

**MATERIAL  
DIDÁCTICO PARA  
ESTUDIANTES**

Guía Teórico-Práctica de Aula

# **CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS**

**FACULTAD DE QUÍMICA BIOQUÍMICA  
Y FARMACIA**



Universidad Nacional  
de San Luis

# SERIE DIDÁCTICA: MATERIAL DIDÁCTICO PARA ESTUDIANTES

## Guía Teórico-Práctica de Aula

### CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS

Dra. María Roxana GÓMEZ

Dra. María Gimena ACOSTA

Farm. Elbio SAIDMAN

Dra. Chien Chun WANG

Lic. Leslie ARAGÓN

Dr. Emiliano FELICI

Dra. Ana L. VICARIO



FACULTAD DE QUÍMICA, BIOQUÍMICA Y FARMACIA  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN LUIS

2022

Decana

***Dra. Mercedes Edith CAMPDERRÓS***

Vice Decana

***Dra. Lucía Beatriz FUENTES***

Secretaria académica

***Dra. Estela Isabel GASULL***

Comisión de la Serie Didáctica

Coordinadora

***Dra. María Cristina ALMANDOZ***

Integrantes

Departamento de Bioquímica  
y Ciencias Biológicas

***Dra. Susana I. SÁNCHEZ***

***Dra. Verónica P. FILIPPA***

Departamento de Farmacia

***Dr. Luis A. DEL VITTO***

***Dra. Alejandra O. MARIA***

Departamento de Química

***Dra. Yamina A. DÁVILA***

***Dra. María de los Ángeles ÁLVAREZ***

## SUMARIO

La publicación periódica Serie Didáctica ha sido creada en el ámbito de la Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia de la Universidad Nacional de San Luis (Ordenanza N° 008/07-CD) con el fin de proporcionar material de estudio a los estudiantes de las Carreras de grado impartidas en la Facultad.

Actualmente, la SERIE DIDÁCTICA: MATERIAL DIDÁCTICO PARA ESTUDIANTES (Resolución N°269/16) ofrece guías de Trabajos Prácticos de Laboratorio y de campo, guías de resolución de problemas, material teórico, propuestas de estudio dirigidos y comprensión de textos, entre otros materiales, elaborados por el cuerpo docente de las diferentes Áreas de Integración Curricular de la Facultad. Estas producciones didácticas significan un aporte para cubrir necesidades académicas acordes al enfoque de cada asignatura o que no se encuentran habitualmente en bibliografía específica. Las mismas están disponibles en la página de la UNSL (<http://www.fqbf.unsl.edu.ar/mde.html>) lo que facilita la accesibilidad por parte de los estudiantes, docentes y comunidad educativa en general, garantizando la calidad de la visualización y la amplia difusión del material publicado en este sitio. De igual modo, la Serie Didáctica realiza una extensión invitando a docentes y alumnos de diferentes niveles educativos a participar, crear, producir y utilizar este espacio fomentando así el vínculo entre esta Institución y la comunidad.

En nuestra opinión, es de vital importancia producir y compartir el conocimiento con los estudiantes y la sociedad. De este modo, se tiende a facilitar los procesos de enseñanza y de aprendizaje y la transmisión de una idea directriz de conducta humana y científica, fortaleciendo los vínculos entre docentes-alumnos-conocimientos y sociedad.

Dado que la presente SERIE DIDÁCTICA resulta de la participación de numerosos actores, ante los posibles errores humanos y cambios en la ciencia, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación del material didáctico garantizan íntegramente que la información sea precisa o completa.

## PRESENTACIÓN DEL CURSO

La presente Guía de Trabajos Prácticos pertenece a la asignatura Control de Calidad de Medicamentos la cual integra el Plan de Estudio de la Carrera de Farmacia, es obligatoria, corresponde al ciclo profesional, 5º curso y se dicta en el primer cuatrimestre. Durante el desarrollo del presente curso se dictan clases teóricas y teórico-prácticas, estas últimas consisten en prácticos de aula y de laboratorio. El crédito horario semanal de la materia es de 10 horas, y el crédito total es de 120 horas.

La asignatura Control de Calidad de Medicamentos completa la formación profesional de los alumnos de la carrera de Farmacia aplicando conocimientos obtenidos en cursos anteriores (Química Analítica, Química Orgánica, Farmacología y Microbiología) al análisis farmacéutico, lo que le permite al alumno trabajar en laboratorios de Control de Calidad de medicamentos de la industria farmacéutica, oficiales o privados.

El objetivo de la materia es que el alumno de la carrera de Farmacia desarrolle criterios de evaluación, según las reglamentaciones vigentes, para el análisis y control de calidad de medicamentos, desde el proceso de fabricación hasta la obtención del producto terminado. Estos controles son necesarios para su liberación al mercado y en cualquier momento de su vida útil, y se realizan de acuerdo con los aspectos de Garantía de Calidad y satisfacción del consumidor, y con las normas oficiales nacionales e internacionales de control.

## INDICE

1. Trabajo práctico de aula: Validación de métodos analíticos	1
2. Trabajo práctico de aula: Técnicas instrumentales y separativas	9
3. Trabajo práctico de aula: Resolución de problemas volumétricos	12
4. Trabajo práctico de aula: Espectroscopía Uv-Vis	20
5. Trabajo práctico de aula: Espectroscopía IR y grupos funcionales	24
6. Trabajo práctico de aula: Estabilidad	33
7. Trabajo práctico de aula: Acondicionamiento de medicamentos	43

## TRABAJO PRÁCTICO DE AULA: VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

### 1. Objetivos

Utilizar los conocimientos anteriormente adquiridos en estadística para la validación de métodos analíticos. Introducir las herramientas estadísticas necesarias para familiarizar a los alumnos con el procedimiento de validación.

### 2. Introducción Teórica

La validación de un método analítico es el proceso que establece, mediante estudios en laboratorio, si las características de desempeño del método cumplen o no con los requisitos para las aplicaciones analíticas previstas.

#### Presentación de Métodos Analíticos

Las presentaciones de métodos analíticos nuevos o revisados deben contener suficiente información para permitir la evaluación de los procedimientos propuestos. La información puede variar según el tipo de valoración empleada, sin embargo, en la mayor parte de los casos, la documentación presentada constará de las siguientes secciones.

- *Justificación:* Esta sección debe identificar la necesidad del método y describir la capacidad del método específico propuesto y porqué se lo prefiere sobre otros tipos de determinaciones.
- *Procedimientos analíticos propuestos:* Esta sección debe incluir una descripción completa del método analítico lo suficientemente detallada como para permitir que expertos en la técnica puedan repetirlo. La reseña debe incluir todos los parámetros operativos importantes e instrucciones específicas, tales como la preparación de los reactivos, descripción de blancos utilizados, precauciones y fórmulas explícitas para el cálculo de los resultados de las pruebas.
- *Datos:* Esta sección debe presentar una documentación minuciosa y completa de la validación del método analítico. Debe incluir resúmenes de los datos y cálculos experimentales que fundamenten cada una de las características de desempeño o rendimiento analítico aplicables.

#### Características de desempeño analítico

Las características de desempeño analítico habituales que deben considerarse en la validación se indican en la Tabla 1.

<i>Características Analíticas Típicas Utilizadas para la Validación de Métodos</i>
Exactitud
Precisión
Especificidad
Límite de detección
Límite de Cuantificación
Linealidad
Intervalo

Tabla 1: Características de desempeño analítico habituales.

### *Exactitud*

La exactitud de un método analítico es la proximidad entre los resultados de la prueba obtenidos mediante ese método, y el valor verdadero. La exactitud de un método analítico debe establecerse en todo su intervalo.

En la valoración de un fármaco, la exactitud puede determinarse mediante la aplicación del método analítico con respecto a un analito de pureza conocida (por ejemplo, un estándar de referencia), o comparando los resultados del método con los de un segundo método bien caracterizado, cuya exactitud se haya comprobado o definido. La exactitud se calcula como el porcentaje de recuperación de la cantidad valorada con respecto a la cantidad conocida de analito añadida a la muestra o como la diferencia entre la media y el valor aceptado como verdadero, considerando los intervalos de confianza.

Los documentos de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) recomiendan que se evalúe la exactitud utilizando un mínimo de nueve determinaciones sobre un mínimo de tres niveles de concentración, cubriendo el intervalo especificado (es decir tres concentraciones y tres determinaciones repetidas de cada concentración).

### *Precisión*

La precisión de un método analítico es el grado de concordancia entre los resultados de las pruebas individuales cuando se aplica el método repetidamente a múltiples muestreos de una muestra homogénea. La precisión de un método analítico habitualmente se expresa como la desviación estándar o la desviación estándar relativa (coeficiente de variación) de una serie de mediciones.



La precisión puede ser una medida del grado de reproducibilidad o de repetibilidad del método analítico en condiciones normales de operación. En este contexto, la reproducibilidad se refiere al uso del procedimiento analítico en diferentes laboratorios, como por ejemplo en un estudio en colaboración. Una precisión intermedia expresa la variación dentro de un laboratorio, por ejemplo en diferentes días, con diferentes analistas o con un equipo diferente dentro del mismo laboratorio. La repetibilidad se refiere a la utilización del procedimiento analítico en un laboratorio durante un periodo de tiempo corto realizado por el mismo analista con el mismo equipo.

Los documentos de la ICH recomiendan que se evalúe la repetibilidad utilizando un mínimo de nueve determinaciones que cubran el intervalo especificado para el procedimiento (es decir, tres concentraciones y tres determinaciones repetidas de cada concentración o un mínimo de seis determinaciones al 100% de la concentración de prueba).

#### *Especificidad*

Es la capacidad de evaluar de manera inequívoca el analito en presencia de aquellos componentes que se puede esperar que estén presentes, como impurezas, productos de degradación y componentes de la matriz. La falta de especificidad de un procedimiento analítico individual puede compensarse usando otros procedimientos analíticos complementarios.

En una valoración, la demostración de especificidad requiere evidencia de que el procedimiento no resulta afectado por la presencia de impurezas o excipientes.

#### *Límite de Detección*

Es la cantidad mínima de analito en una muestra que puede detectarse, aunque no necesariamente cuantificarse, en las condiciones experimentales indicadas.

#### *Límite de Cuantificación*

Es la mínima cantidad de analito en una muestra que se puede determinar con exactitud y precisión aceptables en las condiciones experimentales indicadas.

#### *Linealidad e Intervalo*

La *linealidad* de un método analítico es su capacidad para obtener resultados de prueba que sean proporcionales ya sea directamente o por medio de una transformación matemática bien definida, a la concentración de analito en muestras en un intervalo dado.

El *intervalo* de un método analítico es la amplitud entre las concentraciones inferior y superior

de analito (incluyendo esos niveles), en la cual se puede determinar al analito con un nivel adecuado de precisión, exactitud y linealidad utilizando el método según se describe por escrito. El intervalo se expresa normalmente en las mismas unidades que los resultados de la prueba (por ejemplo, porcentaje, partes por millón) obtenidos mediante el método analítico.

La linealidad debe establecerse en el intervalo completo del procedimiento analítico. Debería indicarse inicialmente mediante un examen visual de un gráfico de señales como función de concentración de analito del contenido. Si parece existir una relación lineal, los resultados de la prueba deberían establecerse empleando métodos estadísticos adecuados (por ejemplo, mediante el cálculo de una línea de regresión por el método de los cuadrados mínimos). Se deberían presentar el coeficiente de correlación, la intersección con el eje de las ordenadas, la pendiente de la línea de regresión y la suma de los cuadrados residuales.

La ICH recomienda que, para establecer la linealidad, se utilicen normalmente un mínimo de cinco concentraciones y además se considere en el caso de validación de una valoración de un fármaco los intervalos entre 80% y 120% de la concentración prueba.

### **3. Materiales y Métodos**

A continuación se presenta el *Protocolo de validación de una técnica de Cromatografía de alta Resolución (HPLC) para la cuantificación de mebendazol en comprimidos*.

### **4. Actividades a Desarrollar**

Presentados los resultados del estudio realizado, completar en las tablas que se encuentran a continuación los datos calculados en la validación.

Tabla 2- Estudio de linealidad para Mebendazol

Conc (µg/ml)	Áreas	Factor respuesta <sup>a</sup> F	Promedio de Áreas en cada concentración	Pendiente en cada concentración <sup>b</sup>
2,5	764874			
	766258			
	759932			
5	1543253			
	1548896			
	1550069			
10	3073128,75			
	3192016,75			
	3117429			
20	6208744			
	6258791			
	6262398			
30	9587048			
	9579336			
	9571284			
	Promedio =		Promedio =	
	S =		S =	
	CV de los F (menor de 5%) <sup>c</sup> =		CV de la pendiente (menor de 2%) <sup>c</sup> =	
	Coeficiente de correlación (r <sup>2</sup> ) =		IC (p=0.05) GL <sup>d</sup> : 15-2= 13 =	

<sup>a</sup>área / conc.

<sup>b</sup>área + ord. al origen/ conc.

<sup>c</sup>S x 100 / promedio

<sup>d</sup> menos 2 por ser dos variables área y concentración

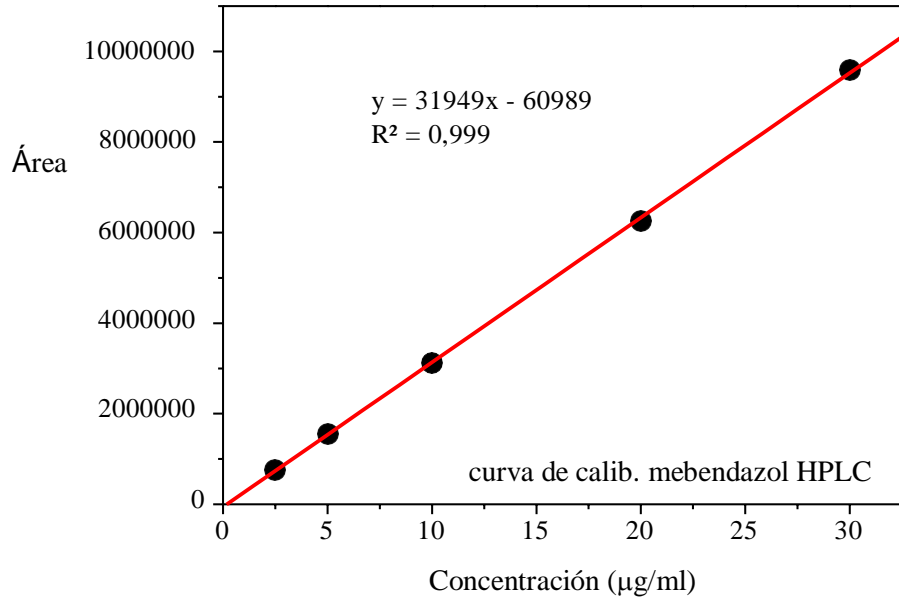


Figura 1 - Curva de linealidad de Mebendazol

Tabla 3 - Estudio de Precisión. Repetibilidad

Mebendazol	
	99,29
	100,81
	99,94
	99,21
	98,98
	100,37
	99,02
	98,81
	99,64
	99,16
Media(%):	99,52
S:	0,66
CV(%):	0,66

Tabla 4- Estudio de Precisión. Reproducibilidad

Mebendazol		Día 1		Día 2	
Analista 1		100,00 %		100,00 %	
		99,97 %		99,56 %	
		100,20 %		100,00 %	
Analista 2		100,00 %		100,10 %	
		99,85 %		99,68 %	
		100,20 %		100,30 %	
XA1	S1	XD1	S1		
XA2	S2	XD2	S2		
Fexp.	Ftab: 5,05	GL: 5/5	Fexp.	Ftab: 5,05	GL: 5/5
T exp.	Ttab: 2,228		Texp.	Ttab: 2,228	
IC:		CV:		S:	

Tabla 5- Estudio de Exactitud. Mebendazol

% Conc. Estudiado	Contenido teórico (mg)	Contenido real (mg)	% Recuperación
80	8,2	8,26	100,73
80	8,1	8,13	100,37
80	8,02	8,02	100,00
100	10,02	9,99	99,70
100	10,1	10	99,01
100	10,2	10,2	100,00
120	12,01	12,07	100,50
120	12,1	12,11	100,08
120	12,2	12,22	100,16
Promedio % recuperación			
S			
CV			
Ttab: 2,306		t exp.:	
IC:			

## 5. Conclusiones

En la prueba de linealidad el coeficiente de variación (CV) de los factores de respuesta para Mebendazol demuestra una adecuada linealidad de acuerdo con el límite establecido ( $CV < 5\%$ ).

