

TRABAJO FINAL INTEGRADOR

ESPECIALIZACIÓN EN CALIDAD INDUSTRIAL

**GENERACIÓN DE ESTÁNDARES DE TRABAJO
(WORKING STANDARDS)
DE SUSTANCIAS NO CODIFICADAS**

Lic. GABRIELA MONTSERRAT CAMBIASSO
~2020~

ÍNDICE

RESUMEN EJECUTIVO	2
INTRODUCCIÓN	4
DESCRIPCIÓN DE LA ORGANIZACIÓN	5
CONTEXTO DE DESARROLLO	6
ANÁLISIS DE RIESGO	7
PROCEDIMIENTO	12
CONCLUSIONES	22
GLOSARIO	23
BIBLIOGRAFÍA	25
ANEXO I: Herramientas de Calidad	26
ANEXO II: Calibración y trazabilidad de equipos	29

RESUMEN EJECUTIVO

OBJETIVO

El presente trabajo tiene por fin establecer el procedimiento para la generación de estándares de trabajo (working standards) de sustancias no codificadas, para aplicación en análisis fisicoquímicos en el ámbito del Laboratorio de Control de Calidad y Desarrollo Analítico de Industria Farmacéutica.

ENFOQUE DE TRABAJO

Se abarcará el tema desde los siguientes aspectos:

- Análisis de riesgo: ¿cuándo se debe usar estándares de trabajo y cuándo es factible el uso de sustancias no estandarizadas?
- Requerimientos mínimos para la estandarización de sustancias no codificadas.
- Documentación de respaldo y trazabilidad.
- Aplicación en ensayos para toma de decisiones.
- Procedimiento operativo estándar para generación y uso de estándares de trabajo.

DESCRIPCIÓN BREVE

Se entiende como estándar de trabajo a un material de uniformidad comprobada, cuya monografía no ha sido incluida en la Farmacopea Argentina ni en Farmacopeas Internacionalmente reconocidas, desarrollado en el país bajo responsabilidad del usuario, trazable y cuyo empleo se reserva a ensayos químicos y físicos específicos, en los que se comparan sus propiedades con las de un producto en análisis y que posee un grado de pureza adecuado para el uso al que se destina.

Las sustancias de referencia contribuyen a resguardar la calidad de los resultados analítico, la ausencia de dichas referencias dificulta las posibilidades analíticas correspondientes. La preparación de Estándares de Trabajo tiende a resolver la carencia de los mencionados materiales, haciéndose necesario en estos casos, establecer criterios que permitan garantizar la confiabilidad de los mismos.

CONTEXTO DE PARTIDA Y DESARROLLO DEL TRABAJO

La elección del tema se basa principalmente en el ámbito laboral en el cual me desempeño, dado que actualmente contamos con proyectos de nuevos productos que involucran sustancias no codificadas. En este contexto es necesario el desarrollo e implementación de un procedimiento que abarque todos los aspectos aplicables a los estándares de trabajo.

En la actualidad contamos con un procedimiento general donde no se hace referencia al análisis de riesgo, no se describen los lineamientos de trazabilidad ni se describe la participación de dirección durante el proceso de estandarización de la sustancia.

Además, considerando que los análisis que se deben llevar a cabo incluyen metodologías de alta complejidad y el uso de equipamiento específico, es esperable que muchos de los citados ensayos no puedan realizarse in situ, motivo por el cual deberá tratarse con mayor atención la elección del proveedor, requerir su certificación y solicitar sus certificados de trazabilidad.

INTRODUCCIÓN

La Gestión de Calidad es un concepto muy amplio que abarca los procesos y actividades que mantienen algún tipo de relación con la calidad de un producto o servicio, ya sea de forma individual o colectiva, directa o indirectamente. En el caso puntual de la Industria Farmacéutica representa el conjunto de medidas adoptadas con el objeto de garantizar que los medicamentos son de la calidad requerida para el uso al que están destinados.

Así, la Gestión de Calidad incluye los conceptos de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), lineamientos de ISO 17025 y normativas sanitarias establecidas por la autoridad competente.

Las BPF deben ser aplicadas durante todas las etapas de la vida del producto, desde la fase de investigación del medicamento, la transferencia de tecnología, su fabricación comercial, hasta la discontinuación del mismo. Durante cada período o etapa los controles en proceso, físicos, químicos, visuales, etc., deben demostrar que el medicamento que será dispensado a la población cumple con los criterios de seguridad y calidad establecidos, valiéndose para ello del uso de sustancias de referencia o estándares que deben estar correctamente caracterizados y trazables a patrones primarios.

Nos enfocaremos en este trabajo en un grupo particular de sustancias químicas denominadas “Estándares de Trabajo” o “Working Standards” (WS). Dichas sustancias requieren para su estandarización un análisis exhaustivo de la molécula, dado que no se encuentran disponibles en el mercado como patrones primarios a los cuales puedan ser referenciados y que aseguren su trazabilidad metrológica.

DESCRIPCIÓN DE LA ORGANIZACIÓN

El Laboratorio Farmacéutico en el cual se desarrolla el presente trabajo, tiene presencia en el mercado argentino desde el año 1962 como referente local y regional para la elaboración de formas farmacéuticas oncológicas inyectables.

Lanzó su línea de marca propia de forma muy exitosa en el mercado local en agosto del 2015, como resultado lógico de décadas de trabajo en desarrollo y elaboración de productos farmacéuticos inyectables, siendo hoy el primer elaborador argentino de esta rama terapéutica, con un alcance local superior al 60%.

Se trata de una empresa farmacéutica comprometida con la promoción, protección y cuidado de la salud que apuesta fuertemente a alternativas genéricas accesibles para la sociedad, ofreciendo productos que respondan a las necesidades humanas y brinden soluciones terapéuticas para el bienestar de las personas en todas las etapas de la vida.

Las instalaciones industriales se encuentran calificadas por todas las agencias sanitarias regionales, lo cual convierte a la empresa en un socio estratégico clave a la hora de desarrollar un negocio oncológico. En la actualidad elabora productos oncológicos inyectables para 16 compañías importantes de la región.

Misión y Visión

Nuestra misión es producir medicinas de calidad a precio justo, facilitando el acceso y contribuyendo a las soluciones de los problemas de salud.

Nuestra visión es destacarnos como uno de los mejores Laboratorios Nacionales proveedores de productos y servicios para tratamientos especiales en los próximos 5 años.

Valores

Respeto a las personas, a los colaboradores y a la sociedad.

Crecimiento Sólido y Consistente.

Respeto al Medio ambiente.

Innovación y Calidad.

Precio Justo.

Integridad y Pasión.

CONTEXTO DE DESARROLLO

El laboratorio se encuentra actualmente en proyecto de expansión, la incorporación de gran cantidad de nuevos productos de distintas formas farmacéuticas, tanto de elaboración nacional como importados, requiere contar con equipos de trabajo altamente calificados que logren fusionar desde las distintas áreas profesionales los conocimientos y procesos acordes al proyecto.

