

ANEXO 3 INFORME 35 DIRECTRICES GENERALES PARA EL ESTABLECIMIENTO, EL MANTENIMIENTO Y LA DISTRIBUCIÓN DE SUSTANCIAS QUÍMICAS DE REFERENCIA

Introducción

En 1975, el Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las preparaciones Farmacéuticas recomendó directrices generales para el establecimiento, el mantenimiento y la distribución de sustancias químicas de referencia (1)¹. A la sazón, esas directrices generales tenían por objeto promover una mayor colaboración y armonización entre las distintas autoridades nacionales y regionales responsables de colecciones de sustancias químicas de referencia. Ese objetivo aún sigue vigente. Las directrices se elaboraron inicialmente para el uso particular del Centro Colaborador para Sustancias Químicas de Referencia en Suecia, que suministra sustancias químicas de referencia internacional (SQRI). Esas sustancias se destinan principalmente a su uso con las monografías incluidas en la Farmacopea Internacional (2).

Con el tiempo, se hizo evidente que, a fin de atender necesidades nacionales o regionales particulares en materia de farmacopea, era preciso establecer sustancias químicas de referencia externas al Centro colaborador de la OMS para Sustancias Químicas de Referencia. Otra dificultad era garantizar un envío rápido de las sustancias. Puesto que la meticulosa labor del Centro Colaborador de la OMS que establece la colección internacional habría de ser duplicada en laboratorios locales o regionales, era necesario contar con directrices para garantizar la integridad de las colecciones nacionales o regionales. A fin de aclarar la necesidad de colecciones. Nacionales o regionales, en 1982 se realizaron y modificaron las directrices de 1975 (3). Habida cuenta de las mejoras de los métodos farmacéuticos y analíticos aparecidas desde entonces, se consideró que la presente revisión era indispensable.

El objetivo de contar con sustancias químicas de referencia es conseguir precisión y reproducibilidad en los resultados analíticos exigidos por los ensayos de farmacopea y el control farmacéutico en general. Esas sustancias normalmente son preparadas y distribuidas por la comisión regional / nacional de la farmacopea o el laboratorio regional / nacional de control de la calidad en nombre del servicio de reglamentación farmacéutica. En el contexto de las presentes directrices, el uso general de una sustancia química de referencia debe considerarse parte integral

¹ En el presente texto, la expresión sustancia química de referencia se refiere a un material uniforme autenticado destinado a utilizarse en pruebas químicas y físicas especificadas en las cuales sus propiedades se comparan con las de un producto sometido a examen, y posee un grado de pureza adecuado al uso al que está destinado.

de una monografía orientada al cumplimiento o un procedimiento de prueba utilizados para demostrar la identidad, la pureza y la composición de las sustancias y preparaciones farmacéuticas.

El establecimiento de sustancias químicas de referencia debe basarse en informes en los que se hayan evaluado los resultados de las pruebas analíticas. Esos informes han de ser después aprobados y adoptados por un órgano certificador, normalmente la comisión de la farmacopea o el servicio de reglamentación farmacéutica pertinente. El establecimiento puede hacerse con carácter internacional, nacional o regional. Cada sustancia suele establecerse con una finalidad analítica concreta, definida por el órgano emisor. Su uso para cualquier otra finalidad pasa a ser responsabilidad del usuario y se incluye la correspondiente advertencia en la hoja informativa que acompaña a la sustancia de referencia. Las presentes directrices se refieren a sustancias químicas de referencia primaria y secundaria, que se definen más adelante.

La preparación de una sustancia química de referencia debe cumplir las normas relativas a los sistemas de garantía de la calidad, incluidos los principios -de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF) y las prácticas adecuadas de laboratorio de control (4-6).

También se necesitan programas de capacitación apropiados. Tanto el Centro Colaborador de la OMS como otros laboratorios encargados de la evaluación y el establecimiento de sustancias químicas de referencia prestan asistencia en materia de capacitación, con arreglo a la disponibilidad de recursos.

Sustancia química de referencia primaria

Una sustancia química de referencia primaria designada es aquella de la que se reconoce de forma generalizada que está dotada de las cualidades apropiadas en un contexto especificado y cuyo valor se acepta sin necesidad de comparación con otra sustancia química.

Sustancia química de referencia secundaria

Una sustancia química de referencia secundaria es aquella sustancia cuyas características se asignan o calibran por comparación con una sustancia química de referencia primaria. El alcance de la caracterización y las pruebas de una sustancia química de referencia secundaria puede ser menor que para una sustancia química de referencia primaria. Esta definición puede aplicarse, entre otras cosas, a algunas sustancias denominadas «patrones de trabajo».