Para el caso de la repetibilidad el CV alcanzado muestra una buena precisión. Los valores de reproducibilidad, demuestran que no existe diferencia significativa entre las precisiones logradas por ambos analistas, al igual que los obtenidos en el análisis de la precisión en días diferentes, para el 95% de probabilidad, ya que el valor calculado de la prueba Fisher es menor que el tabulado.

Al realizar la prueba de Student el valor calculado resultó ser menor que el tabulado para el 95 % de probabilidad y 10 grados de libertad, lo que demostró que no existen diferencias significativas entre las medias alcanzadas por ambos analistas, así como entre las medias obtenidas en días diferentes.

En el estudio de exactitud, en el rango seleccionado, los valores del CV para cada nivel de concentración analizados resultaron menor del 2% y los valores del porcentaje recuperado cumplieron con los límites establecidos para este tipo de método.

El método analítico propuesto para el control de calidad de comprimidos de Mebendazol es adecuado, rápido y en la validación resultó ser lineal, preciso y exacto para el rango de concentraciones estudiado.

## 6. Bibliografía

- Farmacopea Argentina (2014). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina: Ministerio de Salud de la Nación.
- The United States Pharmacopeial (2018). Rockville, Estados Unidos de América.
- British Pharmacopoeia (2013). London, Reino Unido.

## TRABAJO PRÁCTICO DE AULA: TÉCNICAS INSTRUMENTALES Y SEPARATIVAS

### 1. Objetivo

Brindar al alumno los conocimientos necesarios para el análisis cuantitativo utilizando HPLC.

### 2. Introducción Teórica

La cromatografía es un método por el cual los compuestos se separan mediante un proceso de migración diferencial en un sistema que consta de dos fases. Una fase que fluye continuamente en una dirección dada (fase móvil) y otra que permanece fija (fase estacionaria). En estos sistemas los componentes de una mezcla pueden presentar diferentes movilidades debido a diferencias en la capacidad de adsorción; partición; solubilidad; presión de vapor y tamaño molecular o carga.

Los mecanismos de separación son: adsorción; disolución y partición; filtración y permeación o tamices moleculares e intercambio iónico.

### 3. Actividades a Desarrollar

- Se determinó el peso promedio de 20 comprimidos de Enalapril 10 mg. Se realizó su valoración según lo especifica la USP XXVI, mediante HPLC, el ensayo se realizó por triplicado. Se preparó un patrón de Enalaprilmaleato USP pesándose 10 mg y se llevó a volumen final (50 ml) previa disolución con agua ultrapura. Se procedió de igual manera con la muestra pesándose una cantidad de polvo de comprimidos equivalente a 10 mg de Enalapril y se disolvió en un volumen final de 50 ml de agua ultrapura. Se inyectaron en el equipo de HPLC ambas soluciones. Los resultados de los cromatogramas muestra y patrón son los siguientes:

Patrón				Muestra			
Área P1	65208220	TR P1	2.29'	Área M1	63186892	TR M1	2.29'
Área P2	65086284	TR P2	2.29'	Área M2	62223300	TR M2	2.26'
Área P3	65146784	TR P3	2.28'	Área M3	63040916	TR M3	2.27'
Promedio				Promedio			

Calcular la cantidad de Enalapril por comprimido en mg y en % e indicar si cumple con el ensayo de valoración según USP XXVI (90%-110% Enalapril).

- Se realizó la valoración de una suspensión de Ibuprofeno al 2% por HPLC según especifica la USP XXVI. Para ello se tomaron 5 ml de la suspensión muestra y se disolvieron en 100 ml de metanol. De esta solución se preparó una segunda dilución

tomando 1 ml de la misma y llevando a volumen final de 50 ml con metanol. De igual manera se preparó un patrón de Ibuprofeno conteniendo una concentración final de 0,02 mg/ml. ¿Qué cantidad de Ibuprofeno patrón pesaría para obtener una concentración de 0,02 mg/ml? Los resultados obtenidos de los cromatogramas muestra y patrón son los siguientes:

Patrón				Muestra			
Área P1	6430870,50	TR P1	2.42'	Área M1	6340886,50	TR M1	2.40'
Área P2	6553092,00	TR P2	2.41'	Área M2	6104211,50	TR M2	2.39'
Área P3	6523071,50	TR P3	2.42'	Área M3	6160591,50	TR M3	2.41'
Promedio				Promedio			

Calcular la cantidad de Ibuprofeno por frasco y en % e indicar si cumple con el ensayo de valoración según USP XXVI (90%-110% Ibuprofeno).

3. Para determinar la concentración de comprimidos de clonazepam 2 mg mediante HPLC se preparó una serie de soluciones con un estándar de clonazepam de diferentes concentraciones:

Curva de calibración					
P1 mg/ml	0,001	Área P1	305023,97	TR P1	3,77
P2 mg/ml	0,002	Área P2	637892,67	TR P2	3,77
P3 mg/ml	0,003	Área P3	914679,25	TR P3	3,78
P4 mg/ml	0,004	Área P4	1361922,16	TR P4	3,77
P5 mg/ml	0,008	Área P5	2606334,50	TR P5	3,79

Se pulverizaron 10 comprimidos y se pesó una cantidad de polvo de comprimidos equivalente a 2 mg de clonazepam, luego se disolvió en 10 ml de acetonitrilo, se tomó 1ml y se llevó a un volumen final de 50 ml de acetonitrilo. Se filtró dicha solución y se inyectó en el equipo de HPLC por triplicado. Los resultados de los cromatogramas muestra son los siguientes:

Muestra			
Área M1	1354346,80	TR M1	3,78
Área M2	1378779,28	TR M2	3,78
Área M3	1346556,45	TR M3	3,78
Promedio			

¿Cómo representaría esta curva de calibración y cómo la utilizaría para obtener la concentración de clonazepam por comprimido? Calcular la cantidad de clonazepam por



comprimido y en % e indicar si cumple con el ensayo de valoración según USP XXVI (90%-110% clonazepam).

#### **4. Bibliografía**

- Farmacopea Argentina (2014). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina: Ministerio de Salud de la Nación.
- The United States Pharmacopeial (2018). Rockville, Estados Unidos de América.
- British Pharmacopoeia (2013). London, Reino Unido.

## TRABAJO PRÁCTICO DE AULA: RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS VOLUMÉTRICOS

### 1. Objetivo

Resolver problemas vinculados a cálculos volumétricos.

### 2. Introducción Teórica

La valoración (o volumetría) es un método de análisis que consiste en añadir a la disolución de analito incrementos de disolución de un reactivo (valorante) hasta que la reacción se completa. A partir de la cantidad de valorante gastada se puede calcular la cantidad de analito que hay en la muestra. Por lo general, el valorante se añade desde una bureta.

El punto de equivalencia es el volumen de valorante añadido que corresponde exactamente a la cantidad necesaria para que reaccione estequiométricamente con el analito. El punto de equivalencia es el resultado ideal (teórico) que se busca en una valoración. Lo que en realidad se determina es el punto final que se observa por un brusco cambio en una propiedad física de la disolución. Para visualizar el punto de equivalencia se puede utilizar un indicador, que es un compuesto con una propiedad física (normalmente color) que cambia bruscamente cerca del punto de equivalencia. El cambio lo causa la desaparición del analito o la aparición del exceso de valorante.

En una valoración directa se añade disolución de valorante sobre la disolución de analito hasta que la reacción se completa. En cambio, en una valoración por retorno, se añade al analito un exceso de valorante, el exceso de éste se determina en una segunda valoración. Las valoraciones por retorno se usan cuando el punto final de ésta es más claro que el de la valoración directa o cuando se necesita un exceso del primer reactivo para llevar a cabo por completo la reacción con el analito.

No todas las reacciones químicas pueden ser utilizadas para desarrollar un método volumétrico; existe una serie de requisitos que deben ser cumplidos: a) la reacción entre analito y reactivo debe ocurrir de acuerdo con una ecuación química bien definida; b) la reacción debe ser rápida; c) la reacción debe transcurrir hasta completarse; d) deben darse las condiciones para producir un punto final.

### 3. Materiales y Métodos

El análisis por volumetría ácido - base de muestras que contienen analitos ácidos o básicos requiere disponer de reactivos estandarizados, o sea soluciones de ácidos y de bases cuya concentración sea conocida. Con este fin se utilizan exclusivamente soluciones de ácidos y bases fuertes debido a que el cambio de pH que ocurre en las cercanías del punto de equivalencia es mayor que para electrolitos débiles.

Los ácidos fuertes de uso frecuente son ácido clorhídrico, nítrico, sulfúrico y perclórico. En trabajos analíticos, el HCl es el ácido más empleado, debido a que se encuentra como producto comercial concentrado de alta pureza, es barato y sus soluciones son muy estables. Sin embargo, por su volatilidad no es adecuado para técnicas que impliquen la ebullición de la solución en alguna de sus etapas, pudiendo en estos casos usarse los ácidos sulfúrico o perclórico. Los ácidos mencionados se comercializan como soluciones acuosas concentradas de elevada pureza (algunas firmas los califican como pro análisis), pero su concentración es dada sólo en forma aproximada. Un HCl comercial pro análisis especificará en su rótulo los límites para una serie de contaminantes posibles, como hierro, cloro libre, arsénico, metales pesados, bromuro, sulfito, generalmente en el orden de ppm o menor. Su título, en cambio, es sólo aproximado, ya que preparar y conservar una solución de título exactamente conocido sería poco práctico. El procedimiento más usual para obtener una solución cuyo título sea conocido con la suficiente precisión y exactitud como para ser usada en análisis cuantitativo es preparar a partir del ácido comercial una solución de concentración cercana a la deseada y luego valorarla frente a un *patrón primario*. Existen patrones primarios para titular todo tipo de reactivos, no sólo a los usados en volumetría ácido - base. Un patrón primario es una sustancia que reúne las siguientes condiciones:

- 1) Debe ser de fácil acceso, ya sea en el comercio o por síntesis, tener elevada pureza o ser fácilmente purificable, ser fácil de secar y de mantener en estado puro.
- 2) Debe reaccionar estequiométricamente (sin reacciones laterales) con el reactivo que se va a titular contra él.
- 3) De ser posible debe tener un peso molecular elevado.

Previamente a la titulación debe lavarse la bureta con detergente, abundante agua corriente, y 2 ó 3 veces con 5 - 10 ml de agua destilada en cada oportunidad. Si la bureta diera muestras de estar sucia (formación de gotas en las paredes internas) se la debe lavar con mezcla sulfocrómica, que por contacto prolongado con el material de vidrio destruye la materia orgánica. Finalmente se enjuaga 2 ó 3 veces con la solución a ser titulada, usando 3 - 5 ml cada vez, para evitar dilución de ésta con los restos de agua retenidos en la bureta. Se seca la bureta por fuera y se llena con un embudo hasta 2 - 3 cm por encima de su cero;

entonces se abre bruscamente el robinete dejando salir una porción de solución para liberar el aire de la bureta, la cual debe quedar totalmente llena de solución.

Para leer la escala se deben tomar precauciones: a) no cometer errores de paralaje, los ojos del operador deben estar al nivel del menisco; b) leer siempre el borde inferior del menisco. Enrasamos el menisco en el cero de la bureta, verificamos que todo el patrón primario esté totalmente disuelto, y adicionamos al erlenmeyer 2 - 3 gotas del indicador. Abrimos lentamente el robinete con la mano izquierda y dejamos caer el ácido de a gotas a la vez que rotamos el erlenmeyer con la mano derecha para mezclar las soluciones. La detección del punto final requiere cuidados: no debemos engañarnos con puntos finales prematuros, el nuevo color debe persistir; si conocemos aproximadamente cuanto reactivo se va a consumir puede adicionarse de una vez un 70 - 80% y luego seguir de a gotas; en las etapas finales, con alguna experiencia, puede adicionarse fracciones de gota apoyando la punta de la bureta en la pared interna del erlenmeyer y arrastrando el líquido hacia el interior utilizando una piseta. Una vez producido el punto final leemos el volumen gastado en la bureta y tendremos los siguientes datos:

$V$ : volumen de solución titulante gastada.

$N$ : normalidad de la solución titulante gastada.

$PM$ : peso molecular de la sustancia incógnita de nuestra titulación.

$N$ : número de equivalentes.

$p$ : peso en gramos de la sustancia incógnita de nuestra titulación.

$mEq_{pp}$ : peso del miliequivalente del patrón primario = gramos de droga patrón que reaccionan con 1 mmol de HCl.

En el punto de equivalencia tendremos que

$$VN = \frac{P}{mEq_{pp}}$$

$$N = \frac{P}{V mEq_{pp}}$$

El valor de  $mEq_{pp}$  se calcula a partir de la estequiometría de la reacción.

#### 4. Actividades a Desarrollar

Los pasos para resolver los problemas de volumetría son:

- a. Escribir la reacción y ajustarla.
- b. Establecer la equivalencia entre moles de valorante y moles de analito, basándose en la estequiometría de la reacción ajustada.

- c. Sustituir los datos.
- d. Expresar el resultado final en las unidades requeridas.