Aproximadamente el 40% de los productos proyectados para lanzar en el período 2021-2022, se tratan de sustancias no codificadas en farmacopeas internacionales. Desde el punto de vista analítico este aspecto implica un esfuerzo mayor al momento de enfrentar el proyecto, ya que no es posible contar con una referencia química primaria disponible en el mercado, sino que hay que generarla a partir de un material presuntamente conocido.

Si bien los elaboradores de las sustancias no codificadas cuentan con referencias primarias propias, no es posible por normativas de la Autoridad Sanitaria utilizarlas con fines de control en productos de comercialización nacional, sino que es necesario contar con una referencia que ha sido desarrollada por el usuario en territorio nacional. Este desarrollo incluye la aplicación de metodologías de alta complejidad y el uso de equipamiento específico, es esperable que muchos de estos ensayos deban realizarse en laboratorios de investigación que cuenten con la tecnología apropiada, motivo por el cual deberá tratarse con mayor atención la elección del proveedor, requerir su certificación y solicitar sus certificados de trazabilidad.

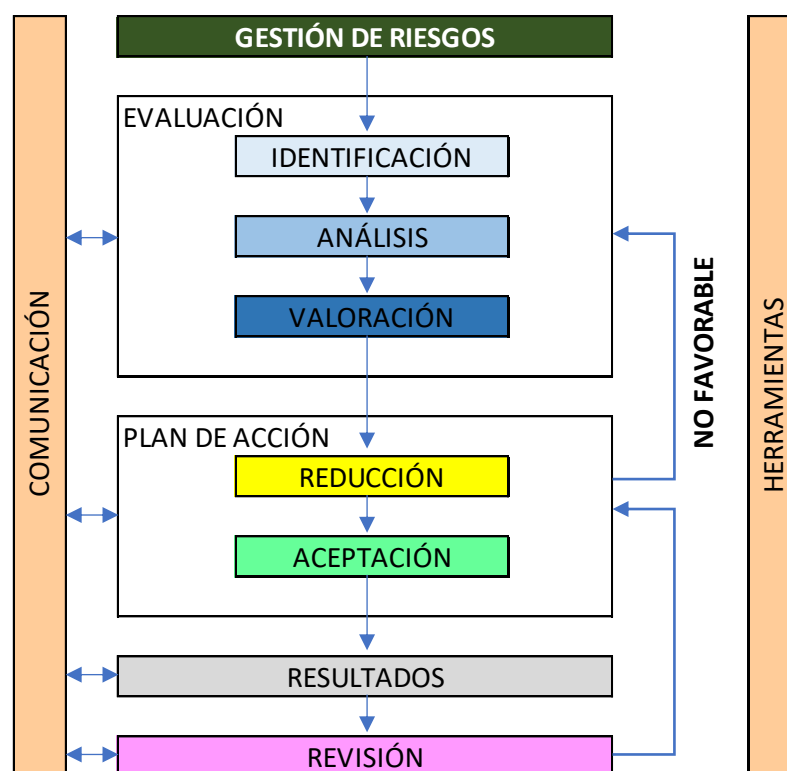
En consideración de lo anteriormente expuesto, es necesario plantear un procedimiento de *Generación de Estándares de Trabajo* a fin de estandarizar la operatoria y asegurar la trazabilidad y aspectos inherentes a la calidad de las sustancias en cuestión.

ANÁLISIS DE RIESGO

La gestión de riesgos tiene por fin determinar los puntos, situaciones, materiales o relaciones críticas que impacten negativamente en la calidad o impidan el correcto funcionamiento de un equipo o procedimiento, a fin de disminuir tanto como sea posible su incidencia y repetición. Implica integrar el conocimiento científico y la experiencia adquirida en los procesos, mediante la implementación de las herramientas de calidad aplicables al tema.

La generación de estándares de trabajo no es ajena al análisis de riesgos, de echo deberán plantearse enfoques que abarquen los procesos realizados tanto en el laboratorio generador como en los proveedores o laboratorios terceristas involucrados en los mismos.

La gestión integral del riesgo implica distintas etapas, desde la identificación hasta el análisis posterior de la acción tomada.



Identificación

Los riesgos deben ser identificados en primera instancia. Puede haber casos de riesgos evidentes y otros que serán hallados o determinados durante el análisis exhaustivo del proceso. Sea cual fuera su naturaleza todos los riesgos deberán ser identificados para su posterior análisis.

Para la identificación de los riesgos es importante contar con información pertinente, apropiada y actualizada. Además, se deben identificar los riesgos, tanto si sus fuentes están o no bajo control del sector generador.

Durante la identificación de riesgos se debería considerar factores tales como:

- Fuentes de riesgo tangibles e intangibles
- Causas y eventos
- Amenazas y oportunidades
- Cambios en los contextos
- Valor de activos y recursos
- Consecuencias e impacto en objetivos
- Limitaciones de conocimiento y confiabilidad de la información
- Factor tiempo
- Sesgos, supuestos y creencias de las personas involucradas

A fin de identificar riesgos de forma estructurada y disciplinada se pueden aplicar herramientas de calidad tales como espina de pescado, Gemba, diagramas de flujo, mapa de proceso, entre otras.

Análisis

El propósito del análisis del riesgo es comprender la naturaleza del riesgo y sus características incluyendo, cuando sea apropiado, el nivel del riesgo. El análisis del riesgo implica una consideración detallada de fuentes de riesgo, consecuencias, probabilidades, eventos, escenarios, controles y su eficacia. Un evento puede tener múltiples causas y consecuencias, y puede afectar a múltiples objetivos.

El análisis del riesgo se puede realizar con diferentes grados de detalle y complejidad, dependiendo del propósito del análisis, la disponibilidad y la confiabilidad de la información y los recursos disponibles.

El análisis del riesgo debería considerar factores tales como:

- Probabilidad de los eventos y consecuencias
- Naturaleza y magnitud de las consecuencias
- Complejidad e interconexión
- Factores relacionados con el tiempo y volatilidad
- Eficacia de los controles existentes
- Niveles de sensibilidad y de confianza

El análisis del riesgo proporciona una entrada para la valoración del riesgo, para las decisiones sobre la manera de tratar los riesgos y si es necesario hacerlo, y, sobre la estrategia y los métodos más apropiados de tratamiento del riesgo.

Los resultados proporcionan un entendimiento profundo para tomar decisiones, cuando se está eligiendo entre distintas alternativas, y las opciones implican diferentes tipos y niveles de riesgo.

Valoración y niveles de riesgo

La evaluación de riesgos compara el riesgo identificado y analizado con niveles de riesgo establecidos. Al realizar una evaluación de riesgos la solidez del conjunto de datos es importante porque determina la calidad del resultado.

El resultado de una evaluación de riesgos es una estimación cuantitativa del riesgo o una descripción cualitativa de un rango de riesgo. Cuando el riesgo se expresa cuantitativamente se utiliza una probabilidad numérica, en cambio cuando se expresa de forma cualitativa, se utilizan adjetivos o estado descriptivos que deben definirse con el mayor detalle posible.

