidente. Esta propiedad es característica de algunos cristales y de varios líquidos, soluciones o sólidos farmacéuticos. Cuando esta propiedad pertenece a un líquido o un soluto en una solución, es generalmente resultado de la presencia de uno o más centros asimétricos, usualmente un carbono con cuatro sustituyentes diferentes. La polarimetría, la medida de la rotación óptica de un artículo farmacéutico puede ser el único medio conveniente para distinguir isómeros ópticamente activos uno del otro y por tanto es un criterio muy importante de identidad y pureza. En el laboratorio se cuenta con un Polarímetro POLAX – 2L, con tubos de observación de dos dimensiones: de 100 mm y de 200 mm, usándose el primero para muestras coloreadas, y el segundo para muestras altamente transparentes. Se realiza siempre una determinación inicial del blanco (agua destilada si es un líquido, o solvente cuando se trata de una sustancia disuelta). Se registra el valor observado y se hacen los cálculos respectivos. Si el valor obtenido se

encuentra en el rango especificado, se le da status de CONFORME, de lo contrario se califica como RECHAZADO y se toman las medidas pertinentes.

Índice de Refracción → el índice de refracción de una sustancia es la proporción de la velocidad de la luz en el aire a la velocidad de la luz en la sustancia. Es una prueba muy valiosa en la identificación de sustancias y en la detección de impurezas. Normalmente esta determinación se realiza a 25 °C, aunque en ocasiones la monografía individual ordena realizar la determinación a 20 °C o incluso a 15 °C; la temperatura debe ser ajustada y cuidadosamente mantenida durante la prueba ya que el Índice de Refracción varía significativamente con la temperatura. La prueba debe realizarse en triplicado, atendiendo que no haya una diferencia significativa en las mediciones. Se observa y toma nota del resultado, y se determina si se encuentra dentro del rango establecido por la monografía, otorgando el status de CONFORME o RECHAZADO.

Temperatura de Congelación → la temperatura a la cual una sustancia pasa de estado líquido a sólido tras una disminución de la temperatura es un índice útil de pureza, dado que cualquier tipo de impureza presente se disuelve únicamente en el líquido, no en el sólido. Las sustancias puras poseen un punto de congelación bien definido, pero las mezclas generalmente se congelan sobre un rango de temperaturas. La determinación se debe realizar por triplicado, no excediendo las tres mediciones una diferencia de más de 0.2 °C; en caso de que ello ocurra, se

realizan dos determinaciones más, y se calcula el promedio, siendo este valor el aceptado.

Por el contrario, cuando se desea determinar exactamente qué contaminantes o elementos perjudiciales hay presentes en una muestra y sus niveles, se efectúan las denominadas “Pruebas Límite”, en las que se detecta cualitativamente la presencia de iones metálicos, principalmente Metales Pesados, Plomo, Arsénico, Mercurio e Hierro.

La prueba de Metales Pesados realizada en el laboratorio, provee un método para demostrar que el contenido de impurezas metálicas que son coloreadas por el ión sulfuro, bajo las condiciones especificadas, no exceden el límite de *Metales Pesados* especificado en la monografía individual en porcentaje (en peso) de plomo en la muestra, determinado por comparación visual con un estándar preparado con solución de Nitrato de Plomo. [Las sustancias que típicamente responderán a esta prueba serán Plomo, Mercurio, Bismuto, Arsénico, Antimonio, Estaño, Cadmio, Plata, Cobre y Molibdeno]. A menos que se especifique lo contrario en la monografía individual, se realiza la determinación mediante el Método I, el cual es usado para muestras que producen soluciones claras e incoloras bajo las condiciones especificadas; el Método II es usado para sustancias que no arrojan soluciones claras e incoloras bajo las condiciones especificadas en el Método I, o para sustancias que en virtud de su naturaleza compleja, interfieren con la precipitación de metales por el ión sulfuro, o para aceites modificados y

volátiles. El Método III, de digestión previa con mezcla de 8 partes de Ácido Sulfúrico y 10 partes de Ácido Nítrico, es usado solo en casos en los cuales ni el Método I ni el II puedan ser usados. Se realiza todo el procedimiento, observando como resultado la coloración tanto del estándar de Nitrato de Plomo como el de la solución de la muestra, verificando que la tonalidad de ésta no sea mayor que la del estándar, para asignar la calificación de CONFORME.

En el análisis para determinación exclusiva y única de Plomo, se procede con el método basado en la extracción de este metal con soluciones de Ditizona. Se digesta previamente la muestra con Ácido Sulfúrico, una vez que la muestra esté carbonizada se agrega Peróxido de Hidrógeno concentrado y se calienta fuertemente hasta que se obtenga una solución clara e incolora; tras esto, se realizan extracciones sucesivas con solución de Ditizona extractante, de modo que tras la extracción respectiva, en el paso final se pueda observar una coloración violeta característica de este metal en la solución de Ditizona; se verifica que el color producido en la capa clorofórmica (esto es, de Ditizona) de la muestra, no sea mayor al de un estándar (Nitrato de Plomo) tratado de manera similar. Se asigna el estado de CONFORME o RECHAZADO, dependiendo del resultado obtenido.

El procedimiento llevado a cabo en el laboratorio para la determinación de Arsénico en una muestra, se basa en la conversión de este elemento a arsina, la cual es luego conducida a través de una solución de Dietil Ditiocarbamato de Plata para formar un complejo de coloración rojiza. El

color rojo producido es comparado visualmente con el color obtenido mediante el uso de un estándar conteniendo una cantidad de Arsénico (como Trióxido de Arsénico) equivalente al límite permitido en la monografía individual. El contenido de Arsénico no debe exceder el límite dado en dicha monografía (esto se interpreta de manera tal que el color producido por la solución de la muestra sea menos intenso que el color producido por la solución del estándar). Se manejan dos métodos en el laboratorio, difiriendo únicamente en el tratamiento preliminar de la muestra y del estándar. Generalmente el Método I es usado para materiales inorgánicos, mientras que el Método II es usado para materiales orgánicos (implicando una digestión previa con Ácido Sulfúrico y Peróxido de Hidrógeno).

5.6.5. *Materias Primas tipo Grasas o Ceras.* En el laboratorio de análisis se reciben gran cantidad de materias primas tipo grasas, aceites modificados, ceras, resinas o bálsamos. A dichas sustancias se les realiza otro tipo de análisis, mencionados y explicados a continuación.

Punto o Rango de Fusión, que es definido como el punto o los puntos de temperatura dentro de los cuales un sólido se derrite y se funde completamente. Existen varios métodos publicados por la Farmacopea Americana, siendo el más común el que implica el uso de un fusiómetro calibrado y adecuado para dicha labor; se inserta la muestra en un tubo capilar sellado en uno de sus extremos, se lleva al aparato, y se determina el

rango dentro del cual la sustancia comienza a derretirse y el punto en el cual se encuentra totalmente fundida. Existen aproximadamente cinco métodos más, pero sólo se usan en el laboratorio sólo dos de ellos, el primero consistiendo en la fundición de la muestra a tan sólo unos cuantos grados centígrados por encima de su punto de fusión, luego se inserta el bulbo de un termómetro calibrado que previamente ha sido refrigerado, de manera que la muestra se solidifique en él al entrar en contacto ambos. Se espera un determinado período de tiempo, y el termómetro es ubicado en un tubo de ensayo que a su vez se encuentra en un baño maría a una temperatura ligeramente superior a la del punto de fusión de la muestra; se registra la temperatura a la cual la gota de la muestra se desprende del termómetro, siendo este su Punto de Fusión. El otro método usado consiste en insertar una pequeña cantidad de muestra fundida en uno de los extremos de un tubo capilar sin sellar, y se lleva a un congelador por mínimo 1 hora. Luego se sujeta el capilar al bulbo de un termómetro calibrado, de manera que la punta del capilar que contiene la muestra quede a nivel con la parte externa (es decir con la punta) del bulbo; este “montaje” se sumerge en un baño maría a una temperatura ligeramente menor a la del punto de fusión del material, se incrementa gradualmente la temperatura y se registra el rango desde el momento en que la muestra se funde y comienza a ascender por el tubo capilar hasta el momento en que alcanza la parte superior del mismo. Se verifica que el valor se encuentre dentro del rango especificado en la técnica

analítica, y se otorga el status de aprobación o de rechazo, según sea pertinente.

El Valor Ácido, corresponde al número de mg de hidróxido de potasio requeridos para neutralizar los ácidos libres en 1.0 g de sustancia. Para ello se disuelven 10.0 gramos de sustancia en 50 mL de una mezcla de volúmenes iguales de alcohol etílico y éter etílico (previamente neutralizada hasta el punto final de fenolftaleína con hidróxido de sodio 0.1 N). Si es necesario, se debe calentar suavemente el recipiente con la mezcla en baño María para disolver completamente el espécimen. Se añade 1 mL de fenolftaleína, y se valora con hidróxido de sodio 0.1 N VS hasta obtener una coloración rosa tenue persistente por 30 segundos. Se calcula mediante la fórmula

$$[56.1 V \times N] / W,$$

En donde  $V$  es el volumen, en mL, y  $N$  es la normalidad, respectivamente, de la solución de hidróxido de sodio; y  $W$  es el peso, en gramos, de la muestra usada. El rango de aceptación es indicado por cada monografía individual.

El Valor Hidroxilo es el número de mg de hidróxido de potasio equivalente al contenido de hidroxilo de 1.0 g de sustancia. Para determinarlo se disuelve una cantidad especificada de muestra (dependiendo del valor hidroxilo esperado: mientras más elevado sea dicho valor, menos cantidad de muestra se usa) en una mezcla de Piridina – Anhídrido Acético. Se somete esta mezcla a reflujo durante una hora, se añade alcohol butílico neutralizado con hidróxido de potasio 0.5 N en etanol, y se valora la mezcla con éste mismo.

Debe realizarse un blanco y hacer las correcciones necesarias en los cálculos.

El Valor Yodo representa el número de gramos de yoduro absorbido, bajo las condiciones especificadas, por 100 gramos de sustancia. Para realizarlo se disuelve la cantidad especificada de muestra (según corresponda al valor yodo esperado) en 10 mL de cloroformo, y se agregan 25 mL de reactivo de Wijs (Yodo-Bromuro TS); se deja en reposo por 30 minutos, tras lo cual se agrega un exceso de yoduro de potasio (30 mL), 100 mL de agua, y se valora el yoduro liberado con tiosulfato de sodio .1 N VS, agregando indicador de Almidón TS cuando se aproxime el punto final, hasta que desaparezca el color azul. Debe realizarse un blanco, y se hace el cálculo mediante la siguiente ecuación:

$$[126.9 (V_B - V_M)N] / 10 W$$

Donde 126.9 es el peso atómico del yodo;  $V_B$  y  $V_M$  son los volúmenes, en mL, del tiosulfato de sodio .1 N VS consumido por el blanco y por la muestra, respectivamente; y  $W$  es el peso en gramos de la muestra tomada.

El Valor Saponificación corresponde al número de mg de hidróxido de potasio requerido para neutralizar los ácidos libres y saponificar los ésteres contenidos en 1.0 g de sustancia. Para ello, se transfieren 1.5 a 2.0 g de sustancia a un erlenmeyer, se añaden 25.0 mL de hidróxido de potasio alcohólico 0.5 N, y se lleva a reflujo por una hora. Transcurrido este tiempo, se valora la mezcla con ácido clorhídrico 0.5 N VS con indicador de

fenolftaleína; al igual que en los demás valores, se debe llevar a cabo un blanco, haciendo la corrección mediante el siguiente cálculo:

$$[56.1 (V_B - V_M) N] / W$$

Donde 56.1 es el peso molecular del KOH,  $V_B$  y  $V_M$  son los volúmenes de HCl 0.5 N VS consumidos por el blanco y por la muestra, respectivamente,  $N$  es la normalidad exacta del HCl, y  $W$  es el peso en gramos de la sustancia examinada.

5.6.6. *Ensayo*. Es el análisis que se realiza para determinar la potencia del principio activo en la muestra analizada, o la concentración de uno o más componentes en una muestra; en el laboratorio de análisis se realiza de varias maneras: por Cromatografía de Gases, por Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia, por Volumetría, por Cuantificación mediante Espectrofotometría UV – VIS. Durante esta pasantía realicé principalmente ensayos mediante Volumetría y por Espectrofotometría, pues la inducción en los demás ensayos y equipos requeridos sólo se da a los analistas tras un cierto período de permanencia en la Compañía. Para realizar el ensayo de materias primas, se verifica el método indicado por la Técnica Analítica, teniendo en cuenta que si se trata de un principio activo de algún medicamento o producto, el ensayo debe realizarse por triplicado, aplicando métodos estadísticos para calcular la confiabilidad de los resultados (esto significa que no a todas las materias primas que requieran ensayo se les deba aplicar lo anterior; en cada monografía se especifica la forma en que se

debe realizar y el tratamiento que se debe dar a los resultados obtenidos).