### **Volumetría en medio Acuoso**

1. Se determinó la uniformidad de peso de comprimidos de Aspirina calculándose el peso promedio. Se tomó como muestra analítica una cantidad de polvo de comprimidos equivalente a 500 mg de aspirina. Luego se adicionaron 30 ml de NaOH 0,5 N, se hirvió suavemente durante 10 min y se dejó enfriar. Se tituló el exceso de álcali con HCl 0,5 N gastándose 18,7 ml, usando una solución de fenolftaleína como indicador del punto final. Al mismo tiempo se preparó un blanco en idénticas condiciones gastándose 30 ml de HCl 0,5 N.

Calcular la cantidad de Aspirina por comprimido en mg y el % e indicar si cumple con el ensayo de valoración según USP XXVI (90%-110% Aspirina), sabiendo que el PM de Aspirina es 180,16 g/mol y la dosis por comprimido es de 500 mg. Representar la volumetría realizada mediante barras.

2. Se pesaron 20 comprimidos de Aspirina 500 mg y se calculó el peso promedio por comprimido. Se tomó como muestra analítica dicho peso promedio, se añadieron 25 ml de NaOH 0,5 M y se calentó durante 10 minutos. Se enfrió y posteriormente se tituló el exceso de álcali con 14 ml de HCl 0,5 M. Se preparó un blanco conteniendo 25 ml de NaOH 0,5 M y se calentó igual que la muestra. Luego de enfriar, se tituló con 25 ml HCl 0,5 M. En ambos casos se utilizó como indicador de punto final fenolftaleína.

Calcular el porcentaje de Aspirina por comprimido y la cantidad en mg e indicar si cumple con el ensayo de valoración según USP XXVI (90%-110% Aspirina), sabiendo que el PM de Aspirina es 180,16 g/mol. Representar la volumetría realizada mediante barras.

3. Se realizó el ensayo de Uniformidad de Peso a una muestra de comprimidos de Aspirina 500 mg procediendo de la siguiente manera: se pesaron 20 comprimidos uno a uno. Calcular el peso promedio por comprimido y decir si cumplen con el ensayo.

Luego se realizó el Ensayo de Valoración utilizando como muestra analítica una cantidad de polvo de comprimidos equivalente a 500 mg. Se valoró colocándose 30 ml exactamente medidos de NaOH 0,4899 M y se calentó durante 10 minutos. Inmediatamente se valoró el exceso de álcali con 18,2 ml de HCl 0,52 M. Al mismo tiempo se preparó un blanco utilizando 30 ml de NaOH 0,4899 M y se calentó igual que la muestra. Luego de enfriar se tituló con 28,26 ml de HCl 0,52. Como indicador de punto final se utilizó fenolftaleína.

Calcular el porcentaje de Aspirina por comprimido y la cantidad en mg e indicar si se cumple con el ensayo de valoración según USP XXVI (90%-110% Aspirina), sabiendo que el PM de Aspirina es 180,16 g/mol. Representar la volumetría realizada mediante barras.

<b>Comprimidos</b>							
1	0,6570 g	6	0,6545 g	11	0,6511 g	16	0,6501 g
2	0,6499 g	7	0,6555 g	12	0,6513 g	17	0,6522 g
3	0,6553 g	8	0,6565 g	13	0,6537 g	18	0,6570 g
4	0,6524 g	9	0,6510 g	14	0,6540 g	19	0,6536 g
5	0,6544 g	10	0,6523 g	15	0,6499 g	20	0,6506 g
Promedio:				Límites:			
<b>Criterio de aceptación según F.A. 7ma. Ed.</b>							
Para peso promedio < a 130 mg, límites $\pm 10\%$ Para peso promedio entre 130 mg y 320 mg, límites $\pm 7,5 \%$ Para peso promedio > a 320 mg, límite $\pm 5\%$							
<b>No más de dos comprimidos pueden salir de los límites</b>							

4. Se determinó la uniformidad de peso en comprimidos de Aspirina 500 mg y se calculó el peso promedio obteniéndose como resultado 0,650 g. Se tomó como muestra analítica la cantidad de Aspirina equivalente a un comprimido. ¿Qué cantidad es ésta? Siguiendo con la técnica se disolvió la muestra con 100 ml de una mezcla hidroalcohólica y se tituló con NaOH 0,48 M gastándose 6 ml de fenolftaleína como indicador de punto final.

Calcular la cantidad de Aspirina por comprimido (mg y %) e indicar si cumple con el ensayo de valoración según USP XXVI (90%-110% Aspirina). El PM de Aspirina es 180,16 g/mol. Representar la volumetría realizada mediante barras.

### **Volumetría en medio no acuoso y precipitación**

#### **Introducción Teórica**

La elección del disolvente es de importancia en la determinación de distintas drogas. Al considerar la parte fisiológicamente activa de cada compuesto, es posible valorar esa parte seleccionando convenientemente el disolvente y el reactivo valorador. El agua es el disolvente más utilizado, pues puede actuar como el segundo par ácido base, tanto para:

ÁCIDOS, en tal caso se comporta como una base.

BASES, en tal caso se comporta como un ácido.

Así su comportamiento anfótero es útil, aunque limita su empleo como medio de valoración, debido a que en un equilibrio ácido base existe competencia entre dos bases por un protón. En una solución acuosa una de estas bases sería el agua. Por lo tanto se pueden presentar dos situaciones:

\*Base fuerte: la base a ser valorada competiría con el hidroxilo del agua por el protón del reactivo valorante.

\* Base débil: la base a ser valorada no puede competir con el hidroxilo del agua, por ende no sería valorable.

Si se tratara de un ácido ocurriría lo mismo, pues el ácido competiría con el protón del agua por la base valorante en caso que se tratara de un ácido fuerte, mientras que no ocurriría lo mismo si se tratara de un ácido débil.

La diferencia entre un ácido débil y uno fuerte radica en que el primero reacciona en forma incompleta con el agua para formar el ión hidroxonio ( $H_3O^+$ ), mientras que un ácido fuerte reacciona completamente con el agua convirtiéndose en ión hidroxonio mas el anión del ácido.

Por todo esto, ni las sustancias débilmente ácidas, ni las débilmente básicas, resultan fáciles de valorar en soluciones acuosas, a causa del efecto preponderante del disolvente. La solución es reemplazar el disolvente de la siguiente manera:

\*Si el soluto es una base débil se sustituye el agua por un disolvente poco básico reduciendo o evitando así, esa competencia indeseable.

\*Si el soluto es un compuesto débilmente ácido se reemplaza el agua por un disolvente poco ácido o que no muestre claras propiedades ácidas.

#### *Corrección del volumen gastado*

Es de suma importancia en este tipo de valoraciones el control de la temperatura a la cual se estandariza la solución valorante, por ejemplo la de  $HClO_4$ , la cual debe ser exactamente igual a la temperatura a la cual se lleva a cabo la valoración de la base débil. De no ser así, se debe efectuar una corrección del volumen gastado.

Esto se debe al alto valor del coeficiente de expansión cúbica de la mayoría de los líquidos orgánicos. Esto significa que con los cambios de temperatura la normalidad de la solución valorante no acuosa se verá afectada en mayor medida que la normalidad de una solución acuosa.

El coeficiente de expansión cúbica para el ácido acético es  $1,07 \times 10^{-3} \text{ grados}^{-1}$  a  $20^\circ C$  (para el agua es  $0,21 \times 10^{-3} \text{ grados}^{-1}$ ); por tanto cabe considerar que una solución patrón de ácido perclórico en ácido acético glacial cambia un 0,1% por cada grado Celsius que varía la temperatura. Se trata de una variación importante. Para hacer la corrección del volumen gastado debemos anotar la temperatura a la cual se usó el  $HClO_4$  y ese valor es restado o

sumado a la temperatura de estandarización del  $\text{HClO}_4$ . Si la temperatura a la cual se valora la muestra es superior a la de estandarización, la corrección será: multiplicar el volumen de solución valorada gastado por  $[1 - |t_x \times 0,001|]$ . Si la temperatura es inferior a la de estandarización, la corrección será: multiplicar el volumen de solución valorada gastado por  $[1 + |t_x \times 0,001|]$ . Siendo  $t_x$  la diferencia en grados centígrados entre la temperatura que tenía la solución cuando se estandarizó y la que tenía cuando se utilizó.

### Actividades a Desarrollar

1. Se pesaron 50 mg de biftalato de potasio (PM= 204 g/mol), se colocaron en un erlenmeyer con 30 ml de ácido acético glacial y se titularon con ácido perclórico consumiéndose 12,8 ml a 11 °C. Previamente se observó que 30 ml del mismo ácido acético consumen 0,3 ml del mismo ácido perclórico. Por otro lado se tomaron 4 comprimidos de una droga cuyo meq es 0,1954; se pulverizaron en mortero a polvo fino, se disolvieron con 50 ml de agua destilada y se extrajeron con dos porciones de 50 ml cada una de cloroformo. Se reunieron ambas porciones, se tomaron con pipeta aforada 25 ml, del extracto clorofórmico y se titularon a 19°C gastándose 5,9 ml del ácido perclórico valorado inicialmente. Los 25 ml de cloroformo consumieron 0,6 ml de ácido perclórico. ¿Cuál es el contenido de droga por comprimido?
2. Se valoró una muestra de materia prima de metronidazol pesándose exactamente 100 mg de la misma, se disolvieron en 20 ml de anhídrido acético, se tapó y se calentó suavemente para favorecer la disolución. Se enfrió bajo canilla y se adicionó 1 gota de verde de malaquita para visualizar el punto final mediante el paso del indicador de verde a amarillo. Se gastaron 5,9 ml de  $\text{HClO}_4$  0,1N, la temperatura de estandarización fue de 25°C y la de valoración fue de 22°C.  
Calcular la pureza de esta droga sabiendo que el PM del metronidazol es de 171,16 g/mol. Indicar si esta materia prima cumple con las exigencias de la USP XXVI (99%-101% Metronidazol).
3. Se valoró una muestra de materia prima de metronidazol pesándose exactamente 100 mg de la misma, se disolvieron en 20 ml de anhídrido acético, se tapó y se calentó suavemente para favorecer la disolución. Se enfrió bajo canilla y se adicionó 1 gota de verde de malaquita para visualizar el punto final mediante el paso del indicador de verde a amarillo. Se gastaron 5,7 ml de  $\text{HClO}_4$  0,102N. La temperatura de estandarización fue de 18°C y la de valoración de 21°C.  
Calcular la pureza de esta droga sabiendo que el PM del metronidazol es de 171,16 g/mol. Indicar si esta materia prima cumple con las exigencias de la USP XXVI (99%-101% Metronidazol).



### **Volumetría de Precipitación**

1. Se valoró una muestra de Solución Fisiológica de NaCl al 9 %, para lo cual se tomó una alícuota de 10 ml y se adicionó 1 ml de Cromato de Potasio al 5 %. Se mezcló y tituló con Nitrato de Plata 0,098 N gastándose 15,3 ml.  
Calcular la cantidad de NaCl (expresar en g y %) en la Solución Fisiológica sabiendo que el PM del NaCl: 58,44 g/mol.  
Indicar si esta muestra cumple con las exigencias de la USP XXVI (95%-105%).
2. Se valoró una muestra de Solución Fisiológica de NaCl al 9 %, para lo cual se tomó una alícuota de 10 ml y se adicionó 1 ml de Cromato de Potasio al 5 %. Se mezcló y tituló con Nitrato de Plata 0,11 N gastándose 13,63 ml.  
Calcular la cantidad de NaCl (expresar en g y %) en la Solución Fisiológica sabiendo que el PM del NaCl: 58,44 g/mol.  
Indicar si ésta muestra cumple con las exigencias de la USP XXVI.

### **5. Bibliografía**

- Farmacopea Argentina (2014). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina: Ministerio de Salud de la Nación.
- The United States Pharmacopeial (2018). Rockville, Estados Unidos de América.
- British Pharmacopoeia (2013). London, Reino Unido.

## TRABAJO PRÁCTICO DE AULA: ESPECTROSCOPIÍA UV-VIS

### 1. Objetivos

Familiarizar al alumno con las técnicas espectrofotométricas UV y visible a través de la resolución de problemas.

### 2. Introducción Teórica

La espectrometría de absorción es la medición de la absorción selectiva, por parte de átomos, moléculas o iones, de radiación electromagnética con un espectro de longitud de onda definido y estrecho, próximo a la energía monocromática. Abarca las regiones de longitud de onda ultravioleta (200-380nm) y visible (380-780nm). La región por debajo de 200 nm, conocida como UV lejano o UV de vacío (ya que se requiere la total ausencia de aire debido a su interferencia) no tiene aplicación en el análisis farmacéutico.

El tipo de radiación absorbida por una molécula depende de su estructura, y la cantidad de radiación depende de la concentración.

Si la energía de la radiación corresponde a la zona del UV o la zona Visible del espectro, en la molécula se producen transiciones electrónicas.

La cuantificación por espectroscopía UV-Vis es un método rápido y preciso que se basa en la Ley de Lambert-Beer que relaciona la absorción con la concentración de las moléculas en solución y el camino óptico para una longitud de onda determinada.

Los grupos químicos susceptibles de absorber luz en el UV o en el Visible se llaman "cromóforos". Para que una molécula absorba en el UV o en el Visible debe tener por lo menos un grupo cromóforo (doble enlace - simple enlace - doble enlace o llamados también dobles enlaces conjugados). Existen otros grupos incapaces por sí mismos de absorber por encima de 200 nm pero refuerzan el efecto del grupo cromóforo. Se trata de los grupos auxocromos (halógenos, -OH, NH<sub>2</sub>, etc.). La combinación cromóforo más auxocromo permite una absorción por encima de los 200 nm con un número de combinaciones muy importantes, por tanto, no es específico de una molécula, lo que implica que esta técnica por si sola es insuficiente para identificar un Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA), pero puede ser útil para complementar otras metodologías como el infrarrojo, la espectrometría de masa, la resonancia magnética nuclear, etc.

### 3. Actividades a Desarrollar

#### Problemas de Espectroscopía UV

1. Al analizar comprimidos de nialamida (A1%, 1 cm=197 a 265 nm en solución 1 N de HCl) se prepara una solución que contiene teóricamente 4 mg de droga en 100 ml, y se indica al analista que para dar por aprobada la partida la absorbancia debe estar entre 0,729 y 0,847. Se desea saber a qué porcentajes del valor esperado corresponden.
2. Se recibe en el laboratorio de Control de Calidad, para la determinación de uniformidad de contenido, una partida de comprimidos de droga A. De acuerdo a la formulación cada comprimido lleva 50 mg de droga activa y su peso teórico es de 170 mg. Se realiza la uniformidad de contenido espectrofotométricamente a 254 nm (el A 1% 1 cm del principio activo es 375) tomando una muestra y realizando diluciones para obtener una concentración teórica de activo de 10 mcg/ml.