PARTE A. SUSTANCIAS QUÍMICAS DE REFERENCIA PRIMARIA

1. Evaluación de la necesidad de establecer sustancias químicas de referencia

La producción, la validación, el mantenimiento y la distribución de sustancias químicas de referencia es una empresa costosa y larga. Así pues, es de la mayor importancia determinar de forma crítica si existe la necesidad de una sustancia determinada. Las solicitudes de nuevas sustancias químicas de referencia suelen surgir cuando un método particular para elaborar una especificación para una nueva sustancia o un nuevo producto ha sido adoptado. Pueden haberse propuesto métodos en una especificación que exijan el establecimiento de una sustancia química de referencia para utilizarla como patrón de comparación. Así pues, la primera cuestión que debe evaluarse es si cabe adoptar un procedimiento alternativo e igualmente satisfactorio que no exija un patrón de comparación.

Los procedimientos analíticos que se utilizan actualmente en las especificaciones para sustancias farmacéuticas y los productos que pueden exigir una sustancia química de referencia son los siguientes:

- a) la espectrofotometría de infrarrojo (EI), sea con fines de identificación o de cuantificación;
- b) los métodos cuantitativos basados en espectrofotometría de absorción de ultravioleta (UV)
- c) los métodos cuantitativos basados en la aparición de un color y la medición de su intensidad, por comparación instrumental o visual.
- d) los métodos basados en la separación cromatográfica con fines de identificación o cuantificación;
- e) los métodos cuantitativos (inclusive los métodos automatizados) basados en otras técnicas de separación que dependen del reparto de la sustancia que hay que determinar entre distintas fases de disolvente, donde la eficiencia precisa del procedimiento de extracción puede depender de condiciones ambientales que varían de un momento a otro y de un laboratorio a otro.
- f) los métodos cuantitativos, a menudo titrimétricos pero a veces gravimétricos, basados en relaciones no estequiométricas;
- g) los métodos de ensayo basados en la medida de la rotación óptica; y
- h) los métodos que pueden necesitar una sustancia química de referencia formada por una proporción fija de componentes conocidos (por ejemplo, isómeros *cis/trans*, muestras con picos).

2. Obtención de material de partida

Puede elegirse material de partida de calidad satisfactoria a partir de un lote de la sustancia obtenido en el proceso normal de producción, si la pureza es aceptable. Pueden ser necesarias otras técnicas de purificación para que el material sea aceptable como sustancia química de referencia.

Los requisitos de pureza para la sustancia química de referencia dependen del uso a que se destine ésta. Una sustancia química de referencia propuesta para una prueba de identificación no necesita una purificación meticulosa, pues la presencia de un pequeño porcentaje de impurezas a menudo no tiene efectos detectables en la prueba.

En cambio, las sustancias químicas de referencia que han de utilizarse en ensayos deben poseer un alto grado de pureza. A título orientativo, conviene contar con una pureza de al menos el 99,5%, calculada en el material en su forma anhidro o libre de sustancias volátiles. Sin embargo, cuando la selectividad del procedimiento analítico para el que se necesita la sustancia química de referencia sea baja, no siempre es necesario contar con ese grado de pureza. Para determinar la idoneidad de una sustancia química de referencia, la consideración más importante es la influencia de la impureza en el atributo que se mide en el ensayo cuando se utiliza en un procedimiento de ensayo no específico. Las impurezas con características fisicoquímicas análogas a las del componente principal no modificarán la utilidad de una sustancia química de referencia, mientras que incluso cantidades ínfimas de impurezas cuyas propiedades sean muy deferentes pueden hacer que la sustancia no sea adecuada como referencia.

Cuando el material de partida que vaya a utilizarse como referencia se obtenga de un proveedor, el material irá acompañado de lo siguiente:

- Un certificado de análisis con información completa sobre los métodos de prueba utilizados, los valores encontrados y el número de replicaciones utilizadas, cuando corresponda, y los espectros o cromatogramas pertinentes.
- Información sobre las condiciones de almacenamiento óptimas necesarias para la estabilidad (consideraciones de temperatura y humedad).
- Resultados de eventuales estudios de la higroscopicidad o declaración de la higroscopicidad del material de partida.
- Resultados de eventuales estudios de estabilidad acelerada.
- Identificación de las impurezas detectadas (por preferencia) o información concreta sobre el factor de respuesta relativa determinado en métodos compendiados en relación con el componente principal., o masa porcentual de la impureza.
- Hoja de datos actualizada sobre la inocuidad del material en la que se exponga cualquier riesgo para la salud asociado a él.

