



# **ESTUDIO ANALÍTICO DE UN PRINCIPIO ACTIVO FARMACÉUTICO EN UN PROCESO INDUSTRIAL.**

**Tutor: María Eva Carral Mahía**

**Alumno: Angela Murillo Patilla**

**Maria Avilés Sintés**

**Especialidad: Química**

**29 de Junio de 2005**



## **RESUMEN**

“Estudio analítico de un principio activo en un proceso industrial” trata de estudiar el proceso de fabricación de comprimidos en la industria farmacéutica. Las distintas etapas de que consta, maquinaria empleada, formulación, etc., así como los distintos controles que se deben efectuar a lo largo y después de la fabricación de los comprimidos para asegurar la eficacia, inocuidad y estabilidad del producto farmacéutico.

Desde el punto de vista experimental, se trata el ácido ascórbico como principio activo utilizando como especialidad farmacéutica que contiene Vitamina C el Redoxón. Existe un detallado estudio sobre el ácido ascórbico, características generales, estructura, estabilidad, propiedades farmacológicas, indicaciones y posología, contraindicaciones, reacciones adversas etc...con la finalidad de tener un amplio conocimiento para su posterior determinación.

Se plantean técnicas analíticas para la determinación de nuestro principio activo escogido, detallándose cada una de ellas para llevarse a cabo experimentalmente. Éstas técnicas son tanto cualitativas como cuantitativas. Abarcan desde la simple y eficaz volumetría a métodos más complejos como pueden ser las colorimetrías, en las que intervienen en ellas una cantidad muy elevada de parámetros a tener en cuenta los cuales con muy pequeñas variaciones pueden ocasionar una baja repetibilidad de los resultados, dificultando así el éxito de la determinación.

También se lleva a cabo la aplicación de dos técnicas analíticas, como son la yodimetría, como técnica cuantitativa, y la cromatografía en capa fina como técnica cualitativa. Detallándose el proceso experimental de la técnica, el fundamento teórico en el que se basa el experimento, así como los resultados obtenidos experimentalmente, cálculos y posterior discusión de resultados y conclusiones.

## **RESUM**

“Estudi analític d’un principi actiu en un procés industrial” tracta d’estudiar el procés de fabricació de comprimits a la indústria farmacèutica. Les diferents etapes de que consta, maquinaria utilitzada, formulació, etc., Així com els diferents controls que s’han d’efectuar al llarg i després de la fabricació del comprimit per assegurar l’eficàcia, inoqüitat i estabilitat del producte farmacèutic.

Des del punt de vista experimental, es tracte l’àcid ascòrbic com a principi actiu, utilitzant com a especialitat farmacèutica que conté Vitamina C el Redoxón. Existeix un detallat estudi sobre l’àcid ascòrbic, característiques generals, estructura, estabilitat, propietats farmacològiques, indicacions i posologia, contraindicacions, reaccions adverses, etc.. amb la finalitat de tenir un ampli coneixement per la seva posterior determinació.

Es plantegen tècniques analítiques per la determinació del nostre principi actiu escollit, detallant-se cadascuna d’elles per portar-se a terme experimentalment. Aquestes tècniques son tant qualitatives com quantitatives. Abarquen des de la simple y eficaz volumetria a mètodes més complexes com poden ser les colorimetrías, en les que intervenen en elles una quantitat molt elevada de paràmetres a tenir en conta els quals amb molt petites variacions poden causar una baixa repetibilidad dels resultats dificultant així l’èxit de la determinació.

També es dur a terme l’aplicació de dues tècniques analítiques, com son la iodimetria, com a tècnica quantitativa, i la cromatografía en capa fina com a tècnica qualitativa. Detallant-se el procés experimental de la tècnica, el fonament teòric en que es basa l’experiment, així com els resultats obtinguts experimentalment, càlculs i posterior discussió de resultats i conclusions.

## **ABSTRACT**

“Analytic Study of an Active Principle in an Industrial Process” studies production process for tablets manufacturing in pharmaceutical industry.

It studies different process stages, process equipment, formulation, etc, ... as well as the different controls to be done along and after tablets production to assure the effectiveness, inoculation and stability of a pharmaceutical product.

From experimental point of view, we worked with ascorbic acid as active principle used by “ Redoxon “ ; a pharmaceutical specialty which contains Vitamina C.

It is included a detailed study regarding ascorbic acid; general characteristics, structure, stability, pharmacological properties, indications and posologie, contraindications, adverse reactions, etc ...with purpose of acquire wide knowledge for its later determination.

It is poded technical analytic for the determination of our chosen active principle. For each one of them is being detailed how to be carried out experimentally.

These techniques are qualitative as well as quantitative. They include from the simple and effective volumetric to more complex methods as can be colorimetric, in which intervene a big amount of parameters to keep in mind in order to avoid lack of repeatability which difficults experimentation success.

It is also carried out the application of iodimetric and chromatography analytic techniques. It is being detailed the experimental process of each technique, the theoretical basis in which experiment is based, as well as results obtained experimentally, calculations, later discussion and analysis of results and conclusions.

## **0. OBJETIVOS**

Estudiar el proceso de fabricación de comprimidos e la industria farmacéutica, las distintas etapas de que consta, maquinaria empleada, formulación, etc, así como los distintos controles que se deben efectuar a lo largo y después de la fabricación de los comprimidos para asegurar la eficacia, inocuidad y estabilidad del producto farmacéutico.

Desde el punto de vista experimental se pensó en el ácido ascórbico como principio activo y se eligió el Redoxon como especialidad farmacéutica que contiene Vitamina C. Por lo tanto, después de realizar un estudio bibliográfico sobre el ácido ascórbico, y métodos para determinarlo, se pretende realizar alguno de estos métodos en el laboratorio, comprobando la dosificación correcta de Vitamina C en los comprimidos de Redoxon.

## **ÍNDICE**

<b>1- INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>8</b>
<b>2- NORMAS SOBRE FABRICACIÓN, ACONDICIONAMIENTO Y CONTROLES .....</b>	<b>46</b>
<b>3- PLANTAS INDUSTRIALES .....</b>	<b>100</b>
<b>4- FABRICACIÓN DE COMPRIMIDOS.....</b>	<b>112</b>
<b>5- MÉTODOS ANALÍTICOS PARA LA DETERMINACIÓN DEL ÁCIDO ASCÓRBICO EN PREPARADOS FARMACÉUTICOS.....</b>	<b>148</b>
<b>6- NORMATIVA DE CALIDAD.....</b>	<b>196</b>
<b>7- EVALUACIÓN ECONÓMICA .....</b>	<b>215</b>
<b>8- CONCLUSIONES .....</b>	<b>237</b>

# **1.INTRODUCCIÓN**



# **1.INTRODUCCIÓN**

<b>2 . CARACTERÍSTICAS DEL ÁCIDO ASCÓRBICO .....</b>	<b>10</b>
<b>2.1 INTRODUCCIÓN HISTÓRICA .....</b>	<b>10</b>
<b>2.2 CARACTERÍSTICAS GENERALES .....</b>	<b>13</b>
<b>2.3 FUNCIONES DEL ÁCIDO ASCÓRBICO .....</b>	<b>16</b>
<b>2.4 BIODISPONIBILIDAD EN LOS ALIMENTOS .....</b>	<b>18</b>
<b>2.5 ESTRUCTURA .....</b>	<b>19</b>
<b>2.6 PROPIEDADES ANTIOXIDANTES .....</b>	<b>23</b>
<b>2.7 CARÁCTER ÁCIDO .....</b>	<b>25</b>
<b>2.8 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS .....</b>	<b>26</b>
<b>2. 9 ESTABILIDAD, MECANISMOS Y PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN .....</b>	<b>28</b>
<b>2.10 INDICACIONES Y POSOLOGIA .....</b>	<b>36</b>
<b>2.11 CONTRAINDICACIONES .....</b>	<b>38</b>
<b>2.12 INTERACCIONES .....</b>	<b>39</b>
<b>2.13 REACIONES ADVERSAS .....</b>	<b>40</b>
<b>2.14 PREPARADO FARMACÉUTICO ELEGIDO PARA LA DETERMINACIÓN DEL ÁCIDO ASCÓRBICO .....</b>	<b>41</b>

## **2. CARACTERÍSTICAS DEL ÁCIDO ASCÓRBICO.**

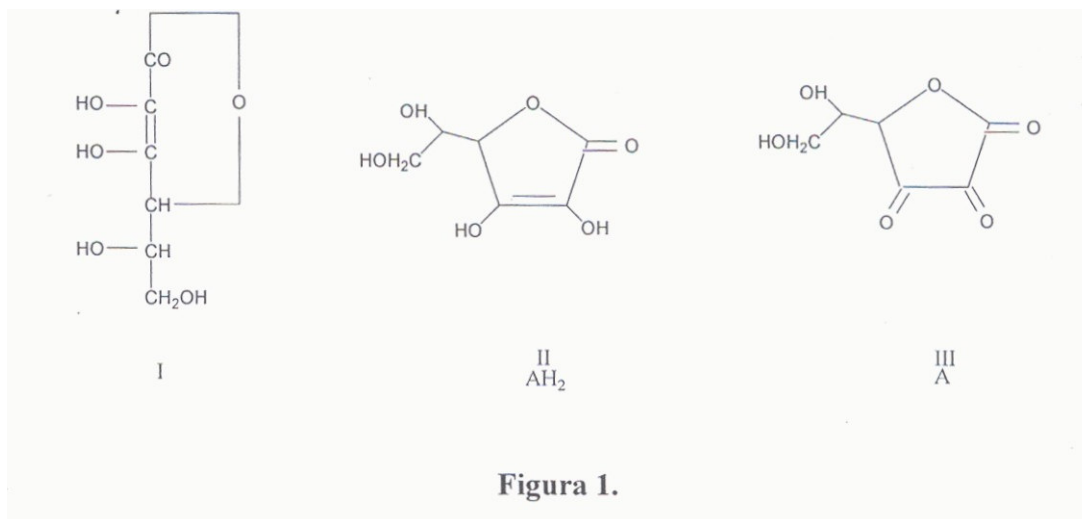
### **2.1 INTRODUCCIÓN HISTÓRICA.**

La enfermedad del escorbuto fue combatida durante siglos con la introducción de cítricos en la dieta pero la relación entre los cítricos (ricos en vitamina C) y la enfermedad (provocada por carencia de vitamina C) no se descubrió hasta el siglo XX. La vitamina C fue aislada por primera vez en 1928 por el científico húngaro Albert Szent-Gyorgy, que trabajaba en las oxidaciones de los nutrientes y su relación con la producción de energía, descubrió un factor reductor en las glándulas suprarrenales en forma cristalina, que bautizó con el nombre de ácido hexurónico, y determinó su fórmula empírica  $C_6H_8O_6$ . En la misma época, en 1932 King y Waugh encontraron este mismo ácido en el zumo de limón, poco después en 1933 Hirst y Hawoth determinaron la estructura y sugirieron junto con Szent-György el cambio de nombre a ácido L-ascórbico por la influencia de sus propiedades antiescorbúticas.

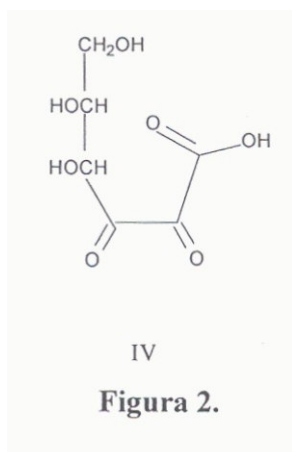
En 1937 Hawoth y Szent-György obtuvieron el premio Nobel de Medicina por sus trabajos sobre el ácido ascórbico. Se llama con el nombre de vitamina C a todos los compuestos que poseen la actividad biológica del ácido ascórbico.

Pertenece junto con las vitaminas B al grupo de las hidrosolubles, la vitamina C interviene en el mantenimiento de huesos, dientes y vasos sanguíneos y en la formación y mantenimiento del colágeno. Protege de la oxidación a las vitaminas A, E y a algunos compuestos del complejo B. Desarrolla acciones anti-infecciosas y antitóxicas y ayuda a la absorción del hierro no hémico en el organismo.

La vitamina C es una sustancia de color blanco, estable en ausencia de humedad, pero en disolución se oxida con facilidad más aún si se expone al calor. Un pH alcalino y trazas de cobre y hierro aceleran su oxidación. En la Figura 1 se muestra su estructura química, forma (I), que recuerda a la de la glucosa aunque una representación más real del compuesto se indica en la forma (II) en la que se resalta el anillo de cinco miembros. Su oxidación, con pérdida de hidrógeno, conduce al ácido dihidroascórbico indicado en la forma (III).



En presencia de agua se produce la apertura del ciclo en la forma (III) conduciendo a la forma (IV) ácido 2,3-dicetogulónico (Figura 2) sin las propiedades biológicas de la vitamina C.



El ácido ascórbico no es sintetizable por el organismo, por lo que se debe ingerir desde los alimentos que lo proporcionan vegetales verdes, frutas cítricas y patatas El "Food and Nutrition Board of the National Research Council" recomienda en la dieta un suministro entre 35 a 60 mg/día. Linus Pauling, premio Nobel de Química en 1954 y premio Nobel de la Paz en 1962, estudió los efectos de la vitamina C como preventivo del resfriado común y sobre los mecanismos de defensa natural del organismo frente a las enfermedades y concluyó que la vitamina C forma parte en la mayoría de las reacciones químicas del organismo por lo que aconsejó un suplemento mayor diario de vitamina C (por lo menos 2 g al día). Este punto de vista ha suscitado controversias en muchos científicos ya que, aunque la vitamina C es muy importante por su carácter antioxidante, no se ha podido demostrar que intervenga directamente en la prevención

del catarro, de cualquier forma la vitamina C no es tóxica en el organismo y se elimina fácilmente.