Muestra nº	Abs.	Muestra nº	Abs.
1	0,378	6	0,368
2	0,367	7	0,371
3	0,382	8	0,381
4	0,387	9	0,379
5	0,369	10	0,349

Se desea saber:

- a) Cómo se procesaron los comprimidos (que dilución se realizó), calculando un contenido teórico del 100 %.
  - b) Si la especificación es de 97,5 – 102,5 % de activo ¿Cuántos comprimidos están dentro o fuera de la especificación?
  - c) Porcentaje de droga activa en el promedio de los comprimidos.
3. Se prepara un granulado para someter a compresión y obtener así un lote de comprimidos. De acuerdo a la formulación cada comprimido lleva 35 mg de droga activa y su peso teórico es de 420 mg. Se realiza el control químico durante el proceso espectrofotométricamente a 290 nm (el A 1% 1cm del principio activo es 175) tomando una muestra y realizando diluciones para obtener una concentración teórica de activo de 10,5 mcg/ml.

Se desea saber:

¿Qué dilución se realizó sobre el granulado? (¿cuánto se pesó y que diluciones se practicaron?). Si la muestra posee una Absorbancia de 0,163. Se desea saber, ¿qué peso se debe dar al comprimido para que tenga el 97 % de droga activa?.

4. Se prepara una solución acuosa inyectable de Vitamina B12 cuyo A 1% 1 cm a 361 nm es 207. El inyectable debe contener 1 mg/ml, pero los estudios de estabilidad indicaron que el mismo debe salir a la venta con el 10 % de exceso sobre el valor declarado. Antes de proceder al llenado de las ampollas, Control de Calidad retira muestras para análisis del granel. El método consiste en determinar la absorbancia de una dilución de muestra de la solución granel, previo al enrase del reactor a 25 litros. El volumen de granel es, al momento de la determinación, de 23,75 l. Se retira una muestra de 2,0 ml que se diluye a 100,0 ml con agua, se analiza por Espectrofotometría Ultravioleta y se obtiene una absorbancia de 0,390. Se desea saber de qué modo proceder para que el granel esté acorde a las especificaciones. Si está en defecto, agregar droga y luego enrasar hasta 25 litros con agua. Si está en exceso, agregar agua hasta 25 l o hasta el volumen calculado. Para el agregado de droga se cuenta con una vitamina que contiene 92,0 % de pureza.
  
5. Se determina el peso promedio de 20 comprimidos de Ranitidina 300 mg. Para su valoración por Espectroscopia UV, se realizó el ensayo por triplicado. Se preparó un patrón de RanitidinaHCl USP pesándose 10 mg y se lleva a volumen final previa disolución a 250 ml con agua. Se procede de igual manera con la muestra para lo que se pesa una cantidad de polvo de comprimidos equivalente a 300 mg de Ranitidina y se disolvió en un volumen final de 500 ml de agua; se preparó una segunda dilución tomándose 3 ml y diluyéndose con agua en un volumen final de 50 ml. Los resultados de los espectros UV muestra y patrón a 313 nm son los siguientes:

U Abs.	Muestra	Patrón
1	0,5679	0,6001
2	0,5666	0,5999
3	0,5660	0,6021
Promedio		

Calcular la cantidad de Ranitidina por comprimido. Expresar la concentración en % para decidir si cumple con el test sabiendo que debe estar comprendido entre un 90% y un 110% de Ranitidina según USP XXVI. PM RanitidinaHCl g/mol: 350,9 PM Ranitidina g/mol: 314,4.

6. Se determina el peso promedio de 20 comprimidos de Diclofenac sódico 50 mg. Para su valoración por Espectroscopia UV, se realizó el ensayo por triplicado. Se preparó la muestra pesando una cantidad de polvo de comprimidos equivalente a un comprimido de Diclofenac sódico y se disolvió en un volumen final de 250 ml de una solución alcalina; se preparó una segunda dilución tomándose 1 ml y diluyéndose con la misma solución alcalina en un volumen final de 10 ml. Los resultados de los espectros UV muestra a 275 nm son los siguientes:

Muestra	U Abs.
1	0,7001
2	0,6999
3	0,7
Promedio	

Calcular la cantidad de Diclofenac sódico por comprimido sabiendo que  $A_{1\%}^{1\text{cm}}$  a 275 nm es 351. Expresar la concentración en % e indicar si cumple con los criterios de calidad correspondientes sabiendo que debe estar comprendido entre un 90% y un 110% de Diclofenac sódico según USP XXVI.

#### 4. Bibliografía

- Farmacopea Argentina (2014). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina: Ministerio de Salud de la Nación.
- The United States Pharmacopeial (2018). Rockville, Estados Unidos de América.
- British Pharmacopoeia (2013). London, Reino Unido.

## TRABAJO PRÁCTICO DE AULA: ESPECTROSCOPIA IR Y GRUPOS FUNCIONALES

### 1. Objetivos

Dada las siguientes drogas:

- Marcar grupos funcionales.
- Proponer reacciones para identificar los grupos funcionales.
- Proponer reacciones para valorar el compuesto, realizar los cálculos.

### 2. Introducción teórica

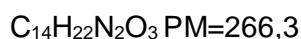
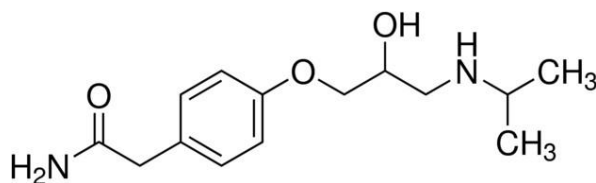
Los fármacos actúan en el organismo a nivel molecular y es precisamente el acoplamiento entre la molécula del fármaco y el receptor biológico, es decir, el sitio de la célula o del microorganismo sobre el cual aquél actúa, el último responsable de su acción terapéutica. Los receptores biológicos suelen ser moléculas de gran tamaño y por este motivo son las cadenas carbonadas de los compuestos orgánicos las que pueden poseer una estructura geométrica que mejor se adapte a la porción clave del receptor. Por ende, la interacción entre la molécula del fármaco con el sitio de interacción depende no sólo de la presencia de grupos funcionales en la estructura del fármaco, sino también de la conformación espacial de la molécula. A su vez, los grupos funcionales les otorgan las propiedades físico-químicas a la molécula del fármaco, y son los responsables en las reacciones químicas de identificación.

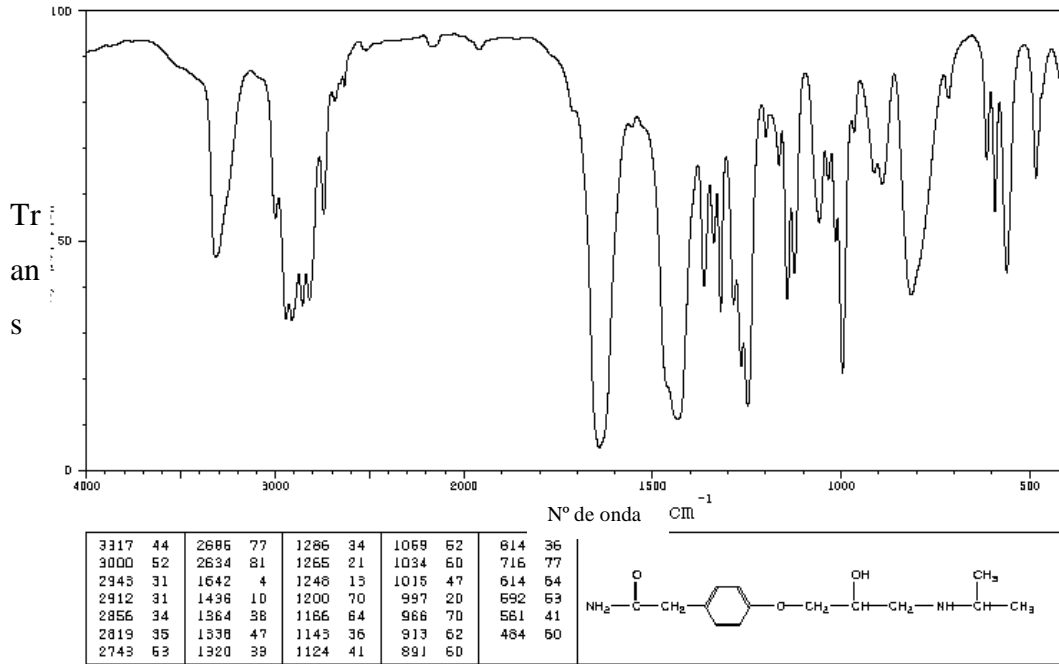
### 3. Actividades a desarrollar

Plantear reacciones de identificación y/o cuantificación en función de los grupos funcionales presentes en los siguientes fármacos. Interpretar los espectros IR.

#### a- ATENOLOL

**Acción terapéutica:** Antihipertensivo. Bloqueante  $\beta$ -adrenérgico



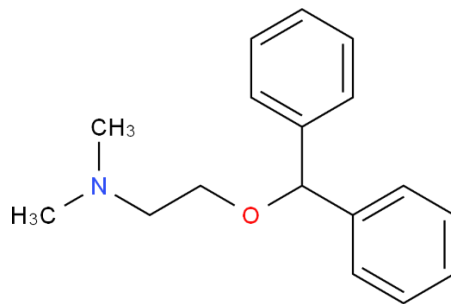


### b- DIFENHIDRAMINA CLORHIDRATO

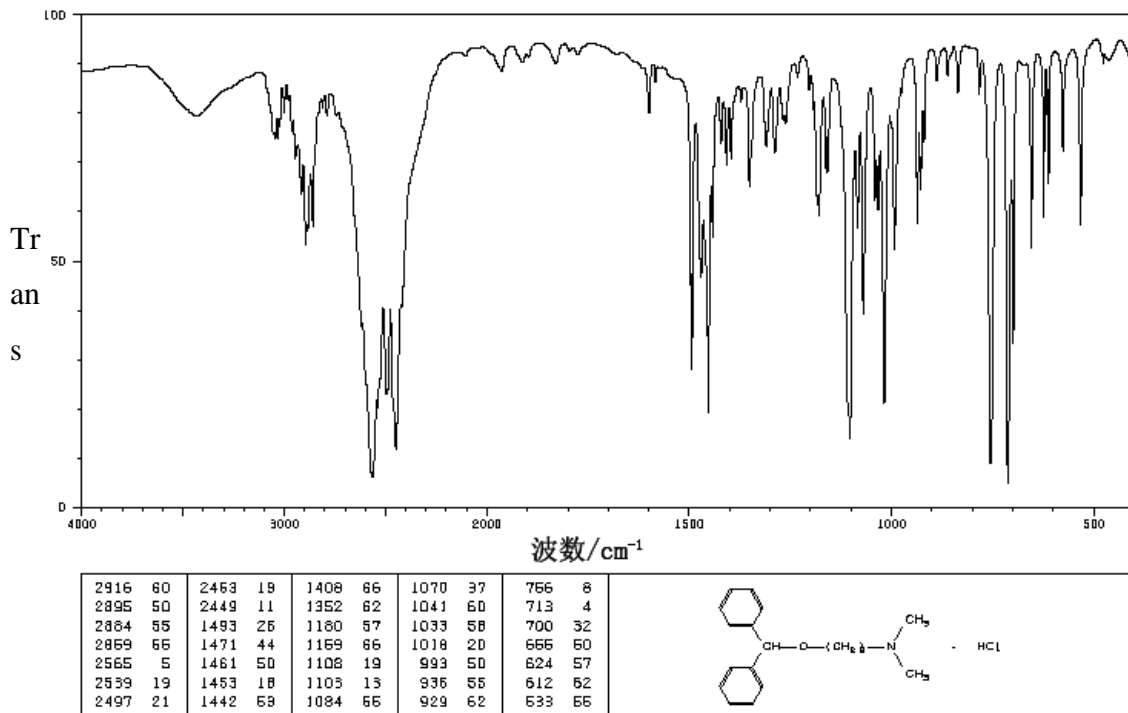
**Acción terapéutica:** antihistamínico bloqueante H, antidiscinésico, sedante.