En el caso de fármacos nuevos, los fabricantes deben tener presente que será preciso elaborar monografías de farmacopea y que habrá que apartar un lote de la misma sustancia para utilizarlo en caso necesario como sustancia química de referencia. Conviene que los órganos que distribuyen sustancias químicas de referencia se suministren unos a otros una muestra del mismo lote del material, aunque la sustancia vaya a emplearse en métodos de prueba distintos. Para ello

habrán de intercambiar información sobre el proceso de establecimiento, los proveedores, la disponibilidad y las condiciones de suministro.

3. Evaluación de sustancias químicas de referencia

La idoneidad de una sustancia propuesta como sustancia química de referencia ha de ser cuidadosamente evaluada por el órgano emisor. Es necesario tener en cuenta todos los datos obtenidos en las pruebas realizadas en el material mediante una amplia variedad de métodos analíticos. En conjunto, con ello se conseguirá que la sustancia sea adecuada para el uso previsto. El alcance de los análisis exigidos dependerá de los fines a que esté destinada la sustancia química de referencia y puede entrañar la participación de varios laboratorios independientes.

3.1 Uso en pruebas de identificación

Para su uso en pruebas de identificación (espectrofotometría de IR o métodos cromatográficos), un lote de material de buena calidad seleccionado durante el proceso normal de producción será satisfactorio si su pureza es aceptable. Puede ser necesario que el proveedor efectúe una purificación complementaria. La comprobación más importante es la aplicación de la(s) prueba(s) a la(s) que se destina la sustancia. Normalmente, al menos un laboratorio aplica todas las pruebas descritas en la monografía pertinente.

3.2 Uso en pruebas de pureza

La caracterización de una sustancia química de referencia utilizada en la determinación de una impureza particular es más amplia, especialmente cuando se utiliza en una prueba de límites. Si la técnica empleada es la cromatografía en capa fina (CCF), se recomienda una pureza mínima aceptable (normalmente de al menos el 90%), pero puede ser necesario contar con material más puro para la cromatografía líquida o la cromatografía gaseosa. Si la sustancia de referencia propuesta se está preparando o aislando por primera vez, debe caracterizarse mediante pruebas químicas y fisicoquímicas apropiadas, como resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas y análisis elemental.

3.3 Uso en ensayos

Si la sustancia química de referencia va a usarse en un ensayo (colorimetría, cromatografía en fase líquida o gaseosa o espectrofotometría de UV), el alcance de las pruebas es mucho mayor. Varios laboratorios (tres como mínimo) deben colaborar en las pruebas de la sustancia propuesta con una variedad de técnicas establecidas y validadas, que incluyan el método utilizado en la especificación de la farmacopea. La reactividad relativa o la absorbancia relativa de las impurezas presentes debe comprobarse cuando se utilice un método de ensayo no específico, por ejemplo, colorimetría o espectrofotometría de UV. Cuando se utilice un método de ensayo selectivo, es particularmente importante determinar la cantidad de impurezas. En ese caso, lo mejor es examinar la sustancia de

referencia propuesta por tantos métodos como sea posible, inclusive, cuando se pueda, métodos absolutos. En el caso de sustancias ácidas o alcalinas una titulación con álcali o ácido es sencilla, pero pueden utilizarse otras reacciones que se sepa que son estequiométricas. En ciertos casos también puede emplearse el análisis de la solubilidad en fases y la calorimetría de escaneo diferencial.

El total de los contenidos determinados de agua, disolventes orgánicos, impurezas minerales y componentes orgánicos debe sumar el 100%. Respecto de la mayoría de las sustancias químicas de referencia destinadas a ensayos, el contenido puede expresarse «tal cual». Así pues, cuando se establezca la sustancia química de referencia es indispensable determinar el contenido de agua y disolventes residuales en los ensayos no específicos y determinar el contenido de impurezas en los ensayos selectivos.

3.4 Uso en la calibración de instrumentos

Cuando la sustancia química de referencia vaya a emplearse como material de calibrado, el alcance de las pruebas es análogo al de una sustancia de referencia utilizada en ensayos. Varios laboratorios deben colaborar en los ensayos de la sustancia propuesta mediante diversas técnicas para comprobar que su pureza es adecuada. También debe participar un número apropiado de laboratorios en colaboración una vez que la sustancia de referencia se considere apropiada para determinar un valor respecto de la propiedad esencial " de la sustancia utilizando un instrumento apropiado.