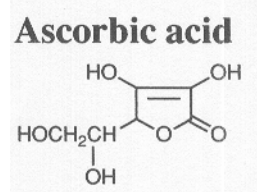


En la siguiente tabla se dan algunos ejemplos del contenido de vitamina C en alimentos frecuentes en la dieta humana.

Acido ascórbico (mg/100 g)	Comestibles
100-350	Pimientos, perejil, nabos
25-100	Jugos cítricos, jugo de tomate, mostaza, espinacas, coles de Bruselas
10-25	Judías verdes y guisantes, maíz, espárragos, piña, arándanos, pepinos, lechuga
Menos de 10	Huevos, leche, zanahorias, remolachas

En el comportamiento químico de la vitamina C existen dos rasgos distintivos importantes: sus propiedades antioxidantes y su carácter ácido dado por su bajo valor de pKa.

## 2.2 CARACTERÍSTICAS GENERALES.



El ácido ascórbico,  $C_6H_8O_6$  son unos cristales blancos o muy ligeramente amarillentos, de sabor agradable, muy débil, agrídulce. En estado seco es estable en el aire. En preparaciones farmacéuticas y en muchos productos naturales, la vitamina se oxida por exposición al aire y a la luz.

Posee un relativamente fuerte poder reductor, decolorante a diversas colorantes. Las soluciones acuosas se oxidan rápidamente al aire: la reacción se exalta en medio alcalino y en presencia de indicios de metales, principalmente hierro y cobre.

Soluble en aproximadamente tres partes de agua, 30 de etanol, 50 de etanol absoluto, 100 de glicerina. Insoluble en éter, cloroformo, benceno, éter de petróleo, aceites, disolventes de grasas. Las soluciones deben esterilizarse por filtración.

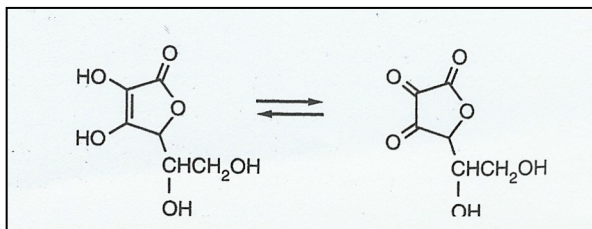
Debe conservarse en recipientes bien cerrados, protegido de la luz y de la humedad.

A rasgos generales, se utiliza como antioxidante para alimentos, para evitar el enrancimiento de sustancias grasas, el ennegrecimiento de frutos cortados...

Para uso médico, se usa en forma de vitamina C.

La vitamina C es el término genérico para ácido L ascórbico y su forma oxidada ácido dehidroascórbico, ambos muestran actividad de vitamina C. Las dos formas pueden convertirse con facilidad una en la otra. Las fuentes más importantes de vitamina C en la dieta son frutas cítricas, vegetales y jugos de frutas enriquecidos con ácido ascórbico. Carnes de órganos (hígado, riñón y cerebro) también son fuentes significativas. Sin embargo, las carnes de músculo y la leche contienen muy poco ácido ascórbico.

**Farmacocinética:** la vitamina C se absorbe bien en el intestino delgado gracias a un proceso de transporte activo saturable. La eficacia de la absorción disminuye con el incremento de la ingestión. La vitamina se distribuye en casi todos los tejidos a través del cuerpo; en el adulto la reserva es de casi 1 500 mg. El exceso de vitamina C no se almacena y los niveles en leucocitos se emplean para estimar las concentraciones en los tejidos. En valores plasmáticos menores de 1.4 mg/dL (80 mmol/ L), el ácido ascórbico se reabsorbe en el riñón; por arriba de estos niveles se excreta el ácido ascórbico.



También aparecen en la orina gran número de metabolitos. La excreción urinaria de ácido ascórbico refleja de manera estrecha la ingestión reciente en la dieta. Cuando la concentración

en plasma es entre 1 y 2 mg/dL (56.8 y 113,6  $\mu\text{mol/L}$ ) ocurre la saturación de tejidos; las mujeres muestran concentraciones más altas que los varones. El hábito de fumar cigarrillos, y también algunos tipos de estrés, puede reducir de manera drástica a concentración plasmática de ascorbato. Cuando se reduce la ingestión de ácido ascórbico luego de suplemento a largo plazo con 250 mg/día o más, el riñón continúa excretando ácido ascórbico. Esto da como resultado un fenómeno de rebote en el cual el ascorbato del plasma puede descender a concentraciones escorbúicas (en especial si la ingestión previa fue de 2 g o más por día).

**Fisiología:** Las funciones de la vitamina C al parecer reflejan su capacidad redox. Por lo tanto, participa en algunas reacciones de hidroxilación en las cuales mantiene actividad enzimática óptima por donación de electrones. La vitamina también incrementa la absorción de hierro no hem y sirve como un mecanismo importante para inactivar radicales sumamente reactivos en las células de los tejidos. Asimismo, retarda la formación de nitrosaminas en el cuerpo, que son posibles carcinógenos. La evidencia acumulada vincula el ácido ascórbico a muchos elementos del sistema inmunitario.

**Deficiencia:** Humanos, monos, cobayos y murciélagos frugívoros han perdido la capacidad de sintetizar el ácido ascórbico a partir de glucosa (estas especies perdieron la última enzima de la serie, oxidasa de L-gulonolactofla). Por tanto, la deficiencia de ácido ascórbico en la dieta da lugar, en estas especies, a los síntomas de escorbuto que incluyen lesiones patológicas de huesos, dientes, encías, piel y vasos sanguíneos. Todos éstos parecen deberse a despolimerización del tejido conectivo y es un problema.

**Uso terapéutico:** en la tuberculosis, úlcera péptica y otras situaciones de estrés, p. Ej. cirugía, hay una necesidad creciente de ácido ascórbico. Esta se puede satisfacer mediante 100 a 200 mg por día. La tirosinemia transitoria observada en algunos neonatos se puede tratar con 100 mg por día. Por lo regular, la terapéutica del escorbuto comprende 1 a 2 g/día hasta que se logra la saturación del tejido.

**Toxicidad:** las concentraciones normales en la dieta carecen de toxicidad. La ingestión alta (más de 1 g/día) puede causar diarrea y en algunos individuos sensibles favorece la precipitación de cálculos de cistina o de oxalato en las vías urinarias. Con niveles de ingestión más altos de ascorbato debe considerarse la posibilidad de efectos de rebote y de abstinencia. En recién nacidos de madres que durante el embarazo ingirieron grandes cantidades de ascorbato hay un peligro de escorbuto. También se han publicado informes de respuesta falsa en algunas pruebas diagnósticas.

Solubilidad.

Agua: 333 g/l.

Solvente en etanol.

Toxicidad.

LD<sub>50</sub> cutánea en ratones. 2630-3120 mg/Kg

LD<sub>50</sub> intravenosa en ratones. 518 mg/Kg

En la dosis oral tratada en ratones durante 10 días a 50 mg/Kg.día induce a una actividad immunoestimulante activando linfocitos para facilitar la producción de DNA y RNA.

## **2.3 FUNCIONES DEL ÁCIDO ASCÓRBICO**

**Función enzimática:** se ha demostrado que el ácido ascórbico desempeña múltiples funciones en el proceso metabólico tanto de los animales como del hombre. Tiene relación con el metabolismo del tejido conectivo, en particular con el colágeno. Es esencial o por lo menos interviene en la hidroxilación de la prolina en hidroxiprolina, que es una etapa de la síntesis del colágeno. También participa en otras reacciones de hidroxilación.

El ácido ascórbico parece servir de coenzima o cofactor cuando la tasa de reacción es crítica. Un ejemplo de ella, nos lo ofrecen las reacciones de hidroxilación en las cuales el cobre o el hierro deben mantenerse en forma reducida.

Las observaciones clínicas han demostrado que el ácido ascórbico podría ser necesario para el metabolismo normal de la tirosina tanto en los niños como en los adultos.

**Curación de heridas:** se ha considerado desde hace mucho tiempo que el ácido ascórbico influye en la curación de las heridas porque las experiencias practicadas en los cobayos y en los seres humanos revelan que la cicatrización se retrasa cuando falta una ingesta adecuada. Se ha observado, particularmente en los tejidos de reciente formación, con un porcentaje creciente de transformación, una marcada deficiencia en la formación del colágeno y también en el metabolismo del ácido mucopolisacárido. La aplicación de dosis masivas no activa la curación de las heridas en los animales ni en el hombre.

**Infección y sobrecarga:** son dudosas las pruebas relativas a que grandes cantidades de ácido ascórbico facilitan la prevención de infecciones, la protección contra los efectos de la sobrecarga y la desintoxicación química. No existe ninguna prueba evidente de que grandes dosis de ácido ascórbico protejan contra infecciones tales como el resfriado común o de que se utilicen cantidades excesivas de vitamina en el curso de enfermedades infecciosas graves.

**Reactividad vascular y metabolismo de los aminoácidos:** la reactividad vascular se hace anormal en el escorbuto quizás como consecuencia de cambios en los receptores 3-adrenérgicos o de un metabolismo anormal de las aminas simpaticomiméticas. Se han observado las anomalías del metabolismo de los aminoácidos en relación a la hidroxiprolina, tirosina y triptófano.



**Hematosiis y actividad de coagulación de la sangre:** estudios de la función metabólica del ácido ascórbico en casos de escorbuto precoz experimental en los seres humanos, han revelado que los fenómenos hemorrágicos pueden presentarse incluso cuando todas las pruebas de medición comúnmente realizadas para la actividad de coagulación sanguínea, permanecen normales. Las biopsias de los tejidos no muestran las anormalidades de los vasos capilares.

### **Funciones del ácido ascórbico en los alimentos**

Además de su función como nutriente esencial, el AA se utiliza ampliamente como un ingrediente/aditivo alimentario debido a sus propiedades antioxidantes y reductoras.

El AA inhibe eficazmente el pardeamiento enzimático al reducir los productos ortoquinona. Otras funciones son las siguientes:

- acción reductora en los acondicionadores de la masa panaria,
- (b) protección de ciertos compuestos oxidables (por ej., folatos) mediante efectos reductores y secuestro de radicales libres y de oxígeno,
- (c) inhibición de la formación de nitrosaminas en carnes curadas
- (d) reducción de los iones metálicos.

La acción antioxidante del ácido ascórbico es multifuncional al inhibir la autooxidación lipídica por varios mecanismos. Entre ellos:

- (a) secuestro del oxígeno singulete,
- (b) reducción de los radicales libres de oxígeno y de carbono con la formación de un radical menos reactivo, el semidehidroascorbato o DHAA,
- (c) oxidación preferencial del ascorbato, con agotamiento concurrente de oxígeno
- (d) regeneración de otros antioxidantes, como por reducción del radical tocoferol.

El AA es un compuesto muy polar y, por tanto, es insoluble en aceites. Sin embargo, el AA es, sorprendentemente, un antioxidante eficaz cuando se dispersa en aceites y también en emulsiones. Las combinaciones de ácido ascórbico y tocoferol son especialmente activas en sistemas oleosos, mientras que la combinación de  $\alpha$ -tocoferol con el palmitato de ascorbilo lipófilo es más efectiva en las emulsiones aceite-en-agua. De forma similar, el palmitato de ascorbilo actúa sinérgicamente con el  $\alpha$ -tocoferol y otros antioxidantes fenólicos.

## **2.4 BIODISPONIBILIDAD DEL ÁCIDO ASCÓRBICO DE LOS ALIMENTOS**

Las principales fuentes de AA de la dieta son las frutas, hortalizas, zumos y alimentos fortificados (por ej., cereales de desayuno). Se ha observado en sujetos humanos que la biodisponibilidad del AA del brécol, gajos de naranja y zumo de naranja es equivalente a la de las tabletas minerales de la vitamina. La biodisponibilidad del AA del brécol crudo es de un 20% más baja que la del cocido, lo que puede deberse a una incompleta masticación y/o digestión. La diferencia relativamente escasa entre la biodisponibilidad del AA del brécol y de otras hortalizas crudas en relación con sus formas cocidas puede tener escaso significado nutricional. Puede concluirse que el AA de la mayoría de las frutas y hortalizas es altamente disponible para el hombre.