Estos ensayos se realizan por varios métodos volumétricos, como son:

5.6.6.1. Valoraciones volumétricas directas. La volumetría directa es el tratamiento de una sustancia soluble en solución, y contenida en un recipiente adecuado, con una solución estandarizada apropiada (la Solución Volumétrica), donde el punto final se determina de forma instrumental, o visualmente con ayuda de un indicador adecuado.

La solución volumétrica se agrega desde una bureta de capacidad adecuada que se elige de acuerdo con la concentración (normalidad), de modo tal que el volumen consumido sea de entre 40% y 100% de la capacidad nominal de la bureta. La aproximación al punto final se hace directamente pero con cuidado, y finalmente la solución volumétrica se agrega gota a gota desde la bureta para que la última gota no sobrepase el punto final. La cantidad de sustancia valorada se puede calcular a partir del volumen, el factor de normalidad o molaridad de la solución volumétrica, y el factor de equivalencia de la sustancia que se especifica en la monografía correspondiente

5.6.6.2. Valoraciones Volumétricas Residuales. Algunas valoraciones farmacopeicas requieren la adición de un volumen determinado de una solución volumétrica, en exceso del necesario para reaccionar con la sustancia a valorar. Después, el excedente de esta solución se valora con una segunda solución volumétrica. Esto constituye una volumetría residual y también se conoce como retro-valoración o valoración por retorno. La cantidad de la sustancia valorada se puede calcular a partir de la diferencia

entre el volumen de la solución volumétrica que se agregó originalmente corregida por medio de una valoración con un blanco y el consumido por la solución volumétrica en la retro-valoración, teniendo en cuenta los respectivos factores de molaridad o normalidad de las dos soluciones y el factor de equivalencia para la sustancia indicado en la monografía correspondiente.

5.6.6.3. Valoraciones Complejométricas. El éxito de las valoraciones complejométricas depende de varios factores. La constante de equilibrio de formación del complejo del reactivo en la solución volumétrica-analito debe ser lo suficientemente grande como para que, en el punto final, casi el 100 % del analito haya formado el complejo. El complejo final se debe formar lo suficientemente rápido para que el tiempo de análisis sea práctico. Cuando la reacción analítica no es rápida, algunas veces puede resultar útil realizar una volumetría residual.

En general, los indicadores para valoraciones complejométricas son en sí mismos agentes formadores de complejos. La reacción entre el ión metálico y el indicador debe ser rápida y reversible. La constante de equilibrio de formación del complejo metal-indicador debe ser lo suficientemente grande como para producir un cambio de color marcado pero debe ser menor que la correspondiente al complejo metal-valorante. La elección del indicador también está limitada por el intervalo de pH en el que se debe efectuar la reacción de formación del complejo y por la interferencia de otros iones que

interfieren, a menudo se pueden enmascarar o “secuestrar” mediante la adición de otro agente formador de complejos.

5.6.6.4. Valoraciones por Óxido – Reducción (Redox). Con frecuencia, se pueden llevar a cabo determinaciones de manera conveniente mediante el uso de un reactivo que provoque la oxidación o la reducción del analito. Muchas curvas de valoración redox no son simétricas respecto del punto final, pero se dispone de indicadores para muchas determinaciones y además, frecuentemente los reactivos redox pueden servir como sus propios indicadores. Igual que en cualquier otro tipo de volumetría, el indicador ideal cambia de color en un punto final que está lo más próximo posible al punto de equivalencia. En consecuencia, cuando la solución volumétrica sirve como su propio indicador, la diferencia entre el punto final y el punto de equivalencia sólo está determinada por la habilidad como analista para detectar el cambio de color. Un ejemplo común es el uso del ión permanganato como componente de una solución volumétrica de oxidación ya que un leve exceso se puede detectar por su color rosado. Otras soluciones volumétricas que pueden servir como sus propios indicadores son el yodo y el dicromato de potasio. En la mayoría de los casos, sin embargo, el uso de un indicador redox producirá un punto final mucho más marcado.

5.6.6.5. Correcciones con un Blanco. El punto final determinado en una volumetría es una estimación del punto de equivalencia de la reacción. La validez de esta estimación depende, entre otros factores, de la naturaleza de las sustancias a valorar y de la concentración de la solución volumétrica.

Para aumentar la confiabilidad de la determinación del punto final en valoraciones volumétricas, se realiza una corrección con un blanco adecuado. Dicha corrección con un blanco se obtiene habitualmente mediante una valoración residual del blanco, en la que el procedimiento indicado se repite en todos los detalles excepto que la muestra en análisis se omite. En tales casos, el volumen real de solución volumétrica, equivalente a la sustancia analizada, es la diferencia entre el volumen consumido en la valoración residual del blanco y el consumido en la valoración de la muestra. El volumen corregido que se obtiene de esta manera se utiliza para calcular la cantidad de sustancia valorada, de la misma manera que se indica en Valoraciones Volumétricas Residuales. Cuando el punto final se determina potenciométricamente, la corrección del blanco es en general inapreciable.

Existen varios parámetros que deben tenerse muy en cuenta en el momento de la realización de un ensayo, como son:

5.6.6.6. Aparatos Volumétricos. La mayoría de los aparatos volumétricos disponibles están calibrados a 20 °C, a pesar de que la temperatura que predomina en general en los laboratorios se aproxima más a los 25 °C. Para minimizar el error volumétrico, la temperatura debería ser la misma para los aparatos volumétricos, el material que se está preparando, los disolventes que se utilizan para preparar las soluciones volumétricas, el área en la cual se preparan y el ajuste de volumen final. Para lograr el grado de precisión requerido en muchas valoraciones farmacopeicas que incluyen mediciones

volumétricas e indican que una cantidad sea “medida con exactitud”, los aparatos deben elegirse y usarse con cuidado. El tamaño de una bureta debe ser tal que el volumen de la solución volumétrica no represente menos del 40% del volumen nominal. El diseño de los aparatos volumétricos es un factor importante para asegurar la exactitud. Por ejemplo, la longitud de la porción graduada de las probetas no debe ser menor a cinco veces el diámetro interno y los picos de las buretas y de las pipetas deberían restringir la velocidad del flujo de salida a no más de 500  $\mu\text{L}$  por segundo.

5.6.6.7. Pesada en una balanza analítica. Pesar es un paso frecuente en los procedimientos analíticos y la balanza es una pieza esencial en el equipo de laboratorio en la mayoría de los análisis. A pesar de esto, la pesada es una fuente común de errores que pueden ser difíciles de detectar en los resultados analíticos finales. El procedimiento que describiré a continuación se refiere específicamente a balanzas electrónicas. El procedimiento de pesada se puede separar en tres pasos básicos: planificación, verificación de la balanza y pesada del material.

Planificación → el paso inicial es reunir el equipo apropiado, como por ejemplo envases para pesar, recipientes, pinzas, pipetas, espátulas de tamaño adecuado y demás elementos. Usar envases de tamaño tal que no se exceda la capacidad de carga de la balanza. Asegurarse de que los envases seleccionados para recibir el material que se va a pesar están limpios y secos. Reunir los productos químicos necesarios si se requiere preparar soluciones y reactivos. A menudo es necesaria la preparación del

material que se va a pesar. Puede ser necesario moler o secar el material. Algunos materiales pueden haber sido calentados o almacenados en un refrigerador. Los materiales deben estar a la temperatura de la balanza antes de pesarlos. Para evitar la condensación de humedad, se debe dejar que los materiales refrigerados alcancen la temperatura ambiente antes de abrir el envase.

Verificación de la balanza → En este paso es importante recordar que, a menos que la balanza se verifique antes de realizar cada operación de pesada, pueden ocurrir errores fácilmente, dando como resultado datos analíticos erróneos. El usuario de la balanza debe verificar el *entorno de la balanza*, la *calibración* y el grado de *incertidumbre de la balanza*. No se debe asumir que el usuario anterior de la balanza la haya dejado en las condiciones operativas correctas.

- Entorno de la balanza: la balanza se coloca en una ubicación adecuada con niveles suficientemente bajos de vibración y corrientes de aire. Debe tener una fuente de energía eléctrica continua. La balanza y el área de trabajo que la rodea se deben mantener limpios y ordenados. Cuando se mueva de lugar una balanza, se debe dejar que ésta se ajuste a la temperatura de su nuevo entorno y se debe re-calibrar.
- Calibración: el área de Metrología realiza un mantenimiento y calibración completa de las balanzas cada seis meses, esta calibración es monitoreada diariamente por el área de Validaciones en el Laboratorio,

realizando una pesada de verificación y registrando el peso en un libro de registros para compararlo con lecturas anteriores. Si se observa una desviación pronunciada en la posición de mayor sensibilidad ( $\pm 0.2\text{mg}$ ) pondrá en evidencia que existe un problema, así que se debe informar que la balanza necesita un servicio técnico de mantenimiento.

- Incertidumbres de la balanza: la deriva de la lectura es uno de los errores más comunes y es además uno de los más fáciles de corregir o eliminar. La deriva de la lectura de la balanza se puede presentar sin que el operador se percate del problema. Se debe verificar la muestra, la balanza y el entorno del laboratorio para detectar alguna de las siguientes causas de errores: la puerta de la balanza está semi-abierta, la temperatura de la balanza y la del material que se va a pesar son distintas, la muestra pierde o gana peso, la balanza se ha cambiado de lugar recientemente pero no se ha dejado que se equilibre y se ajuste a su entorno o no se ha re-calibrado, hay corrientes de aire en el laboratorio, la temperatura del laboratorio varía, la balanza no está nivelada correctamente, las operaciones del laboratorio producen vibraciones.

Pesada del material → En este paso final, seleccionar el número de decimales que requiera el procedimiento analítico. No se debe dejar el material en la balanza durante un período de tiempo prolongado ya que pueden ocurrir cambios, causados por la interacción con el agua o el dióxido de carbono atmosféricos. Debe tenerse en cuenta los siguientes aspectos:

- Límite de carga: seleccionar la balanza adecuada para la cantidad y exactitud que se requieran. Cada balanza tiene un límite de carga, que no se debe exceder. Cada fabricante de balanzas proporciona información sobre la condición de carga máxima y este límite varía con el tipo de balanza.
- Recipientes receptores: se debe seleccionar el recipiente receptor adecuado para el material. El peso del receptor más el peso que se va a pesar no debe exceder la carga máxima de la balanza; el tamaño y la forma del recipiente receptor deben permitir que éste entre en el espacio y sobre el platillo de la balanza, sin interferir con ninguna operación. Es importante que el recipiente receptor esté limpio y seco. Los recipientes receptores comunes son frascos para pesada, embudos para pesada, matraces y papel de pesada. El recipiente receptor correcto depende de la cantidad y del tipo de material (líquido, sólido o polvo) que se va a pesar.

Se recomienda el uso de guantes, pinzas, u otro tipo de dispositivos para sujeción cuando se manejan los recipientes receptores, porque la grasa proveniente de la mano agregaría peso.

Para sólidos se puede usar el papel de pesada. Los recipientes receptores de papel se deben manipular con la mano, y se debe tener mucho cuidado para evitar derrames.

- Pesada por diferencia: es común en el laboratorio realizar las pesadas por diferencia. Los siguientes métodos son aceptables para obtener buenos resultados analíticos.

MÉTODO 1. Tarar el envase receptor vacío del siguiente modo: colocar el envase receptor en el centro del platillo de la balanza y presionar la tecla de tarado apropiada en la balanza. Esta operación fija eléctricamente en cero la señal proveniente del medidor de tensiones, de modo que el peso del recipiente receptor ya no se indicará. Agregar el material al recipiente receptor, y registrar el peso. Transferir el material pesado a un matraz o recipiente receptor final; luego, volver a pesar el recipiente receptor original colocándolo en la misma posición en el platillo. [NOTA—No cambiar en la balanza la tara fijada entre estas dos pesadas]. La segunda pesada representa el material que no se ha transferido y se resta el peso total del material pesado para determinar el peso exacto del material transferido.