4. Métodos químicos y físicos utilizados para evaluar sustancias químicas de referencia

Es importante establecer mediante pruebas individuales la idoneidad de una sustancia propuesta para su uso como referencia química. Los métodos utilizados para ello pertenecen a dos grupos amplios: los destinados principalmente a identificar la sustancia y los utilizados para determinar su pureza. Con la mayoría de los métodos, la pureza porcentual de una sustancia química de referencia no puede expresarse como valor absoluto si las impurezas no han sido identificadas. La pureza citada supone, pues, una estimación basada en los datos obtenidos por los diversos métodos analíticos.

4.1 Métodos utilizados para comprobar la identidad de las sustancias químicas de referencia

Cuando una sustancia propuesta está formada por un compuesto cuya estructura ha sido definida satisfactoriamente, su identidad puede confirmarse comparando los espectros de IR de la sustancia con los de un compuesto auténtico. Debe tenerse particular cuidado cuando exista polimorfismo (7). También pueden utilizarse para esas comparaciones otras técnicas muy específicas como la espectroscopia por resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas o cristalografía de difracción de rayos x. La identidad de una sustancia que esté

destinada a sustituir a una sustancia química de referencia establecida con la misma constitución molecular deberá verificarse, con el fin de determinar que las propiedades características de los dos especímenes son idénticas. Para ello, a menudo basta con comparar sus espectros de absorción de IR.

No obstante, cuando no se disponga de una muestra auténtica de la sustancia propuesta para la comparación y se carezca de datos acerca de sus propiedades, puede ser necesario verificar su identidad aplicando varias técnicas analíticas actualmente utilizadas para caracterizar nuevos compuestos. Entre ellas pueden figurar análisis elementales, estudios cristalográficos, espectrometría de masas, espectroscopia por resonancia magnética nuclear, análisis de grupos funcionales y espectrofotometría de IR o UV, así como otras pruebas suplementarias necesarias para decidir que la sustancia propuesta está plenamente caracterizada.

4,2 Métodos utilizados para determinar la pureza de sustancias químicas de referencia

Los métodos analíticos que han de emplearse para examinar una sustancia deben estudiarse en relación con el uso a que se destina. Esos métodos analíticos pueden dividirse en tres categorías amplias: los que necesitan la comparación con una sustancia química de referencia externa (por ejemplo, métodos cromatográficos o espectrofotométricos), los que dependen exclusivamente de una propiedad dinámica intrínseca (por ejemplo, análisis de solubilidad en fases y calorimetría de escaneo diferencial) y otros métodos.

4.2.1 Técnicas de separación

Los métodos utilizados para determinar la pureza deben ser establecidos y validados con las normas de idoneidad del sistema según proceda.

Métodos cromatográficos: Los métodos de análisis basados en la separación cromatográfica son especialmente útiles para detectar y determinar las impurezas, en las sustancias químicas de referencia. La cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) es el método cromatográfico más generalizado, aunque también se utilizan la cromatografía en capa fina (TLC) y la cromatografía de gases (GC). Los distintos componentes separados por métodos cromatográficos a veces pueden recuperarse para la caracterización.

La selectividad de la HPLC y de la GC puede exceder la de la TLC. Los dos primeros métodos también tienen la ventaja de ser fácilmente aplicables sobre una base cuantitativa, aunque requieren un equipo más complejo. La HPLC, que emplea un método espectrofotométrico de detección, resulta particularmente valiosa en el examen de sustancias químicas de referencia destinadas al uso en ensayos espectrofotométricos de UV. La longitud de onda de UV de detección empleada para determinar el contenido de impurezas de la sustancia química de referencia debe escogerse de forma que las respuestas de detección de la sustancia y sus impurezas conocidas sean similares. Cuando los factores de

respuesta sean significativamente diferentes en la longitud de onda de detección óptima, deben hacerse las correcciones apropiadas para estimar el contenido de impurezas. La cromatografía líquida con detección por diodos en serie es sumamente útil para registrar los espectros de un tanto del pico principal como de las impurezas. La cromatografía líquida con detección por espectrometría de masas (MS) se utiliza para identificar las impurezas separadas así como para el componente principal y reviste particular importancia para las sustancias químicas de referencia respecto de las que no se dispone de otros patrones de referencia o espectros de IR de referencia.