2-Benzidriloxi-NN-Dimetiletilamina

$C_{17}H_{21}NO$  PM=291,8



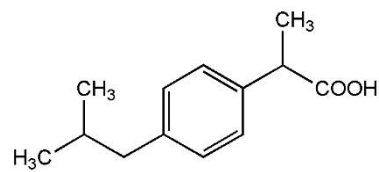
HCl



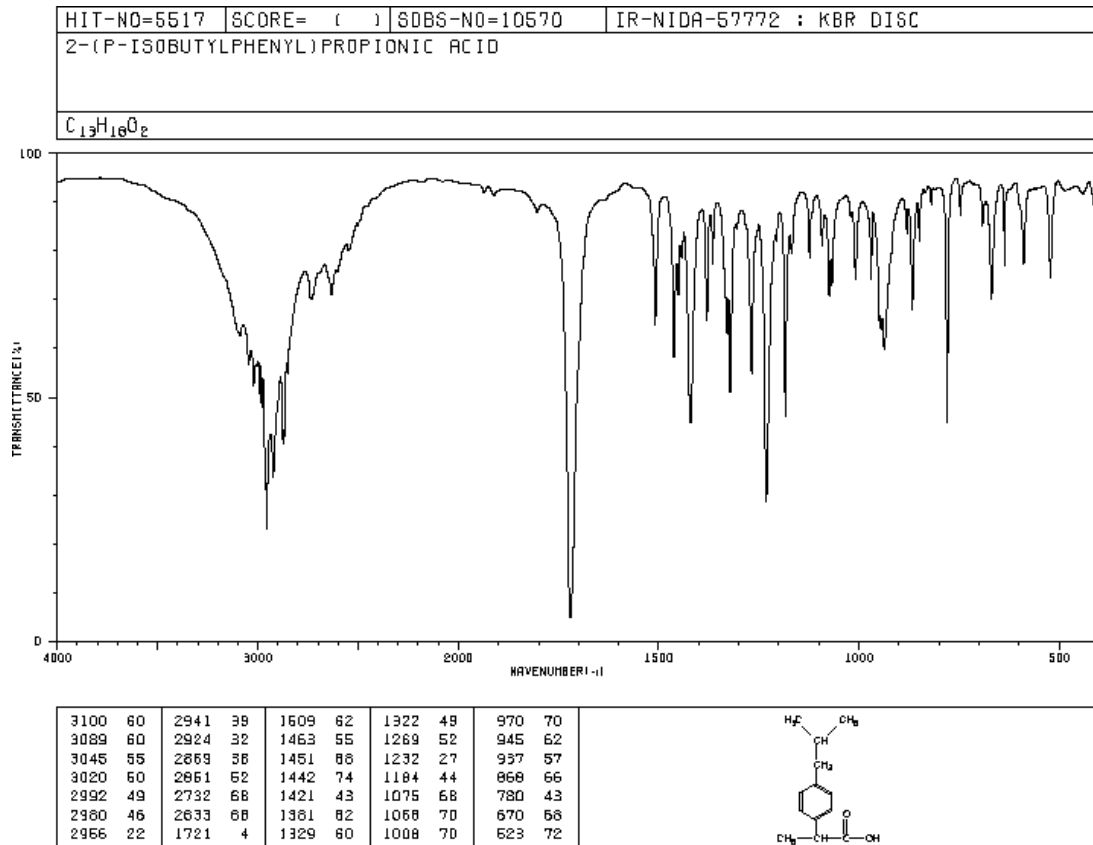
### c- IBUPROFENO

**Acción terapéutica:** analgésico, antiinflamatorio y antipirético 2-(4-Isobutylphenyl)

propanoic C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>. PM 206,28



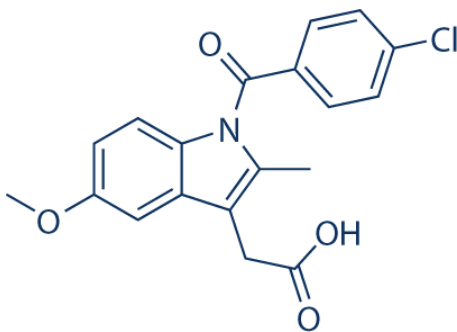


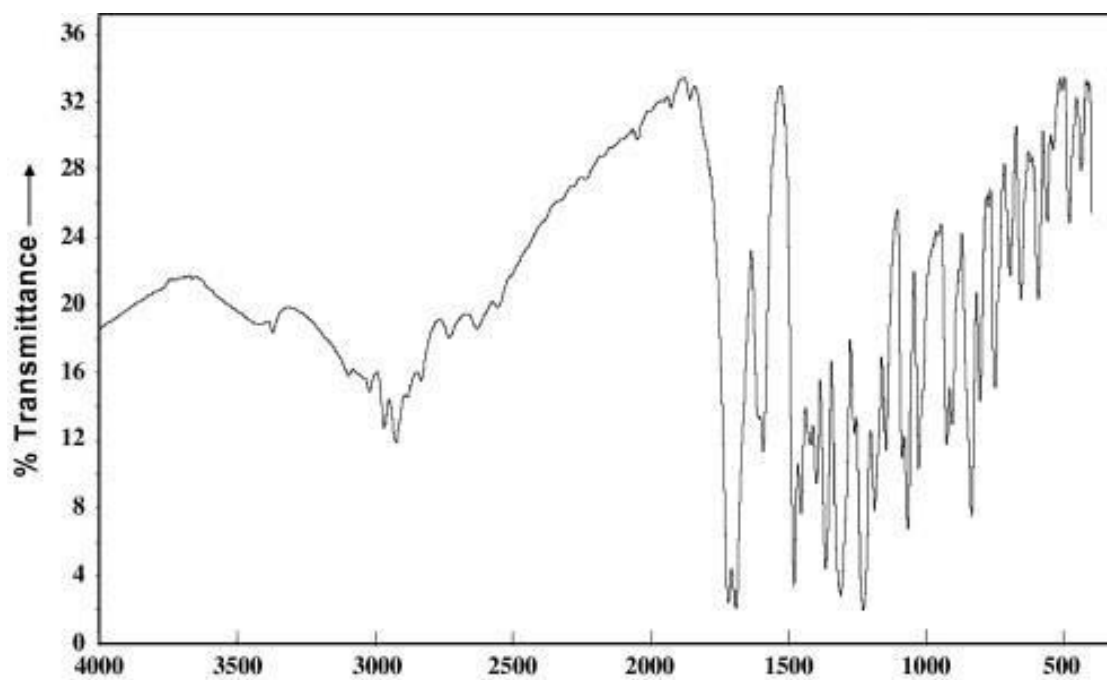


### d- INDOMETACINA

***Acción terapéutica:*** analgésico, antiinflamatorio y antipirético

C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>4</sub>. PM: 357,79

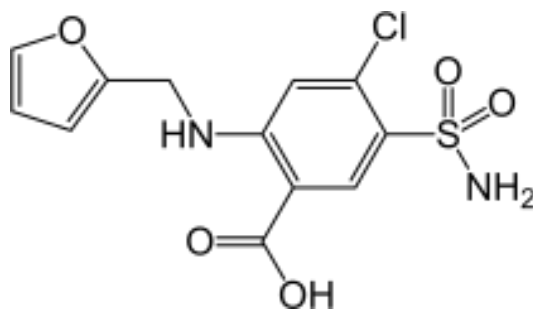


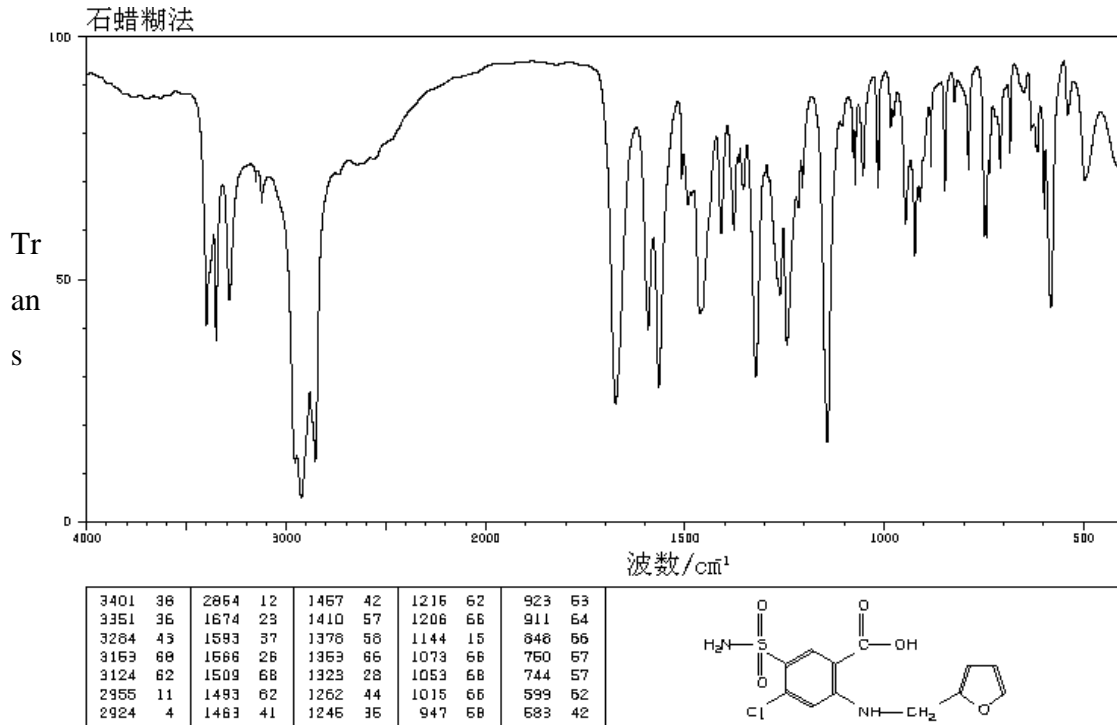


**e- FUROSEMIDA**

**Acción terapéutica:** Diurético de asa.

$C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ ; PM= 330,74

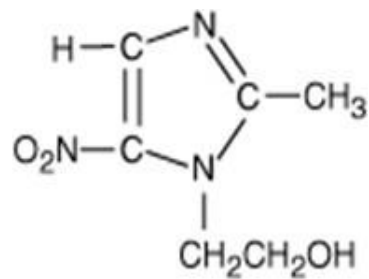


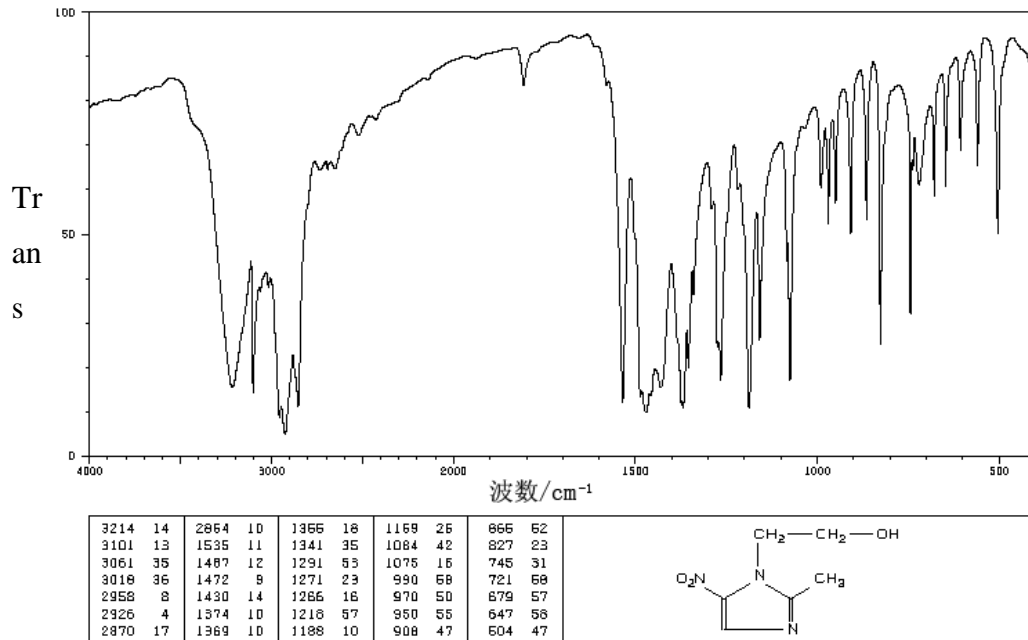


#### f- METRONIDAZOL

**Acción terapéutica:** Antibiótico y antiparasitario.

$C_6H_9N_3O_3$ ; PM=171,15

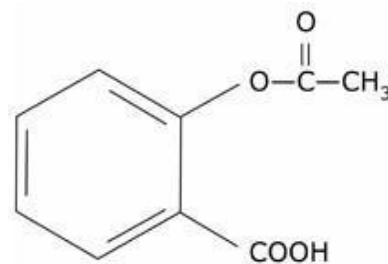


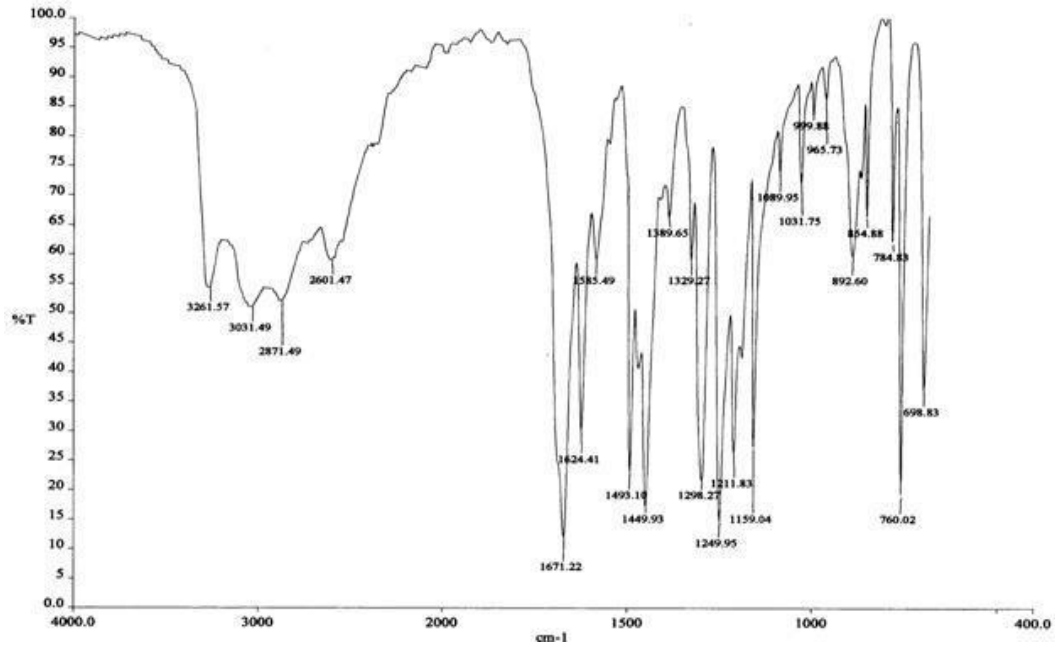


## j- ÁCIDO SALICÍLICO

**Acción terapéutica:** analgésico, antiinflamatorio, antipirético, queratolítico

Ácido 2-hidroxibenzoico;  $C_7H_6O_3$ ; PM=138,12

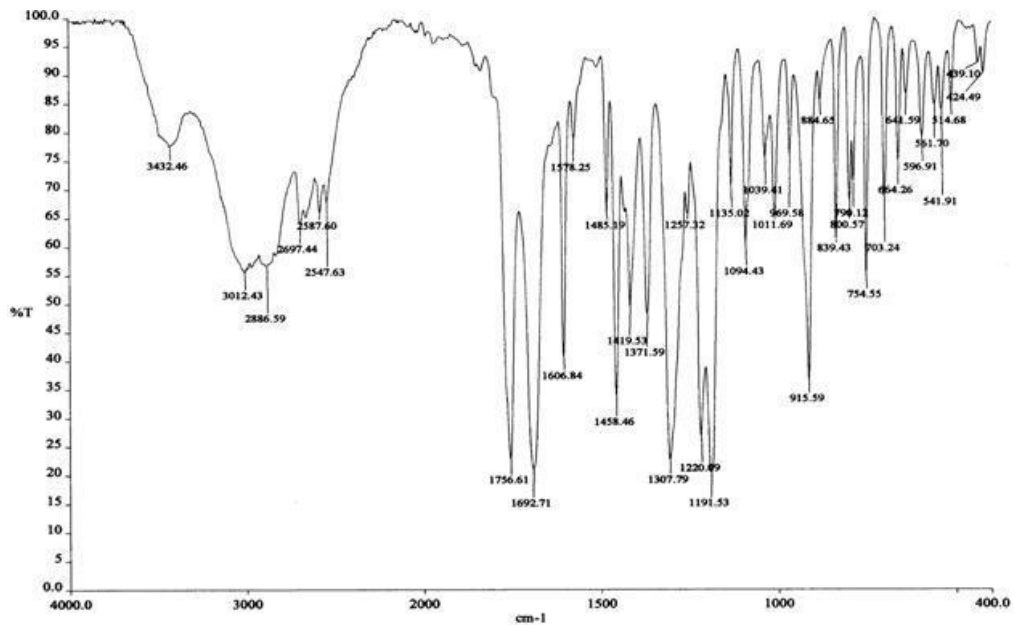
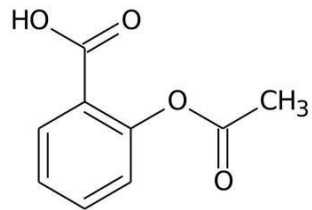