MÉTODO 2. Si el recipiente receptor vacío no se va a tarar, agregar el material al recipiente receptor y colocar éste en el centro del platillo de la balanza. Registrar el peso y transferir el material pesado a un matraz o recipiente receptor final; luego volver a pesar el recipiente receptor de pesada original colocándolo en la misma posición en el platillo. La segunda pesada representa la suma de los pesos del recipiente receptor

y del material no transferido; restar esta suma del peso total del material pesado y el peso del recipiente receptor para determinar el peso del material transferido.

MÉTODO 3. Este método se puede describir como transferencia cuantitativa. Se agrega el material al recipiente receptor tarado, se determina la cantidad por diferencia, y entonces se transfiere cuantitativamente la cantidad total (por ejemplo, empleando un disolvente) al recipiente receptor final.

Cuando se trate de líquidos, estos deben pesarse siempre en un envase que se pueda cerrar de modo que no se pierda nada del material. Es mejor si el líquido se puede agregar a su envase receptor fuera de la balanza debido a la posibilidad de derrame.

Conclusión sobre pesada → siguiendo cuidadosamente los procedimientos lineados anteriormente, se eliminarán muchos errores que se puedan introducir en los procedimientos de pesada. Sin embargo, es importante que personal interno o externo especialmente entrenado revise y calibre cada balanza regularmente. Ninguna balanza debe ser reparada por personal de mantenimiento no cualificado.

Una vez se han verificado y tenido en cuenta los aspectos mencionados, se procede con la realización de la prueba, siguiendo la técnica analítica, y

dando a los resultados un tratamiento estadístico que explicaré posteriormente.

5.6.7. *Entrega de Resultados.* Una vez concluidos los análisis del material (lo cual incluye: realización de todas las pruebas requeridas, revisión de los cálculos), se ingresan los datos en la respectiva Solicitud de Análisis generada en el módulo de calidad MAPS, se entrega la documentación generada al Coordinador de Laboratorio para proceder a la disposición de la materia prima, quien verifica la información de cada una de las pruebas realizadas en el análisis, teniendo en cuenta:

- Datos primarios
- Método analítico
- Pesos de la muestra y estándar usados
- Información del número de lote, fecha de expiración y potencia de los estándares usados
- Información de la preparación y fecha de expiración de reactivos
- Instrumentación e información de calibración
- Registros obtenidos (Gráficos, Espectros, Cromatogramas, entre otros)
- Cálculos relevantes
- Resultados de las pruebas comparadas con las especificaciones
- Firma y fecha de la persona que realiza

5.6.8. *Documentación.* A continuación ilustraré la forma en que se realiza la documentación del reporte analítico generado tras la realización de los análisis.

Usaré como primer ejemplo (Imágenes 4 a 6) una materia prima que conlleva un análisis relativamente sencillo, pues la monografía (en este caso es una técnica de casa matriz) indica la realización de las pruebas de Descripción, Punto de Fusión, Pérdida por Secado y Ensayo. La información referente al Fabricante, Proveedor y Lote es tomada del Certificado de Análisis del Proveedor (no anexado), se indica la técnica o técnicas a emplear y su fecha de emisión o vigencia (en este caso se trata de una técnica casa matriz); el REQUEST, el NÚMERO DE CONTROL y el NÚMERO DE ANÁLISIS son datos que como mencioné, son empleados para garantizar la trazabilidad de la muestra al interior del Laboratorio. En la casilla de NÚMERO DE LIR se escribe N/A (No Aplica) cuando el análisis ha finalizado y no se encuentra ninguna anomalía en los resultados.

Puede observarse que desde el termómetro con que se mide la temperatura de la estufa en la Pérdida por Secado, pasando por la balanza analítica empleada para pesar la muestra, el fusiómetro empleado para determinar el punto de fusión, hasta el espectrofotómetro utilizado para realizar el ensayo, deben ser correctamente referenciados (se señala tanto el código de identificación que posee cada instrumento, así como su fecha de vencimiento de la calibración).

La prueba de Ensayo se realiza mediante una cuantificación con ayuda de un espectrofotómetro Ultravioleta, determinando la absorbancia a una longitud de onda de 287.0 nm. Se pesa por duplicado tanto la muestra como el estándar para poder dar un tratamiento estadístico según la técnica analítica, y se realiza una verificación de los pesos mediante una denominada Relación de Estándares (debe encontrarse entre 0.95 y 1.0).

Se indica qué estándar se usó (como puede observarse se trata de una entrada anterior de la misma materia prima, pero que fue analizada y tratada especialmente por el Área de Validaciones para convertirla en Estándar Secundario).

Se adjunta la tabla de resultados arrojada por el equipo, y una vez finalizado el análisis se entrega la documentación al encargado de verificar que tanto los datos como toda la información estén correctos, y tras esto se genera el Certificado de Análisis de la Materia Prima, cambiando el status de Cuarentena a Libre Utilización.

Imagen 4. Reporte Analítico de Materia Prima.

OPERACIONES DE CALIDAD REPORTES ANALÍTICOS PARA MATERIAS PRIMAS			
NOMBRE DEL MATERIAL :		NÚMERO DE CONTROL :	
CÓDIGO Ó MS :			
NOMBRE DEL FABRICANTE :	NOMBRE DEL PROVEEDOR :		
LOTE DEL FABRICANTE :	NÚMERO DE ANÁLISIS :		
TÉCNICA UTILIZADA (1) :	EMISIÓN/FECHA :	27/10/2005	
TÉCNICA UTILIZADA (2) :	EMISIÓN/FECHA :	NA	
N° DE REQUEST :	N° DE LIR :	NA	
<p>1. DESCRIPCIÓN : Polvo cristalino fino amarillo, libre de partículas, comparado con control No. _____</p> <p>Resultado : <u>Polvo cristalino fino de color amarillo, libre de material extraño.</u></p> <p>Analista : <u>Ataria</u> Fecha : <u>21-08-07</u></p> <p>2. PUNTO DE FUSION: Especificación mínimo 62°C</p> <p>Resultado: <u>63,8</u> Código de fusiómetro: <u>FV510-020300-11</u> Próxima calibración: <u>27-10-07.</u></p> <p>Analista : <u>Ataria</u> Fecha : <u>21-08-07</u></p> <p>3. PERDIDA POR SECADO: Máximo 2.0% &lt;731 &gt;</p> <p><b>MODELO DE CALCULO</b></p> $\% = \frac{(\text{Peso pesasustancias+muestra}) - (\text{Peso pesasustancias+muestra seca})}{(\text{Peso pesasustancias+muestra}) - (\text{Peso pesasustanciasvacío})} \times 100$ $\% = \frac{118,6356 - 118,6353}{118,6356 - 116,6114} \times 100 = 0,015.$ <p>Código de termómetro : <u>T1-02100</u> Analista : <u>Ataria</u></p> <p>Próxima calibración : <u>25-10-07.</u> Fecha : <u>21-08-07</u></p> <p>Código de balanza : <u>W1-02001</u></p> <p>Próxima calibración : <u>16-12-07.</u></p> <p>REALIZADO POR : <u>Ataria</u> REVISADO POR : _____</p> <p>FECHA : <u>21-08-07</u> FECHA: _____</p>			

Imagen 5. Reporte Analítico de Materia Prima.

OPERACIONES DE CALIDAD REPORTE ANALÍTICO PARA MATERIAS PRIMAS																
NOMBRE DEL MATERIAL : _____ CÓDIGO Ó MS : _____ NÚMERO DE CONTROL : _____																
4. ENSAYO: Especificación 97.0% a 103.0% calculado en base seca																
MODELO DE CALCULO $\% = \frac{Am}{As} \times \frac{Ws}{100} \times \frac{P}{100} \times \frac{1}{100} \times \frac{100}{Wm} \times \frac{100}{1} \times 100 \times \frac{100}{100 - \%H}$																
MUESTRA 1 $\% = \frac{0,651}{0,655} \times \frac{99,9}{100} \times \frac{100,6}{100} \times \frac{1}{100} \times \frac{100}{100,1} \times \frac{100}{1} \times 100 \times \frac{100}{100 - 0,015} = 99,8$																
RESULTADOS Y DATOS																
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>MUESTRA</th> <th>PESO (mg)</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">100,1</td> <td style="text-align: center;">99,8</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">100,3</td> <td style="text-align: center;">99,9</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">PROMEDIO</td> <td style="text-align: center;">99,85</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">% RSD</td> <td style="text-align: center;">0,071</td> </tr> </tbody> </table>	MUESTRA	PESO (mg)	%	1	100,1	99,8	2	100,3	99,9	PROMEDIO		99,85	% RSD		0,071	Código de balanza: <u>W1-02001</u> Próxima calibración: <u>16-12-07.</u> Analista: <u>A. Arias</u> Fecha: <u>22-08-07.</u>
MUESTRA	PESO (mg)	%														
1	100,1	99,8														
2	100,3	99,9														
PROMEDIO		99,85														
% RSD		0,071														
REALIZADO POR : <u>A. Arias</u>																
FECHA : <u>22-08-07</u>																
REVISADO POR : _____																
FECHA : _____																

Imagen 6. Análisis de Materia Prima. Tabla de resultados obtenida con el espectrofotómetro UV – Visible. Se anexa al reporte analítico con firma y fecha.

**UNICAM UV-VISIBLE SPECTROMETRY ~ VISION SOFTWARE V3.41**

Operator Name	A. ARIAS	Date of Report	8/22/2007
Department	CONTROL DE CALIDAD	Time of Report	14:22:42
Organisation	ENSAYO		ESTANDAR
Information	SECUNDARIO		POTENCIA 100.6 BASE SECA
	VENCE DIC/07	UV/VIS #1. CODIGO: UV-020100-LC. F.C:	
	07/07 P.C:10/2007.		

**Results Table -**

Data Mode Absorbance  
Sample 287.0nm

ESTANDAR 1	0.655	✓
ESTANDAR 2	0.671	✓
MUESTRA 1	0.651	✓
MUESTRA 2	0.653	
ESTANDAR 1	0.655	

Date Collected	8/22/2007	Time Collected	14:21:33
Instrument ID	033404	Operator Name	A. ARIAS

**Fixed Method - tilazem.fme**

Integ. Time	00:00:01	hh:mm:ss	Lamp Change	325.0 nm
Bandwidth	2.0 nm			

Relación de estándares.

$$\frac{0,655}{0,671} \times \frac{100,7}{99,9} = 0,984. \text{ Cuple. Atri: 02/22-08-07. } \checkmark$$

En el laboratorio de Análisis, las mediciones estadísticas usadas para evaluar la dirección y magnitud de los errores (que pueden ser sistemáticos o por variabilidad aleatoria) incluyen la desviación estándar, la media y las expresiones derivadas de éstas, como el coeficiente de variación (CV, también denominado desviación estándar relativa, o RSD, por sus siglas en inglés), el Límite de Confianza y el Intervalo de Confianza.

La variabilidad estimada puede usarse para calcular intervalos de confianza para la media, o medidas de variabilidad, e intervalos de tolerancia que capturan una proporción especificada de las mediciones individuales.