Con el método de GC, al igual que con la LC, se determinan las respuestas de detección de las impurezas conocidas. Por lo general, los métodos de GC de las monografías resultan particularmente valiosos para detectar y determinar impurezas volátiles, inclusive residuos de disolventes, en las sustancias químicas de referencia.

La TLC utiliza aparatos simples y baratos; la técnica es fácil de usar y puede aplicarse sin problemas incluso en la gama de los microgramos. Puede separar compuestos estrechamente relacionados, como isómeros geométricos y miembros de una serie de homólogos. Todos los constituyentes de una sustancia sometida a cromatografía aparecen en algún lugar en el cromatograma. Sin embargo, algunos constituyentes pueden permanecer en la línea de partida, unos pueden moverse con el frente de disolventes, algunos pueden migrar a la misma velocidad que el componente principal y algunos pueden quedar sin detectar. Por ese motivo, la utilidad del método puede mejorarse en gran medida recurriendo a la cromatografía bidimensional y utilizando varios sistemas de disolventes distintos y diversos métodos de detección. En algunos casos, el método puede utilizarse cuantitativamente con precisión aceptable utilizando un densitómetro.

Electroforesis capilar. La electroforesis capilar es un método cada vez más común. Puede considerarse complementaria a la LC para detectar impurezas.

4.2.2 Métodos basados en propiedades termodinámicas intrínsecas

Estos métodos miden niveles totales de impurezas en términos absolutos.

Calometría por escaneo diferencial: Esta técnica se utiliza para comprobar la presencia de distintas formas polimórficas y para determinar la cantidad total de impurezas sólidas. La estimación de la pureza se basa en la determinación de la temperatura de fusión de la muestra y del cambio en el punto de fusión provocado por la presencia de impurezas. Este método analítico puede realizarse rápidamente y con gran precisión. En cambio, no es aplicable si la sustancia se descompone al fundirse. Esto limita su valor como procedimiento general para la estimación de la pureza de sustancias químicas de referencia. Tampoco puede aplicarse si se forman soluciones sólidas.

Análisis de la solubilidad por fases. El método se ha utilizado ocasionalmente, pero su valor es limitado y el procedimiento lleva mucho tiempo. Puede emplearse para detectar sustancias contaminantes, inclusive especies isométricas, y para estimar la concentración de éstas. Algunos factores que pueden impedir la aplicación del método son la degradación de las sustancias durante el análisis, la formación de una solución sólida y el polimorfismo en el componente principal.

4.2.3 Otros métodos

Métodos espectrofotométricos. La espectrofotometría de UV se utiliza en ocasiones para determinar la pureza. Puesto que depende de la presencia de un cromóforo característico, puede detectar impurezas que contribuyen de forma excesiva al valor de la absorbancia y puede indicar la presencia de impurezas que tienen una absorbancia no significativa o distintiva.

En cambio, la utilidad del método se ve limitada por el pequeño número de máximos de absorción en la gama de UV, el gran número de compuestos que contienen cromóforos característicos similares y la Recesidad de una sustancia química de referencia externa.

La espectrofotometría de IR puede utilizarse para identificar y determinar las proporciones de isómeros geométricos. La espectroscopia por resonancia magnética nuclear, una poderosa herramienta de identificación espectroscópica, también es útil en ocasiones para determinar la pureza.

Métodos titrimétricos. Los métodos titrimétricos son valiosos para confirmar la identidad y la pureza de una sustancia química de referencia propuesta y son útiles para confirmar los valores de pureza obtenidos por otros métodos.

Métodos de rotación óptica. Muchas sustancias químicas de referencia son ópticamente activas y la proporción activa de isómeros ópticos a veces puede determinarse mediante uno de estos métodos, aunque generalmente carecen de sensibilidad. No obstante, el uso cuantitativo de esas técnicas está bien establecido y con ellas pueden obtenerse resultados de gran precisión, según el disolvente y la longitud de onda escogidos para la medición. La cromatografía quiral y la resonancia magnética nuclear están adquiriendo cada vez más importancia.

Determinación del agua y las sustancias orgánicas volátiles. Es indispensable evaluar con precisión el contenido de humedad y de contaminantes volátiles. Esos valores totales normalmente pueden obtenerse mediante secado en condiciones definidas que sean apropiadas para la sustancia propuesta. A veces esto no es posible o puede dar lugar a resultados confusos. En esos casos, puede recurrirse al análisis termogravimétrico para determinar el contenido de agua y de sustancias volátiles. Otra posibilidad es determinar el contenido de agua mediante la titulación de Karl Fischer y el contenido de disolventes volátiles por cromatografía de gases.