### k- ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

**Acción terapéutico:** analgésico, antiinflamatorio, antipirético

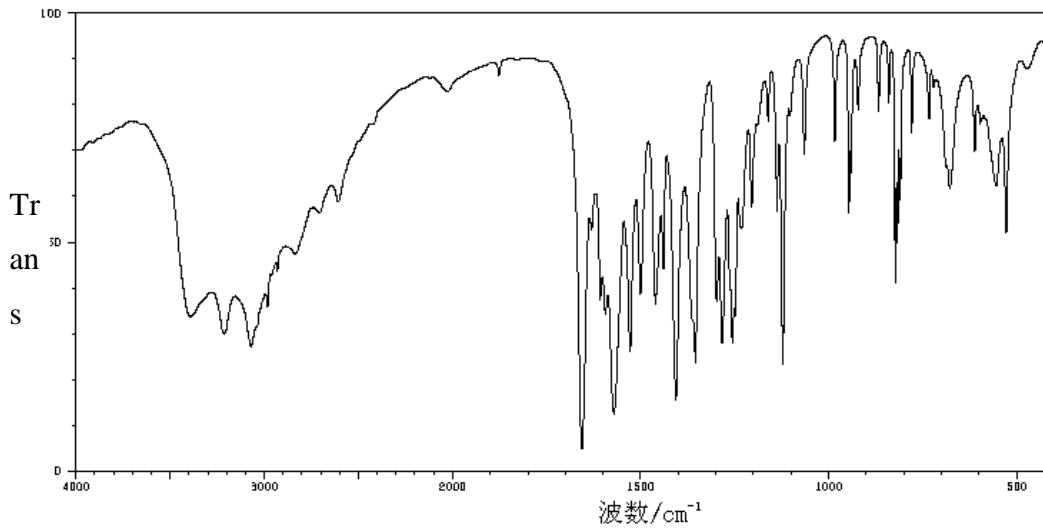
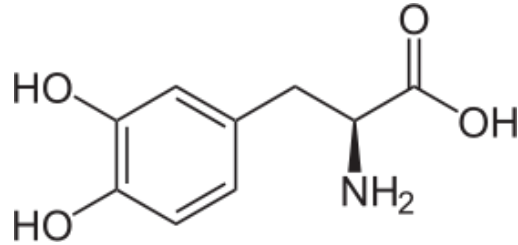
Ácido 2-hidroxibenzoico;  $C_9H_8O_4$ ; PM=180,16



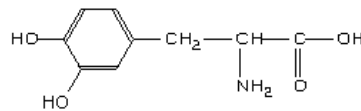
## I- LEVODOPA

**Acción terapéutica:** antiparkinsoniano,

(L-3,4 dihidroxifenilalanina)  $C_9H_{11}NO_4$ ; PM=197,19



3386	32	2606	57	1600	37	1267	26	940	62
3212	28	1656	4	1460	35	1249	33	823	39
3069	26	1631	50	1440	42	1232	50	818	47
2982	34	1608	36	1407	14	1206	66	811	67
2930	42	1594	33	1355	22	1138	55	678	58
2833	46	1571	12	1296	35	1122	22	556	60
2706	63	1628	26	1284	26	946	69	628	60



## 4. Bibliografía

- Farmacopea Argentina (2014). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina: Ministerio de Salud de la Nación.
- The United States Pharmacopeial (2018). Rockville, Estados Unidos de América.
- British Pharmacopoeia (2013). London, Reino Unido.

## TRABAJO PRÁCTICO DE AULA: ESTABILIDAD

### 1. Objetivos

Proporcionar a los alumnos capacitación en los aspectos científicos, técnicos y regulatorios sobre estabilidad de medicamentos. Identificar los factores físicos, químicos, microbiológicos y de formulación que pueden afectar la estabilidad de los medicamentos. Determinar el período y la fecha de caducidad de un producto farmacéutico.

### 2. Introducción Teórica

#### Definición

La estabilidad es la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados.

#### Finalidad de los estudios de estabilidad

Los estudios de estabilidad se efectúan para determinar el periodo de tiempo y las condiciones de almacenamiento en los cuales las materias primas y las preparaciones oficiales se mantienen dentro de las especificaciones sobre identidad, potencia, calidad y pureza, establecidas en las monografías de la Farmacopea Argentina.

#### Estudios de estabilidad

La estabilidad de los productos farmacéuticos, en su envase primario final, debe ser demostrada mediante el empleo de métodos apropiados. Los procedimientos analíticos utilizados deben permitir determinar la sustancia en presencia de sus productos de degradación. Deben considerarse los cambios en sus propiedades físicas a lo largo del tiempo.

La estabilidad de una sustancia o un producto farmacéutico puede verse afectada por las condiciones de almacenamiento (temperatura, luz, aire y humedad), así como por su interacción con el envase. Las condiciones bajo las cuales se ha fijado la fecha de vencimiento deben figurar en el rótulo. Estas condiciones de almacenamiento deben mantenerse durante la distribución de la sustancia o producto farmacéutico, es decir desde el momento de la entrega por parte del elaborador hasta la fecha de vencimiento.

A los fines mundiales, son definidas cuatro zonas climáticas. Los estudios de estabilidad deben orientarse para la región donde serán destinados considerando la zona climática estipulada; nuestro país se encuentra en Zona II. A la hora de proponer un período de

validez se consideran como condiciones de conservación las más extremas (las de la zona climática II), y las condiciones de almacenamiento de las muestras de los estudios de estabilidad a largo plazo se establecen de acuerdo a estas condiciones de conservación, esto es, una temperatura constante de  $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  y una humedad relativa ambiental constante del  $60\% \pm 5\%$ .

Zona 1: Clima templado y las condiciones son:  $21\text{ °C}$  y  $45\%HR$ .(Verde)

Zona 2: Clima mediterráneo y las condiciones son:  $25\text{ °C}$  y  $60\%HR$ .(Rosa)

Zona 3: Clima cálido y seco y las condiciones son  $30\text{ °C}$  y  $35\%HR$ .(Amarillo)

Zona 4: Clima cálido y húmedo y las condiciones son:  $30\text{ °C}$  y  $70\%HR$ .(Rojo)



### **Datos primarios de estabilidad**

Son los datos analíticos obtenidos de la sustancia o el producto farmacéutico en estudio, almacenado en el envase primario definitivo bajo condiciones de almacenamiento establecidas, que permiten fijar la frecuencia de los controles o el periodo de vida útil propuesto.

### **Degradación forzada**

Estos estudios se llevan a cabo para obtener datos sobre los productos y mecanismos de descomposición de la sustancia y verificar la aptitud de los métodos analíticos propuestos. Su naturaleza depende del tipo de sustancia y producto farmacéutico. Los ensayos pueden realizarse sobre un único lote de material e incluir el efecto de temperaturas superiores a las condiciones elegidas para el estudio acelerado, por ej., en incrementos de  $10\text{ °C}$  ( $50\text{ °C}$ ,  $60\text{ °C}$ , etc), el efecto de la humedad (por ej.  $75\%$  o mayor), oxidación y fotólisis y su susceptibilidad a la hidrólisis a distintos valores de pH.

### **Escala piloto**

Procedimiento representativo y simulado al que se aplica en escala de producción.



### **Lote piloto**

Lote producido para fines experimentales, generalmente de menor tamaño que el lote de producción. Puede elaborarse para destinarlo a estudios de estabilidad, desarrollo, etc.

### **Estudio de estabilidad acelerada**

Estudio diseñado para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un producto farmacéutico, empleando condiciones extremas de almacenamiento. Estos estudios tienen por objeto determinar los parámetros cinéticos de los procesos de degradación o predecir la vida útil del producto farmacéutico en condiciones normales de almacenamiento. Los resultados de los estudios acelerados deben ser complementados por los estudios de estabilidad de larga duración.

Estos datos también pueden emplearse para evaluar efectos químicos a largo plazo en condiciones no aceleradas y para evaluar el impacto de desviaciones de corta duración de las condiciones de almacenamiento declaradas en el rótulo, como las que pueden ocurrir durante el transporte y distribución. Los resultados de estudios acelerados no siempre predicen los cambios físicos.

### **Estudio de larga duración (en tiempo real)**

Estudio diseñado para la evaluación de las características de estabilidad física, química, biológica y microbiológica de un producto farmacéutico o una sustancia bajo las condiciones de almacenamiento recomendadas, que cubre el período de vida útil o el periodo de reanálisis propuesto.

### **Fecha de reanálisis**

Fecha en que se debe realizar un nuevo análisis para verificar que la sustancia o producto farmacéutico es aún apropiado para su uso.

### **Fecha de vencimiento**

Fecha proporcionada por el elaborador basada en los estudios de estabilidad del producto farmacéutico después de la cual el mismo no debe emplearse. El producto debe cumplir durante todo este período con las especificaciones dadas en la Farmacopea.

### **Estudios de estabilidad sobre sustancias**

Procedimientos y criterios

Los ensayos deben cubrir todas las características y propiedades que puedan modificarse durante el almacenamiento, además de aquéllas que tengan influencia sobre la identidad, potencia, seguridad y pureza de la sustancia.

Los estudios de estabilidad deben cubrir las características físicas, químicas y microbiológicas de la sustancia. Deben aplicarse métodos indicadores de estabilidad validados.

Los estudios de estabilidad acelerados se llevan a cabo sobre un lote piloto y, el de larga duración, sobre por lo menos tres lotes pilotos debiendo cubrir un mínimo de doce meses.

### **Especificaciones**

Los límites de aceptación deben definirse a partir del material empleado en los ensayos preclínicos, clínicos o los utilizados en el desarrollo del producto. Se deben incluir límites máximos individuales y totales para productos de degradación e impurezas.

En la Tabla 1 se indican las condiciones de estudios de larga duración, acelerados y tiempos mínimos.

En caso de que se exija el estudio de estabilidad de una sustancia, debe presentarse un estudio de larga duración de no menos de doce meses sobre por lo menos tres lotes y se deben tomar, luego de la presentación hecha para el registro, los datos que cubran todo el período que se solicita para el reanálisis, para remitirlos a la Autoridad Sanitaria si es que ésta lo solicita. El estudio de estabilidad acelerado es optativo.

### **Condiciones de almacenamiento durante el estudio**

La duración del estudio y las condiciones de almacenamiento deben ser suficientes para cubrir la distribución, almacenamiento y período de uso subsiguiente de la sustancia. La aplicación de las mismas condiciones de almacenamiento empleadas para el estudio del producto farmacéutico facilita la evaluación y revisión comparativa de los resultados.

Cuando se producen cambios significativos durante los seis meses de almacenamiento bajo las condiciones del estudio acelerado, deben realizarse estudios adicionales en condiciones intermedias (por ej.,  $30 \pm 2^\circ\text{C}$  /  $60 \pm 5\%$  HR). Un cambio significativo a  $40^\circ\text{C}$  /  $75\%$  HR o a  $30^\circ\text{C}$  /  $60\%$  HR se define como la falta de cumplimiento de las especificaciones.

Los datos (de estudios acelerados o en condiciones intermedias) pueden emplearse para evaluar el impacto de las variaciones en las condiciones de almacenamiento declaradas en el rótulo, que pueden producirse durante la distribución y el almacenamiento.

### **Frecuencia de los ensayos**

Para los estudios de larga duración, la frecuencia de ensayo debe ser suficiente para establecer las características de estabilidad de la sustancia. Para estudios de sustancias con un período reanálisis de por lo menos doce meses, en el ensayo de larga duración se establece un ensayo cada tres meses durante el primer año, cada seis meses durante el segundo año y luego anualmente. Se recomienda, para los estudios acelerados de seis meses, un mínimo de tres puntos que incluyan los puntos inicial y final.

### **Envases**

Los envases, que se empleen en los estudios de estabilidad de larga duración deben ser iguales a los envases a emplear para la distribución y fraccionamiento de la sustancia. En el caso de envases de gran capacidad, pueden emplearse envases de las mismas características pero de menor tamaño.

### **Evaluación**

El grado de variabilidad de los lotes individuales compromete las extrapolaciones que deban hacerse sobre los lotes de producción futuros con respecto al cumplimiento de las especificaciones hasta la fecha de reanálisis.

### **Rotulado**

En base a la evaluación de la estabilidad de la sustancia, debe establecerse un intervalo de temperaturas de almacenamiento de acuerdo con los requisitos establecidos. Cuando corresponda, deben establecerse requisitos específicos particularmente para sustancias que no admiten el congelamiento.

Como resultado de la información obtenida a partir del estudio de estabilidad, debe indicarse la fecha de reanálisis.

## **3. Estudios de estabilidad sobre productos farmacéuticos**

### **Procedimientos y criterios**

El diseño del programa de estabilidad para un producto farmacéutico debe hacerse sobre la base de la información obtenida durante los estudios de preformulación y formulación. Se deben estimar los cambios que pueden ocurrir durante el almacenamiento y sobre esta base seleccionar las variables de la formulación a estudiar durante el ensayo.

La información de estabilidad tanto en los estudios de estabilidad acelerado como en los de larga duración debe obtenerse sobre tres lotes piloto de la misma formulación y concentración en los envases primarios definitivos. Los lotes del producto terminado deben elaborarse empleando lotes diferentes de sustancia.

Los ensayos deben cubrir todos los atributos que puedan modificarse durante el almacenamiento y aquéllos que tengan influencia sobre la calidad, seguridad y/o eficacia. Los procedimientos analíticos deben validarse y ser indicadores de la estabilidad. La necesidad y el grado de las repeticiones dependen de los resultados de los estudios de validación.

Los ensayos a realizar durante el estudio deben cubrir no solamente la estabilidad química y biológica sino también los cambios en las propiedades físicas y características organolépticas, atributos microbiológicos y ensayos funcionales. Deben determinarse además, el mantenimiento de la concentración y eficacia de los conservantes mediante ensayos y valoraciones apropiadas.

### **Especificaciones**

Los criterios de aceptación del período de vida útil deben determinarse considerando toda la información de estabilidad disponible.

Cuando corresponda, se deben incluir los límites máximos para los productos de degradación y para otras determinaciones, como por ejemplo, límites máximos o mínimos para tamaño de partícula o velocidad de disolución.

En la Tabla 1 se indican las condiciones de estudios de larga duración, acelerados y tiempos mínimos. Los estudios de larga duración son obligatorios. Deben tener un mínimo de doce meses de duración para su presentación para el registro aunque deben continuarse hasta cubrir el período de vida útil propuesto y quedar a disposición de la Autoridad Sanitaria. El estudio de estabilidad acelerado y los de condición intermedia son optativos, pero pueden emplearse para evaluar el efecto de períodos de no cumplimiento de las condiciones de almacenamiento fijadas (por ej., durante la distribución).