## 2.5 ESTRUCTURA

El ácido L-ascórbico (AA) es un compuesto afín a los carbohidratos (Fig. 1) con propiedades ácidas y reductoras debidas al resto 2,3-enodiol es un compuesto muy polar

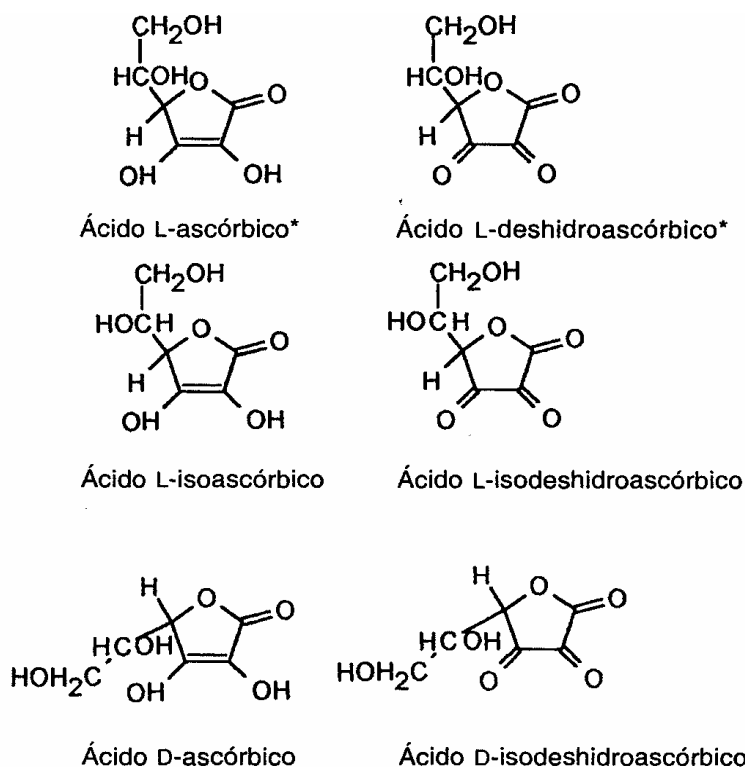


FIGURA Estructuras de los ácidos L-ascórbico y L-deshidroascórbico y de sus formas isoméricas. (Los asteriscos indican que pose actividad vitamina C). Y, por tanto, es muy soluble en disoluciones acuosas e insoluble en disolventes apolares. El carácter ácido del AA se debe a la ionización del grupo hidroxilo en el C-3 ( $PK_a$  4,04 a 25 °C). Una segunda ionización, la disociación del hidroxilo en el carbono C2 ( $PK_a = 11,4$  a 25 °C), es mucho menos favorable. La oxidación de dos electrones y la disociación de hidrógeno convierten el ácido L-ascórbico en el ácido L-deshidroascórbico (DHAA). El DHAA exhibe aproximadamente la misma actividad que el AA porque se reduce casi totalmente a AA en el organismo.

Los ácidos L-isoascórbico (isómero óptico en la posición C-5) y D-ascórbico (isómero óptico en la posición C-4) (Fig. 1), se comportan químicamente de la misma manera que el AA pero estos compuestos carecen de actividad vitamina C. El ácido L-isoascórbico y el AA se utilizan ampliamente como ingredientes de los alimentos por sus actividades reductoras y antioxidantes (por ej., en el curado de las carnes .y para

la inhibición del pardeamiento enzimático en frutas y hortalizas) pero el ácido isoascórbico (o el D-ascórbico) no tienen valor nutritivo.

La concentración de DHAA en los alimentos es, casi siempre, sustancialmente más baja que la de AA y depende de las velocidades de oxidación del ascorbato y de la hidrólisis del DHAA a

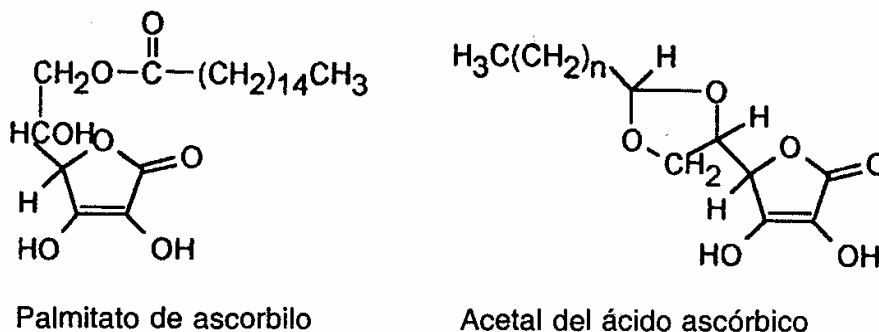


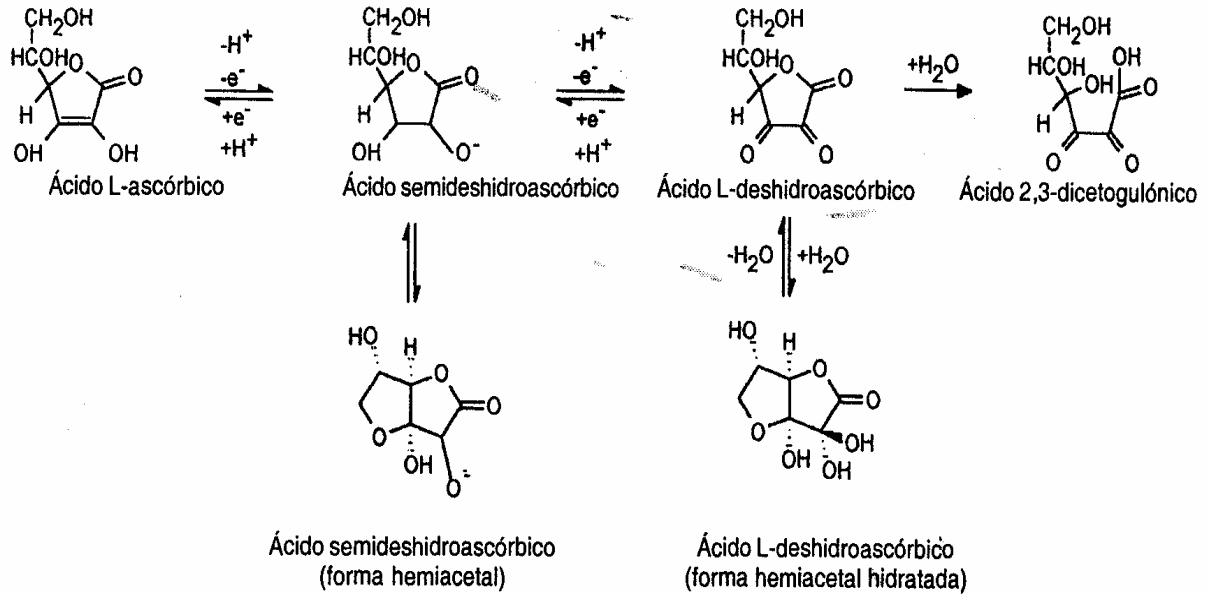
FIGURA Estructuras del palmitato de ascorbilo y acetales.

ácido 2,3-dicetogulónico. En ciertos tejidos animales existen actividades deshidroascorbato reductasa y ascorbato radical libre reductasa.

La inestabilidad del DHAA complica más dichos análisis.

El AA puede añadirse a los alimentos como ácido no disociado o como sal sódica neutralizada (ascorbato sódico). La conjugación del AA con compuestos hidrófobos confiere al resto del ácido ascórbico un carácter liposoluble. Los ésteres de los ácidos grasos, como el palmitato de ascorbilo y los acetales de ácido ascórbico (Fig. 2) son liposolubles y pueden proporcionar un efecto antioxidante directo en los entornos lipídicos.

La oxidación del AA puede ocurrir en dos procesos de transferencia de un electrón o como una reacción única de dos electrones sin detección del intermediario semihidroascorbato



**FIGURA 16** Oxidaciones secuenciales de un electrón del ácido L-ascórbico. Todos los compuestos poseen actividad vitamina C, excepto el ácido 2,3-dicetogulónico.

En las oxidaciones de un electrón, el primer paso implica la transferencia de un electrón formándose el radical libre ácido semideshidroascórbico. La pérdida de un electrón adicional rinde ácido deshidroascórbico, el cual es muy inestable debido a la sensibilidad a la hidrólisis del puente de lactona. Dicha hidrólisis, que irreversiblemente forma ácido 2,3-dicetogulónico, es responsable de la pérdida de la actividad vitamina C.

El AA es muy sensible a la oxidación, especialmente cuando la reacción está catalizada por iones metálicos, como Cu y Fe. Así mismo,

- el calor
- y la luz aceleran el proceso.

En tanto que factores como

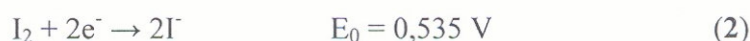
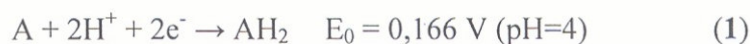
- el pH,
- la concentración de oxígeno
- y la actividad del agua,

influyen poderosamente en la velocidad de la reacción. Como la hidrólisis del DHAA se produce muy fácilmente, la oxidación del DHAA constituye un aspecto esencial y frecuentemente limitante de la velocidad de degradación oxidativa de la vitamina C.

Una propiedad del AA que frecuentemente no se tiene presente es su facultad de actuar, a bajas concentraciones, como prooxidante con altas tensiones de oxígeno. Probablemente esto se deba a la generación, mediada por el ascorbato, de radicales hidroxilo (OH) u otras especies reactivas. Al parecer, esta circunstancia tiene poca importancia en la mayoría de los aspectos de la química de alimentos.

## 2.6 PROPIEDADES ANTIOXIDANTES

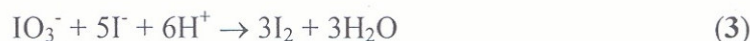
El ácido ascórbico (AH es oxidado reversiblemente en medio ácido por oxidantes suaves, como el I<sub>2</sub>, a ácido dihidroascórbico (A) (forma III, Figura 1). Las semireacciones implicadas son:



Su poder reductor ha sido utilizado para su determinación analítica en los diversos alimentos en que se encuentra. El valor de los potenciales indica que el yodo es un buen oxidante para el ácido ascórbico y por tanto se puede hacer uso de esta reacción de oxidación-reducción para la determinación cuantitativa de la vitamina C por la técnica de la valoración.

Este tipo de valoraciones en las que el reactivo valorante es el yodo se denominan yodometrías, son exactas tomando algunas precauciones debido a la baja solubilidad del yodo en agua y a su volatilidad.

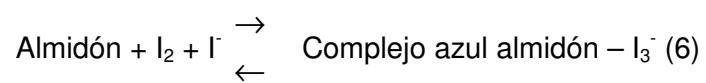
En este experimento el reactivo valorante, I<sub>2</sub>, es generado por reacción del ión yodato en exceso de iones yoduro en medio ácido que reacciona cuantitativamente con el ácido ascórbico y se reduce a anión yoduro, según la siguiente secuencia de reacciones:



Una vez que se ha consumido toda la vitamina C, el exceso de I<sub>2</sub> reacciona rápidamente con el anión I<sup>-</sup> para formar el ión complejo I<sub>3</sub><sup>-</sup>:



Para detectar el punto final se usa como indicador una disolución de almidón que reacciona con el ión lineal (I-I-I) formando un complejo de color azul intenso:





## 2.7 CARÁCTER ÁCIDO

La vitamina C tiene una constante ácida de disociación mayor que el ácido acético que posee un grupo ácido carboxílico. El hecho de que sea un ácido más fuerte se atribuye a la unidad estructural  $\text{—C(=O)-C(-OH)C(-OH)-}$  del ciclo lactónico (forma II Figura 1).

Cuando se neutraliza parcialmente un protón ácido de una disolución acuosa de ácido ascórbico ( $\text{AH}_2$  con una base fuerte, están presentes en la disolución  $\text{AH}_2$  y  $\text{AH}^-$ , formándose una disolución reguladora  $\text{AH}_2/\text{AH}^-$ .

Por tanto, si a una determinada cantidad de ácido ascórbico en disolución, se le añaden volúmenes conocidos, menores que los necesarios para su total neutralización, de disolución valorada de NaOH y se mide el pH de las disoluciones reguladoras obtenidas, puede calcularse la constante de disociación del ácido por aplicación de la expresión:

$\text{pH} = \text{pK}_a + \log[\text{sal}]/[\text{ácido}]$  (ecuación de Henderson-Hasselbach) por lo que

$$K_a = \frac{[\text{AH}^-][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{AH}_2]} \quad (7)$$

dónde la relación  $[\text{AH}^-]/[\text{AH}_2]$  es conocida y  $[\text{H}_3\text{O}^+] = 10^{-\text{pH}}$ . Una vez determinado el valor de la constante de disociación se determina su  $\text{pK}_a$  a través de la relación:

$$\text{pK}_a = -\log K_a$$

## **2.8 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

El ácido ascórbico o vitamina C, es una vitamina hidrosoluble presente en frutas y vegetales tales como los cítricos y las verduras frescas. El ácido ascórbico es una antioxidante y captador de radicales libres y es considerado en este sentido más eficaz que la vitamina E o el beta-caroteno. El ácido ascórbico es esencial para mantener la integridad del organismo, en especial para la reparación de los tejidos y la formación de colágeno. Dado que el hombre no puede sintetizar el ácido ascórbico, la carencia del mismo ocasiona una enfermedad carencial, el escorbuto.

La vitamina C se usa sobre todo como suplemento nutricional. También se utiliza para el tratamiento de la metahemoglobinemia idiopática y, con la desferoxamina, para tratar la intoxicación crónica por hierro.

El ácido ascórbico ha sido utilizado para tratar una gran variedad de dolencias como el catarro común, las infecciones de las encías, el acné, la depresión entre otras, aunque todas estas indicaciones no han sido suficientemente probadas. Por lo tanto, no se recomienda la vitamina C para ellas.