Sin una evaluación precisa de esos valores al tiempo que se hacen otras determinaciones, los juicios sobre la aceptabilidad de la sustancia química de referencia propuesta no serán válidos.

5. Asignación del contenido

Si ha de asignarse un contenido a la sustancia química de referencia, debe tenerse en cuenta que el valor está basado en los resultados de un programa de varios laboratorios en colaboración que utilizan distintos métodos analíticos. Este valor obtenido por métodos experimentales representa la mejor estimación del valor real. En general, el contenido asignado a una sustancia química de referencia es del 100% menos el contenido de agua y sustancias volátiles; cuando una sustancia se destina para el uso como patrón de ensayo basado en una técnica de separación, también debe restarse el contenido de impurezas determinado por ese método. A veces las sustancias químicas de referencia deben secarse antes de utilizarlas, en cuyo caso el contenido se expresa en relación con el material seco.

6. Manipulación y distribución de sustancias químicas de referencia

La manipulación, la distribución y el uso de sustancias químicas de referencia establecidas deben velar por que la integridad de éstas sea protegida y mantenida a lo largo del periodo de uso.

6.1 Operaciones de envasado

Deben observarse las normas vigentes en materia de prácticas adecuadas de fabricación (5). Las diversas etapas del envasado de sustancias químicas de referencia deben estar claramente definidas y controladas a fin de evitar la contaminación de la muestra, el etiquetado erróneo de los envases y cualquier otra cuestión que pueda dar lugar a un tratamiento indebido.

Los recipientes para sustancias químicas de referencia deben proteger el contenido de la humedad, la luz y el oxígeno y deben ser sometidos a pruebas en relación con la permeabilidad. Quizá se necesiten otras pruebas para garantizar la integridad y la estabilidad a largo plazo. Los recipientes idóneos para las sustancias químicas de referencia desde el punto de vista de la estabilidad son las ampollas de vidrio selladas, a pesar de que tienen algunas desventajas. Existe el riesgo de contaminar la sustancia con partículas de vidrio cuando se abren las ampollas, y volverlas a cerrar es difícil. Así pues, las ampollas de vidrio sellables se utilizan principalmente para sustancias que deben mantenerse en una atmósfera sin oxígeno. Otras sustancias requieren una protección incluso más compleja. La mayoría de las sustancias químicas de referencia, no obstante, se suministran en recipientes que pueden cerrarse de nuevo; deben ser de tipo y tamaño uniformes para facilitar la distribución. La falta de permeabilidad respecto

de la humedad es un factor importante para determinar la idoneidad de los sistemas de cierre de los recipientes.

Antes de emprender cualquier operación de envasado, se evaluarán los riesgos para la salud que entraña el material que se va a envasar basándose en fuentes de información como la hoja de datos sobre inocuidad del material. Se adoptarán las precauciones apropiadas para proteger a la persona encargada de manipular la sustancia química de referencia.

El envasado de un lote de una sustancia química de referencia en recipientes es una operación a pequeña escala para la que el fabricante no siempre dispone del equipo adecuado, por lo que suele encargarse de ello el órgano emisor responsable. Se han diseñado dispositivos de llenado con sistema de rosca, aunque por lo general las operaciones de envasado se efectúan manualmente. Las sustancias que son caras o sólo están disponibles en cantidades muy pequeñas deben ser repartidas entre los recipientes en forma de solución ya continuación ser liofilizadas o evaporadas a sequedad.

Algunas sustancias químicas de referencia deben envasarse bajo un gas inerte o en condiciones de humedad controlada. En esos casos se necesita una guantera o una cámara estanca.

6.2 Almacenamiento

La información acerca de las condiciones apropiadas de almacenamiento a menudo puede obtenerse del fabricante del material de partida y debe solicitarse cada vez que se establece una nueva sustancia química de referencia. En teoría, la estabilidad de la sustancia mejora cuando se la mantiene a baja temperatura, aunque en el caso de las sustancias que contienen agua el almacenamiento a temperaturas inferiores a 0 °C puede menoscabar la estabilidad. También debe recordarse que la humedad relativa en frigoríficos normales o cámaras refrigeradas puede ser elevada y, a menos que se utilicen ampollas u otros recipientes bien cerrados, la mejora de la estabilidad puede verse superada con creces por la degradación debida a la absorción de humedad. El almacenamiento a unos + 5°C, junto con la adopción de precauciones para prevenir esa absorción, ha dado resultados satisfactorios con la mayoría de las sustancias químicas de referencia.