La variabilidad se asocia con la dispersión de observaciones en torno al centro de una distribución. El estadístico más comúnmente utilizado para medir el centro es la media de la muestra ( $\bar{x}$ ):

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n}$$

La variabilidad del método puede estimarse de varias maneras diferentes. La evaluación más común y útil de la variabilidad de un método es la determinación de la desviación estándar basada en mediciones independientes repetidas de una muestra. La desviación estándar de la muestra,  $s$ , se calcula por la fórmula:

$$s = \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 / (n - 1)}$$

En donde  $x_i$  es la medición individual en un conjunto de  $n$  mediciones; y  $\bar{x}$  es la media de todas las mediciones. A continuación, se calcula la desviación estándar relativa (RSD, por sus siglas en inglés), como:

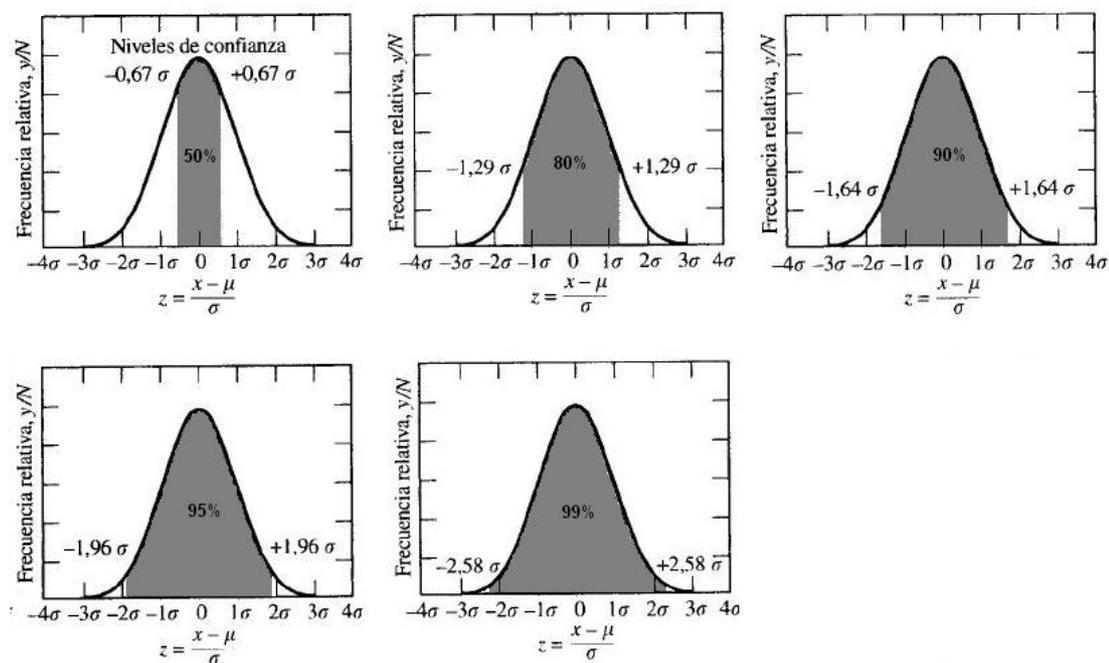
$$\text{RSD} = \frac{s}{\bar{x}} 100\%$$

expresándose como porcentaje.

La media de la población ( $\mu$ ) o media verdadera de un conjunto de medidas es una constante que siempre será desconocida. Sin embargo, en ausencia de errores sistemáticos (aquellos que tienen un valor definido, tienen una causa asignable y son del mismo signo y magnitud para todos aquellos replicados que se analizan de la misma forma, debido a que llevan un sesgo en la técnica de medida), se pueden fijar unos límites dentro de los cuales cabe esperar que se encuentre la media de la población con un grado de probabilidad dado. Los límites obtenidos de esta forma se denominan límites de confianza. Se calculan a partir de la desviación estándar de la muestra, dependen de la certeza con que se conoce ésta. La Gráfica 1 es un conjunto de curvas normales de error en las cuales la abscisa es la cantidad  $z$  que representa la desviación de la medida en unidades de desviación estándar de la población ( $z = (x - \mu)/\sigma$ ). El número que aparece en el centro de cada curva señala el porcentaje del área total bajo la curva que está comprendido entre los valores indicados de  $-z$  y  $+z$ . Por ejemplo, el 50% del área bajo cualquier curva Gaussiana se encuentra entre  $-0,67\sigma$  y  $+0,67\sigma$ ; el 80% del

área se encuentra entre  $-1,29\sigma$  y  $+1,29\sigma$ . A partir de los últimos límites, se puede afirmar, con un 80% de probabilidad de no cometer error, que la media de la población se encuentra entre  $\pm 1,29\sigma$  de cualquier medida que se realice. Aquí, el *nivel de confianza* es el 80% y el *intervalo de confianza* es  $\pm z\sigma = \pm 1,29\sigma$ .

**Gráfica 1. Niveles de confianza para varios niveles de z. Las áreas bajo las curvas sombreadas representan la probabilidad de que una medida dada se encuentre entre  $\pm z$  de la media.**



Todos estos parámetros estadísticos son empleados en el laboratorio principalmente por el área de Validaciones, encargada de realizar la verificación y posterior validación de todas las técnicas analíticas implementadas en el Laboratorio de Control de Calidad.

En la realización de ensayos a materias primas, principalmente a principios activos, se usa esencialmente el parámetro de Coeficiente de Variación o

RSD, el cual no debe ser mayor que 2%, tras la realización de un ensayo generalmente por triplicado. En este caso, como la materia prima analizada no es un principio activo del producto en el que se emplea, la técnica analítica indica la realización por duplicado de la prueba de ensayo, verificando que el valor del coeficiente de variación se encuentre dentro del límite permitido. Como se observa en el reporte, el RSD arroja un resultado de 0.071 %, lo que muestra una desviación muy baja, por lo que se aceptan los resultados obtenidos.

Como segundo ejemplo usaré una materia prima tipo Cera (Imágenes 7 a 8); como mencioné anteriormente, este tipo de material conlleva la realización de pruebas como Rango de Fusión, Valor Saponificación, Valor Yodo y Valor Hidroxilo, además del pH. Como se puede observar, las soluciones volumétricas utilizadas para la realización de dichos análisis deben ser referenciadas, indicando su concentración real (mediante un factor obtenido dividiendo la concentración real sobre la concentración teórica), la bitácora donde se consignaron los datos y resultados de la estandarización de la misma, y la fecha de vencimiento de ésta; todo esto lo explicaré más a fondo un poco más adelante, en la sección "Trazabilidad".

Imagen 7. Análisis de Materia Prima tipo Cera.

OPERACIONES DE CALIDAD REPORTE ANALITICO PARA MATERIAS PRIMAS			
NOMBRE DEL MATERIAL : _____		NÚMERO DE CONTROL : _____	
CÓDIGO Ó MS : _____		NÚMERO DE ANÁLISIS : _____	
NOMBRE DEL FABRICANTE : _____	NOMBRE DEL PROVEEDOR : _____	EMISIÓN/FECHA : 5/07-04-00	
LOTE DEL FABRICANTE : _____	NÚMERO DE ANÁLISIS : _____	EMISIÓN/FECHA : NA	
TÉCNICA UTILIZADA (1) : MS	EMISIÓN/FECHA : _____	EMISIÓN/FECHA : NA	
TÉCNICA UTILIZADA (2) : USP vigente	EMISIÓN/FECHA : _____	EMISIÓN/FECHA : NA	
N° DE REQUEST : _____	N° DE LIR : _____	EMISIÓN/FECHA : NA	

1. DESCRIPCIÓN : Sólido como la cera, blanco o crema, comparado control aprobado No. _____			
Resultado : <u>sólido ceroso, color crema.</u>			
Analista : <u>Adria</u>		Fecha : <u>09-10-09</u>	
2. RANGO DE FUSIÓN : USP <741> CLASE III. Especificación: 50°-54°C			
Resultado : Temperatura 1: <u>50,4</u> Temperatura 2: <u>50,6</u> Temperatura 3: <u>50,6</u>			
Termómetro Código : <u>TI-02101</u>		Próxima Calibración: <u>19-03-08</u>	
Analista : <u>Adria</u>		Fecha : <u>09-10-09</u>	
3 pH (sin acuosa al 3% a 25°C) USP/NF <791> Especificación: 5,5 a 7,0			
Resultado : <u>6,65</u>			
Balanza Analítica: Código <u>W1-02001</u>	Próxima Calibración	<u>16-12-07</u>	
Potenciómetro: Código <u>N1-01002</u>	Próxima Calibración	<u>29-11-09</u>	
Analista : <u>Adria</u>		Fecha : <u>09-10-09</u>	
4 VALOR HIDROXILO : Especificación: 178 - 192			
KOH Etanólico 0,5N	Factor : <u>1,0508</u>	Libro: <u>11</u>	Pag.: <u>154</u> Próxima Estandarización : <u>Al uso.</u>
$\text{Valor Hidroxilo} = \left( \frac{56,11 \times \text{Normalidad}}{\text{Peso de muestra}^{\text{"acetilación"}}} \right) \left[ \text{Volumen blanco} + \left( \frac{\text{Peso de muestra}^{\text{"acetilación"}} \times \text{Volumen ácido libre}}{\text{Peso de muestra}^{\text{"ácido libre"}}} \right) - \text{Volumen muestra} \right]$			
Donde 56,11 es el Peso Molecular del KOH			
REALIZADO POR : <u>Adria</u>	REVISADO POR : _____		
FECHA : <u>09-10-09</u>	FECHA: : _____		

Imagen 8. Análisis de Materia Prima tipo Cera (Continuación).

OPERACIONES DE CALIDAD REPORTE ANALITICO PARA MATERIAS PRIMAS	
NOMBRE DEL MATERIAL :	
CÓDIGO Ó MS :	NÚMERO DE CONTROL :
$\text{Valor Hidroxilo} = \left( \frac{56,11 \times 1,0508}{1,5057} \right) \left[ 50,3 + \left( \frac{1,5057 \times 0,1}{10,0001} \right) - 40,7 \right] = 188,25$ <p>Balanza Analítica: Código <b>W1-02001</b> Próxima Calibración <b>16-12-07</b>                      Analista : <b>Arria</b> Fecha : <b>09-10-07</b></p>	
<b>5 VALOR YODO.</b> Especificación: Menor de 3.5	
Tiosulfato de Sodio 0,1N Factor: <b>1,040</b> Libro: <b>11</b> Pág.: <b>146</b> Próxima Estandarización: <b>12-10-07</b>	
$\text{Valor Yodo} = \frac{(\text{Volumen Blanco} - \text{Volumen Muestra}) \times 126,9 \times \text{Normalidad} \times \text{Factor}}{10 \times \text{Peso de la muestra (g)}}$ <p style="text-align: right; font-size: small;">Donde 126,9 es el peso atómico de Yodo</p>	
$\text{Valor Yodo} = \frac{(51,5 - 50,7) \times 126,9 \times 0,1 \times 1,040}{10 \times 3,0117} = 0,35$ <p>Balanza Analítica: Código <b>W1-02001</b> Próxima Calibración <b>16-12-07</b>                      Analista : <b>Arria</b> Fecha : <b>09-10-07</b></p>	
<b>6 VALOR SAPONIFICACIÓN.</b> Especificación : Menor de 14	
Ácido Clorhídrico 0.5N Factor: <b>1,020</b> Libro: <b>11</b> Pág.: <b>148-149</b> Próxima Estandarización: <b>01-12-07</b>	
$\text{Valor Saponificación} = \frac{(\text{Volumen Blanco} - \text{Volumen Muestra}) \times 56,1 \times \text{Normalidad HCl} \times \text{Factor}}{\text{Peso de la muestra (g)}}$ <p style="text-align: right; font-size: small;">Donde 56,1 es el Peso Molecular del KOH</p>	
$\text{Valor Saponificación} = \frac{(25,0 - 24,4) \times 56,1 \times 0,5 \times 1,02}{1,6676} = 10,3$ <p>Balanza Analítica: Código <b>W1-02013-12</b> Próxima Calibración <b>18-12-07</b>                      Analista : <b>Arria</b> Fecha : <b>09-10-07</b></p>	
REALIZADO POR :	<b>Arria</b>
FECHA :	<b>09-10-07</b>
REVISADO POR :	
FECHA:	

La realización de estas pruebas (Valor Saponificación, Yodo, Hidroxilo, etc.) no requieren realizarse por duplicado o triplicado, con una sola determinación es suficiente (de acuerdo a la técnica analítica).

Como tercer y último ejemplo, ilustro el análisis que se realiza a una materia prima mezcla de Hidróxido de Aluminio y Óxido de Aluminio (Imágenes 9 a 12), que conglomeran varias de las pruebas más comunes realizadas durante la práctica, como las Pruebas de Identificación General de la USP, pH, Cloruros, Sulfatos, Arsénico, Metales Pesados, Viscosidad y Ensayo, descritas y explicadas anteriormente. Se observa que se usan dos técnicas para analizar este material, la USP y otra enviada por el Proveedor. Esta última contiene pruebas denominadas "Adicionales", que no están contempladas en la USP, por lo que se complementa el análisis con ella. En este caso el ensayo para la determinación del contenido de Hidróxido de Aluminio y de Óxido de Aluminio se basa en la técnica proporcionada por el proveedor, el cual únicamente solicita la realización de la prueba por duplicado, considerando la media como valor a tomar. La prueba de Viscosidad se realiza, para esta materia prima, directamente en el viscosímetro, sin necesidad de tratamiento previo de la muestra, a excepción de un ajuste de la temperatura (25 °C) indicado por la técnica analítica. La prueba de Capacidad Ácida Neutralizante es común para materias primas que como ésta son empleadas en la fabricación de productos contra la acidez estomacal. Consiste en la preparación de una solución de la muestra, con adición de una cierta cantidad de Ácido Clorhídrico 1N, y luego se valora

la solución resultante con NaOH 1N y con ayuda del potenciómetro hasta obtener un pH de 3.5. Se realizan los cálculos necesarios, y se indica el resultado en unidades de porcentaje.