**Mecanismo de acción:** el ácido ascórbico es necesario para la formación y la reparación del colágeno. Es oxidado, de forma reversible a ácido dehidroascórbico, estando ambas formas implicadas en las reacciones de oxido-reducción. La vitamina C participa en el metabolismo de la tirosina, carbohidratos, norepinefrina, histamina, fenilalanina y hierro. Otros procesos que requieren del ácido ascórbico son la síntesis de lípidos, de proteínas y de carnitina; la resistencia a las infecciones; hidroxilación de la serotonina; mantenimiento de la integridad de los vasos sanguíneos y respiración celular.

La vitamina C también regula la distribución y almacenamiento del hierro evitando la oxidación del tetrahidrofolato. El ácido ascórbico potencia el efecto quelante de la desferoxamina durante el tratamiento crónico con este fármaco para el tratamiento de una intoxicación por hierro.

Las manifestaciones del escorbuto, que se deben sobre todo a una formación de colágeno defectuosa, es el resultado de la deficiencia de la hidroxilación del procolágeno y de la formación de colágeno en ausencia de la vitamina C. El colágeno sin hidroxilar es inestable y no puede proceder a la reparación normal de los tejidos. Esto se traduce en una fragilidad capilar con procesos hemorrágicos, retrasos en la cicatrización de heridas y anomalías óseas.

No se conoce muy el mecanismo antioxidante del ácido ascórbico. La vitamina C puede proteger de la oxidación a las LDLs, aunque el papel que esta propiedad juega en la posible atenuación de unos procesos arterioscleróticos es objeto de controversias. En efecto, dado que la vitamina C es hidrosoluble es difícil que pueda ser incorporada a las LDLs como ocurre con la vitamina E o el probucol, ambos muy liposolubles. Pudiera ser por la capacidad que tiene la vitamina C de regenerar la capacidad anti-oxidante de la vitamina E.

**Farmacocinética:** el ácido ascórbico puede ser administrado por vía oral, intramuscular, subcutánea e intravenosa. Por vía oral, la vitamina C se absorbe a través de un proceso de transporte activo. La absorción depende de la integridad del tracto digestivo, disminuyendo en sujetos con enfermedades digestivas o después de dosis muy elevadas. En condiciones normales, un individuo sano almacena 1.5 g de ácido ascórbico que se renueva diariamente en 30 a 45 mg. Su distribución es muy amplia, pero las mayores concentraciones se observan en los tejidos glandulares. La mayor parte del ácido ascórbico se oxida de forma reversible a ácido dehidroascórbico, siendo el resto transformado en metabolitos inactivos se excretan en la orina. Cuando existe un exceso de ácido ascórbico en el organismo, se elimina sin metabolizar, lo que sirve para determinar analíticamente si existe o no un estado de saturación de vitamina C. El ácido ascórbico es filtrado por hemodiálisis.

## **2.9 ESTABILIDAD, MECANISMO Y PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN.**

**Estabilidad.** Debido a la gran solubilidad del AA en disoluciones acuosas, siempre existe la posibilidad de que se produzcan importantes pérdidas por lixiviación durante el corte o daños físicos de las superficies de frutas y hortalizas frescas. La degradación química implica, en primer lugar:

- la oxidación a DHAA,
- seguida de la hidrólisis del mismo a ácido 2,3-dicetogulónico
- y su posterior oxidación, deshidratación y polimerización

para formar una vasta serie de otros productos nutritivamente inactivos.

Los procesos de oxidación y deshidratación siguen un curso paralelo a las reacciones de deshidratación de los azúcares que conducen a la aparición de muchos productos insaturados y polímeros.

Los factores primarios que influyen en la velocidad, mecanismo y naturaleza cualitativa de la generación de productos a partir del AA son

- el pH,
- la concentración de oxígeno
- y la presencia de trazas de catalizadores metálicos.

La velocidad de la degradación oxidativa de la vitamina es una función no lineal del pH debido a que las diversas formas iónicas del AA difieren en su sensibilidad a la oxidación: la totalmente protonada

( $AH_2$ ) < monoanión ascorbato ( $AH^-$ ) < dianión ascorbato ( $A^{2-}$ )

Bajo condiciones relevantes que existen en muchos alimentos, la dependencia de la oxidación del pH está gobernada por la concentración relativa de las especies  $AH_2$  y  $AH^-$  y ésta, a su vez, por el pH ( $pK_{a1} = 4,04$ ). La presencia de concentraciones importantes de la forma  $A^{2-}$  ocasiona, al estar controlada por el  $PK_{a2}$  de 11,4, un aumento de la velocidad a  $pH \geq 8$ .

El objetivo es analizar una primera materia para conocer las características de estabilidad de esta primera materia para después entender cómo se comporta dentro de una formulación y cuáles son las maneras que tenemos para evitar la degradación.

Las primeras materias inestables suponen un punto importante que hay que conocer en el momento de usarlas en una formulación, ya que sus características hacen que no se puedan emplear determinados procesos en la elaboración de dicha formulación, así como por ejemplo procesos que aporten calor o que en el caso de la vitamina C sean procesos en los cuales participe el agua en la fórmula (soluciones, etc.), ya que la vitamina C es inestable en solución acuosa, o sea, se degrada con relativa facilidad.

Para demostrar la estabilidad de la vitamina C en general, se tienen que tener en cuenta las variables que hacen que la primera materia o producto se inestabilice.

Los factores que tienen más importancia en la producción de cambios en los productos suelen ser los agentes externos, así como los factores internos o características propias de cada molécula que pueden hacerla susceptible de posibles inestabilidades.

Como a agentes de inestabilitat podem nombrar:

- Agentes externos o físicos (inestabilidad física) Luz, humedad, temperatura, presencia de microorganismos, etc. Estos agentes provocarán una alteración en las características farmacotécnicas de la forma farmacéutica.
- Agentes internos (inestabilidad química) estructura de la molécula a cambios que se pueden producir por hidrólisis, oxidación-reducción, racemización, degradación enzimática, y otros tipos de reacciones.

La Luz produce cambios físicos en la coloración de las polvos, cosa que demuestra también un tipo de inestabilidad física del producto; ya que un cambio de color es un motivo de pérdida de calidad de la presentación farmacéutica en que se encuentre la vitamina C. Además, a veces un cambio en la coloración del producto puede llevar a cambios organolépticos posteriores y producir un cambio de sabor, olor o otros.

Otro factor que puede inestabilizar físicamente la vitamina C es la humedad, ya que la vitamina C en solución se degrada fácilmente.

Para demostrar la estabilidad de la vitamina C, habrá que ver como se comporta delante de unas condiciones extremas en que se presentan los factores que le provocan inestabilidad, y compararlas con otras condiciones que sean más idóneas y en las cuales el producto mejore su estabilidad. Por ejemplo:

1. Preparar una batería de medios de disolución entre los cuales se pueda comparar en que medio es más estable la vitamina C.

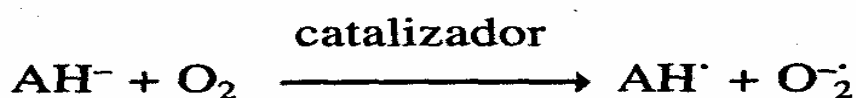
2. Proponer diferentes condiciones ambientales para observar como se comporta la vitamina C bajo estas condiciones.

**Mecanismos de degradación.** La oxidación del AA puede iniciarse con la formación de un complejo ternario (monoanión ascorbato, ion metálico y O<sub>2</sub>), o con una diversidad de oxidaciones de un electrón. Existen muchas formas de oxidaciones de un electrón por las que puede producirse el paso de AH<sup>-</sup> a A<sup>•</sup> y de A<sup>•</sup> a DHAA. En la Tabla 14 se recoge el potencial de reducción, es decir, de reactividad de diversos oxidantes relevantes; puede observarse las interrelaciones en la función antioxidativa de diversas vitaminas entre las que se incluyen el ácido ascórbico, α-tocoferol ...

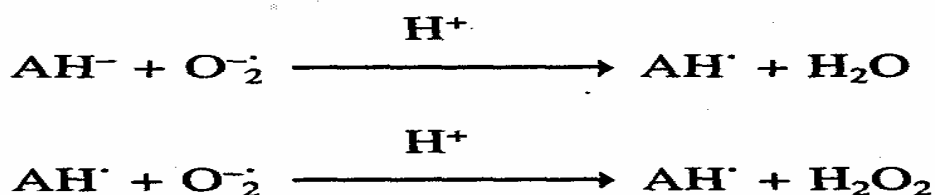
El mecanismo de degradación del AA puede diferir dependiendo de la naturaleza del sistema alimentario o del medio de reacción. Se ha postulado que la degradación del AA catalizada por metales acaece a través de la formación de un complejo ternario del monoanión ascorbato, O<sub>2</sub> y un ion metálico (Fig. 17). El complejo ternario del oxígeno, ascorbato y el catalizador metálico parece que da lugar directamente a DHAA, sin que se detecte la formación del producto de la oxidación de un electrón, el radical semideshidroascorbato.

La pérdida de actividad vitamina C durante la degradación oxidativa del AA se produce con la hidrólisis de la lactona del DHAA para formar el ácido 2,3-dicetogulónico (DKG). Esta hidrólisis se ve favorecida en condiciones alcalinas y el DHAA es más estable a un pH en el intervalo de 2,5-5,5. La estabilidad del DHAA a valores del pH > 5,5 es muy baja y disminuye a medida que aumenta el pH. Por ejemplo, los valores de vida media para la hidrólisis del DHAA a 23 °C son de 100 y 230 mm a los pH de 7,2 y 6,6, respectivamente. La velocidad de la hidrólisis del DHAA se incrementa de forma marcada al aumentar la temperatura pero no se ve afectada por la presencia o ausencia de oxígeno. En vistas de la naturaleza tan lábil del DHAA a pH neutro, los datos analíticos que muestran cantidades importantes de DHAA en los alimentos deben considerarse cautelosamente porque elevadas concentraciones de DHAA pueden reflejar también que se produjeran oxidaciones incontroladas durante el análisis.

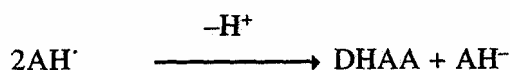
Hallazgos recientes han ampliado nuestro conocimiento sobre el mecanismo de oxidación. Observaron que la oxidación del monoanión ascorbato catalizada por metales forma superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) en el paso determinante de la velocidad:



En los pasos posteriores de la reacción interviene el superóxido como un agente potenciador de la velocidad de la reacción. Efectivamente, se duplica la velocidad global de la oxidación del ascorbato.



Como se muestra en la Figura, la terminación puede producirse mediante la reacción de dos radicales de ascorbato, como sigue:



La degradación anaeróbica del AA relativamente insignificante como una forma de pérdida de la vitamina en los alimentos. La ruta anaeróbica es más importante en los productos enlatados, como las hortalizas, tomates y zumos frutas, una vez que se ha consumido el oxígeno residual.

Pareja <sup>a</sup>		
Oxidada	Reducida	$\Delta E^\circ$ (Mv)
HO <sup>·</sup> , H <sup>+</sup>	H <sub>2</sub> O	2.310
RO <sup>·</sup> , H <sup>+</sup>	ROH	1.600
HO <sub>2</sub> <sup>·</sup> , H <sup>+</sup>	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	1.060
O <sub>2</sub> <sup>-·</sup> , 2H <sup>+</sup>	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	940
RS <sup>·</sup>	RS <sup>-</sup>	920
O <sub>2</sub> ( <sup>1</sup> Δ <sub>g</sub> )	O <sub>2</sub> <sup>-·</sup>	650
PUFA <sup>·</sup> , H <sup>+</sup>	PUFA-H	600
α-Tocoferoxilo <sup>·</sup> , H <sup>+</sup>	α-Tocoferol	500
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , H <sup>+</sup>	H <sub>2</sub> O, OH <sup>·</sup>	320
Ascorbato <sup>·</sup> , H <sup>+</sup>	Monoanión ascorbato	282
Fe(III)EDTA	Fe(II)EDTA	120
Fe(III)aq	Fe(II)aq	110
Fe(III) citrato	Fe(II) citrato	~100
Deshidroascorbato	Ascorbato <sup>-·</sup>	~100
Riboflavina	Riboflavina <sup>-·</sup>	-317
O <sub>2</sub>	O <sub>2</sub> <sup>-·</sup>	-330
O <sub>2</sub> , H <sup>+</sup>	HO <sub>2</sub> <sup>·</sup>	-460

<sup>a</sup> Nota: ascorbato<sup>-·</sup>, radical semideshidroascorbato; PUFA, radical de ácido graso poliinsaturado; PUFA-H, ácido graso poliinsaturado, bis-alfílico H; RO<sup>·</sup>, Radical alcoxilo alifático.  $\Delta E^\circ$  es el potencial de reducción estándar de un electrón (mV).

Fuente: De la Ref. 17.

TABLA. Potencial reductor de diversos radicales libres y antioxidantes, ordenados desde el de mayor capacidad oxidante (arriba) al de mayor capacidad reductora; cada



*especie oxidada de una pareja oxidación-reducción puede sustraer un electrón o átomo de H de cualquier especie reducida debajo de ella.*

oxígeno. Se ha observado la catalización de la ruta anaeróbica por metales traza, a una velocidad que va en aumento a medida que se incrementa la concentración de cobre.

El mecanismo de la degradación anaeróbica de no se ha establecido aún totalmente. Parece que está implicada la rotura directa del puente 1,4 de la lactona sin previa oxidación a DHAA, quizá siguiendo el modelo de una tauterización enol-ceto según se muestra en la Figura 17. A diferencia de la degradación del AA bajo condiciones oxidativas, la degradación anaeróbica exhibe la velocidad máxima a un pH de alrededor de 3-4. Esta velocidad máxima en una zona de acidez moderada puede reflejar los efectos del pH en la apertura del anillo de lactona y en la concentración de especies de ascorbato monoaniónico.