6.3 Estabilidad

La sustancia química de referencia forma parte integral de la especificación del fármaco. Así, cualquier deterioro de la sustancia de referencia modificará la especificación del fármaco. Por consiguiente, es de la mayor importancia que la estabilidad de las sustancias químicas de referencia se vigile en exámenes periódicos y regulares y que esas sustancias sean sustituidas en cuanto se observe un cambio de importancia en alguna de sus propiedades.

La definición de lo que supone un «cambio de importancia» difiere según el uso a que se destine la sustancia química de referencia. Un pequeño porcentaje de productos de degradación en una sustancia quizá no reduzca la utilidad del material para pruebas de identificación. Para las sustancias químicas de referencia que se utilizan en ensayos cromatográficos, en cambio, incluso pequeñas cantidades de impurezas pueden ser inadmisibles. Cuando se establece una sustancia química de referencia debe tenerse presente el uso previsto y las características de rendimiento de los métodos analíticos en los que se utilizará. El grado tolerable de degradación variará de un caso a otro.

Los laboratorios encargados de colecciones de sustancias químicas de referencia deben contar con un sistema para la revisión periódica del material almacenado. La frecuencia de repetición de las pruebas puede modificarse según las necesidades. Debe tenerse en cuenta que la estabilidad de una sustancia química de referencia especialmente preparada puede no ser siempre la misma que la de las muestras comerciales del mismo material.

La elección de métodos analíticos adecuados para vigilar la estabilidad de sustancias químicas de referencia depende de la naturaleza y el uso a que esté destinada la sustancia. Una sustancia que vaya a utilizarse exclusivamente con fines de identificación normalmente sólo exigirá demostrar que sigue siendo adecuada para ese uso, por ejemplo, comprobando que el espectro de IR es idéntico al obtenido durante el establecimiento. Si la sustancia va a destinarse a otros fines, las pruebas deben ser más amplias pero deben utilizar métodos que sean rápidos y sensibles a fin de no consumir una parte demasiado importante de las reservas existentes. Es importante comprobar que no ha habido una absorción significativa de humedad, que podría dar lugar a degradación por hidrólisis o una disminución del contenido asignado de la sustancia. La cromatografía se utiliza de modo generalizado, así como métodos absolutos como la calorimetría por escaneo diferencial, cuando procede. Los cambios en el perfil de impurezas o la determinación de la pureza suelen significar que, es preciso reemplazar el lote. Los cambios que ponen en peligro la integridad del lote indican que éste debe ser inmediatamente retirado del uso. En ocasiones, un lote de una sustancia química de referencia puede cambiar de color o de aspecto. Debe hacerse lo necesario para sustituir esa sustancia, con independencia de que los resultados de análisis ulteriores indiquen una degradación significativa o no. Esos cambios en la apariencia física reducen la confianza del usuario en la idoneidad de la sustancia química de referencia. Deben realizarse pruebas apropiadas en la sustancia activa a granel antes de dispensarla en viales o ampollas.

6.4 Información que ha de acompañar a las sustancias químicas de referencia

Los rótulos de las sustancias químicas de referencia deben contener la información siguiente:

- el nombre apropiado de la sustancia: deberá utilizarse siempre que sea posible la denominación común internacional (DCI).
- nombre y dirección del organismo emisor;
- cantidad aproximada del material en el recipiente.
- número del lote o de control.

Cuando se acompañe documentación, ésta debe incluir los datos pertinentes de la lista anterior. También se ofrecerá la información siguiente, cuando proceda, en los rótulos o en la documentación adjunta.

- condiciones de almacenamiento recomendadas (si hay que aplicar condiciones especiales).
- uso a que se destina la sustancia química de referencia.
- instrucciones de uso (por ejemplo, almacenamiento y manipulación).
- información sobre el valor analítico asignado de la sustancia química de referencia (necesario para calcular los resultados de las pruebas en las que se utilizará la sustancia).
- declaración de descargo en caso de uso indebido o almacenamiento incorrecto de las sustancias químicas de referencia, o cuando se utilizan con fines distintos de los previstos por el órgano emisor.
- información sobre los riesgos para la salud o advertencias de conformidad con las normas nacionales y regionales o los acuerdos internacionales.