Las conclusiones de la evaluación pueden conducir a estados como:

- No hacer nada más
- Considerar opciones para el tratamiento del riesgo
- Realizar un análisis adicional para comprender mejor el riesgo
- Mantener los controles existentes
- Reconsiderar los objetivos

Para la valoración del riesgo se pueden aplicar herramientas de calidad tales como GUT, Pareto, AMFE, entre otras.

Los niveles de riesgo dependerán del tipo de análisis realizado, la formación de niveles no está definida por lo que debe ser documentada y de fácil entendimiento.

Plan de acción

Establecidos los niveles de riesgo se deberá diseñar un plan de acción a fin de minimizar la probabilidad de ocurrencia. El plan deberá no solo indicar las acciones a seguir sino también el estado inicial, responsables, objetivos, fechas de implementación, revisión de eficacia y sustentabilidad.

El soporte del plan de acción dependerá de la naturaleza de las tareas, podrán utilizarse herramientas como planillas de Excel, Project, líneas de tiempo, entre otras.

Las tareas definidas se pueden enfocar en alguno de los siguientes conceptos:

- Evitar el riesgo decidiendo no iniciar o continuar con la actividad
- Aceptar el riesgo en busca de una oportunidad
- Eliminar la fuente de riesgo

- Modificar la probabilidad
- Modificar las consecuencias que genera el riesgo
- Mantener el riesgo con base en una decisión informada

Los tratamientos del riesgo, a pesar de un cuidadoso diseño e implementación, pueden no producir los resultados esperados y puede producir consecuencias no previstas. El seguimiento y la revisión deben ser parte integral de la implementación del plan para asegurar la eficacia.

El tratamiento del riesgo a su vez puede introducir nuevos riesgos que necesiten gestionarse.

Si no hay opciones disponibles para el tratamiento o si las opciones para el tratamiento no modifican suficientemente el riesgo, éste se debería registrar y mantener en continua revisión.

La información proporcionada en el plan debería incluir:

- Fundamento de la selección de las opciones para el tratamiento, incluyendo los beneficios esperados
- Responsables de la aprobación e implementación del plan
- Acciones propuestas
- Recursos necesarios, incluyendo contingencias
- Seguimiento del desempeño
- Informes requeridos
- Plazos previstos para la realización y la finalización de las acciones

Resultados

El informe de resultados deberá incluir los datos recopilados durante todo el plan de acción y el estado generado en el proceso, la persona responsable de confeccionar el informe deberá evaluar el impacto generado y las oportunidades y observaciones derivadas.

Revisión

El propósito de la revisión es asegurar y mejorar la calidad y la eficacia del diseño, si bien se establece la revisión posterior a la concreción del plan, debería tener lugar en todas etapas del proceso.

Durante la etapa de revisión deberá controlarse la aplicación de las medidas adoptadas y evaluar la sustentabilidad del proceso. En caso de resultar no favorable se deberá planificar un nuevo análisis del caso.

Documentación

El proceso gestión y resultados se deberán documentar utilizando los soportes y herramientas apropiados.

El registro e informe tienen por fin:

- Comunicar las actividades de la gestión del riesgo y sus resultados
- Proporcionar información para la toma de decisiones
- Mejorar las actividades de la gestión del riesgo

Comunicación

El propósito de la comunicación es dar a conocer a las personas involucradas en los procesos el riesgo, las bases con las que se toman decisiones y las razones por las que son necesarias acciones específicas. La comunicación busca promover la toma de conciencia y la comprensión del riesgo.

La comunicación y consulta con las partes involucradas, se debería realizar en todas y cada una de las etapas del proceso de la gestión del riesgo. Se obtiene mediante esta práctica la retroalimentación y los diferentes puntos de vista para definir los criterios del riesgo.

Herramientas de Calidad, ver nexo I.

PROCEDIMIENTO

1. OBJETIVO

Establecer un procedimiento para la recepción, generación, almacenamiento y manipulación de estándares de trabajo.

2. ALCANCE

Sustancias destinadas a generación de estándares de trabajo, a fin de ser utilizados en la aplicación de métodos de control fisicoquímico, ensayos de desarrollo, validaciones y/o estabilidades.

3. REFERENCIAS

Disposición 2819/04, Anexo IV- ANMAT

4. DEFINICIONES

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

5. SEGURIDAD E HIGIENE

Tener en cuenta los peligros asociados a las sustancias a manipular y tomar las precauciones correspondientes de acuerdo al caso. La información relevante, compatibilidades, primeros auxilios, toxicidad, entre otras características, debe ser consultada en la hoja de seguridad (SDS) correspondiente.

Las sustancias que lleguen a su vencimiento, deberán descartarse con la clasificación de residuos peligrosos acorde a la normativa vigente.

6. PROCEDIMIENTO

6.1 Origen

La materia prima a utilizar para la preparación del estándar de trabajo, tendrá los siguientes orígenes alternativos:

- Casa matriz del propio laboratorio innovador de la sustancia o licenciante
- Elaboradores no innovadores o proveedores de estándares de la sustancia
- Síntesis propia realizada en el país

- Lotes de materia prima purificada adquiridos para la elaboración de productos
- Lotes de materia prima tal cual, adquiridos para la elaboración de productos

6.2 Generación

Los métodos analíticos que sean empleados para la generación de estándares de trabajo deberán estar validados por el usuario o por bibliografía que los avale, la cual debe ser de nivel reconocido.

A fines de garantizar la validez de la identificación, la valoración y la pureza de estos estándares, es necesario aplicar técnicas de caracterización, las metodologías apropiadas para llevarlo a cabo son las siguientes:

- Caracterización estructural por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y Espectroscopía de Masas (MS).
- Espectroscopía Infrarroja (EI).
- Determinación de Punto de fusión (PF) y Punto de fusión mezcla (PFM), cuando corresponda.
- Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB).
- Determinación del Contenido de agua (por Karl Fischer o Coulombimetría) y/o Pérdida por desecación.
- Espectrofotometría Ultravioleta, cuando corresponda.
- Polarimetría, cuando corresponda.
- Cromatografía en Capa Delgada (TLC).
- Impurezas orgánicas por Cromatografía Líquida de Alta Eficacia (HPLC), con detector de arreglo de diodos.
- Solventes residuales por Cromatografía Gaseosa (GC).
- Impurezas inorgánicas por análisis de metales pesados, cenizas sulfatadas o Espectroscopía de Absorción Atómica.
- Volumetría, toda vez que sea factible.

A partir de la generación del segundo lote de un Estándar de Trabajo podrá implementarse la trazabilidad al Estándar de Trabajo anterior, siempre y cuando el primer lote se encuentre dentro de vigencia y hubiera disponibilidad del mismo. Para que dicha trazabilidad sea aplicable, los resultados de los análisis deberán mostrar coherencia con los obtenidos oportunamente para el Estándar precedente, particularmente para los ensayos por Calorimetría Diferencial de Barrido. El Espectro Infrarrojo del Estándar de Trabajo en desarrollo, a partir del segundo, deberá ser trazable al registro impreso obtenido durante el desarrollo del Estándar de Trabajo anterior.