El cambio tan importante que se produce en la energía de activación a 28°C para la pérdida total de vitamina C en un zumo normal de naranja durante el almacenamiento, permite suponer que el mecanismo de degradación anaeróbica del AA es de una gran complejidad.

A la vista del oxígeno residual presente en muchos alimentos envasados, la degradación del ácido ascórbico en envases sellados, especialmente latas y botellas, debería ocurrir normalmente mediante ambos tipos de degradación, la ruta oxidativa y la anaeróbica. En la mayoría de los casos, las constantes de velocidad para la degradación anaeróbica del ácido ascórbico será de dos o tres órdenes de magnitud inferior que las de la reacción oxidativa.

**Productos de degradación.** Independientemente del mecanismo de degradación, la apertura del anillo de lactona elimina, de forma irreversible, la actividad de la vitamina C. Aunque carece de importancia nutritiva, las múltiples reacciones implicadas en las fases terminales de la degradación del ascorbato adquieren importancia debido a su contribución en la formación de compuestos aromáticos y sápidos o precursores de los mismos y también a su participación en el pardeamiento no enzimático.

Se han identificado alrededor de 50 productos de bajo peso molecular procedentes de la degradación del ácido ascórbico. Los tipos y concentraciones de los mismos, así como los mecanismos implicados en su generación, dependen poderosamente de diversos factores,

- como la temperatura,
- el pH,
- la actividad del agua,
- la concentración de oxígeno,
- los catalizadores mecánicos
- y la presencia de especies activas de oxígeno.

Se han identificado tres tipos generales de productos de descomposición:

- intermediarios polimerizados,
- (b) ácidos carboxílicos insaturados de una longitud de cadena de cinco y seis átomos de carbono
- (c) productos de la fragmentación con cinco o menos átomos de carbono.

Se ha descrito también la generación de formaldehído durante la degradación térmica del ascorbato a pH neutro. Algunos de estos compuestos contribuyen probablemente a los cambios en el sabor y aroma y en el olor que se produce en los zumos cítricos durante el almacenamiento o durante un tratamiento excesivo.

La degradación de los azúcares y del ácido ascórbico son bastante similares y, en algunos casos, opera un mecanismo idéntico. Se producen diferencias cualitativas entre las condiciones aeróbicas y anaeróbicas, pero el pH ejerce su influencia en cualquier circunstancia.

La degradación del AA se asocia con las reacciones de coloración tanto en presencia como en ausencia de aminas, son de color rojizo o amarillento. Además, un producto intermediario de la deshidratación seguida de la descarboxilación durante la



## **2.10 INDICACIONES Y POSOLOGIA**

Para el tratamiento del escorbuto dosis orales o parenterales:

- Adultos: 100—250 mg p.os., s.c., i.m. o i.v. 1 o 2 veces al día. Se han llegado a utilizar dosis más elevadas en el escorbuto, pero sin observarse beneficios adicionales
- Niños: 100—300 mg p.os., s.c., i.m. o i.v. en dosis divididas
- Bebés: 50—100 mg p.os., s.c., i.m. o i.v. en dosis divididas

Para el tratamiento de metahemoglobinemia idiopática: dosis orales

- Adultos: 300—600 mg p.os. en dosis divididas
- Niños: no se han establecido las dosis

Como coadyuvante en el tratamiento de la intoxicación por hierro en le terapia con desferoxamina, dosis orales

- Adultos: 100—200 mg p.os. una vez al día, administrados 1 o 2 horas después de la administración de la desferoxamina
- Niños: no se han establecido las dosis

Para la acidificación de la orina, dosis orales o parenterales:

- Adultos: 4—12 g p.os., i.v., i.m. o s.c. en tres o cuatro dosis
- Niños: 500 mg p.os., i.v., i.m. o s.c. cada 6-8 horas

Para el tratamiento de forunculosis crónica recurrente en pacientes con disfunción de neutrófilos: Dosis orales de 1 g/día de ácido ascórbico durante 4 a 6 semanas han mostrado ser eficaces en el tratamiento de episodios múltiples de forunculosis en la que existe disfunción de los neutrófilos, normalizándose estos en el plazo de un año. El ácido ascórbico no mejora la forunculosis si no hay disfunción neutrófila.

Como suplemento nutricional si no se aportan las cantidades necesarias.

Las necesidades diarias de vitamina C, que se debe aportar con la dieta, son:

- Mujeres adultas o adolescentes durante el embarazo: 80—85 mg/día
- Mujeres adultas o adolescentes durante la lactancia: 115—120 mg/día

- Varones adultos: 90 mg/día
- Mujeres adultas: 75 mg/día
- Adolescentes entre 14 y 18 años: 65 mg/día (hembras); 75 mg/día (varones)
- Niños entre 9—13 años: 45 mg/día
- Niños entre 4—8 años: 25 mg/día
- Niños entre 1—3 años: 15 mg/día
- Bebés: 40—50 mg/día
- Para prevenir la deficiencia en vitamina C en pacientes bajo nutrición parenteral total: 100 mg/día

Pacientes especiales:

- Pacientes con disfunción hepática: no existen directrices específicas para el ajuste de dosis en estos pacientes; no parecen ser necesarios reajustes en la mismas.
- Pacientes con disfunción renal: no existen directrices específicas para el ajuste de dosis en estos pacientes; no parecen ser necesarios reajustes en la mismas.
- Hemodiálisis intermitente: No hay directrices específicas sobre las dosis en la hemodiálisis intermitente. Sin embargo, no se recomiendan dosis superiores a los 200 mg/día

NOTA: el ascorbato sódico contiene 5 mEq de sodio a tener en cuenta en casos de dietas hiposódica.

## **2.11 CONTRAINDICACIONES**

El ácido ascórbico está clasificado en la categoría C en lo que se refiere a su toxicidad durante el embarazo. Las concentraciones plasmáticas en el cordón umbilical son 2 a 4 veces mayores que las presentes en la sangre materna. No se han documentado problemas bajo una ingesta normal en vitamina C, pero la administración de grandes dosis durante el embarazo ha provocado escorbuto en el neonato. En efecto, el uso prolongado de dosis altas ocasiona un aumento del metabolismo de la vitamina C, pudiéndose originar escorbuto cuando la ingesta diaria vuelve a la normalidad.

La vitamina C se excreta en la leche materna en concentraciones 2 a 3 veces mayores que las presentes en la sangre de la madre. No se han documentado problemas durante la lactancia bajo una ingesta de vitamina C normal. Sin embargo, dosis elevadas repetidas pueden ocasionar un aumento del metabolismo del ácido ascórbico que originen escorbuto cuando la ingesta sea normalizada.

Dosis crónicas en exceso de vitamina C aumentan la probabilidad de formación de cálculos renales de oxalato en pacientes con historia de nefrolitiasis, hiperoxaluria u oxalosis.

Dosis grandes orales o i.v. de ácido ascórbico pueden ocasionar anemia hemolítica en pacientes con deficiencia en G6PD (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa).

Grandes dosis de ácido ascórbico pueden interferir con las determinaciones de glucosa en sangre cuando se utiliza el método de la glucosa-oxidasa. Los pacientes diabéticos que reciban vitamina C deben ser advertidos acerca de la posibilidad de falsos positivos.

Como el ácido ascórbico puede aumentar el riesgo de una toxicidad por hierro en pacientes con hemocromatosis, estos pacientes deberán limitar su ingesta de vitamina a no más de 500 mg/día

En algunos casos, muy raros, se ha asociado la ingesta de grandes dosis de ácido ascórbico on arritmias fatales en pacientes con sobrecargas de hierro.

Los pacientes con anemias (anemia sideroblástica, talasemia, etc) pueden mostrar una reducción de la absorción de hierro durante un tratamiento con grades dosis de ácido ascórbico, pudiendo aparecer crisis en casos de anemia falciforme.

## **2.12 INTERACCIONES**

El ácido ascórbico se utiliza para mejorar las propiedades quelantes de la desferoxamina y aumentar la excreción de hierro. La administración concomitante de ácido ascórbico y desferoxamina puede, sin embargo, aumentar la toxicidad del hierro y descompensación cardíaca, en particular en los ancianos. La evidencia sugiere que estos efectos tienen lugar cuando se administran dosis de ácido ascórbico de 500 mg al día o más. La administración de la dosis de ácido ascórbico 1-2 horas después de la desferoxamina es suficiente, por lo general, para evitar esta reacción

En grandes dosis, el ácido ascórbico puede bajar el pH urinario causando la reabsorción tubular de muchos compuestos ácidos. Por el contrario, los compuestos de carácter básico pueden mostrar una reabsorción reducida. En grandes dosis, el ácido ascórbico puede acelerar la excreción renal de la mexiletina.

La absorción del hierro no-heme (fundamentalmente de las plantas) por el tracto digestivo depende de que el hierro se encuentre en su estado reducido. El ácido ascórbico, por sus propiedades antioxidantes mantiene el hierro como hierro ferroso y, por lo tanto aumenta la absorción de este elemento, aumento que puede llegar a ser del 10% y que ocurre con grandes dosis de vitamina C, de 500 mg o más. Algunos pacientes pueden beneficiarse de este efecto, recibiendo una dosis de ácido ascórbico con el suplemento de hierro en forma de sales ferrosas o de complejos de hierro-polisacáridos.

Se ha observado que la coadministración de ácido ascórbico en dosis de 2 g reduce substancialmente las AUCs del propranolol, disminuyendo también su efecto bradicárdico. Como al mismo tiempo se observó una reducción en la excreción de los metabolitos del propranolol se ha postulado que el ácido ascórbico reduce la biodisponibilidad del beta-bloqueante. Hasta que se disponga de una mayor información, los clínicos debe ser advertidos acerca de esta interacción.

Existen informes que describen que grandes dosis de ácido ascórbico (más de 5 g/día) pueden reducir los efectos anticoagulantes de la warfarina. No obstante, no parecen necesarias intervenciones clínicas a menos que se consuman grandes dosis de ácido ascórbico.

## **2.13 REACIONES ADVERSAS**

Después de grandes dosis de ácido ascórbico pueden producirse piedras renales de oxalato, urato o cistina por obstrucción de los túbulos renales, con dolor de espalda o costovertebral. En el 5% de los pacientes que toman grandes dosis de vitamina C se desarrolla oxaluria. Los sujetos con mayores riesgos son los que tienen insuficiencia renal, historia de nefrolitiasis o se encuentran bajo hemodiálisis.

El ácido ascórbico es, por regla general, no tóxico. Las reacciones adversas que se han comunicado incluyen sofocos, jaquecas, náuseas y vómitos y calambres abdominales. La diarrea es el resultado de dosis superiores a 1 g/día.

Después de su administración intravenosa pueden observarse vértigo, mareos o debilidad. Se ha observado anemia hemolítica debida a hemolisis en algunos pacientes con deficiencia en glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) después de grandes dosis por vía oral o intravenosa de ácido ascórbico. En casos muy raros, se ha producido anemia falciforme debido a una disminución del pH sanguíneo.

El consumo excesivo de chicles conteniendo ácido ascórbico puede ocasionar caries dentales debido a que el ácido ascórbico ataca al esmalte.



## **2.14 PREPARADO FARMACÉUTICO ELEGIDO PARA LA DETERMINACIÓN DEL ÁCIDO ASCÓRBICO.**

REDOXON:

### **Acción y mecanismo:**

Factor vitamínico, vitamina C. Es una vitamina hidrosoluble con gran poder antioxidante, que participa en el organismo como cofactor de múltiples reacciones redox. Estimula la síntesis de péptidos y la hidroxilación de prolina y usina, favoreciendo por tanto la Síntesis y el entrecruzamiento de las fibras de colágeno. También interviene en la síntesis de catecolaminas y carnitina; en el metabolismo de la tirosina, en la absorción intestinal del hierro y en la conversión de ácido fólico en folínico.

### **Farmacocinética:**

Vía oral:

**Absorción:** Se absorbe rápidamente en el intestino delgado. Su absorción es a través de un mecanismo activo y saturable. A dosis de 30-180 mg, la biodisponibilidad es del 70—90%, mientras que a dosis superiores a 1 g puede disminuir al 50%. Sus concentraciones plasmáticas son de 10—20 µg/ml.

**Distribución:** Se distribuye ampliamente por los tejidos, sobre todo en glándulas, hígado, leucocitos y plaquetas. También atraviesa placenta y se excreta en leche en cantidades de 40—70 µg/ml. El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 25%.

**Metabolismo:** El ácido ascórbico se oxida en el hígado a ácido dehidroascórbico, un proceso reversible. También puede ser transformado en metabolitos inactivos como derivados sulfatados o combinados con oxalato.

**Eliminación:** El exceso de ácido ascórbico absorbido se excreta por orina de forma inalterada. Se puede eliminar mediante hemodiálisis.

**Indicaciones:** Profilaxis y tratamiento de déficit de vitamina C, tal como en: escorbuto, quemaduras graves, úlcera péptica, diarrea crónica, hipertiroidismo, estados de mal nutrición, tabaquismo, uso de anticonceptivos orales, etc.

Coadyuvante en tratamientos con suplemento nutricional de hierro.

## **Posología:**

Dosificación:

— Adultos, oral: 1000 mg/24 horas.