Imagen 9. Análisis de Hidróxido de Aluminio.

OPERACIONES DE CALIDAD REPORTE ANALÍTICO PARA MATERIAS PRIMAS			
<b>NOMBRE DEL MATERIAL</b> :	HIDRÓXIDO DE ALUMINIO		
<b>CÓDIGO Ó MS</b> :	NÚMERO DE CONTROL :		
<b>NOMBRE DEL FABRICANTE</b> :	NOMBRE DEL PROVEEDOR :		
<b>LOTE DEL FABRICANTE</b> :	NÚMERO DE ANÁLISIS :		
<b>TÉCNICA UTILIZADA (1)</b> :	USP VIGENTE	<b>EMISIÓN/FECHA</b> :	NA.
<b>TÉCNICA UTILIZADA (2)</b> :		<b>EMISIÓN/FECHA</b> :	1 / 04-Nov-2004
<b>N° DE REQUEST</b> :		<b>N° DE LIR</b> :	NA.

**1. DESCRIPCIÓN :** Gel concentrado, suave, pesado, de color blanco, libre de impurezas visibles.

Resultado : gel concentrado, suave, pesado, de color blanco, libre de impurezas.

Comparado con Control N° \_\_\_\_\_

Analista : Adria Fecha : 18-12-07

**2. IDENTIFICACIÓN :**

**A.** Al adicionar HCl 3N a la muestra, se desarrollan vapores que producen un precipitado blanco en el Hidróxido de Calcio T.S.

Resultado : al añadir HCl se desarrollan vapores q' producen un pptado en el Ca(OH)<sub>2</sub>.

Analista : Adria Fecha : 18-12-07.

Balanza Analítica: Código : WT-01001 Próxima Calibración : 10-05-08.

**B.** La solución remanente en el frasco responde a la prueba de Aluminio <191> :

Al adicionarle a la solución Hidróxido de Amonio 6N, se produce un precipitado blanco gelatinoso que es insoluble en un exceso de Hidróxido de Amonio 6N.

Resultado : al añadir NH<sub>4</sub>OH se produce un pptado insoluble.

Analista : Adria Fecha : 18-12-07

Al adicionarle a otra porción de la solución NaOH 1N, se produce un precipitado blanco gelatinoso que es soluble en un exceso de NaOH 1N.

Resultado : al añadir NaOH se produce un pptado gelatinoso soluble

Analista : Adria Fecha : 18-12-07

**3. pH (Directo) :** USP <791> Especificación: 5,5 a 8,0

Resultado : 7,45

Potenciómetro: Código : N7-02002 Próxima Calibración : 01-03-08.

Analista : Adria Fecha : 18-12-07.

REALIZADO POR : Adria REVISADO POR : \_\_\_\_\_

FECHA : 18-12-07. FECHA: : \_\_\_\_\_

Imagen 10. Análisis de Hidróxido de Aluminio (Continuación).

OPERACIONES DE CALIDAD REPORTE ANALITICO PARA MATERIAS PRIMAS	
NOMBRE DEL MATERIAL :	HIDRÓXIDO DE ALUMINIO
CÓDIGO Ó MS :	NÚMERO DE CONTROL :
<p>4. <b>CAPACIDAD ÁCIDA NEUTRALIZANTE :</b> Especificación: Mínimo 65,0% del valor en mEq esperado, calculado del resultado del Ensayo.</p> <p>Hidróxido de Sodio 0,5N Factor: <u>1,0015</u> Libro: <u>12</u> Pág.: <u>27</u> Próxima Estandarización : <u>30-12-07.</u>            Ácido Clorhídrico 1N Factor: <u>1,0329</u> Libro: <u>12</u> Pág.: <u>11</u> Próxima Estandarización : <u>07-01-08.</u></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> <math display="block">\text{Capacidad Ácida Neutralizante} = \frac{(\text{Volumen de HCl} \times \text{Normalidad del HCl}) - (\text{Volumen de NaOH} \times \text{Normalidad del NaOH})}{\text{Peso de la muestra (mg)} \times \% \text{ Al(OH)}_3 / 100 \times 0,0385 \text{ mEq}} \times 100\%</math> </div> <p>Capacidad Ácida Neutralizante = <math>\frac{(30 \text{ mL} \times 1,0329) - (26,8 \times 0,5 \times 1,0015)}{3403,2 \times (14,6 / 100) \times 0,0385 \text{ mEq}} \times 100\% = 91,8\% \checkmark</math></p> <p>Balanza Analítica: Código: <u>W1-02001</u> Próxima Calibración: <u>10-05-08.</u>            Analista : <u>Adria</u> Fecha : <u>18-12-07.</u></p> <p>5. <b>CLORUROS :</b> USP &lt;221&gt; Especificación: Máximo 8,0 mL de Nitrato de Plata 0.1N es requerido, correspondiente a 4,7% basado en el contenido de Hidróxido de Aluminio.</p> <p>Nitrato de Plata 0.1N Factor: <u>1,040</u> Libro: <u>12</u> Pág.: <u>029</u> Próxima Estandarización : <u>17-01-08.</u></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> <math display="block">\% = \frac{\text{Volumen de AgNO}_3 \times \text{Normalidad del AgNO}_3 \times \text{Factor del AgNO}_3 \times 35,45 \text{ mg / mL}}{\text{Peso de la muestra (mg)} \times \% \text{ Al(OH)}_3 / 100} \times 100\%</math> </div> <p>% = <math>\frac{2,25 \times 0,1 \times 1,040 \times 35,45 \text{ mg / mL}}{4103,6 \times 15,16 / 100} \times 100\% = 1,3\% \checkmark</math></p> <p>Balanza Analítica: Código: <u>W1-02001</u> Próxima Calibración: <u>10-05-08.</u>            Analista : <u>Adria</u> Fecha : <u>18-12-07.</u></p> <p>6. <b>SULFATOS :</b> USP &lt;221&gt; Especificación: Máximo 0,8%, basado en el contenido de Hidróxido de Aluminio.</p> <p>Después de 10 minutos de reposo, la turbidez producida por la muestra cuando se adiciona Ácido Clorhídrico 3N y Cloruro de Bario TS no es más intensa que la turbidez producida por el estándar, que ha sido tratado de la misma manera.</p> <p>Resultado : <u>la turbidez producida por la muestra es menor intensa q el std. \checkmark</u></p> <p>Balanza Analítica: Código: <u>W1-02001</u> Próxima Calibración: <u>10-05-08.</u>            Analista : <u>Adria</u> Fecha : <u>18-12-07.</u></p> <p>REALIZADO POR : <u>Adria</u> REVISADO POR : _____            FECHA : <u>18-12-07.</u> FECHA: _____</p>	

Imagen 11. Análisis de Hidróxido de Aluminio (Continuación).

OPERACIONES DE CALIDAD REPORTE ANALÍTICO PARA MATERIAS PRIMAS	
NOMBRE DEL MATERIAL :	HIDRÓXIDO DE ALUMINIO
CÓDIGO Ó MS :	NÚMERO DE CONTROL :
<p><b>7. ARSÉNICO :</b> USP &lt;211&gt; Método I Especificación: Máximo 0.001%, basado en el contenido de Hidróxido de Aluminio.</p> <p>Después de 45 minutos, el color rojo producido por la solución muestra sobre el Dietilcarbamat de Plata TS, es menos intenso que el color rojo producido por la solución estándar que ha sido tratada de la misma manera.</p> <p>Resultado : <u>el color producido por la sln de la muestra es menos intenso q' el std.</u></p> <p>Balanza Analítica: Código : <u>WT-02001</u> Próxima Calibración : <u>10-05-08</u></p> <p>Analista : <u>Adria</u> Fecha : <u>18-12-07</u></p>	
<p><b>8. METALES PESADOS :</b> USP &lt;231&gt; Método I Especificación: Máximo 0.0083%, basado en el contenido de Hidróxido de Aluminio.</p> <p>Después de 2 minutos de reposo, el color en la solución de la muestra producido cuando se adiciona Buffer Acetato pH 3,5 y Tioacetamida - Glicerina Base TS no es mas oscuro que el color de la solución del estándar, tratada de la misma forma.</p> <p>Resultado : <u>El color producido por la sln de la muestra es menos intenso q' la del std.</u></p> <p>Balanza Analítica: Código : <u>WT-02001</u> Próxima Calibración : <u>10-05-08</u></p> <p>Analista : <u>Adria</u> Fecha : <u>18-12-07</u></p>	
<p><b>9. VISCOSIDAD :</b> Especificación: 1500 cps a 2800 cps.</p> <p>Resultado : <u>2629</u> N° de aguja : <u>03</u> Velocidad : <u>12 rpm</u>                      Tiempo : <u>03'</u> Temperatura : <u>25°C</u></p> <p>Balanza Analítica: Código : <u>WT-02001</u> Próxima Calibración : <u>10-05-08</u>                      Viscosímetro : Código : <u>61-02004</u> Próxima Calibración : <u>25-01-08</u>                      Termómetro : Código : <u>59</u> Próxima Calibración : <u>10-02-08</u></p> <p>Analista : <u>Adria</u> Fecha : <u>18-12-07</u></p>	
<p><b>10. MICROBIOLOGÍA :</b> Especificación : Recuento total de aerobios : Máximo 100 ufc/mL                      E.coli : Ausente.</p> <p>Resultado : (VER ANEXO)</p>	
REALIZADO POR :	<u>Adria</u>
FECHA :	<u>18-12-07</u>
REVISADO POR :	_____
FECHA :	_____

Imagen 12. Análisis de Hidróxido de Aluminio (Continuación).

<b>OPERACIONES DE CALIDAD</b>					
<b>REPORTE ANALITICO PARA MATERIAS PRIMAS</b>					
<b>NOMBRE DEL MATERIAL</b> :			<b>HIDRÓXIDO DE ALUMINIO</b>		
<b>CÓDIGO Ó MS</b> :			<b>NÚMERO DE CONTROL</b> :		

**11. ENSAYO :** Especificación: 8,3% a 10,2% de Óxido de Aluminio y 12,7% a 15,6% de Hidróxido de Aluminio.

Sulfato de Zinc 0.05M    Factor: 1,0140    Libro: 12    Pág.: 026    Próxima Estandarización: 15-01-08

$$\% Al_2O_3 = \frac{(\text{Volumen consumido por el blanco} - \text{Volumen consumido por la muestra}) \times \text{Factor del ZnSO}_4 \times 2.549 \text{ mg/mL} \times 500 \text{ mL}}{\text{Peso de la muestra (mg)} \times 20 \text{ mL}} \times 100 \%$$

$$\% Al(OH)_3 = \frac{(\text{Volumen consumido por el blanco} - \text{Volumen consumido por la muestra}) \times \text{Factor del ZnSO}_4 \times 3.9 \text{ mg/mL} \times 500 \text{ mL}}{\text{Peso de la muestra (mg)} \times 20 \text{ mL}} \times 100 \%$$

Muestra	Peso de la muestra (mg)	Volumen Blanco	Volumen Muestra	% Hidróxido de Aluminio	Óxido de Aluminio
1	1499,6	24,7	22,4	15,16	9,91
2	1556,8	24,7	22,5	13,97	9,13
Promedio				14,6	9,5

**MODELO DE CÁLCULO MUESTRA N°1**

$$\% Al_2O_3 = \frac{(24,7 - 22,4) \times 1,0140 \times 2,549 \text{ mg/mL} \times 500 \text{ mL}}{1499,6 \times 20 \text{ mL}} \times 100\% = 9,91 \%$$

$$\% Al(OH)_3 = \frac{(24,7 - 22,4) \times 1,0140 \times 3,9 \text{ mg/mL} \times 500 \text{ mL}}{1499,6 \times 20 \text{ mL}} \times 100\% = 15,16 \%$$

Balanza Analítica:    Código WT-07001    Próxima Calibración 10-01-08

Analista : Adria    Fecha : 18-12-07

REALIZADO POR : Adria    REVISADO POR : \_\_\_\_\_

FECHA : 18-12-07    FECHA: : \_\_\_\_\_

Si algún resultado de análisis de las pruebas requeridas se encuentra fuera de los rangos de aceptación, el cual fuere confirmado en el laboratorio mediante un Reporte de Investigación de Laboratorio (LIR), que explicaré a continuación, el Coordinador de Laboratorio puede proceder a tomar las medidas pertinentes, como rechazo del material. De lo contrario, se firma la documentación, se archivará en su respectivo folder y se generará el Certificado de análisis correspondiente, finalizando así el ciclo de Análisis de las Materias Primas.