Consideraciones de los ensayos

La caracterización estructural, conducente a determinar la identidad de la sustancia, se realizará a través de técnicas que permitan la correcta asignación de los átomos de C y de H constitutivos de la molécula, siendo adecuada la Resonancia Magnética Nuclear asociada con Espectroscopía de Masas. De esta manera podrán descartarse isómeros y/o sustancias de estructuras estrechamente relacionadas.

La Espectroscopía Infrarroja deberá realizarse de manera de no alterar el estado sólido de la muestra. Cuando se utilice esta técnica a partir del desarrollo de un segundo Estándar de Trabajo, podrá establecerse la trazabilidad al Estándar de Trabajo anterior, analizando ambos estándares en paralelo. Si la finalidad del ensayo fuera solamente identificar la estructura molecular y se encontraran diferencias entre los espectros de los Estándares, deberá buscarse un solvente adecuado para la recristalización simultánea de ambos, proceder a la misma, repetir los espectros y compararlos.

El Punto de fusión y el Punto de fusión mezcla no se determinarán cuando el calentamiento produzca descomposición y la misma interfiera en la determinación. El Punto de fusión mezcla se realizará, cuando corresponda, sobre la mezcla con el estándar anterior.

El perfil calorimétrico de las sustancias a través de Calorimetría Diferencial de Barrido, contribuye significativamente a la identificación de las mismas, a la evaluación del estado sólido en relación a las formas amorfas o polimórficas presentes y a la tipificación del tipo de isomería óptica presente en las sustancias quirales.

El ensayo de determinación de humedad deberá realizarse pudiendo elegir uno de los siguientes métodos: Contenido de agua o Pérdida por secado. La selección se basará en las características particulares del estándar en desarrollo.

Si la molécula de la sustancia posee centros, planos o ejes quirales, será necesario evaluar si la misma se presenta en forma de racemato, compuesto racémico o como alguno de los isómeros ópticos puro o impurificado. La determinación de la Rotación Óptica provee información al respecto cuando el Poder Rotatorio es de magnitud considerable. Sistemas quirales de Cromatografía Líquida de Alta Eficacia demandan menor cantidad de muestra y aportan información más específica sobre el tema.

Las impurezas orgánicas determinadas por Cromatografía en Capa Delgada, por Cromatografía Líquida de Alta Eficacia, o por Cromatografía Gaseosa, no deberán estar presentes en cantidades que individualmente excedan el 0,2 %, y la sumatoria de las mismas no deberá ser mayor al 1,0 %. De no cumplimentarse estos requerimientos, deberán presentarse estudios toxicológicos para garantizar la inocuidad de las impurezas presentes, estableciéndose nuevos límites de aceptación.

Los métodos isocráticos de Cromatografía Líquida de Alta Eficacia a ensayar deberán complementarse, durante su desarrollo, con la aplicación de gradientes antes de finalizar las corridas, para detectar la presencia de la mayor cantidad posible de impurezas presentes. Se deberá incluir además el estudio de pureza de picos, a través de un detector con arreglo de diodos.

Será necesario contar, de ser posible, con testigos de impurezas, especialmente de aquellas consideradas tóxicas.

Una vez conocidos los alcances de los métodos cromatográficos estudiados, se seleccionará el más eficiente para incorporarlo a la rutina de control subsiguiente. Si sus resultados fueran complementarios con los de otro método, deberán utilizarse ambos.

Si la Valoración volumétrica no fuera específica, las impurezas deberán ser detectables por Cromatografía en Capa Delgada o por Cromatografía Líquida de Alta Eficacia, excepto cuando tengan actividad farmacológica similar a la del principio activo.

Los métodos enunciados podrán ser reemplazados por otros equivalentes o de mayor especificidad, en tanto éstos cumplan con el objetivo del análisis al cual sustituyan.

Los solventes residuales determinados por Cromatografía Gaseosa deben cumplir con las especificaciones indicadas en el capítulo <467> *Residual Solvents* de USP vigente⁽¹⁾.

Diagrama de análisis por ensayo

Ensayo	Requerimientos	Estándar de Trabajo inicial	Estándares de Trabajo posteriores	Cantidad mínima de determinaciones independientes
Caracterización estructural por RMN y MS	-	SI	NO (*)	1
Espectroscopía Infrarroja	entre 4000 y 300 cm ⁻¹	SI	SI (*) Preferente-mente en paralelo con el estándar anterior	1
Identificación por HPLC, a través del tiempo de retención	-	NO	SI (*) y (**) en paralelo con el estándar anterior	Las necesarias para corroborar la identificación

Ensayo	Requerimientos	Estándar de Trabajo inicial	Estándares de Trabajo posteriores	Cantidad mínima de determinaciones independientes
Punto de fusión (***)	Temperatura inicial y velocidad de calentamiento: 10 °C antes del comienzo de la fusión y 2°C/min para sustancias térmicamente estables. 15 °C antes del comienzo de la fusión y 3 °C/min para sustancias térmicamente inestables.	SI	SI	3
Punto de fusión mezcla (***)	Sobre la mezcla con el estándar anterior	NO	SI (*)	2
Calorimetría Diferencial de Barrido	Rango de calentamiento: entre temperatura ambiente y de fusión/descomposición de la forma cristalina estable a mayor temperatura. Velocidad de calentamiento: entre 10 y 20 °C/min.	SI	SI (*)	1
Contenido de agua	-	SI	SI	4
Pérdida por secado	-	SI	SI	3
Espectro Ultravioleta (***)	-	SI	SI (*)	1
Absortividad específica y/o Relación de absorbancias (***)	-	SI	SI (*)	3
Impurezas de sustancias no quirales (TLC)	Desarrollar el método evaluando impurezas en por lo menos 2 o 3 sistemas de distintas características	SI (en los 2 o 3 sistemas de distintas características)	SI (en el/los sistemas que resuelvan más impurezas, incluyendo las tóxicas)	3 (en el/los sistemas que resuelvan más impurezas, incluyendo las tóxicas)

Ensayo	Requerimientos	Estándar de Trabajo inicial	Estándares de Trabajo posteriores	Cantidad mínima de determinaciones independientes
Impurezas de sustancias no quirales (HPLC)	Desarrollar el método evaluando impurezas y pureza de pico en por lo menos 2 o 3 fases móviles de distintas características	SI (con las 2 o 3 fases móviles de distintas características)	SI (con la/las fases móviles que resuelvan más impurezas, incluyendo las tóxicas)	4 (con la/las fases móviles que resuelvan más impurezas, incluyendo las tóxicas)
Impurezas de sustancias quirales (HPLC con sistemas quirales) (***)	Desarrollar el método evaluando impurezas y pureza de pico en por lo menos 2 o 3 fases móviles de distintas características	SI (en 2 o 3 fases móviles de distintas características)	SI (con la/las fases móviles que resuelvan más impurezas, incluyendo las tóxicas)	4 (con la/las fases móviles que resuelvan más impurezas, incluyendo las tóxicas)
Rotación Óptica (***)	-	SI	SI	3
Solventes residuales (GC)	-	SI	SI	2
Impurezas inorgánicas (por análisis de metales pesados o cenizas sulfatadas o Espectroscopía de Absorción Atómica)	-	SI	SI	2
Volumetría	Sobre la sustancia	-	SI	SI
Volumetría	Determinación del factor de la solución titulante	-	SI	SI