— Niños, oral: 500 mg/24 horas.

— Adultos, intravenoso: 1000 mg/24 horas. Los inyectables de ácido ascórbico serán empleados cuando no se pueda administrar por vía oral, como en caso de síndrome de malaabsorción. Cuando sea posible, se deberá volver a administrar por vía oral.

— Normas para la correcta administración:

Se aconseja tomar el ácido ascórbico preferiblemente por la mañana, y si fuera necesaria una segunda dosis, a primera hora de la tarde.

— Comprimidos masticables: Se masticarán los comprimidos ya continuación se tomará un vaso de agua.

— Comprimidos efervescentes: Se debe disolver el comprimido en un vaso de agua. No se debe tomar nunca el comprimido sin disolver previamente,

— Sobres: Se debe disolver el sobre en un vaso de agua.

— Ampollas: Los inyectables deben administrarse por vía intravenosa,

## **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a cualquier componente del medicamento.

## **Precauciones:**

Hemocromatosis. Aunque la ingesta de grandes cantidades de vitamina C no se ha asociado con un exceso de la absorción del hierro, en pacientes con hemocromatosis podría producirse intoxicaciones graves por hierro, por lo que se aconseja no utilizar suplementos de vitamina C en estos pacientes durante largos períodos de tiempo.

Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. En pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, sobre todo en neonatos, la administración de grandes cantidades de ácido ascórbico ha dado lugar en ocasiones a anemia hemolítica.

Cálculos renales e historial de cálculos renales. El ácido ascórbico puede acidificar la orina y hacer precipitar cristales uratos, por lo que podría desencadenar la formación

de cálculos renales. Se deben extremar las precauciones en pacientes aquejados de esta enfermedad.

Inducción de metabolismo. Tras la administración prolongada de dosis altas de vitamina C durante largos periodos de tiempo, se puede producir una inducción del metabolismo del ácido ascórbico. Al reducirse la ingesta de ácido ascórbico a lo normal, la cantidad administrada puede ser insuficiente, y se podría volver producir un déficit. No se recomienda el uso indiscriminado de ácido ascórbico durante largos periodos de tiempo.

#### **Advertencias especiales: Consejos al paciente:**

- No se deben utilizar suplementos de vitaminas como sustitutos de una dieta equilibrada.
- No se recomienda administrar grandes cantidades de vitamina C durante periodos prolongados de tiempo.

#### **Interacciones:**

El ácido ascórbico produce una acidificación de la orina, por lo que podría favorecer la eliminación de fármacos que sean bases débiles, y retrasar la de los ácidos débiles.

— Algedrato. El ácido ascórbico podría aumentar la excreción urinaria de aluminio y sus concentraciones tisulares. Este efecto parece deberse a la formación de sales de citrato de aluminio, muy solubles. Se sugiere distanciar la administración de ambos medicamentos.

— Deferoxamina. Se han descrito alteraciones en la función cardíaca, debir quizás a una potenciación tisular del hierro, aunque el mecanismo de acción es desconocido. Se sugiere realizar un riguroso control clínico del paciente, y si es preciso, reducir las dosis de vitamina C.

— Etinilestradiol. Se han descrito aumentos de hasta el 47% de los niveles estrógeno, al parecer por competencia entre la eliminación del etinilestradiol y del ácido ascórbico. Este aumento podría aumentar los riesgos de tromboembolismos. Por otra parte, al suspender bruscamente la administración de vitamina se podría inducir el metabolismo del etinilestradiol, dando lugar a pérdida de efectos. Se recomienda no

tomar dosis elevadas de vitamina C al mismo tiempo que un medicamento con etinilestradiol. Además la suspensión de la vitamina C se hará gradualmente.

— Propranolol. Se han descrito disminuciones del 28% de los niveles sérios del propranolol. Los efectos podrían deberse a una estimulación del efecto de primer paso. Se recomienda controlar la presión arterial, ante el riesgo de fracaso terapéutico.

— Warfarina. La administración de altas dosis de vitamina C, superiores a 5 gr ríos, podría disminuir los efectos de warfarina. Este efecto podría deberse disminución de la absorción de vitamina C por la diarrea producida por esta vitamina.

**Análisis clínicos:** El ácido ascórbico es un potente agente reductor por lo por norma general podría interferir con cualquier prueba analítica basada en reacciones de óxido—reducción.

— Glucosa. Falso aumento de glucosa en sulfato cúprico y falsa disminución de glucosa en orina por el método de la glucosa oxidasa.

**Embarazo:** Categoría A de la FDA (Categoría C a altas dosis). El ácido ascórbico atraviesa la placenta por transporte activo, y si los niveles en suero materno muy altos, lo hace por difusión pasiva. Es común el déficit asintomático de vitamina C durante el embarazo, pero no se han encontrado problemas para la madre o el niño. En mujeres embarazadas que recibieron grandes cantidades de vitamina C, se han dado casos de anencefalia, aunque la asociación no es definitiva. administración de grandes cantidades de vitamina C en la madre pueden originar un escorbuto en el feto (Véase Precauciones) por inducción del metabolismo hepático. Se debe evaluar la necesidad de los suplementos durante el embarazo.

**Lactancia:** El ácido ascórbico se excreta en leche en cantidades de 40- hg/ml. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de los suplementos de vitamina C a altas dosis en madres lactantes, por lo que se recomienda tener presente en estas pacientes. La suplementación de vitamina C sólo será necesaria mujeres con un estado nutricional pobre.

**Niños:** No se ha comprobado la seguridad y eficacia de la vitamina C a altas dosis (mayores a 500 mg día por lo que no se recomienda sobrepasar las necesidades diarias. En niños son un aporte adecuado de vitamina C con la dieta no necesario administrar suplementos de vitamina. C.

**Ancianos:** No se esperan problemas específicos en este grupo de edad.

**Reacciones adversas:** El ácido ascórbico no suele presentar reacciones adversas, salvo en individuos especialmente sensibles.

— Digestivas. El síntoma más común es la aparición de diarrea, aunque suele presentarse sobre todo a dosis altas, superiores a 1 g para adultos ya 500 mg niños. Esta diarrea podría ser debida a los efectos osmóticos del ácido ascórbico en la luz intestinal. También se han presentado náuseas, vómitos, hiperacidez gástrica, espasmo abdominal y flatulencia, pero suelen aparecer a dosis mayores a 1 g.

— Neurológicas. Se han descrito casos de cefalea e insomnio. Se puede producir mareos tras la administración intravenosa rápida.

— Genitourinarias. La administración de grandes cantidades de vitamina C o asociado a la producción de cálculos renales, aunque éstos sólo han aparecido en individuos con historial de cálculos renales.

— Hematológicas. Se han descrito casos de anemia hemolítica en pacientes déficit de glucosa—6—fosfato-'deshidrogenasa, sobre todo en neonatos.

— Generales. Fatiga.

## **2.NORMAS SOBRE FABRICACIÓN, ACONDICIONAMIENTO Y CONTROLES**

## 2. ACONDICIONAMIENTO Y CONTROLES

1 CONSIDERACIONES GENERALES .....	50
2 DEFINICIONES .....	51
3 PERSONAL .....	55
3.1 COMPORTAMIENTO EN EL LABORATORIO .....	55
3.2 CUALIFICACIÓN DEL PERSONAL DE FABRICACIÓN .....	55
3.3 ORGANIZACIÓN DEL TRABAJO .....	56
3.4 PRECAUCIONES QUE DEBEN TENERSE EN CUENTA EN LA PREPARACIÓN DE PRODUCTOS EN EL LABORATORIO DE FARMACIA Y PRINCIPIOS ELEMENTALES DE ORGANIZACIÓN DEL TRABAJO EN EL LABORATORIO DE FARMACIA .....	56
3.5 FORMACIÓN Y MOTIVACIÓN .....	57
4 LOCALES E INSTALACIONES .....	57
4.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES .....	57
4.1.1. LOCALES .....	58
4.2. INSTALACIONES SANITARIAS PRECAUCIONES QUE DEBEN SER TOMADAS PARA EVITAR TODO RIESGO DE ERRORES, OLVIDOS.....	59
4.3 NORMAS DE SEGURIDAD E HIGIENE CONFUSIONES Y CONTAMINACIONES:	
4.4. SANEAMIENTO PROTOCOLO DE LIMPIEZA .....	61
4.5 AGENTES DE LIMPIEZA .....	62
4.6 DESINFECCIÓN Y AGENTES DESINFECTANTES .....	63
4.7 CONCEPTOS DE ASEPSIA Y ANTISEPSIA .....	64
4.8. SEGURIDAD DEL PERSONAL .....	65
4.9. CARACTERÍSTICAS ESPECIALES .....	65
4.9.1. LOCALES DE ALMACENAMIENTO .....	66
4.9.2. ZONAS ESTERILES .....	66
5 EQUIPO .....	68
6 HIGIENE .....	69

<b>6.1. HIGIENE EN GENERAL .....</b>	<b>69</b>
<b>6.2. HIGIENE PERSONAL .....</b>	<b>69</b>
<b>7 DOCUMENTACIÓN .....</b>	<b>70</b>
<b>7.1. INSTRUCCIONES .....</b>	<b>70</b>
<b>7.2 DOCUMENTACIÓN RELATIVA A LA MATERIA PRIMA .....</b>	<b>70</b>
<b>7.3 DOCUMENTACIÓN RELATIVA AL MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO .....</b>	<b>71</b>
<b>7.4 DOCUMENTACIÓN RELATIVA AL PRODUCTO TERMINADO .....</b>	<b>71</b>
<b>7.5. FORMULA TIPO .....</b>	<b>72</b>
<b>7.6. DOCUMENTACIÓN SOBRE EL LOTE .....</b>	<b>72</b>
<b>7.7. RETENCION DE LOS DOCUMENTOS .....</b>	<b>73</b>
<b>8 MATERIAS PRIMAS .....</b>	<b>74</b>
<b>8.1. ESPECIFICACIONES DE MATERIAS PRIMAS .....</b>	<b>75</b>
<b>8.2. SEGUIMIENTO A REALIZAR EN LAS MATERIAS PRIMAS Y EN LOS MATERIALES PARA SU ENVASADO Y ACONDICIONAMIENTO .....</b>	<b>76</b>
<b>8.3 RECEPCIÓN Y APROBACIÓN DE MATERIAS PRIMAS ADQUISICIÓN DE MATERIAS PRIMAS .....</b>	<b>76</b>
<b>8.4. ANALISIS DE MATERIA PRIMA .....</b>	<b>78</b>
<b>8.5. ALMACEN DE MATERIAS PRIMAS .....</b>	<b>80</b>
<b>8.6 CONTROL DE CONFORMIDAD .....</b>	<b>80</b>
<b>8.7 RECEPCIÓN Y CUARENTENA .....</b>	<b>83</b>
<b>8.8 RECEPCIÓN DE MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO .....</b>	<b>84</b>
<b>8.9. MATERIAL RECHAZADO .....</b>	<b>84</b>
<b>8.10. MATERIAL DE ENVASADO Y ACONDICIONAMIENTO .....</b>	<b>85</b>
<b>8.10.1. DEFINICION .....</b>	<b>85</b>
<b>8.10.2. ESPECIFICACIONES DE LOS MATERIALES DE ENVASADO Y ACONDICIONAMIENTO .....</b>	<b>85</b>
<b>8.11 ROTACIÓN DE STOCKS DE PRODUCTOS .....</b>	<b>87</b>
<b>8.12 PRINCIPALES INFORMACIONES QUE SE INCLUYEN EN EL MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO .....</b>	<b>88</b>
<b>8.13 EMBALAJE EXTERIOR .....</b>	<b>88</b>



<b>9 PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN E INSTRUCCIONES ESCRITAS.....</b>	<b>91</b>
<b>9.1. GUÍA DE FABRICACION DE LOS LOTES .....</b>	<b>92</b>
<b>10 CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL LABORATORIO GALÉNICO.....</b>	<b>93</b>
<b>10.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL MATERIAL.....</b>	<b>94</b>
<b>10.2.UTILLAJE MÍNIMO NECESARIO PARA UN LABORATORIO GALÉNICO... </b>	<b>94</b>
<b>11.CONTROL DE UN PRINCIPIO ACTIVO. ÁCIDO ASCÓRBICO .....</b>	<b>96</b>

## **1- CONSIDERACIONES GENERALES**

El laboratorio farmacéutico es el responsable de la calidad de los medicamentos que produce, pues solo él está en condiciones de evitar errores y contratiempos mediante una atenta vigilancia de sus procedimientos de fabricación y control.

La promulgación de la Ley del Medicamento 25/1990 del 20 de diciembre, en los artículos 35 y 36 recoge los requisitos sanitarios, entre los que figura la observación de las normas de correcta fabricación y control de calidad en su preparación.

Las siguientes reglas se adaptarán a las peculiaridades de cada laboratorio y de cada proceso de fabricación.

## **2.-DEFINICIONES**

### **MEDICAMENTO**

Cualquier agente o sustancia simple o compuesta que se aplique a personas y/o animales con un objetivo terapéutico (preventivo, curativo) o de diagnóstico.

### **FABRICACIÓN**

Todas las operaciones que intervienen en la producción de un medicamento: elaboración, mezcla, formulación, envase, empaquetado, etiquetado, etc.

### **ACONDICIONAMIENTO**

Todas las operaciones, incluido el envasado y etiquetado, a que debe someterse un producto a granel para convertirse en producto terminado.