#### 5.7. REPORTES DE INVESTIGACIÓN DE LABORATORIO (LIR)

Este procedimiento se lleva a cabo cuando los resultados de análisis fisicoquímicos se encuentran fuera de especificación o son cuestionables, generados en las pruebas de análisis de materias primas, producto en proceso, producto terminado, estabilidad, en la validación de procesos y métodos de limpieza y en las muestras de retención asociadas con la investigación por reclamos.

Los resultados fuera de especificación o cuestionados obtenidos bajo ciertas condiciones deben invalidarse y repetirse el análisis. Estos son ejemplos de las causas asignables más comunes documentadas en un LIR:

- Muestra → la muestra original se contaminó o la cantidad es insuficiente.
- Método / Documentación → el método no es claro o las instrucciones dadas en el SOP resultan en ejecuciones de análisis incorrectas.
- Error de analista → error en la cantidad de la muestra utilizada, derrame de la muestra, soluciones, estándares; error al preparar las diluciones, prácticas de análisis inapropiadas.
- Sistemas o Equipos en mal funcionamiento → falta de reproducibilidad, fugas, fallas eléctricas, fallas en el detector, entre otros.
- Tendencia → en los ensayos de estabilidad, cuando el resultado se espera debido a datos obtenidos en los estudios de estabilidad.

Si se obtiene un resultado cuestionable o fuera de especificación se procede de la siguiente manera:

- Se notifica los resultados al Supervisor
- Se documentan los hallazgos
- Se documentan los errores obvios en el reporte analítico, si se conocen (ejemplo, derrame de soluciones o transferencias)
- Retener las muestras originales y preparaciones del análisis como soluciones de muestras y estándar, material de vidrio y reactivos usados.

El siguiente es un ejemplo de un Reporte de Investigación de Laboratorio generado en el análisis de una materia prima dada. En él puede apreciarse cómo se inspecciona paso a paso la metodología empleada, las posibles causas que condujeron a la obtención del resultado por fuera de especificaciones (en este caso para la Prueba de Fineza del Polvo, que se realiza en tamices certificados de diferentes tamaños). Si no se encuentra una causa atribuible al Laboratorio de Análisis, con base a los resultados obtenidos tras la investigación, puede tomarse una de las siguientes decisiones: rechazar la materia prima si la prueba en que falla es relevante (por ejemplo el ensayo, el contenido de humedad, etc.), o solicitar las especificaciones con las que se basa el fabricante y compararlas con las de la técnica empleada para analizar el material, o solicitar al Proveedor una contra-muestra de análisis para re-analizar y cotejar los resultados, o aprobar la materia prima con uso bajo permanente observación y monitoreo en el proceso de manufactura en el que se encuentre involucrada (si la prueba en que falló no es muy relevante). Para el caso concreto de este Reporte de Investigación, se optó por la última opción, pues la Prueba de Fineza del Polvo es una prueba adicional especificada en la técnica analítica de Casa Matriz (no está especificada en la monografía de la Farmacopea Americana de este material), y no viene reportada en el Certificado de Análisis del Proveedor.

Imagen 13. Reporte de Investigación de Laboratorio.



Numero del Reporte MP-003-08.

Página 1 de 5

REPORTE DE INVESTIGACION DEL LABORATORIO DE ANÁLISIS  
**MÉTODO I**



Sección I. Información General (Definir):

Tipo de Investigación (Qué):  Resultado Cuestionado  Resultado Fuera de Especificaciones

Área (Dónde):  Producto Terminado  Estabilidad  Diseño de Calidad  Materia Prima

Nombre del producto/sustancia: \_\_\_\_\_

No de Lote: \_\_\_\_\_ Tipo de Muestra/ Motivo: Salida (polvo fino).

Nombre del Analista: \_\_\_\_\_ Fecha de Inicio del problema (Cuándo): 02-02-08.

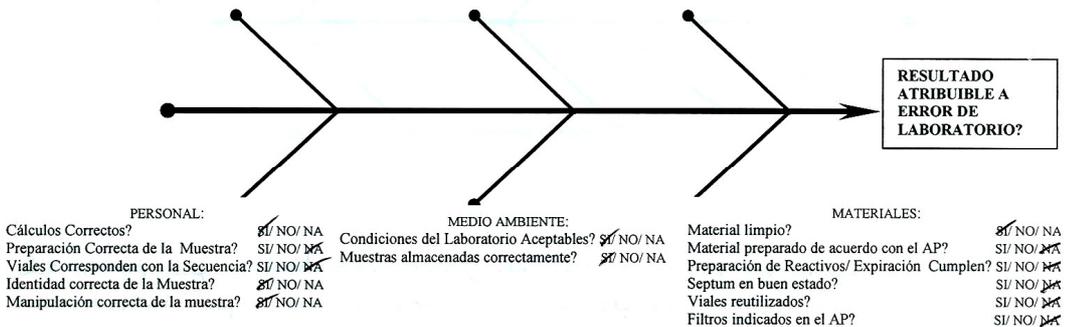
Motivo de la Investigación (Qué):  
Resultado de Prueba "Finezza del Polvo" por fuera de especificaciones, en las mallas # 60, # 80 y # 200.

Resultado: Malla 60 → 3% retenido Especificación: Malla 60 → Máximo 1% retenido  
Malla 80 → 18% retenido Malla 80 → Máximo 7% retenido  
Malla 200 → 78% retenido. Malla 200 → Máximo 70% retenido



Sección II. Investigación Inicial (Medición): Verificación de posibles causas atribuibles a Error de Laboratorio.

METODO:	ESTANDAR y MUESTRAS:	INSTRUMENTO O EQUIPO:
Se Usó el Método Aprobado? <input checked="" type="checkbox"/> SI/ NO/ NA	Estándar Correcto? <input checked="" type="checkbox"/> SI/ NO/ NA	Desempeño Aceptable del Equipo? <input checked="" type="checkbox"/> SI/ NO/ NA
Se Siguió el Método Correctamente? <input checked="" type="checkbox"/> SI/ NO/ NA	Estándar en buen estado? <input checked="" type="checkbox"/> SI/ NO/ NA	Adecuación del Sistema Aceptable? <input checked="" type="checkbox"/> SI/ NO/ NA
El Procedimiento Escrito es Claro? <input checked="" type="checkbox"/> SI/ NO/ NA	Std's Prep. / Expiración Correcto? <input checked="" type="checkbox"/> SI/ NO/ NA	Respuestas de Std's de Calibración Aceptables? <input checked="" type="checkbox"/> SI/ NO/ NA
Se siguieron los SOP's aplicables? <input checked="" type="checkbox"/> SI/ NO/ NA	Muestra en buen estado? <input checked="" type="checkbox"/> SI/ NO/ NA	Cromatogramas Aceptables? <input checked="" type="checkbox"/> SI/ NO/ NA
	Soluciones de Estándar y Muestras ensayadas dentro del tiempo permitido? <input checked="" type="checkbox"/> SI/ NO/ NA	Identificación Correcta de los Picos? <input checked="" type="checkbox"/> SI/ NO/ NA



No. del Procedimiento Analítico: \_\_\_\_\_ Revisión N°: 30/30-08-07.

Tipo de Instrumento/ Equipo: Tamizador N° Identificación: TAM 01 Próxima Calibración: NA.

Analista: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Supervisor/ Asignado: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Imagen 14. Reporte de Investigación de Laboratorio (Continuación).



Numero del Reporte MP-003-08.

Página 2 de 5

REPORTE DE INVESTIGACION DEL LABORATORIO DE ANÁLISIS  
MÉTODO I

Sección III (Hallazgos/conclusiones de la Investigación Inicial):

Se encontró **evidencia** de causa asignable aparente, atribuible a Error de Laboratorio?

O SI. Señale la categoría (Causa Raíz. Aplique los 5 por qué) y continúe con la sección VII. Coloque NA en las secciones IV, V, VI.

● NO. Señale la causa aparente asignable más probable, no atribuible a error de laboratorio en la sección IV, si la hay.

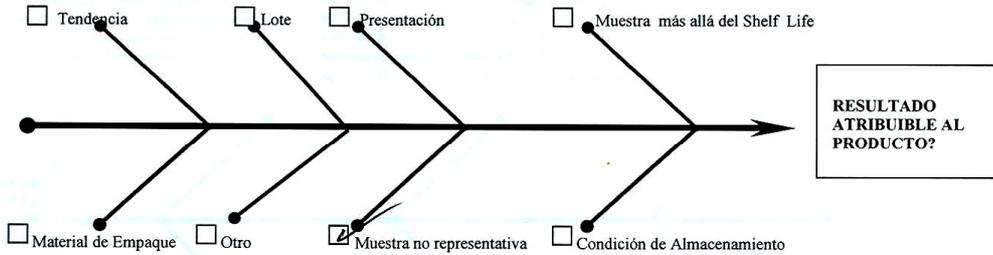
CATEGORÍA:  METODO  ESTANDAR  MUESTRA  PERSONAL  
 INSTRUMENTO O EQUIPO  MEDIO AMBIENTE  MATERIALES

Observaciones (si aplica):  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ *12/18*

Analista: AAria Fecha: 08-02-08. Supervisor/ Asignado: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Sección IV. Causa asignable aparente:

Causa aparente asignable más probable, no atribuible a error de laboratorio.



Explicación: La prueba puede estar arrojando resultados por fuera de especificación debido a una muestra no representativa

Analista: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Supervisor/ Asignado: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Imagen 15. Reporte de Investigación de Laboratorio (Continuación).

Numero del Reporte MP-003-08.

Página 3 de 5

### REPORTE DE INVESTIGACION DEL LABORATORIO DE ANÁLISIS MÉTODO I

Sección V. Protocolo de Medidas de Investigación (Medidas y Análisis):

	SI	NO	N/A	OBSERVACIONES:	
<b>Medidas</b>					
<b>Remedida de muestras:</b>					
Reinyectar del mismo vial?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<div style="font-size: 2em; font-weight: bold; margin-bottom: 10px;">NA</div> <hr style="border: 1px solid black;"/> <p>Listar los lotes y resultados si la respuesta es SI. Evaluar el impacto.</p>	
Medir la última dilución?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Medir nueva dilución?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Realizar segunda lectura?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Verificar en otro equipo/ instr.?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
<b>Remedida del Estándar?</b>					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			
<b>Análisis</b>					
Verificar Tendencia del Lote?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Verificar Tendencia del Producto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Otros Lotes en la misma Corrida?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Hay cambios en el proceso analítico?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Hay controles del proceso analítico que no estén operando?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Se debe realizar otra medida?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Otra medida. Explique:

*Realización de la prueba de Tamizaje en el Tamizador por dos analistas más.*

*Realización de la prueba de Tamizaje manualmente.*

*Solicitar una nueva muestra para análisis.*

Supervisor/ Asignado: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

---

Sección VI. Hallazgos/conclusiones de las medidas de Investigación y Análisis. Evaluación de Alerta:

Se encontró causa asignable aparente, atribuible a Error de Laboratorio?       SI       NO

CATEGORÍA:     METODO     ESTANDAR     MUESTRA     PERSONAL     PRODUCTO

INSTRUMENTO O EQUIPO     MEDIO AMBIENTE     MATERIALES     CAUSA ASIGNABLE NO DETERMINADA

NA

Requiere Notificación?:     SI     NO

Reanalizar?:     SI     NO

Analista: AArica    Fecha: 08-02-08.    Supervisor/ Asignado: \_\_\_\_\_    Fecha: \_\_\_\_\_

Imagen 16. Reporte de Investigación de Laboratorio (Continuación).



Numero del Reporte MP-003-08.

Página 4 de 5

**REPORTE DE INVESTIGACION DEL LABORATORIO DE ANÁLISIS  
MÉTODO I**

Sección VII. Protocolo de Re-análisis o Repetición. Usar anexos si es necesario:

	SI	NO	N/A	OBSERVACIONES
Realizar Reanálisis por parte de un segundo analista?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Realizar Reanálisis sobre las mismas muestras?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Repetir el análisis.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Aplica si se encuentra evidencia de un Error de Laboratorio.
Otra acción?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Otra acción. Explique:

*Realizar la prueba sobre el segundo muestreo.  
Realizar la prueba manualmente en la muestra inicial.*

Protocolo de Re-análisis aprobado por el Supervisor/ Asignado: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Sección VIII. Resultados Re-análisis o Repetición:

Resultado del Primer Ensayo Confirmado?:  SI

O NO

Tipo de Instrumento/ Equipo: Tamizador N° Identificación: TAM01 Próxima Calibración: NA.