(*)A partir del segundo Estándar de Trabajo y siempre que el Estándar anterior no presente variaciones significativas, la trazabilidad a dicho Estándar, podrá involucrar los siguientes ensayos: EI, HPLC, PFM, CDB, Espectro UV y Absortividad específica. En caso de presentarse alguna variación significativa o de haberse agotado el Estándar anterior, deberán cumplimentarse los análisis detallados en la Tabla I como si fuera el Estándar de Trabajo inicial (incluyendo las determinaciones estructurales por RMN y MS).

(**)Para sustancias no quirales, en las que se determinen impurezas por HPLC, se utilizará como criterio de identificación el tr proveniente de dicho método.
 Para sustancias no quirales cuyas impurezas se determinen por TLC, deberá establecerse

un sistema de HPLC cuyo tr será utilizado como criterio identificador.

Para sustancias quirales se utilizará como criterio de identificación el tr proveniente del sistema de HPLC adoptado para determinar impurezas quirales y/o no quirales.

En los casos detallados en este punto, se inyectarán soluciones de concentraciones adecuadas.

*(***)Ensayo a realizar cuando corresponda.*

Cuando no se dispone de un método absoluto para asignar el título del Estándar de Trabajo, el valor de pureza podrá calcularse por alguna de las dos fórmulas siguientes,

$$\text{Título \%} = 100 \% - (A+B+C+D)$$

o

$$\text{Título \%} = 100 \% - (B+C+E)$$

Donde:

A: porcentaje del contenido de agua

B: porcentaje del contenido de impurezas orgánicas no volátiles por HPLC

C: porcentaje del contenido de impurezas inorgánicas *

D: porcentaje del contenido de solventes residuales por GC

E: porcentaje de pérdida por secado

** Estos valores a menudo no son significativos. Deberán ser tenidos en cuenta cuando igualen o superen el 0,05 %.*

Cantidad mínima de determinaciones independientes a realizar para aplicar este cálculo, según corresponda:

Cuatro para los siguientes ensayos:

- Contenido de agua
- Impurezas de sustancias no quirales y quirales por Cromatografía Líquida de Alta Eficacia

Tres para los siguientes ensayos:

- Pérdida por secado
- Impurezas por Cromatografía Gaseosa
- Cromatografía en Capa Delgada
- Cenizas sulfatadas
- Metales Pesados

Entre los resultados de un mismo ensayo cuantitativo deberá calcularse la desviación estándar porcentual (RSD%) según la siguiente fórmula:

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

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

$$RSD\% = \frac{100 \times \sigma}{\bar{x}}$$

Donde:

$\bar{x}$ es el promedio de las muestras

n es el numero de muestras

x_i es el valor individual de cada muestra

σ es la desviación estándar

El RSD% entre los ensayos cuantitativos deberá ser $\leq 2,0\%$. Cuando las dispersiones obtenidas en los métodos precedentes no sean satisfactorias, deberá aumentarse la cantidad de determinaciones independientes.

6.3 Envasado y rotulado

Una vez finalizados los ensayos, si los resultados son satisfactorios, las muestras deben fraccionarse en cantidades convenientes, preferentemente no mayores a 200 mg, en recipientes de vidrio de color caramelo con tapa a rosca y cierre perfecto, o en viales con tapón de goma y precinto de aluminio. Las sustancias altamente higroscópicas se almacenan considerando la cantidad requerida para completar un análisis al cual es orientado y cualquier remanente luego del uso debe descartarse.

Los patrones de referencia que sean sustancias inestables o líquidos volátiles, se deben fraccionar bajo corriente de nitrógeno. Las cantidades envasadas deben ser las necesarias para completar un análisis y el material sobrante debe ser descartado.

Luego del envasado se deberá etiquetar apropiadamente los contenedores, indicando la siguiente información:

- Nombre del estándar
- Número de análisis
- Título de la droga (s.d.t.c.)
- Fecha de reanálisis
- Fecha de vencimiento
- Número de envase
- Condición de almacenamiento (freezer, heladera, ambiente)

6.4 Almacenamiento

Almacenar acorde a lo indicado en la hoja de especificaciones del fabricante o bibliografía apropiada.

Cualquier sustancia que deba almacenarse a temperatura ambiente, deberá mantenerse dentro de desecadores conteniendo sílica gel, con registro de temperatura y humedad controlados.

6.5 Fecha de vencimiento/ reanálisis

Los estándares deberán reanalizarse cada 12 meses a partir de la fecha de aprobación, siempre y cuando no excedan la fecha de vencimiento del material estipulada por el fabricante.

La fecha de vencimiento corresponde a la indicada en el certificado de análisis del proveedor de la sustancia.

Si Farmacopea Argentina y/o alguna Farmacopea internacionalmente reconocida, en el transcurso de la vida útil del Estándar de Trabajo, codificaran la sustancia y/o establecieran la correspondiente Sustancia de Referencia, los requisitos a cumplimentar por el Estándar en cualquiera de los mencionados aspectos, pasarán a ser, en un término no mayor a dos años, los correspondientes a un Estándar Secundario.

6.6 Documentación

La generación de estándares debe quedar perfectamente documentada en cumplimiento con normas GMP y GLP. La documentación debe además demostrar la trazabilidad de los ensayos a patrones primarios, certificación de personal y calibración de equipos utilizados.

Los documentos requeridos, pero no limitados a este listado son:

- Certificado de análisis del proveedor de la sustancia
- Certificado de conformidad del proveedor de la sustancia
- Hoja de seguridad de la sustancia
- Procedimiento o métodos analíticos aplicados
- Datos crudos o primarios de las determinaciones
- Certificados de calibración de equipos utilizados (con trazabilidad a patrones primarios)
- Certificados de sustancias de referencia utilizadas (si corresponde)

Una vez concluida la generación del estándar se deberá confeccionar un informe donde se consideren los aspectos anteriormente mencionados y todos aquellos relevantes al caso.

En el primer estándar desarrollado la caracterización estructural se realiza por única vez siendo indispensable conservar esta documentación con el fin de garantizar la trazabilidad de los estándares posteriores. Caso contrario, deberá realizarse nuevamente la caracterización estructural cada vez que se requiera desarrollar el mismo estándar.