### **CALIBRACIÓN.**

Operación por la que se comprueba que un equipo funciona correctamente y produce en realidad los resultados previstos.

### **CONTAMINACIÓN CRUZADA**

Contaminación de una materia prima o de un producto con otra materia o producto.

### **EXCIPIENTE.**

Aquella materia que incluida en las formas galénicas, se añade a las sustancias medicinales o sus asociaciones, para servirles de vehículo, posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades fisicoquímicas del medicamento y su biodisponibilidad.

### **FORMA FARMACÉUTICA O FORMA GALÉNICA.**

Disposición externa, variable y adecuada a cada caso particular, que hace posible e incluso fácil pero sobre todo eficaz, la administración del medicamento al organismo.

### **PREPARACIÓN.**

Conjunto de operaciones, de carácter técnico, que comprenden la elaboración de la forma farmacéutica y su control, el envasado, etiquetado y su empaquetado.

#### PROCEDIMIENTO.

Conjunto de operaciones que deben realizarse, precauciones que han de adoptarse y medidas que serán de aplicación, relacionadas directa o indirectamente con la fabricación de un medicamento.

#### REGISTRO.

Recopilación manual o informática de todos los datos relativos a las materias primas, productos intermedios y productos terminados, sean fórmulas magistrales o preparados oficinales.

#### SUSTANCIA MEDICINAL.

Toda materia, cualquiera que sea su origen humano, animal, vegetal, químico o de otro tipo a la que se atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento.

#### FÓRMULA MAGISTRAL.

Todo medicamento preparado en una Farmacia de acuerdo con una prescripción destinada a un enfermo determinado.

#### GARANTÍA DE CALIDAD.

La suma total de las actividades organizadas con el objetivo de garantizar que los medicamentos poseen la calidad requerida para el uso previsto.

#### LOCAL DE PREPARACIÓN.

Zona o parte de un local reservada a las operaciones de preparación y control.

## LOTE.

Cantidad definida de una materia prima, de material de acondicionamiento o de un producto elaborado en un proceso o serie de procesos determinados bajo condiciones constantes. La cualidad esencial de un lote es su homogeneidad.

## MATERIAS PRIMAS

Todas las sustancias activas o inactivas que se emplean para la fabricación de medicamentos.

## NUMERO DE LOTE

Designación clara y específica (con números y letras) impresa en el material de acondicionamiento del medicamento que permite su identificación, a fin de que, en caso necesario, se pueda localizar con facilidad la documentación correspondiente al proceso de fabricación y de control de calidad.

## CUARENTENA

Retención temporal de un producto con prohibición de emplearlo hasta que el responsable de control de calidad autorice su salida.

## PRODUCTO A GRANEL

Cualquier material procesado separadamente que, para llegar a ser un producto determinado, debe sufrir una o varias de las siguientes operaciones: llenado, empaquetado, etiquetado.

## PRODUCTO INTERMEDIO

(o producto “semiterminado” ó “semifabricado”) : Cualquier sustancia o mezcla de sustancias que, para llegar a ser un producto final, debe seguir uno o más procesos de fabricación.

## PRODUCTO TERMINADO

Producto farmacéutico que ha pasado por todas las etapas de fabricación y control de calidad.

## FECHA DE CADUCIDAD

Fecha propuesta por el fabricante de forma abierta y basada en la estabilidad del producto farmacéutico, indicativa del límite de validez.

## CONTROL DURANTE EL PROCESO

Comprobaciones y test establecidos por el fabricante y llevados a cabo durante la fabricación de un producto farmacéutico.

## PUREZA

Designa los límites entre los cuales el producto contiene a su entidad química o biológica, así como la cantidad máxima admitida de otros compuestos que puedan acompañar al producto.

## CONTROL DE CALIDAD

Conjunto de medidas destinadas a garantizar en todo momento la producción uniforme de lotes de medicamentos que satisfagan las normas de identidad, actividad, eficacia, pureza y otras características que deben ser requeridas.

## FABRICACIÓN

Todas las operaciones que intervienen en la preparación de un producto farmacéutico, incluyendo procesado mezcla, formulación, llenado, empaquetado, etiquetado, etc...

## MATERIAL DE PARTIDA

Cualquier sustancia empleada en la fabricación del producto farmacéutico.

### **3.- PERSONAL**

Cada empresa tendrá, al menos, una persona responsable con el visto bueno de las autoridades, de fabricación y control independientes y un número adecuado de personal clave con la experiencia científica básica o conocimientos técnicos y prácticas adecuadas. El número de empleados será suficiente para poder asegurar la calidad del producto y cumplir las instrucciones.

La responsabilidad correspondiente a una persona no debe ser extensiva de tal manera que pueda dar lugar a riesgos en la calidad. El personal clave, a todos los niveles, deberán tener una responsabilidad específica y la autoridad correspondiente para responder de estas responsabilidades. Las instrucciones deberán darse por escrito para asegurarse de que no se produzcan nunca fallos o malentendidos.

Se tomarán medidas para asegurarse de que ninguna persona afectada por una enfermedad transmisible o con lesiones abiertas en la superficie del cuerpo expuesto al aire está dedicado a la fabricación de productos farmacéuticos.

#### **3.1 COMPORTAMIENTO EN EL LABORATORIO**

Deben aplicarse los criterios básicos de prudencia e higiene; por tanto, no hay que realizar ninguna actividad o acción que pueda comportar peligro para uno mismo o para el resto de los trabajadores, o para el entorno. Así, por ejemplo, deben manipularse los productos químicos con cuidado, utilizar las vitrinas extractoras, si es necesario, no utilizar recipientes sin etiquetas, no mezclar restos de productos de diferentes lotes, etc. Asimismo, cuando se calienta un producto, hay que dirigirlo en dirección contraria a las personas. Además, los residuos no deben tirarse directamente por la pila. Deben utilizarse bidones de recogida selectiva de residuos químicos, papel, vidrio, etc.

En caso de accidente, el personal de laboratorio debe estar informado sobre pautas de actuación y saber adónde debe dirigirse.

#### **3.2 CUALIFICACIÓN DEL PERSONAL DE FABRICACIÓN.**

Conviene resaltar que la *preparación de medicamentos* en la Oficina de farmacia no puede ser realizada más que por un farmacéutico, o bajo su responsabilidad, por el personal auxiliar adecuadamente preparado. Las *operaciones de control*

(identificación, valoración, dosificación...) que requieren una formación técnica particular, deben ser efectuadas por el farmacéutico o, bajo el control de éste por un personal especialmente formado en el campo del control.

### **3.3 ORGANIZACIÓN DEL TRABAJO.**

Para la buena organización del trabajo, el titular de la farmacia debe apreciar la competencia y la experiencia para la elaboración de los medicamentos y su control especificando claramente a ser posibles por escrito las atribuciones del personal. En el caso de fórmulas magistrales, se deben separar las operaciones de elaboración y control. La supervisión de las operaciones puede ser delegada en un *farmacéutico adjunto* con la adecuada preparación, figurando por escrito dicha delegación.

### **3.4 PRECAUCIONES QUE DEBEN TENERSE EN CUENTA EN LA PREPARACIÓN DE PRODUCTOS EN EL LABORATORIO DE FARMACIA Y PRINCIPIOS ELEMENTALES DE ORGANIZACIÓN DEL TRABAJO EN EL LABORATORIO DE FARMACIA**

La preparación será realizada y envasada conforme a las especificaciones generales.

Se aportará la prueba documental que asegure que el conjunto de técnicas y procedimientos previstos se ha aplicado correctamente en todas las etapas del proceso.

Se evitará cualquier omisión, contaminación, error o confusión en el transcurso de las diversas operaciones.

Por todo ello, el conjunto de operaciones que se desarrollan en el laboratorio de farmacia se efectuarán en las siguientes condiciones:

- En locales y condiciones ambientales adecuados, adaptados a las necesidades requeridas por las operaciones que se han de realizar.
- Con el material y los instrumentos necesarios en buen estado de funcionamiento o de uso, calibrados, en su caso, y con las instrucciones de manejo y limpieza detalladas en los correspondientes PNT y siempre a disposición del usuario.
- Con las materias primas controladas, conveniente mente etiquetadas y sin ninguna confusión posible.
- Con el material de acondicionamiento adecuado y controlado.



- Contando con un personal cualificado y competente, formado para seguir las normas de seguridad y de higiene laboral, instruido para respetar el conjunto de instrucciones y técnicas establecidas y normalizadas, y para tomar notas por escrito de los datos útiles.

### **3.5 FORMACIÓN Y MOTIVACIÓN.**

Corresponde al farmacéutico velar por la formación y puesta al día periódica, de los conocimientos de los individuos que intervienen en todas y cada una de las fases de preparación y control de los medicamentos. Esta formación tendrá como finalidad motivar al personal en las exigencias de calidad, subrayando notablemente los riesgos de error, y adaptar permanentemente el nivel de cada uno a las tareas que le son confiadas. El personal debe tener en cuenta los siguientes puntos:

- Conocer las responsabilidades y las tareas que le encomiendan.
- Estar incitado a señalar permanentemente toda anomalía y constatación de no-conformidad de cada etapa de elaboración.
- Eliminación de las trabas de comunicación.

## **4.- LOCALES E INSTALACIONES**

### **4.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES**

LAS OPERACIONES DE ELABORACIÓN SE EFECTUARÁN:

En locales apropiados y mantenidos según modalidades determinadas.

Con material limpio (esterilizado si es necesario) y revisado con regularidad.

Por personal cualificado y competente, formado específicamente, respetando las reglas de prudencia e higiene definidas.

Con materias primas controladas e identificadas y con artículos de acondicionamiento según especificaciones dispuestas.

Respetando el conjunto de instrucciones y técnicas establecidas.

Consignando por escrito todos los datos útiles para garantizar la calidad del preparado.

Los medicamentos se deben fabricar, preparar, envasar, rotular, acondicionar y comprobar en locales apropiados.

Todo edificio o conjunto de edificios destinados a la fabricación, control, envasado, empaquetado o almacenamiento de medicamentos tendrá un emplazamiento y unas dimensiones adecuadas y suficientes para garantizar todas las operaciones propias de este tipo de industrias.

La construcción será sólida y deberá estar en buen estado de conservación. Los alrededores deberán estar bien ordenados, con ausencia de materiales y condiciones ambientales antihigiénicas que puedan representar un peligro para la correcta preparación del medicamento.

No habrá vibración excesiva en el suelo cuando estén funcionando las máquinas. La vibración excesiva puede dar lugar a una estratificación en los polvos a granel, o desajustes en balanzas, ó en instrumentos o aparatos de control, etc.

#### **4.1.1. LOCALES**

Cuando se determine la validez de los locales debe ponerse atención en:

- La compatibilidad con otras operaciones de fabricación que deben llevarse a cabo en el mismo local u otro adyacente.
- La adecuación de los espacios de trabajo y almacenamiento que permita una colocación ordenada y lógica del equipo y material, tales como:

a) Minimizar el riesgo de confusión entre diferentes medicamentos o sus componentes.

b) Controlar la posibilidad de contaminación cruzada por otros medicamentos o sustancias.

c) Minimizar los riesgos de omisión de alguna etapa de fabricación o control;

- Aquellos aspectos físicos de los locales que puedan afectar a la calidad y seguridad de los productos; los edificios deberán diseñarse y construirse de tal forma que se minimizará la contaminación y se impida la entrada de animales e insectos; las

superficies interiores (paredes, pisos y suelos) deben ser suaves y sin roturas, no deberán liberar partículas y permitirán su fácil limpieza y, en casos necesarios, su desinfección;

-La iluminación, la calefacción y la ventilación y, si fuese preciso, el aire acondicionado necesario para mantener una temperatura satisfactoria y una humedad relativa que no afecte negativamente al medicamento durante la fabricación y el almacenamiento o a los instrumentos de laboratorio en su exactitud y funcionamiento.

- En casos especiales, tales como la fabricación de productos estériles, antibióticos, hormonas y citostáticos, deberán existir áreas específicas, aisladas y diseñadas para ese fin.

-Los locales deberán disponer de medios para el cambio de ropa, lavado y servicios sanitarios que permitan el cumplimiento de un programa sanitario.

#### **4.2. INSTALACIONES SANITARIAS PRECAUCIONES QUE DEBEN SER TOMADAS PARA EVITAR TODO RIESGO DE ERRORES, OLVIDOS, CONFUSIONES Y CONTAMINACIONES:**

Se debe tener particular cuidado en la lectura de la fórmula magistral. Cuando se trata de una receta médica se debe tener en cuenta el contexto general de la receta por si existe algún tipo de incompatibilidad.

El control del nombre de las materias primas que formen parte de la fórmula magistral, de las dosis, de los cálculos que determinan las cantidades a tomar, se efectúa por el personal que controla la preparación y después es verificado por el farmacéutico.

Para evitar errores de manipulación, cada operación está visada por la persona que la ha realizado.

Vigilar para que el personal que está haciendo la fórmula magistral no tenga repetidas interrupciones.