Puede ser necesario aplicar consideraciones especiales para los productos que cambien física o químicamente a bajas temperaturas, por ej las suspensiones o emulsiones que pueden sedimentar o separarse, los aceites y las preparaciones semisólidas que pueden aumentar su viscosidad. Cuando se emplean bajas temperaturas, el ensayo acelerado de seis meses deberá efectuarse a una temperatura por lo menos 15°C por encima de la temperatura designada para el estudio de larga duración, junto con condiciones apropiadas de humedad relativa para esa temperatura. Por ej., para un producto que debe ser almacenado bajo refrigeración, el ensayo acelerado deberá realizarse a  $25\pm 2^{\circ}\text{C}/60\pm 5\% \text{ HR}$ .

### **Condiciones de almacenamiento durante el estudio**

La duración del estudio y las condiciones de almacenamiento deben ser suficientes para cubrir la distribución, almacenamiento y período de uso subsiguiente (por ej., la

reconstitución o la dilución según se indique en el rótulo). En el caso de productos que deben ser reconstituídos para su administración, se deben establecer las condiciones de almacenamiento y las correspondientes fechas de vencimiento para el producto antes y después de reconstituído.

El almacenamiento bajo condiciones de humedades relativas altas se aplica particularmente a productos farmacéuticos sólidos. Para productos tales como soluciones, suspensiones, etc., contenidos en envases diseñados para proveer una barrera permanente a la pérdida de agua, el almacenamiento específico bajo condiciones de humedad relativa alta no es necesario, pero debe aplicarse el mismo intervalo de temperaturas. La humedad relativa baja (por ej., 10 a 20 % HR) puede afectar adversamente a productos envasados en envases semipermeables (por ej., soluciones en bolsas plásticas, gotas nasales en envases plásticos pequeños, etc.) y debe considerarse la realización del ensayo bajo tales condiciones.

Cuando se producen cambios significativos durante el estudio acelerado deben realizarse estudios adicionales en condiciones intermedias (por ej.  $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$  /  $60 \pm 5\%$  HR). Un cambio significativo en un estudio acelerado puede definirse como:

- una pérdida del 5% de potencia del valor inicial de valoración de un lote;
- cualquier producto de degradación que exceda los límites establecidos;
- el producto excede sus límites de pH;
- los resultados del ensayo de disolución están fuera de los límites especificados;
- el producto no cumple con las especificaciones de apariencia y propiedades físicas como color, se produce separación de fases, suspendibilidad, dureza, etc.

### **Frecuencia de los ensayos**

La frecuencia de los ensayos debe ser suficiente para establecer las características de estabilidad del producto.

Para estudios de larga duración, se establece un ensayo cada tres meses durante el primer año, cada seis meses durante el segundo año y luego anualmente. Los estudios acelerados deben ensayarse en un mínimo de tres tiempos, incluyendo los puntos iniciales y finales.

### **Envases**

El estudio debe efectuarse en el envase primario definitivo.

## Evaluación

Debe adaptarse un enfoque sistemático para la presentación y la evaluación de la información de estabilidad que debe cubrir, según corresponda, características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas, incluyendo propiedades particulares del producto farmacéutico (por ej., velocidad de disolución para las formas sólidas de uso oral).

**Tabla 1-** Estudios de Estabilidad

TIPO DE ESTUDIO	TEMPERATURA	HUMEDAD	TIEMPOS MIÍNIMOS
Estudios intermedios	30±2°C	65±5%HR	12 meses
Estudios acelerados	40±2°C	75±5%HR	6 meses

### 4. Actividades a Desarrollar

1. En un laboratorio se efectuó la degradación forzada de noradrenalina en solución 1%. Empleando los datos en tabla, determinar el t90% del medicamento a 20 °C. Considere que la l-noradrenalina sigue una cinética de primer orden. Los tiempos están expresados en semanas.

Temperatura (°C)	T (sem) 0	T (sem) 4	T (sem) 8	T (sem) 12	T (sem) 16	T (sem) 20	T (sem) 24
60	100,0	83,4	76,1	70,3	60,5	54,6	50,6
50	100,0	87,4	82,9	78,1	70,5	65,3	60,4
40	100,0	89,5	86,1	81,7	76,8	70,3	65,8

2. La sulfacetamida en solución entre pH 5 y 11 se descompone siguiendo una cinética de primer orden siendo  $K_1 = 9 \times 10^{-9} \text{seg}^{-1}$  a 40°C. La energía de activación es 22,9 kcal mol<sup>-1</sup>. Calcular el t90% a 25°C.

3. Las siguientes velocidades de reacción fueron determinadas para la descomposición del 5-fluoruracilo a pH = 9,90

T °C	k (x10 <sup>-6</sup> seg <sup>-1</sup> )
40	0,96
30	0,32
20	0,12

a) Determine la energía de activación a este pH.

b) Determine la velocidad de reacción a temperatura ambiente y el  $t_{90\%}$ .

4. Se realizó un estudio de estabilidad acelerada de una solución acuosa de Rifampicina que contiene 500 mg /ml. Las condiciones de almacenamiento del lote fueron 40 °C y 75 % de HR. Se cuantificó el principio activo remanente a los tiempos que se indican. El método empleado para la cuantificación fue un método indicativo de estabilidad por HPLC. Los datos obtenidos fueron los siguientes: los porcentajes se calcularon sobre el valor declarado, la reacción sigue una cinética de primer orden. Calcular la  $k$  a 40°C y el  $t_{90\%}$  a 25°C.

Tiempo (meses)	Porcentaje sobre V. D
0	100,0
2	98,2
4	95,6
6	93,8

### 6.3. Bibliografía

- Farmacopea Argentina (2014). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina: Ministerio de Salud de la Nación.
- The United States Pharmacopeial (2018). Rockville, Estados Unidos de América.
- British Pharmacopoeia (2013). London, Reino Unido.

## TRABAJO PRÁCTICO DE AULA: ACONDICIONAMIENTO DE MEDICAMENTOS

Todos los medicamentos, una vez que han sido elaborados, deben ser sometidos a una serie de operaciones, conocidas genéricamente como operaciones de acondicionamiento, con el fin de que puedan llegar al usuario en condiciones óptimas de estabilidad, seguridad y eficacia. Estas operaciones de acondicionamiento de medicamentos se hacen totalmente imprescindibles ya que posibilitan su identificación, manipulación, transporte, distribución, almacenamiento, dispensación y utilización. Todo esto hace que, en general, la decisión que adopte una industria farmacéutica sobre la calidad de un envase y embalaje no sea tomada con un criterio de abaratamiento de costos sino adoptando cualquier medida que aumente la seguridad de conservación del producto.

La calidad de las materias primas, envases y materiales de acondicionamiento inciden en la calidad del producto final, por lo que el Farmacéutico debe tener especial cuidado en todos los aspectos de los manejos de los mismos.

En forma general podríamos decir que el acondicionamiento de un medicamento cumple las siguientes funciones:

- Proporcionar protección frente a agentes externos de tipo mecánico, ambiental biológico, etc., además de garantizar su inviolabilidad.
- Proporcionar identificación e información tanto al paciente como al personal sanitario.
- Hacer a la presentación del producto.

El etiquetado y prospecto de las especialidades farmacéuticas y demás medicamentos de fabricación industrial habrán de ser conformes a la ficha técnica y garantizarán su correcta identificación proporcionando la información necesaria para su correcta administración y uso.

**Acondicionamiento como Protección:** Aunque todas las funciones del acondicionamiento son importantes, puede decirse que la protección es el factor crítico puesto que incide sobre la estabilidad del propio medicamento. Veamos a continuación los tipos de riesgos está expuesto un medicamento y cómo pueden ser evitados con un correcto acondicionamiento. Entre los riesgos de tipo físico o mecánico que puede sufrir un medicamento se pueden citar los golpes, caídas, presiones, etc. Inicialmente, el estuche de cartón puede servir como elemento de protección para el acondicionamiento primario. En algunas ocasiones, el acondicionamiento primario es demasiado frágil (ampollas de vidrio) por lo que pueden incorporarse determinados elementos de sujeción que eviten el movimiento de los envases primarios. De cualquier modo, la mejor protección frente a los riesgos de tipo mecánico se



basa en una cuidadosa manipulación del medicamento desde que sale de las líneas de producción hasta que llega al lugar de la dispensación.

Otro tipo de protección que ofrece el acondicionamiento de medicamentos es aquella frente a riesgos ambientales. Los factores de tipo ambiental que pueden afectar a los medicamentos son los siguientes: Humedad: ya sea como vapor o como líquido, puede producir daños de tipo físico (ablandamiento, endurecimiento, etc.) o de tipo químico (efervescencia, hidrólisis). De cualquier modo, aunque el envase esté compuesto de materiales impermeables, es necesario asegurar la estanqueidad del cierre ya que si no es así podría penetrar la humedad en el interior del envase. Temperatura: Los valores extremos de temperatura pueden ocasionar el deterioro de los productos y de ciertos envases. Las altas temperaturas aceleran las reacciones degradativas, la evaporación de disolventes, etc., mientras que las bajas pueden facilitar el deterioro de algunos materiales plásticos. Luz: Este factor es una gran amenaza para aquellos compuestos que sufran fotodegradación. Además, algunos materiales pueden experimentar cambios en su coloración: amarilleamiento del papel blanco, pérdida de brillo o intensidad de color, etc. Para evitar esto, se utilizan materiales opacos o resistentes a las radiaciones, tanto en el acondicionamiento primario como en el secundario. Gases atmosféricos. Entre todos ellos, el oxígeno es el que más problemas puede plantear, puesto que favorece la oxidación de ciertas sustancias. También el dióxido de carbono puede dar lugar a cambios en el pH de las soluciones, pudiendo producir la precipitación de algún compuesto, así como inducir la formación de carbonatos insolubles. Si en la formulación del medicamento se utilizan productos volátiles, también se deben extremar las precauciones para que no se pierdan a través de un cierre poco eficaz o de las paredes del recipiente.

Los riesgos por los que se requiere una protección biológica pueden ser debidos al ataque de animales (roedores, pájaros, gusanos, insectos) o bien al crecimiento y desarrollo de bacterias, hongos, etc. Lógicamente si el producto envasado es estéril y se desea que siga así, debe estar provisto de un envase que no permita bajo ninguna circunstancia el ataque de cualquier tipo de microorganismo.

Por último, podemos hablar de la denominada protección pasiva que debe aportar el acondicionamiento. Por ejemplo, la inviolabilidad puede conseguirse utilizando determinados tipos de sistemas de cerrado, tales como el sellado de ampollas, el termosellado de blisters o los cierres con anilla de seguridad. De este modo, se puede asegurar al usuario que el medicamento no ha sufrido ningún tipo de manipulación, intencionada o no, desde que salió del laboratorio fabricante. Además, también se puede evitar el acceso de los niños a los medicamentos, con cierres que combinan la presión y el giro.

**Acondicionamiento como Información e Identificación:** Además de la función de protección que acabamos de explicar, otra de las funciones del acondicionamiento consiste en presentar toda aquella documentación necesaria para conocer el medicamento tanto desde el punto de vista industrial como desde la vertiente sanitaria, proporcionando información sobre sus aspectos farmacológicos, toxicológicos, etc., con el fin de conseguir una administración más segura. Toda esta información viene recogida en el etiquetado del acondicionamiento primario, en el prospecto y en el acondicionamiento secundario. Como puede comprobarse, la importancia del acondicionamiento desde este punto de vista es innegable, ya que el consumidor de un medicamento tiene el derecho de conocer qué laboratorio lo ha fabricado, la fecha de caducidad, la composición, las contraindicaciones, las reacciones adversas, el modo de administración, precauciones de uso, etc.

### **Acondicionamiento Primario**

Se define como el envase o cualquier otra forma de acondicionamiento que se encuentre en contacto directo con el medicamento. Por ejemplo, un blíster, frasco o ampolla.

Podemos decir, por tanto, que tras la aplicación de ciertas operaciones o procesos sobre las formulaciones de fármacos y excipientes obtenemos unos productos intermedios que reciben el nombre de productos semi-terminados dentro de su envase primario. A continuación estos sistemas se someten a determinadas operaciones de acondicionamiento. Los **materiales de acondicionamiento primario** son un factor de riesgo importante en el proceso de producción farmacéutica, ya que se encuentran en contacto directo con el producto, y deben considerarse como una materia prima clave, por lo que su origen y proveedores deben estar bajo estricto control.

Dentro de las Características y Funciones que debe cumplir el **acondicionamiento primario** podemos mencionar:

- **PERMITIR LA SALIDA APROPIADA DEL CONTENIDO**
- **EL CIERRE SE CONSIDERA PARTE INTEGRAL DEL MISMO**
- **TENER COMPATIBILIDAD CON EL CONTENIDO**
- **NO AFECTAR LA IDENTIDAD, ESTABILIDAD Y SEGURIDAD**
- **PROPORCIONAR PROTECCIÓN E INFORMACIÓN**

### **Acondicionamiento secundario:**

Se define como el embalaje en que se encuentra el acondicionamiento primario. Básicamente, consiste en colocar el producto envasado en una caja o estuche junto con el prospecto. El embalaje exterior es una caja o estuche en el que se colocan las formas farmacéuticas envasadas en el acondicionamiento primario.

La Farmacopea Argentina establece cuales son los requisitos farmacopeicos para cada tipo de envase en la monografía correspondiente a cada droga. A modo informativo podemos mencionar los distintos tipos de envases a los que hace mención esta Farmacopea.

#### ENVASES

*Envase con cierre inviolable:* es aquél provisto de un dispositivo especial que revela inequívocamente si ha sido abierto.

*Envase inactínico:* es aquél que protege el contenido de los efectos de la luz, gracias a las propiedades específicas de los materiales con que está compuesto.

*Envase bien cerrado:* es el que evita el ingreso de sólidos extraños y la pérdida del contenido bajo las condiciones usuales de manejo, almacenamiento, distribución y transporte.

*Envase de cierre perfecto:* es aquél que protege el contenido de la contaminación con sustancias extrañas y evita la entrada de humedad, impidiendo la efervescencia, deliquesencia o evaporación bajo las condiciones usuales de manejo, almacenamiento, transporte, manteniendo su condición de cierre perfecto después de su manipulación.

*Envase hermético:* es aquel que no permite la entrada de sólidos, líquidos o gases en las condiciones usuales de manejo, almacenamiento, distribución y transporte.

*Envase seguro para niños:* es aquel que posee un mecanismo tal que dificulta su apertura directa. Dichos envases sólo pueden ser abiertos luego de recibir las instrucciones pertinentes.

*Envase monodosis:* es aquel que está diseñado para contener una cantidad de sustancia destinada a administrarse en una única dosis, inmediatamente después de abierto.

*Envase multidosis:* es aquel que permite la extracción de porciones sucesivas del contenido sin cambios en la potencia, calidad o pureza de la porción remanente.