6.7 Uso de estándares de trabajo

Durante el uso y manipulación de estándares de trabajo, se deberán tener en cuenta las siguientes precauciones:

- Verificar que el mismo se encuentre dentro de su período de vigencia.
- Verificar que no existan anomalías en el envase (cierre defectuoso, etiqueta ilegible, roturas, etc.).
- Proteger de la luz si la sustancia es fotosensible.
- Proteger de la humedad durante la pesada si la sustancia es higroscópica.
- Evitar que la parte interna de la tapa del vial tome contacto con cualquier superficie, a fin de evitar contaminaciones.
- En caso de utilizar estándares que se conservan en heladera, dejar atemperar en desecador por 1 hora antes de usar, y una vez utilizado, retornarlo inmediatamente a ella.
- Para el caso de freezer, retirar al menos dos horas antes de usar. Esto minimiza la posibilidad de condensación de agua en la superficie interna del frasco cuando es abierto.

CONCLUSIONES

Las sustancias de referencia y los estándares primarios que se utilizan en el desarrollo de distintos métodos analíticos, contribuyen a resguardar la calidad de los resultados obtenidos. La ausencia en el mercado de dichas referencias dificulta las posibilidades analíticas correspondientes. La preparación de Estándares de Trabajo por parte de los usuarios, tiende a resolver la carencia de los mencionados materiales, haciéndose necesario en estos casos, establecer criterios que permitan garantizar la confiabilidad de los mismos.

Contar con un procedimiento adecuado para el proceso en cuestión es clave para garantizar estándares adecuados y trazables a patrones primarios. La calidad de los productos analizados a partir de estas sustancias estará directamente asociada a la confiabilidad con la que fueron generados. Asimismo, los conceptos y normas GMP, GLP e ISO 17025 contribuirán en la obtención de referencias de calidad.

Los conceptos de mejora continua establecen la revisión de los procesos de forma constante. Las debilidades identificadas en la aplicación de los procedimientos, o aquellas obtenidas en los análisis de riesgos son oportunidades de mejora que permiten a las organizaciones superar los estados de calidad alcanzados.

GLOSARIO

DETERMINACIONES INDEPENDIENTES: Son aquellas realizadas a partir de distintas pesadas (para ensayos cuantitativos) o distintas porciones (para ensayos no cuantitativos) de la sustancia a analizar.

ESPECIFICACIÓN: Requisitos detallados que se deben cumplir tanto para: los materiales, sustancias o productos, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.

ESTÁNDAR DE TRABAJO: Material de uniformidad comprobada, cuya monografía no ha sido incluida en la Farmacopea Argentina ni en Farmacopeas Internacionalmente reconocidas, desarrollado en el país bajo responsabilidad del usuario, trazable (a partir del segundo), si fuese posible, al Estándar anterior, cuyo empleo se reserva a ensayos químicos y físicos específicos, en los que se comparan sus propiedades con las de un producto en análisis y que posee un grado de pureza adecuado para el uso al que se destina.

ESTÁNDAR SECUNDARIO: Material de uniformidad comprobada, cuya monografía ha sido incluida en la Farmacopea Argentina y/o en alguna de las Farmacopeas Internacionalmente reconocidas, desarrollado en el país bajo responsabilidad del usuario, trazable a una Sustancia de Referencia de alguna de las mencionadas Farmacopeas, cuyo empleo se reserva a ensayos químicos y físicos específicos en los que se comparan sus propiedades con las de un producto en análisis y que posee un grado de pureza adecuado para el uso al que se destina.

MATERIALES DE REFERENCIA: Sustancias y Espectros Infrarrojo de Referencia provenientes de A.N.M.A.T. - I.NA.ME., Farmacopea Argentina o Farmacopeas Internacionalmente reconocidas, Estándares Secundarios y Estándares de Trabajo, todos correspondientes a materias primas de uso farmacéutico e impurezas provenientes de catálogos comerciales reconocidos y de elaboradores o proveedores.

PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTÁNDAR (POE) En inglés SOP (standard operating procedure): Documento escrito y autorizado que contiene instrucciones de las operaciones que deben realizarse, las precauciones que deben tomarse y las medidas que deben aplicarse relacionadas directa o indirectamente con la fabricación de un medicamento (por ejemplo, operación de equipos, mantenimiento y limpieza, validación, control ambiental, muestreo e inspección). Ciertos POEs pueden ser usados para complementar las especificaciones maestras del producto y la documentación de producción del lote.

SUSTANCIA DE REFERENCIA FARMACOPEA ARGENTINA: Material de uniformidad comprobada, cuya monografía ha sido incluida en la Farmacopea Argentina, desarrollado total o parcialmente por A.N.M.A.T. - I.NA.ME. y avalado por dicha

Farmacopea, cuyo empleo se reserva a ensayos químicos y físicos específicos en los que se comparan sus propiedades con las de un producto en análisis y que posee un grado de pureza adecuado para el uso al que se destina.

SUSTANCIA DE REFERENCIA DE FARMACOPEA INTERNACIONAL: Material de uniformidad comprobada, cuya monografía ha sido incluida en farmacopeas reconocidas internacionalmente, como USP, EP, BP entre otras, desarrollado total o parcialmente por esa institución y avalado por dicha Farmacopea, cuyo empleo se reserva a ensayos químicos y físicos específicos en los que se comparan sus propiedades con las de un producto en análisis y que posee un grado de pureza adecuado para el uso al que se destina.

VALIDACIÓN: Obtención de pruebas, de acuerdo a las Buenas Prácticas de Fabricación, de que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema produce en realidad el resultado previsto.

BIBLIOGRAFÍA

Disposición ANMAT N° 3602/2018 (Mod. Disposición ANMAT N° 3827/2018)

United States Pharmacopoeia (USP 43)

ICH Q9 Quality Risk Management

ICH Q10 Pharmaceutical Quality System

ISO 31000:2018

ISO 17025:2017

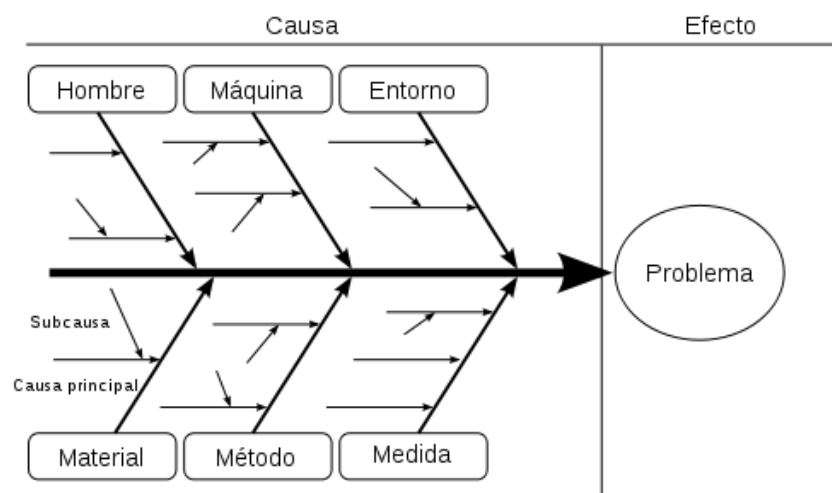
ANEXO I: Herramientas de calidad

ESPINA DE PESCADO

Esta herramienta, también conocida como diagrama de Ishikawa o Causa/Efecto, se emplea para visualizar y analizar un proceso, o conducir a un problema. Se representa asociando operaciones y riesgos y todas las posibles causas que lo ocasionan.