Si se suministran datos analíticos con las sustancias químicas de referencia, se recomienda que los datos se limiten a lo estrictamente necesario para el uso debido de las sustancias en pruebas y ensayos.

6.5 Distribución y suministro

La distribución de sustancias químicas de referencia dentro del mismo país no suele plantear problemas. En cambio, cuando deben enviarse muestras a otros países, tanto el remitente como el receptor de los artículos pueden topar con dificultades debidas a las diferencias en la reglamentación postal y aduanera, como puede ser la aplicación de normas de procedimiento especiales a sustancias sometidas a fiscalización internacional. Los distribuidores de sustancias químicas de referencia pierden recursos considerables en la búsqueda de información sobre las distintas reglamentaciones en materia de importación internacional y en la complementación de los formularios exigidos. Es preciso buscar la forma de reducir esas dificultades y barreras a "la distribución eficaz de sustancias químicas de referencia. El retraso en el suministro de sustancias químicas de referencia a los usuarios debe ser mínimo y se escogerá el medio de transporte más rápido.

6.6 Periodo de uso

Las sustancias químicas de referencia no tienen «fecha de caducidad» r en el sentido convencional. Para evitar desechar innecesariamente sustancias

adecuadas, el órgano emisor puede utilizar un mecanismo para el control general del lote de una sustancia química de referencia. Si el organismo emisor aplica a su colección consideraciones de estabilidad y un procedimiento de vigilancia basado en su experiencia, esto debe garantizar al usuario la aceptabilidad de la sustancia química de referencia para el uso previsto.

Si se considera necesario especificar una fecha, ésta debe constar en el rótulo o en la documentación que acompaña a la sustancia química de referencia. Debe llevarse un registro de envío adecuado que permita ponerse en contacto con el comprador de un lote si éste ha de ser retirado o para otro tipo de notificaciones.

El almacenamiento y la conservación de recipientes cerrados de la sustancia química de referencia de conformidad con la información ofrecida son indispensables para que siga sirviendo para el uso previsto. Para evitar posibles dudas en relación con la integridad de los recipientes abiertos, se sugiere que los usuarios potenciales obtengan solamente las cantidades de sustancia precisas para cubrir sus necesidades a corto plazo y que obtengan nuevas cantidades (mantenidas en condiciones controladas y conocidas) cuando las necesiten. Debe evitarse el almacenamiento a largo plazo de sustancias en recipientes abiertos. Del mismo modo, se evitará la degradación, contaminación o introducción de humedad durante el uso repetido de una sustancia.

PARTE B. SUSTANCIAS QUÍMICAS DE REFERENCIA SECUNDARIA

El establecimiento de sustancias químicas de referencia secundaria calibradas contra una sustancia química de referencia primaria puede ser conveniente por varias razones prácticas. Por ejemplo, la última puede no estar disponible en cantidades suficientes para satisfacer todas las necesidades locales. Además, la disponibilidad de esas sustancias químicas de referencia secundaria (por ejemplo, a escala regional) reduciría los retrasos en la recepción del material de referencia.

El órgano que establece una sustancia química de referencia secundaria para uso regional / nacional debe de estar claramente definido por el servicio de reglamentación farmacéutica competente. Debe existir documentación clara para establecer la relación entre la sustancia química de referencia primaria y la secundaria.

Referencias

1. Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. 25^o informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, ..1975, anexo 3 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 567).

2. Farmacopea Internacional, 3a ed. Vol. 1: Métodos generales de análisis; Vol. 2: Normas de calidad; Vol. 3. Normas de calidad; Vol. 4: Pruebas, métodos y requisitos generales; normas de calidad para sustancias farmacéuticas, excipientes y formas farmacéuticas. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1980-1996.

3. Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. 28º informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1982, anexo 1 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 681).

4. Prácticas adecuadas de laboratorio en los laboratorios oficiales de control de la calidad de los medicamentos. En: Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. 30º informe Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1987, anexo 1 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 748).

5. Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos. En: Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. 32º informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1992.. Anexo 1 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 823).

6. Prácticas adecuadas para la fabricación de productos biológicos. En: Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. 33º informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1993, anexo 3 (OMS, Serie de Informes Técnicos.. No834).

7. Recomendaciones generales para la preparación y el uso de espectros infrarrojos en el análisis farmacéutico. En: Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. 34º informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1996, anexo 4 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 863).