Resultados:

*Tamizaje manual*

- %. retenido en malla 60 → 1%.*
- %. retenido en malla 80 → 11%.*
- %. retenido en malla 200 → 73%.*

*Prueba en tamizador (muestra inicial)*

- %. ret. malla 60 → 3%.*
- %. ret. malla 80 → 18%.*
- %. ret. malla 200 → 71%.*

*} Realizado por Gabriel Rivera/04-02-08.*

*Prueba en tamizador (segundo muestreo)*

- %. ret. malla 60 → 4%.*
- %. ret malla 80 → 16%.*
- %. ret. malla 200 → 78%.*

*} Realizado por Alejandra Hincapié/07-02-08.*

Verificado Por Supervisor/ Asignado: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Imagen 17. Reporte de Investigación de Laboratorio (Continuación).



Numero del Reporte MP-003-08.

Página 5 de 5

**REPORTE DE INVESTIGACION DEL LABORATORIO DE ANÁLISIS  
MÉTODO I**

**Sección IX. Conclusiones:**

Resultado atribuible a Error de Laboratorio  
Resultado atribuible al producto

Notificar al Gerente de Control de Calidad. Continuar con Sección X.  
 Notificar a los cargos involucrados.

**Notificados:**

Gerente Control de Calidad  
Jefe Aseguramiento de Calidad  
Gerente de Servicios Técnicos

Director Técnico  
Gerente Área Líquidos  
Gerente Área Sólidos

Gerente Cumplimiento Manufactura  
Director de Planta  
Otro:

Supervisor/ Asignado: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

**Sección X. Plan de Acción Correctiva, si la causa es atribuible a Error de Laboratorio (Mejora y Control):**



**Mejora.** Qué acciones se tomaron o se tomarán para evitar que el error se repita.

CATEGORÍA:  METODO  ESTANDAR  MUESTRA  PERSONAL  
 INSTRUMENTO O EQUIPO  MEDIO AMBIENTE  MATERIALES

Explique.

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



**Control.** (Estandarización y Monitoreo).

Estandarización (Procedimientos implementados, formatos creados o modificados, documentos en general).  
Monitoreo (Indicador, si aplica).

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Supervisor o Asignado: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

**Sección XI (Reporte de Investigación del Laboratorio de Análisis aprobado por):**

Gerente de Control Calidad: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Jefe de Aseguramiento de Calidad: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

## 5.8. TRAZABILIDAD

Para llevar a cabo los ensayos metrológicos se precisan patrones certificados. La certificación corre a cargo generalmente de un laboratorio acreditado, cuya competencia se limita a las distintas actividades acreditadas. Con la *acreditación*, el laboratorio demuestra que posee competencia para confeccionar o calibrar equipos de ensayo especiales con la exactitud adecuada. La exactitud y los valores límite del proceso de calibración han de registrarse mediante un certificado. Los patrones necesitan ser re-certificados después de ciertos intervalos de uso.

Es preciso tener la seguridad de que los patrones de ensayo de laboratorio acreditados diferentes coincidan entre sí y de que cada valor registrado corresponda también al valor verdadero. Trazabilidad quiere decir referir la magnitud medida del patrón a una Magnitud Física Básica de validez general.

**Tabla 1.**  
**Magnitudes físicas básicas**

Magnitud básica	Unidad	Símbolo	Definición
Longitud	Metro	m	Distancia que la luz recorre en el vacío durante un periodo de $1/299792458$ segundos, determinación práctica mediante láser estabilizado con yodo.
Masa	Kilo-gramo	kg	No es una constante natural, las pesas se calibran con referencia al prototipo de kilogramo internacional (kilogramo patrón).
Tiempo	Segundo	s	1 segundo equivale a $9.192.631.770$ veces la transición vibracional de un átomo de cesio $^{133}$ en el estado fundamental.
Intensidad de corriente eléctrica	Amperio	A	La intensidad de una corriente eléctrica que, al pasar entre dos electrodos paralelos a la distancia de 1 m en el vacío, induce una fuerza de $2 \times 10^{-7}$ newton.
Temperatura	Kelvin	K	El punto triple del agua es igual a 273.16K.
Cantidad de sustancia	Mol	mol	Cantidad de sustancia con igual número de partículas que 12 g del nucleido de carbono $^{12}\text{C}$ .
Intensidad de luz	Candela	cd	Intensidad de luz de una fuente de radiación monocromática de la frecuencia $540 \times 10^{12}$ Hz multiplicada por $1/683$ vatios/estereorradián (constante de normalización).

La certificación implica una comparación de patrón de ensayo y magnitud básica trazable. La desviación de medida y las tolerancias se registran en un certificado de calibración. Si la trazabilidad de un patrón de ensayo está garantizada, se puede utilizar para ajustar o calibrar un instrumento de medida. En consecuencia, la exactitud y reproducibilidad de los resultados medidos son comparables, ya que el rendimiento de instrumentos diferentes se puede referir a la misma magnitud básica.

Según el National Institute of Standards and Technology (NIST), entidad referida por la Farmacopea Americana para garantizar las mediciones, la trazabilidad *“requiere el establecimiento de una cadena ininterrumpida de comparaciones de los estándares referidos”*. [13]

En el laboratorio de Control de Calidad de Johnson & Johnson, la trazabilidad de todas las mediciones se establecen de acuerdo a lo indicado en la Farmacopea Americana, de la siguiente manera:

PESAS Y BALANZAS → en esta sección se establecen los requisitos para las pesas conforme lo dispuesto en la Norma Nacional de los Estados Unidos ANSI/ASTM (American National Standards Institute/ American Society for Testing and Materials) E617 “Normas para Pesas y Masas de Precisión para Laboratorios”. Esta norma establece las descripciones

completas e información detallada respecto a las tolerancias permitidas para la construcción de pesas.

Indica las designaciones de clases de pesas, en orden ascendente de tolerancia:

Pesas Clase 1.1: se usan para calibración de balanzas de alta sensibilidad y de baja capacidad. Estas pesas están disponibles en denominaciones que varían desde 1 a 500 mg. La tolerancia para cualquier denominación dentro de esta clase es de 5  $\mu$ g. Se recomiendan para calibrar balanzas con métodos ópticos o eléctricos, para pesar cantidades inferiores a 20 mg con exactitud. Este tipo de pesas se emplean en el Laboratorio de Control de Calidad de la Compañía, se encuentran certificadas y poseen trazabilidad adecuada, como lo indicaré un poco más adelante.

Pesas Clase 1: son pesas designadas como estándares de alta precisión para calibración. Estas pesas se emplean para pesar con exactitud cantidades inferiores a 20 mg.

Pesas Clase 2: se emplean como estándares de trabajo para calibración; como pesas integradas para balanzas analíticas y como pesas de laboratorio para el trabajo analítico de rutina. Son las empleadas por el área de Validaciones para la revisión diaria de las balanzas.

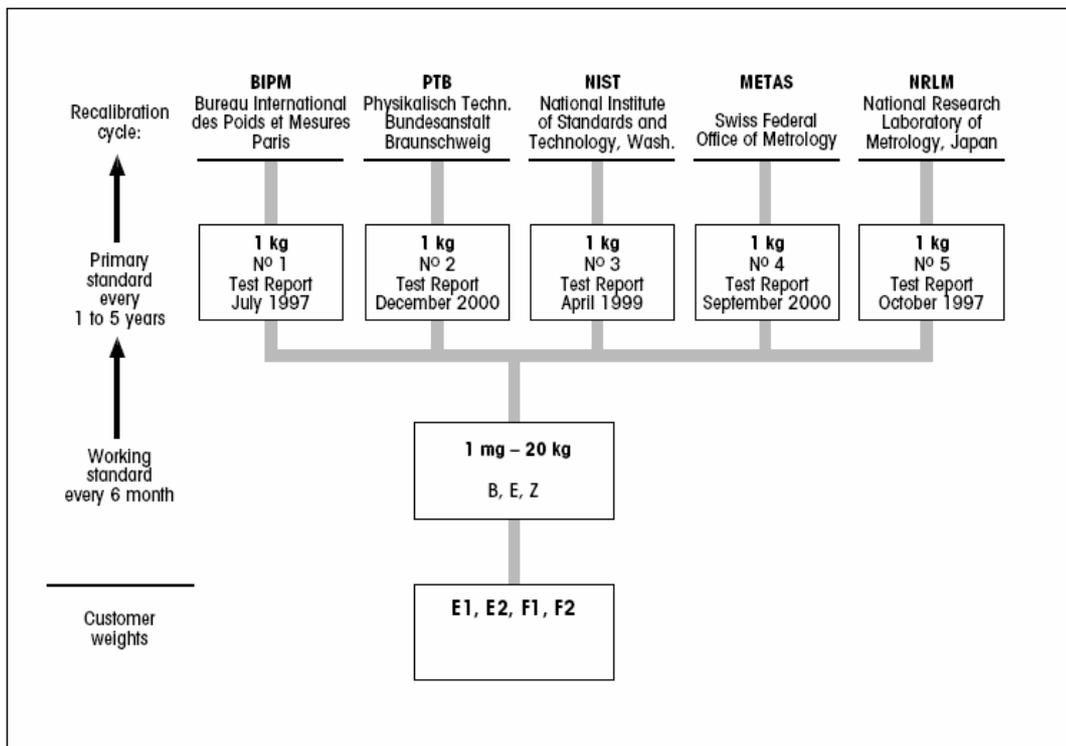
Pesas Clase 3 y 4: se emplean en balanzas de laboratorio de precisión intermedia.

La Farmacopea Americana (USP) establece que las balanzas empleadas deben probarse empleando pesas que se puedan rastrear con una normalización del Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (National Institute of Standards and Technology, NIST).

Esta última condición se cumple satisfactoriamente en el laboratorio de Control de Calidad de la Compañía, pues el proveedor de los equipos para pesada en el laboratorio (Mettler Toledo) garantiza la trazabilidad de las pesas suministradas para la calibración frecuente de los instrumentos por parte del área de Metrología en Johnson & Johnson, según se establece en el siguiente diagrama (Imagen 18), publicado en su portal web. [14].

**Imagen 18.**

**Diagrama de trazabilidad de las pesas METTLER TOLEDO**



TERMÓMETROS → Los dispositivos adecuados para medir la temperatura para las pruebas de la Farmacopea Americana deben ser rastreables y cumplir con las especificaciones de las normas del NIST. Pueden ser de dos tipos: dispositivos de vidrio de columna líquida o dispositivos con indicador digital o analógico de temperatura, como por ejemplo un dispositivo de resistencia, un termistor o un termopar.

Los indicadores de temperatura analógicos o digitales constan de una sonda de temperatura que contiene un sensor. La sonda está conectada a un medidor que convierte la señal en ohmios o milivoltios en una lectura de temperatura. En este tipo de indicadores, la parte de la sonda de temperatura que se sumerge en el medio para medir su temperatura está fabricada de un material inerte. La calibración de los indicadores de temperatura analógicos y digitales se realiza con un estándar de temperatura rastreable a las normas NIST, con una frecuencia de ensayo predeterminada.

La mayoría de los instrumentos empleados en el Laboratorio de Control de Calidad de la Compañía para medir la temperatura son termómetros de vidrio de columna líquida de inmersión parcial con diferentes rangos de temperatura, que van desde -20 °C hasta 300 °C, aunque también se cuenta con lectores analógicos (en el caso de las estufas de vacío donde se realizan las pruebas de Pérdida por Secado) y digitales (Baños María y Mufla). La calibración de la mayoría de los termómetros de vidrio de columna líquida las realiza el área de Metrología de la empresa con los estándares mencionados, otros son enviados a entidades externas pues no se cuenta

con los estándares requeridos (por ejemplo para la calibración del termómetro con rango de -20 °C a 10 °C). La calibración de las Estufas de Vacío y de la Mufla es realizada también por terceros, generalmente por el proveedor o por alguna entidad certificada.

**APARATOS VOLUMÉTRICOS** → Las tolerancias de capacidad para los matraces volumétricos, las pipetas de transferencia y las buretas son las mismas aceptadas por el NIST (Clase A), como se indica en la Tabla 2.