Para construir el diagrama se emplean herramientas como lluvia de ideas o 5 por qué, se completan las ramas y se identifican gráficamente los riesgos o puntos críticos.

Ejemplo:



GUT

Se aplica cuando se pretender valorizar eventos no cuantitativos.

Las siglas del método GUT se corresponden con los criterios que evalúa: Gravedad, Urgencia y Tendencia.

Gravedad: importancia e impacto del evento

Urgencia: tiempo disponible para resolver el evento

Tendencia: probabilidad de que ocurra el evento

La aplicación del método puede resumirse en 5 pasos elementales:

- 1- Generar una lista detallada de las tareas.
- 2- Asignar puntaje según Gravedad
- 3- Asignar puntaje según Urgencia
- 4- Asignar puntaje según Tendencia
- 5- Definir la prioridad según el puntaje total

Para asignar los puntajes se pueden utilizar modelos como 1-3-5, 1-3-5-9 o simplemente escalas continuas (ej: del 1 al 5). Se debe indicar en la herramienta la escala elegida y definir el estado de cada valor. Se considera el número más alto como el valor más crítico.

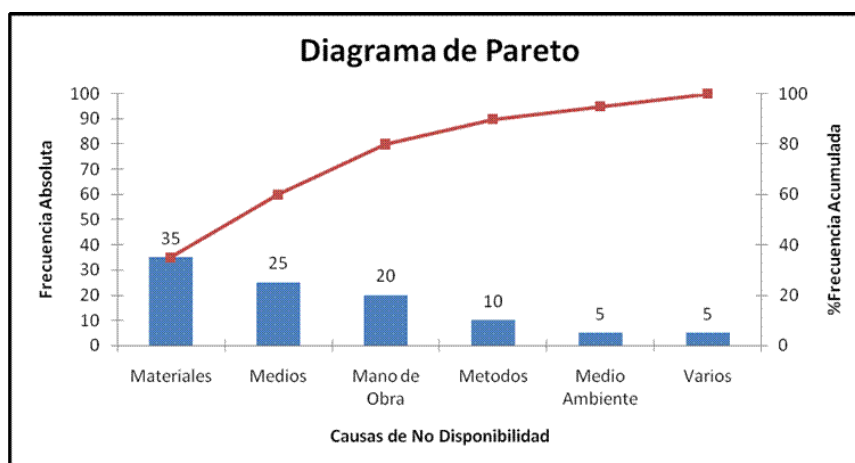
Para definir la prioridad se realiza el producto de las tres valuaciones.

Ejemplo:

Proceso	G	U	T	Riesgo (G x U x T)
	1- Poca gravedad 3- Gravedad media 5- Alta gravedad	1- Poco urgente 3- Algo urgente 5- Muy urgente	1- Poco frecuente 3- Regular 5- Muy frecuente	
Ejemplo F	5	3	5	75
Ejemplo E	5	1	5	25
Ejemplo B	1	5	3	15
Ejemplo C	3	1	3	9
Ejemplo D	3	3	1	9
Ejemplo A	1	1	1	1

PARETO

Un diagrama de Pareto es un gráfico de barras que se utiliza para identificar los eventos que suceden con mayor frecuencia. La regla 80:20, establece de forma general que aproximadamente el 80% de las consecuencias proviene del 20% de las causas. De esta forma es factible valorizar puntos críticos en procesos de muchas variables.



GEMBA

Se define como *Gemba* al entorno del proceso que aporta valor o transforma el producto. La herramienta de calidad conocida como *Caminata Gemba* (simplificado en Gemba) consiste en atravesar el proceso para detectar oportunidades, fallas, riesgos o aquello asociado al enfoque del análisis.

El *Gemba* debe planificarse, pudiendo utilizar un check list u otro soporte para abarcar todos los puntos planificados. El plan debe considerar los siguientes aspectos:

1. Preparación, identificación del entorno
2. Definir objetivos
3. Identificar personas involucradas y hacer partícipes
4. Enfocarse en el proceso elegido
5. Realizar preguntas correctas ¿quién? ¿qué? ¿cómo?
6. Registrar observaciones
7. Ofrecer soporte

MAPA DE PROCESO

Los mapas de procesos plantean visualmente los pasos y las decisiones de un proceso concreto.

Se deben describir materiales, tareas asociadas, decisiones que deben tomarse, relaciones entre los pasos y todo aquello que afecte o se vea involucrado en el proceso.

Es importante incluir a todas las personas involucradas en el proceso que puedan aportar datos.

Para la construcción se puede generar un diagrama de flujo a mano o con emplear programas como Microsoft Word, Excel, PowerPoint entre otros.

Los pasos a considerar para la confección de un mapa de proceso deben incluir al menos los siguientes puntos:

1. Identificación del proceso o problema
2. Realizar una reunión con las personas involucradas a fin de recabar información, por ejemplo, realizando un brainstorming o lluvia de ideas
3. Establecer el inicio y final del proceso a analizar
4. Ordenar los pasos
5. Graficar el proceso utilizando distintos tipos de íconos para agrupar casos
6. Marcar riesgos y oportunidades identificadas
7. Finalizar el diagrama y comunicar

ANEXO II: Calibración y trazabilidad de equipos

BALANZA y PESAS: A menos que se especifique de otro modo, cuando las sustancias deban ser exactamente pesadas debe emplearse un instrumento cuyo grado de incertidumbre (error aleatorio más error sistemático) no sea mayor de 0,1 % de la lectura. La incertidumbre en la medida es aceptable si tres veces el valor de la desviación estándar, de no menos de diez pesadas, dividido por la cantidad pesada, no es mayor de 0,001.

Para la calibración de balanzas analíticas deben emplearse pesas Clase E2 y para balanzas de precisión pesas Clase E2 o Clase F1 Las pesas deben estar acompañadas de sus correspondientes certificados de calibración. Las tolerancias para ambas Clases han sido establecidas por la Organización Internacional de Metrología Legal (OIML).

ESPECTROFOTÓMETRO IR: Los aparatos empleados para registrar los espectros infrarrojos deben cumplir con los siguientes ensayos de calibración:

Resolución: Registrar el espectro de una película de poliestireno de 0,05 mm de espesor. La distancia entre el máximo de absorción a 2.851 cm^{-1} ($3,51\text{ }\mu\text{m}$) y el mínimo a 2.870 cm^{-1} ($3,48\text{ }\mu\text{m}$) debe ser equivalente a no menos de 18 % de transmitancia y la distancia entre el máximo a 1.583 cm^{-1} ($6,32\text{ }\mu\text{m}$) y el mínimo a 1.589 cm^{-1} ($6,29\text{ }\mu\text{m}$) debe ser equivalente a no menos de 12 % de transmitancia.