Imagen Farmacopea Argentina Séptima Edición

Otra forma de clasificación de envases sería aquélla que aúna en un solo criterio el estado físico de los preparados que contienen, con la forma y material con el que estén elaborados.

Así pueden distinguirse:

### **Formas líquidas:**

Las formas de administración oral suelen ir envasadas en recipientes tanto de plástico como de vidrio, con capacidad variable: desde 5 mL (ampollas y viales bebibles), hasta 200 mL en el caso de jarabes, soluciones o suspensiones orales. Los envases de mayor capacidad son poco frecuentes.

Para la vía parenteral existen diversas posibilidades en función del tipo de inyectable:

- Las ampollas son recipientes de pequeño volumen, elaboradas con vidrio, donde el cerrado se efectúa después del llenado mediante fusión. El contenido se extrae de una sola vez previa ruptura del envase. Para poder administrar el medicamento la ampolla debe romperse por el estrangulamiento. Antes se conseguía limando esa zona con una lima metálica. Actualmente, se dispone de las denominadas ampollas de fácil ruptura que pueden abrirse con las manos efectuando una pequeña fuerza sobre el estrangulamiento. Esto se consigue porque se crea una zona de fragilidad que se señala con un punto (ampolla OPC) o con un aro de pintura (ampolla Score Ring).
- Los viales son recipientes de capacidad variable, elaborados con vidrio, cuyo cierre después del llenado se efectúa con un tapón de material elastomérico y sellado por una cápsula de aluminio o aluminio plástico. Su contenido se extrae en una o varias veces. Para la administración del preparado, la parte central de la cápsula dispone de una lengüeta (llamada opérculo) que puede ser retirada, dejando el elastómero a la vista, y que puede ser perforado por la correspondiente aguja.

Los cartuchos son recipientes de pequeño volumen, cilíndricos, una de cuyas bases están constituidas por un tapón. Se administran insertándolos en jeringas especiales en las que un émbolo hace deslizar el tapón de su base a lo largo de todo el cilindro hasta que se agota su contenido. Se utilizan frecuentemente para envasar anestésicos locales utilizados en odontología. Por último, las jeringas precargadas son jeringas de vidrio para el envasado de pequeños volúmenes. Su interés reside en la nula manipulación del inyectable para ser administrado. Se utilizan generalmente para la inyección de heparinas, insulinas y otros fármacos. Las bolsas son recipientes de volumen variable, están elaboradas con láminas de material plástico. Las formas de administración por vía rectal y tópica son envasadas en recipientes bastante diversos, con materiales y capacidad también variables: desde los menores de 5 ml para colirios, soluciones nasales, etc., hasta los de mayor tamaño de 500 ml, que están destinados a envasar enemas. Son de aspecto variado, dependiendo de la

forma farmacéutica y del modo de administración y pueden llevar, cuando sea necesario, un tubo aplicador o cualquier otro dispositivo para facilitar la administración del medicamento.

### **Las formas semisólidas**

Las pomadas y cremas suelen estar envasadas en tubos de plástico o metal de capacidad variable, que puede oscilar entre 5 mL (como es el caso de ciertas pomadas oftálmicas) hasta 100 ml, siendo quizás el grupo que ha experimentado una menor evolución en este campo. El tubo de metal es muy utilizado en este tipo de formulaciones ya que permite una fácil dispensación del preparado, con buen cierre y una adecuada protección del producto. Si se utiliza de forma correcta, el riesgo de contaminación de la fracción remanente es mínimo ya que el tubo al ser colapsable no vuelve a inspirar aire hacia su interior. Si el contenido no es compatible con el metal, el interior del tubo puede ser recubierto con formulaciones cerasas o soluciones de resinas epoxi, aunque se incrementa ligeramente su coste. Los tubos de plástico presentan un gran número de ventajas con respecto a otros recipientes: inodoros, irrompibles, gran inercia química, peso ligero, mayor versatilidad de adaptación a una línea de producción, etc. A diferencia de los anteriores, son capaces de mantener su forma durante toda su vida útil lo que conlleva tanto ventajas como inconvenientes. Entre las primeras se pueden citar factores estéticos, ya que su apariencia no se altera tras la administración de una o varias dosis. Por el contrario, la recuperación de la forma original motivada por la elasticidad del material puede favorecer la degradación del preparado remanente debido a la entrada de aire hacia el interior del recipiente. Para evitar los problemas inherentes a los materiales metálicos o plásticos vistos anteriormente, ha surgido una nueva alternativa basada en la obtención de un material laminado formado por distintas capas de plásticos, papel o láminas metálicas para obtener de esta manera tubos colapsables, de aspecto agradable y resistentes a la presión. A su vez otra forma semisólida, los supositorios, se envasan individualmente en láminas de plástico o aluminio selladas.

**Las formas sólidas de administración oral** Los comprimidos, grageas o cápsulas, suelen acondicionarse en **envases tipo blíster**, que están constituidos por una lámina moldeada en forma de pequeñas cavidades, selladas por la parte inferior. La primera de ellas puede ser de aluminio o cloruro de polivinilo, solo o en combinación con otras sustancias y la inferior es de aluminio. Si se imprime un calendario en la lámina metálica de la parte posterior del envase, se puede facilitar al paciente el control de la administración diaria del medicamento, lo cual es útil en ciertos grupos terapéuticos como los antihipertensores, anticonceptivos orales, etc. Otra forma menos utilizada consiste en envasar estas formas farmacéuticas entre dos **láminas de plástico, papel y aluminio**. Mediante el termosellado en los bordes alrededor de cada dosis, se origina lo que se conoce con el nombre de envase de tiras. Este

procedimiento se utiliza más usualmente para comprimidos efervescentes ya que garantiza una protección excelente frente a la humedad. Otra posibilidad para esta forma farmacéutica consiste en envasarlas en tubos de plástico o metal, con tapones en los que se incluye un desecante (silicagel) y que cierran por presión para protegerlos al máximo de la humedad.

Otras formas farmacéuticas sólidas como los granulados o polvos se pueden envasar en **recipientes como frascos de plástico o vidrio**, aunque va imponiéndose cada vez más los sobres unidosis elaborados con láminas mixtas de aluminio, papel y plástico, lo que le dará una mayor protección frente a los agentes externos.

La comercialización de un medicamento, al igual de lo que sucede con otros productos, requiere la utilización de distintos tipos de envases. **La elección de los materiales que se utilizarán para proteger el medicamento debe hacerse teniendo en cuenta que las autoridades sanitarias deberán validar la seguridad del envase.**

Los principales materiales utilizados en el acondicionamiento de medicamentos son: Vidrio, Plástico, Metales, Material Compuesto, Papel y Cartón.

### **MATERIALES PLÁSTICOS**

**Los plásticos son productos orgánicos de alto peso molecular (polímeros) que por la plasticidad que presentan en determinadas condiciones pueden ser fácilmente moldeables. Dentro de las ventajas que presenta este tipo de material podemos mencionar:**

- Livianos
- Sólidos
- De cómodo almacenaje
- Desechables
- Fáciles de destruir
- No requieren limpieza

Por otro lado, los requisitos que deben cumplir este tipo de material mencionaremos:

- Poseer plasticidad contra roturas, choques y perforaciones.
- Presentar estabilidad frente al aire, agua y microorganismos.
- Ser resistentes al frío y al calor asegurando la estabilidad del preparado frente a los cambios de temperatura.
- Ser impermeables e inertes químicamente.
- Presentar una adecuada transparencia que permita observar la limpidez de preparado que contienen.

El envase plástico elegido para cualquier preparación debe ser tal que, los componentes del producto, que están en contacto con el material plástico no sean significativamente adsorbidos sobre su superficie y no se produzcan migraciones desde las paredes del

envase. De la misma manera, el material del envase no debe ceder cantidades apreciables de ninguna sustancia que pueda afectar la estabilidad de la preparación o presentar un riesgo de toxicidad.

**MATERIALES DE VIDRIO:**

Por otro lado, la Farmacopea Argentina en su capítulo 430 hace mención a los envases de vidrio, **El vidrio es un polímero de estructura reticular y composición variable. Está compuesto principalmente por dióxido de silicio con diversas proporciones de otros óxidos (sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, etc.). Asimismo, menciona los requisitos que deben cumplir.**

La FA VII edición describe en su capítulo <430> los ensayos para la evaluación de la calidad de los envases primarios de vidrio destinados para uso farmacéutico.

En primer lugar enumera los diversos tipos de envases que existen:

- **Ampollas:** son envases de vidrio de paredes finas en los que el cerrado, después del llenado, se realiza por fusión del vidrio. El contenido se extrae en una sola vez previa apertura de las mismas.
- **Frascos, viales, jeringas y carpules:** son envases cilíndricos de paredes de grosor apropiado, cuyos cierres son de vidrio o de otro material, ej. materiales plásticos o elastómeros. El contenido se extrae en una o varias dosis. Los **carpules** son viales inyectables con el fondo abierto que se utilizan normalmente como cartuchos anestésicos en odontología o en dosificadores de insulina.
- **Envases para contener sangre y hemoderivados:** son envases cilíndricos, de paredes más o menos gruesas, de vidrio neutro incoloro y de capacidad variable.

La superficie interna de los envases de vidrio puede someterse a diversos tratamientos para mejorar sus propiedades, como por ejemplo mejorar su resistencia hidrolítica o conferirle propiedades hidrofóbicas, etc. Además la superficie externa también puede tratarse, por **ejemplo para reducir la fricción y aumentar la resistencia a la abrasión. El tratamiento externo debe ser adecuado para que no se contamine la superficie interna del envase.**

Como mencionábamos anteriormente dentro de las propiedades que uno puede mejorar mediante un tratamiento adecuado de la superficie interna del envase de vidrio se encuentra la **RESISTENCIA HIDROLÍTICA**. Esta propiedad que presenta este tipo de material es tomada como parámetro de calidad del vidrio, que en definitiva tiene que ver con la estabilidad química que presenta. En otras palabras, la estabilidad química de los envases de vidrio para uso farmacéutico es expresada en función de su **resistencia hidrolítica, es decir, la resistencia que presenta este material para liberar sustancias minerales solubles en agua, bajo condiciones específicas de contacto entre la superficie interna del envase, o el vidrio pulverizado, y el agua. La resistencia hidrolítica es evaluada por titulación de la alcalinidad liberada.**

El **ENSAYO DE RESISTENCIA HIDROLÍTICA**, que consiste en determinar la magnitud del ataque, es decir la magnitud de la cesión de sustancias por parte del vidrio, mediante la cuantificación de la cantidad de álcali liberado por el vidrio bajo condiciones específicas.

Otro ensayo que se le realiza a los materiales de vidrio consiste en la **DETERMINACIÓN DEL CONTENIDO DE ARSÉNICO PARA VIDRIOS TIPO I, II Y III**. La FA especifica el contenido máximo que puede obtenerse para poder dar como aprobado el ensayo. Según lo mencionado en el capítulo <540> es un test límite, que se ha diseñado para determinar la presencia de trazas de arsénico transformándolo en arsina, la cual forma un complejo de color rojo cuando se la pone en contacto con una solución de dietilditiocarbamato de plata. Ese color rojo desarrollado se compara, visual o espectrofotométricamente, contra un control que tiene una cantidad de arsénico equivalente al límite máximo especificado en la monografía correspondiente. El contenido de arsénico de la muestra no debe exceder el límite especificado en cada monografía correspondiente, en este caso en la monografía de envases de vidrio tipo I, II y III no debe ser mayor a 0,1 ppm.

El último ensayo al cuál hace referencia la FA es el de **TRANSMISION DE LA LUZ**, para realizar este ensayo en necesario cortar parte del envase en la cual el espesor represente el espesor promedio de la pared y se debe recortar un tamaño apropiado para ser colocado en el espectrofotómetro.

Esa porción del material a ensayar se debe lavar y secar evitando rayar la superficie. La muestra se coloca de manera tal que el haz de luz incida perpendicularmente a la superficie de la misma. Como criterio de aceptación especifica que las lecturas de luz transmitida a través del vidrio tipo I, II y III no deben ser mayores a los valores indicados en la *tabla 4*. En tanto que las lecturas de la luz transmitida a través del vidrio tipo IV no deben ser mayores que el 10% de transmitancia, independientemente del tamaño del envase, en cualquier longitud de onda entre 290-450 nm.

**Tabla 4. Límites de luz transmitida para vidrio tipo I, II y III.**

Tamaño nominal (ml)	Máxima transmisión de luz permitida (%) Entre 290 y 450 nm	
	Envases cerrados por fusión	Envases con tapa o tapón
1	50	25
2	45	20
5	40	15
10	35	13
20	30	12
≥ 50	15	10

NOTA: cualquier envase de tamaño intermedio a los mencionados anteriormente debe tener una transmisión igual o menor que la del envase de tamaño inmediato superior en la *Tabla 4*.]

Imagen Farmacopea Argentina Séptima Edición



### **METALES:**

El aluminio es el metal más empleado en la industria farmacéutica debido a su maleabilidad, su relativo bajo costo y su falta de toxicidad. Sin embargo presenta como desventaja su facilidad para producir reacciones redox, es reactivo frente a los ácidos y bases, por lo tanto es necesario recubrirlo por una película delgada plástica para evitar su contacto con el producto.

Existe una variedad de revestimientos internos y cierres o sellos plegables para tubos de estaño y aluminio. Los tubos de estaño se pueden revestir con cera o vinílicos. Los tubos de aluminio se expenden con resina epoxi o fenólica, cera o vinilo o una combinación de resina epoxi o fenólica con cera. Como el aluminio soporta las altas temperaturas requeridas para curar debidamente las resinas epoxi y fenólicas, los tubos de este material ofrecen en la actualidad la gama más amplia de posibilidades de revestimiento.

Los cierres plegados suelen consistir en resina vinílica no modificada o celulosa plastificada y resina, con color adicional.

Los tubos aplastables se expenden en muchas combinaciones de diámetros, longitudes, aberturas y casquetes. También existen puntas expendedoras para oftálmicas, nasales, rectales, etc. Solo existe una cantidad limitada de revestimientos internos y cierres para los tubos dotados de estas puntas para usos especiales.

El aluminio se utiliza en la fabricación de pomos para cremas y ungüentos con una delgada película interna de resina epoxifenólica polimerizada. Para el envasado de comprimidos en tiras se lo utiliza combinado con láminas de polietileno, polipropileno adheridas fuertemente y que le confieren propiedades termosellables. En el caso de envasado de comprimidos en blisters, el laminado de aluminio es barnizado con una laca de PVC.

### **Bibliografía**

- Farmacopea Argentina (2014). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina: Ministerio de Salud de la Nación.
- The United States Pharmacopeial (2018). Rockville, Estados Unidos de América
- British Pharmacopoeia (2013). London, Reino Unido.