Las tolerancias de capacidad para las pipetas graduadas de hasta 10 mL, inclusive, son algo mayores que las tolerancias correspondientes para las pipetas volumétricas de transferencia de los tamaños respectivos a saber, 10 µL, 20 µL y 30 µL para los tamaños de 2 mL, 5 mL y 10 mL, respectivamente.

**Tabla 2. Límites de error en volumen y porcentaje para matraces volumétricos, pipetas de transferencia y buretas.**

Matraces Volumétricos							
Volumen nominal, mL	10	25	50	100	250	500	1000
Límite de error, mL	0,02	0,03	0,05	0,08	0,12	0,15	0,30
Límite de error, %	0,20	0,12	0,10	0,08	0,05	0,03	0,03

Pipetas de Transferencia							
Volumen nominal, mL	1	2	5	10	25	50	100
Límite de error, mL	0,006	0,006	0,01	0,02	0,03	0,05	0,08
Límite de error, %	0,60	0,30	0,20	0,20	0,12	0,10	0,08

Buretas				
Volumen nominal, mL	10 (tipo "micro")		25	50
Subdivisiones, mL	0,02		0,10	0,10
Límite de error, mL	0,02		0,03	0,05

En el caso de las soluciones y los reactivos empleados en los análisis, se lleva un par de bitácoras, una en la que se consigna la preparación de TODAS las soluciones, indicando exactamente qué cantidad de reactivo se usó, qué volumen fue preparado, incluso la balanza empleada para registrar

los pesos; la otra bitácora es la denominada “de estandarizaciones”, que como su nombre lo indica, sirve para registrar los cálculos realizados para la estandarización de todas las soluciones volumétricas (VS) empleadas en los procedimientos analíticos. Estas estandarizaciones deben realizarse siempre por triplicado; se consigna igualmente el Factor de Concentración, que consiste en una relación entre la concentración hallada y la concentración teórica, para uso en los cálculos de determinaciones que involucren dicha solución. Debe especificarse qué estándar primario o solución volumétrica se empleó y la balanza donde se registraron los pesos. Deben llevar la firma de quien realiza y la de un segundo analista que verifica los cálculos y resultados dando el Visto Bueno. Para la identificación de las soluciones en sus recipientes existe una serie de rótulos en los que se consigna de qué tipo de solución se trata [Ácida, Básica o General, especificando también si es una Solución Volumétrica (VS por sus siglas en inglés), Solución de Prueba (TS), o Solución Colorimétrica (CS)], la fecha de preparación y vencimiento, la fecha de estandarización y la fecha de vencimiento de la misma, el nombre de quien preparó y estandarizó, el nombre de quien dio el Visto Bueno, y el número de la bitácora y la página donde se consignaron los datos de preparación y/o estandarización de la solución. Cuando se emplean reactivos controlados, como por ejemplo el Ácido Clorhídrico o Ácido Sulfúrico, cada recipiente lleva anexo un documento en el que debe indicarse la cantidad gastada y especificar la prueba en qué se empleó.

En lo que a procesos internos se refiere, todas las materias primas y productos tanto en proceso como terminado tienen un sistema de seguimiento que consiste en un *número de control* asignado internamente, y que permite identificar todos los ingresos de material. También se cuenta con una bitácora para asignación de número de análisis, que es un número consecutivo (comenzando desde 0001), seguido del año en que se realiza el análisis (por ejemplo 0100-07; 0234-08). En el caso de Materias Primas, existe un documento denominado “Hoja Azul”, que consiste en una planilla donde se registra cada uno de los controles que han ingresado a la compañía de cada materia prima y se han analizado. En ella se registra la fecha de análisis, el número de control, el número de lote del fabricante, el tiempo empleado en el análisis, y la firma del analista. Este documento es supremamente útil para la verificación de la materia prima que se va a analizar, para saber si corresponde a un “Análisis Anterior” (es decir, si el lote del fabricante del material a analizar corresponde a uno de un análisis ya realizado), con lo que sólo se realizan las pruebas de Descripción, Identificación, y alguna otra prueba que asegure la integridad del material (Gravedad Específica, Punto de Fusión, etcétera). Igualmente es prioritaria para solicitar la muestra de retención con la que se realiza la comparación de las características organolépticas del material en análisis; también es muy importante para el área de producción, ya que se puede tener un control y seguimiento adecuado sobre una materia prima empleada en la fabricación de cualquier producto. Si llega a haber algún problema, el primer vistazo se

enfoca en las materias primas empleadas, verificando si los resultados fueron aceptados o no, para determinar las posibles causas del fallo. Si el fallo no se encuentra en esta área, se prosigue en el siguiente escalón, el área de producción o empaque, y así sucesivamente.

Todos los equipos empleados en el Laboratorio de Control de Calidad poseen una bitácora de uso, en la que debe consignarse todas las actividades que se realizan en ellos; se registra la fecha, el nombre de la materia prima o producto analizado, el número de control, la prueba realizada, y la firma del analista realizador.

Igualmente cuentan con un permanente monitoreo por parte del área de Metrología, que se encarga de la programación de la calibración de todos los equipos de uso mayor en el Laboratorio; las balanzas son calibradas semestralmente con los patrones certificados, y verificadas diariamente en el área por el área de Validaciones del Laboratorio, que ingresa los valores de peso obtenidos con patrones también certificados en una bitácora de seguimiento para verificar la más mínima variación que indique alguna anomalía que altere los resultados obtenidos en ella. En el caso de espectrofotómetros y cromatógrafos, la calibración es realizada por terceros, entidades certificadas y acreditadas contratadas por la compañía para realizar la verificación de dichos equipos cada tres o seis meses, según el caso.

## 6. CONCLUSIONES

El análisis de las materias primas en el Laboratorio de Control de Calidad de Johnson & Johnson durante el período de la Pasantía se llevó a cabo de manera satisfactoria, siguiendo, principalmente, las técnicas publicadas por la Farmacopea Americana (United States Pharmacopeia, USP), aunque también empleé con frecuencia las Técnicas enviadas por Casa Matriz, o bien las publicadas por la FCC (Food Chemical Codex), y en menor medida, las técnicas de la Farmacopea Británica. Aprendí mediante esto los lineamientos adecuados que deben adoptarse a la hora de realizar esta labor, tanto en el procesamiento como la documentación de la información y los resultados.

Para conseguir esto recibí inicialmente la inducción adecuada en el manejo de los principales equipos empleados en los análisis, algunos que ya eran conocidos para mí, como espectrofotómetros, potenciómetro, fusiómetro, polarímetro, refractómetro, balanzas analíticas, así como otros que no lo eran, como el turbidímetro, el titulador de agua Karl Fischer, los viscosímetros, entre otros. También adquirí un mayor grado de competencia en el sector industrial, así como un mayor nivel de destreza en la práctica, mediante el aprendizaje y posterior aplicación de pruebas como

determinación de metales pesados, determinación de nitrógeno, determinación de contenido de humedad, determinación de contenido volátil y de contenido inorgánico (pérdida por secado y residuo de ignición), identificación de sustancias mediante TLC, espectroscopia IR y UV, entre muchas otras más.

A lo largo de este proyecto se cumplió con los aspectos referentes a la Trazabilidad y a las Buenas Prácticas de Laboratorio implementadas en dicho Laboratorio, asimismo con los indicadores de eficiencia y cumplimiento, manifestando una buena adaptación a este entorno.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1]. Página Web del periódico “Portafolio”, sección “Internacional”. Artículo “*Escándalo con productos chinos*” Edición emitida el 15 de Agosto de 2007. Consultada el día 20 de Agosto de 2007. [http://www.portafolio.com.co/port\\_secc\\_online/porta\\_inte\\_online/2007-08-15/ARTICULO-WEB-NOTA\\_INTERIOR\\_PORTA-3607404.html](http://www.portafolio.com.co/port_secc_online/porta_inte_online/2007-08-15/ARTICULO-WEB-NOTA_INTERIOR_PORTA-3607404.html)
- [2] Página Web del periódico “El Nuevo Herald”. Artículo “*Retiran miles de juguetes Mattel del mercado por pintura de plomo*”. Publicado el día 4 de Septiembre de 2007. Consultada el día 7 de Septiembre de 2007. <http://www.elnuevoherald.com/257/story/86911.html>
- [3] Página Web del periódico “EL TIEMPO”, sección “SALUD”. Artículo “*Estos son los medicamentos que el INVIMA ordenó recoger por no pasar pruebas de calidad*”. Edición emitida el día 5 de Septiembre de 2007. Consultada el día 6 de Septiembre de 2007. [http://www.eltiempo.com/salud/noticias/ARTICULO-WEB-NOTA\\_INTERIOR-3695132.html](http://www.eltiempo.com/salud/noticias/ARTICULO-WEB-NOTA_INTERIOR-3695132.html)

- [4] Página Web de Pfizer España. Sección “Actualidad Pfizer”. Artículo “*Pfizer llega a un acuerdo con Johnson & Johnson para vender su división de consumo por 16.000 millones de dólares.*” Publicado el día 3 de Julio de 2007. Consultada el día 25 de Julio de 2007.  
[http://www.pfizer.es/sala\\_prensa/pfizer-acuerdo-con-johnson-johnson-para-vender-division-consumo-16.000-millones-dolares.asp](http://www.pfizer.es/sala_prensa/pfizer-acuerdo-con-johnson-johnson-para-vender-division-consumo-16.000-millones-dolares.asp)
- [5] Sitio Intranet local de la compañía WL – LLC. Sección “*Operaciones de Calidad*”. Consultada esporádicamente desde el 23 de julio de 2007 hasta el 5 de Septiembre de 2007.
- [6] Página Web de la Universidad Nacional Autónoma de México. Sección Facultad de Medicina. “*Lopid*”. Consultada el día 4 de Agosto de 2007.  
<http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm2k6/prods/35585.htm>
- [7] “*Lipitor*”. Documento en formato .pdf, disponible en la página Web de Pfizer International. Consultado el día 4 de Agosto de 2007.  
[www.pfizer.com/pfizer/download/uspi\\_lipitor.pdf](http://www.pfizer.com/pfizer/download/uspi_lipitor.pdf)
- [8] Página Web de Pfizer Argentina. Sección “Nuestros Productos”. “*Accupril–Quinapril*”. Consultada el día 4 de Agosto de 2007.  
[www.pfizer.com.ar/productos/prod\\_detalle.asp?id=1](http://www.pfizer.com.ar/productos/prod_detalle.asp?id=1)

- [9] Página Web de la Universidad Nacional Autónoma de México. Sección Facultad de Medicina. “*Tilazem 60*”. Consultada el día 4 de Agosto de 2007. [www.facmed.unam.mx/bmnd/plm2k6/prods/38785.htm](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm2k6/prods/38785.htm)
- [10] Página Web de la Universidad Nacional Autónoma de México. Sección Facultad de Medicina. “*Epamin*”. Consultada el día 4 de Agosto de 2007. <http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm2k6/prods/35090.htm>
- [11] Página Web de la Universidad Nacional Autónoma de México. Sección Facultad de Medicina. “*Ponstan 500*”. Consultada el día 4 de Agosto de 2007. [www.facmed.unam.mx/bmnd/plm2k6/prods/35976.htm](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm2k6/prods/35976.htm)
- [12] Sitio Web de la Farmacopea Oficial de los Estados Unidos (United States Pharmacopeia, USP). Acceso bajo contraseña suministrada por la compañía. Consultada el día 6 de Agosto de 2007. <http://www.uspnf.com/uspnf/pub/header?usp=30&nf=25&s=1#>
- [13] Sitio Web del Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (National Institute of Standards and Technology, NIST) de Estados Unidos. Sección “*NIST Policy on Traceability*”. Consultada el día 22 de febrero de 2008. [http://ts.nist.gov/Traceability/nist\\_traceability\\_policy-external.cfm](http://ts.nist.gov/Traceability/nist_traceability_policy-external.cfm)

[14] Sitio Web de la empresa Mettler Toledo. Sección “Literatura y Documentación”. “*Gestión de Calidad. Garantía Permanente de la Calidad*”. Consultada el día 22 de Febrero de 2008.  
[http://co.mt.com/mt\\_ext\\_files/Editorial/Generic/0/Quality Management Brochure\\_0x000246700005761700059d75\\_files/qm\\_s.pdf](http://co.mt.com/mt_ext_files/Editorial/Generic/0/Quality_Management_Brochure_0x000246700005761700059d75_files/qm_s.pdf)