Verificación de la escala de longitud de onda: La escala de longitud de onda puede verificarse empleando una película de poliestireno que presente máximos de absorción a los siguientes números de onda (en cm^{-1}):

3.027,1 ($\pm 0,3$)	1.801,6 ($\pm 0,3$)	1.069, 1 ($\pm 0,3$)
2.924,0 ($\pm 2,0$)	1.601,4 ($\pm 0,3$)	1.028,0 ($\pm 0,3$)
2.850,7 ($\pm 0,3$)	1.583,1 ($\pm 0,3$)	906,7 ($\pm 0,3$)
1.944,0 ($\pm 1,0$)	1.181,4 ($\pm 0,3$)	698,9 ($\pm 0,5$)
1.871,0 ($\pm 0,3$)	1.154,3 ($\pm 0,3$)	

Los valores entre paréntesis indican las tolerancias permitidas.

ESPECTROFOTÓMETRO UV/VIS: Los aparatos empleados para registrar los espectros ultravioleta y visible deben cumplir con los siguientes ensayos:

Verificación de la escala de longitud de onda: La escala de longitud de onda puede verificarse midiendo los máximos de absorbancia de una solución estándar de perclorato de holmio a 241,15; 287,15; 361,50 y 536,30 nm, los máximos de absorbancia correspondientes a las líneas de emisión de una lámpara de hidrógeno a 486,10 nm o deuterio a 486,00 nm, o las líneas de un arco de vapor de mercurio a 253,70; 302,25;

313,16; 334,15; 365,48; 404,66; 435,83; 546,07; 576,96 y 579,07 nm. La tolerancia permitida es de ± 1 nm para el ultravioleta y ± 3 nm para el visible.

Control de absorbancias: Registrar el espectro de una solución de dicromato de potasio en ácido sulfúrico (60 mg / 1 L H₂SO₄ 0,005 M) y determinar las absorbancias a las longitudes de onda especificadas en la Tabla. Los valores de E (1 %, 1 cm) deben estar dentro de las tolerancias especificadas.

Tabla.		
Longitud de onda (nm)	E (1 %, 1 cm)	Tolerancia máxima
235	124,5	122,9 a 126,2
257	144,0	142,4 a 145,7
313	48,6	47,0 a 50,3

Límite de luz espuria: La absorbancia de una solución de cloruro de potasio al 1,2 %, medida a 200 nm con un paso óptico de 1 cm, empleando agua como blanco, debe ser mayor de 2.

Resolución (para análisis cualitativo): Registrar el espectro de una solución de tolueno al 0,02 % en hexano. La relación entre el máximo de absorbancia a 269 nm, y el mínimo a 266 nm no debe ser menor de 1,5.

Ancho de rendija (para análisis cuantitativo): Cuando se mide la absorbancia a un máximo de absorción y cuando se emplea un aparato con ancho de rendija variable a la longitud de onda seleccionada, el ancho de rendija debe ser pequeño comparado con la mitad del ancho de la banda de absorción. Sin embargo, debe ser lo más grande posible para obtener un valor alto de I_0 y debe ser tal que una reducción adicional no resulte en un aumento de la lectura de absorbancia.

Celdas: Las absorbancias de las celdas de lectura, cuando se llenan con el mismo solvente, deben ser iguales. Si este no es el caso, debe aplicarse una corrección apropiada. La tolerancia en el paso óptico de las celdas empleadas es $\pm 0,005$ cm. Las celdas deben limpiarse y manipularse con cuidado.

KARL FISCHER: Se deberá estandarizar el reactivo de titulación de Karl Fischer mediante el siguiente procedimiento: transferir una cantidad apropiada de metanol al frasco de titulación seco y titular el solvente con reactivo de Karl Fischer hasta alcanzar el punto final. Agregar rápidamente 150 a 350 mg de tartrato de sodio (C₄H₄Na₂O₆·2H₂O) estándar exactamente pesados, y titular hasta alcanzar el punto final. Calcular el factor de equivalencia, f, correspondiente a la cantidad de agua, en mg, por ml de reactivo, por la fórmula siguiente:

$$f = \frac{2 \times (18,02/230,08)}{P/V}$$

en la cual 18,02 y 230,08 son los pesos moleculares del agua y del tartrato de sodio dihidratado, respectivamente, P es el peso, en mg, de tartrato de sodio dihidratado y V es el volumen, en mL, de reactivo consumido para la titulación del agua.

pHmetro: Para calibrar el medidor del pH seleccionar dos Soluciones de calibración estándar cuya diferencia de pH no exceda 4 unidades, de manera tal que el pH a determinar esté comprendido entre ambos valores. Llenar un recipiente con una de las Soluciones de calibración a la temperatura a la cual se medirá la Solución muestra. Fijar el control de temperatura a la temperatura de la solución a medir y ajustar el control de calibración de manera que el valor del pH observado sea idéntico al tabulado. Lavar los electrodos y el recipiente con varias porciones de la segunda Solución de calibración, llenar el recipiente con esa solución a la misma temperatura que se debe medir la Solución muestra. El pH de la segunda Solución de calibración debe estar dentro de $\pm 0,07$ unidades de pH del valor tabulado. Si se observa una desviación mayor, examinar los electrodos y reemplazarlos si presentan defectos. Ajustar la pendiente o control de temperatura de manera que el valor de pH observado sea idéntico al tabulado. Repetir la calibración hasta que ambas Soluciones de calibración den valores de pH dentro de las 0,02 unidades del valor tabulado, sin ajuste adicional de los controles.

Tabla. Valores de pH de las soluciones para calibración.

Temperatura (°C)	Tetraoxalato de potasio 0,05 M	Biftalato de potasio 0,05 M	Fosfato equimolar 0,05 M	Tetraborato de sodio 0,01 M	Hidróxido de calcio, saturado a 25 °C
10	1,67	4,00	6,92	9,33	13,00
15	1,67	4,00	6,90	9,28	12,81
20	1,68	4,00	6,88	9,23	12,63
25	1,68	4,01	6,86	9,18	12,45
30	1,68	4,02	6,85	9,14	12,29
35	1,69	4,02	6,84	9,10	12,13
40	1,69	4,04	6,84	9,07	11,98
45	1,70	4,05	6,83	9,04	11,84
50	1,71	4,06	6,83	9,01	11,71
55	1,72	4,08	6,83	8,99	11,57
60	1,72	4,09	6,84	8,96	11,45

¹ Se pueden emplear *Soluciones de calibración* de medidores del pH disponibles comercialmente, estandarizadas por métodos reconocidos, rotuladas con un valor de pH exacto a 0,01 unidad de pH y que estén acompañadas de una tabla con los valores de pH a distintas temperaturas.

TERMOHIGRÓMETRO: Los termohigrómetros deben ser seleccionados según el rango de medida, la precisión y el entorno de su uso. La calibración del termohigrómetro consiste en la comparación de un patrón con el equipo mediante un método validado y acreditado. El laboratorio de calibración de temperatura y humedad debe estar certificado.