Los documentos constituyen una parte fundamental para establecer unas garantías de calidad en los medicamentos preparados en una Oficina de Farmacia. Deben reflejar no sólo el proceso general, sino también todas las fases e incidencias que ha sufrido el producto durante su preparación, evitando así cualquier error de comunicación oral que se pueda producir. La documentación debe ser claramente legible, con especial

atención a la legibilidad de las cifras y símbolos. Es recomendable que esté impresa, mecanografiada o informatizada. Los documentos llevarán un título que identifique claramente su contenido. Deberán ir fechados y firmados por el farmacéutico. La documentación debe ser fácilmente accesible para el personal que haga uso de la misma. En caso de modificar un documento, se tomarán las medidas oportunas para retirar las versiones antiguas, con el fin de evitar confusión. Cualquier modificación que se introduzca en dicha documentación deberá ir firmada y fechada por el farmacéutico.

El agua corriente se suministrará a presión adecuada cumpliendo todos los requisitos del agua potable y circulará por un sistema de fontanería bien instalado y de buena calidad.

El agua no potable, quedará restringida a sistemas cerrados tales como camisas de reactores, refrigerantes, etc. Se marcarán todas las salidas y tuberías indicando que el agua no es potable. No existirá interconexión en tres tuberías de agua potable y no potable:

Los desagües serán de tamaño adecuado y conectados directamente al alcantarillado. Estarán equipados con escotillas o sifones contruidos de forma que se asegure el desagüe apropiado, eliminación de olores y se impidan las obstrucciones y reflujos.

Las aguas residuales circularán por una red de alcantarillado adecuada en donde desaguarán los distintos equipos sanitarios.

Los servicios, vestuarios y lavabos, se instalarán cerca de las zonas de trabajo y estarán contruidos de forma que la limpieza sea fácil, manteniéndose limpios y en buen estado de conservación. Los servicios no deberán dar directamente a las zonas de trabajos, aunque estarán cerca de ellas, salvo cuando lo hagan a través de un vestíbulo o pasillo. Dispondrán de agua caliente y fría, jabón o detergente, toallas de un solo uso o secadores de aire caliente, etc.

Las aguas residuales de las plantas que trabajan con productos biológicos (fraccionamiento de plasma, etc.) son ricas en nitrógeno y precisan gran oxigenación, por lo que no deben evacuarse sin tratar convenientemente.

### **4.3 NORMAS DE SEGURIDAD E HIGIENE**

Los productos que se utilizan en un laboratorio de farmacia pueden ser frágiles, tóxicos o peligrosos, por lo que debe tomarse una serie de precauciones durante su manipulación. Asimismo, las personas que presentan alergia a determinadas sustancias deberán tomar medidas individuales especiales para prevenir posibles reacciones.

### **4.4. SANEAMIENTO PROTOCOLO DE LIMPIEZA.**

La limpieza del local, instrumentos de medida, baños, agitadores y material fungible (vasos de precipitados, probetas, matraces, morteros etc...), deben ser fácilmente lavables, desinfectados, y si fuera necesario esterilizados. Esto debe realizarse inmediatamente después de su utilización, evacuando los residuos de cualquier tipo con el fin de evitar cualquier contaminación. Se recomienda una limpieza del local y/o área de trabajo cada vez que se inicia una preparación.

El suelo del local debe fregarse diariamente con agua y una sustancia aséptica adecuada, así como las mesas o superficies de trabajo (Ej. solución acuosa de Texapón N-40 al 10%).

Las estanterías y armarios se limpiarán de polvo con la frecuencia que sea necesaria para mantenerlos limpios.

El material fungible después de su utilización debe ser depositado hasta su limpieza en una zona habilitada para ello; se lavará con agua jabonosa, se enjuagará con una solución de clorhexidina al 0.1 % u otro antiséptico adecuado y se aclarará con agua destilada antes de dejar secar.

Los baños maría, agitadores, balanzas, peachímetros y demás aparataje deberán limpiarse posteriormente a su uso con un paño humedecido en solución jabonosa, secándola inmediatamente.

Siempre que se hallan utilizado materiales muy reactivos, sensibilizantes o pulverulentos deberá realizarse una limpieza más exhaustiva.

No deben existir insectos u otros animales en la planta de producción de almacenes.

La limpieza se llevará a cabo de forma que se evite la posibilidad de contaminación de sustancias. Los trapos de limpieza y uniformes sucios se guardarán en recipientes cerrados para su posterior recogida y traslado a la lavandería.

Existirán normas escritas asignando responsabilidades para la limpieza e higiene del edificio e instalaciones.

Se describirán con detalle los métodos, equipo y materiales empleados en la limpieza de instalaciones y edificios, siguiéndose con rigor todas las normas escritas.

En las zonas de fabricación y almacenaje no se permitirá ni comer ni fumar.

#### **4.5 AGENTES DE LIMPIEZA**

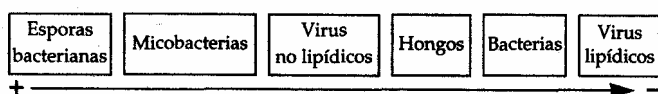
Básicamente pueden tener acción detergente, desinfectante y/o disolvente y las características siguientes:

- Detergentes. Deben poseer una triple acción (humectante, emulsionante y dispersante) y, en algunos casos, incluso pueden resultar bactericidas. Deben disolverse fácilmente en agua por enjuague y ser poco tóxicos. Todos los detergentes comerciales con tienen agentes tensioactivos y otras sustancias.
- Desinfectantes. Son agentes para limpieza microbio lógica. Los más utilizados son alcoholes y agentes tensioactivos catiónicos. Es conveniente mencionar que deben alternarse desinfectantes con mecanismos de acción diferentes para evitar el desarrollo de resistencia a determinados microorganismos.
- Disolventes. Pueden ser polares o apolares. Se utilizan únicamente en casos justificados, cuando los detergentes no dan buenos resultados.
- Otros medios auxiliares. Por ejemplo, puede utilizarse aire comprimido o vacío en los procesos de secado final.

#### 4.6 DESINFECCIÓN Y AGENTES DESINFECTANTES

La desinfección es el proceso que inactiva todos los microorganismos vivos que pueden producir enfermedades. La acción de un agente desinfectante no presupone la total destrucción de todos los microorganismos, sino sólo la eliminación de los agentes patógenos; tampoco implica necesariamente la destrucción de las esporas bacterianas.

La resistencia de los diferentes microorganismos, de mayor a menor, frente a la acción de los desinfectantes puede clasificarse como sigue:



Los medios de desinfección no son universalmente utilizables. Actúan únicamente sobre determinada serie de microorganismos. Según su eficacia, se clasifican en:

- Esterilizantes químicos. Son unos de los pocos desinfectantes que pueden matar las esporas tras un tiempo de aplicación de 6 a 10 h. Sin embargo, el nivel de garantía de esterilidad con este procedimiento resulta inferior al que se obtiene con el proceso de esterilización.
- Desinfectantes de alto nivel. Son los mismos que los anteriores, pero utilizados a concentración y/o tiempos de actuación inferior. Permiten la inactivación de todos los microorganismos patógenos, pero no la de todas las esporas.
- Desinfectantes de nivel intermedio. Permiten la inactivación de la mayoría de las bacterias, pero no eliminan las esporas y ofrecen resultados variables en los virus no lipídicos.
- Desinfectantes de bajo nivel. Inactivan un alto porcentaje de bacterias y hongos.

Los agentes desinfectantes más utilizados son los que se describen a continuación:

- Alcoholes. Como por ejemplo el alcohol etílico y el alcohol isopropílico, que se consideran desinfectantes intermedios, siendo el etílico el más activo de los dos. Actúan por desnaturalización de las proteínas. Resultan más activos cuando están un poco diluidos, por lo que suelen utilizarse soluciones alcohólicas de más de 70%. Además, la existencia de materia orgánica disminuye su actividad; por tanto, deben usarse sobre superficies limpias.

- Peróxido de hidrógeno Según su concentración, se considera desinfectante de alto nivel (p. ej., del orden del 3 %) o esterilizante (del orden del 30 %). Es un agente muy efectivo para desinfectar superficies.
- Compuestos derivados del amonio cuaternario. Son agentes tensioactivos que actúan desorganizando la pared de las bacterias. Son desinfectantes de bajo nivel muy utilizados por el hecho de ser poco tóxicos, inodoros, baratos y porque no manchan. Conviene mencionar que algunas bacterias, como *Pseudomonas*, pueden crecer en estos compuestos. Se utilizan para la limpieza de superficies y suelos, normalmente asociados con otros agentes de limpieza o de desinfección.
- Compuestos clorados. El cloro es el desinfectante más universal para la desinfección de superficies. La lejía se considera un desinfectante intermedio y su actividad se mide según la cantidad de cloro libre; se usa disuelta en agua, normalmente a una dilución 1:10, que es la de la lejía comercial (1 parte de lejía por 10 partes de agua). Sin embargo, presenta una serie de inconvenientes: fuerte olor característico, irritante para piel y mucosas, y corrosivo. Además, debe saberse que la mezcla de lejía más formaldehído es altamente cancerígena y la mezcla de lejía más sulfuro produce la liberación de Cl libre de inhalación tóxica.
- Yodo. Es un desinfectante de nivel intermedio. Puede disolverse en alcohol, en solución de yoduro potásico (KI) o en un portador (p. ej., la povidona). La dilución se realiza según las indicaciones del fabricante porque existe una relación entre concentración y actividad. Con frecuencia se preparan diluciones con proporciones de 30-50 mg/l de 12 libre. Los compuestos yodados resultan más activos a pH ácido, es decir, cuando hay '2 libre; se utilizan para la desinfección del material de laboratorio sumergible en '2 durante un tiempo largo.

#### **4.7 CONCEPTOS DE ASEPSIA Y ANTISEPSIA**

En este punto, a fin de evitar confusiones, cabe comentar el significado de la palabra antiseptia.

La antiseptia (o concepto de antiséptico) es el proceso que inactiva los microorganismos patógenos, a excepción de las esporas, sobre mucosas y heridas por la acción de agentes desinfectantes. Dentro de los antisépticos, los bactericidas producen la muerte de estos microorganismos y los bacteriostáticos impiden su proliferación.

El concepto de antiseptia suele confundirse con otro concepto, el de asepsia. La asepsia se refiere al conjunto de medidas indicadas para la prevención del contacto



con microorganismos. Así, cuando se dice que la fabricación de preparados medicamentosos es aséptica se entiende que las materias primas que hay que utilizar están en estado estéril (libres de microorganismos), y que la elaboración y envasado del preparado medicamentoso se llevan a cabo con aparatos previamente esterilizados y en salas estériles, de modo que el producto acabado resultante debería estar exento de microorganismos.

Como se sabe, el lavado de las manos con agua y jabón elimina la flora transeúnte de la piel, pero no la flora propia. Para ello se requiere, además, la acción de un antiséptico. Los más empleados se describen a continuación:

- Alcohol etílico o isopropílico. A concentraciones del 70-80 % presenta buena actividad antiséptica y tiene escaso efecto residual pues se evapora rápidamente. Tal y como se ha mencionado anteriormente, la existencia de materia orgánica disminuye su actividad. El lavado de las manos durante 1 min con estos productos proporciona una correcta antisepsia, pero reseca la piel.
- Clorhexidina. Destruye las membranas de las bacterias. Es activa a un pH de 5-7. Dado que es un catión, es incompatible con tensioactivos iónicos (hay que emplearla en mezclas sólo con jabones neutros o no iónicos). Su eficacia es ligeramente inferior a la del alcohol, pero al dejar restos sobre la piel presenta una actividad residual. Su actividad varía muy poco en contacto con la materia orgánica. Irrita poco la piel y debe evitarse el contacto con los ojos.
- Compuestos yodados. Se emplean a concentraciones de 1-2 mg de  $I_2$  libre/l. El  $I_2$  tiene poco efecto residual y lo inactiva la materia orgánica.

#### **4.8. SEGURIDAD DEL PERSONAL**

La planta de producción y los utillajes necesarios estarán conformes con la legislación actual, con el fin de asegurar totalmente la seguridad del personal.

#### **4.9. CARACTERÍSTICAS ESPECIALES**

Además de las exigencias generales, pueden existir unas zonas que por su función más especializada o crítica exijan unas normas especiales.

#### **4.9.1. LOCALES DE ALMACENAMIENTO**

Deben existir locales o recintos especiales aislados para el almacenamiento de:

- Sustancias inflamables o explosivas.
- Medicamentos muy tóxicos, estupefacientes y otras sustancias peligrosas que se conservarán en habitaciones o recintos especiales a los que el personal no tenga libre acceso.
- Medicamentos muy lábiles y productos biológicos que necesiten almacenarse en cámaras frigoríficas.
- Materiales y productos rechazados y retirados de la circulación, para evitar su utilización en operaciones para los cuales estos materiales o no son útiles o pudieran ser perjudiciales.

#### **4.9.2. ZONAS ESTERILES**

Para la fabricación de medicamentos estériles, se dispondrá de locales cerrados e independientes dedicados exclusiva mente a estas operaciones. Deberán cumplir los siguientes requisitos:

- Los suelos, paredes y techos serán de superficie lisa, fácilmente lavables, impermeables al agua, sin orificios ni grietas y resistentes a los agentes antisépticos, y tendrán todas sus superficies accesibles.
- Existirán controles de temperatura y humedad para mantener uniformidad y constancia de las condiciones ambientales.
- Tener presión positiva, del aire ambiental, mantenida por un suministro apropiado de aire estéril a través de filtros de alta eficacia, lavadores, precipitadores electrostáticos o por combinaciones de los mismos. Es recomendable utilizar lámparas de U.V. en combinación con los sistemas de filtración.
- Se realizará un control microbiológico que incluirá la colocación rutinaria de placas en medio de cultivos apropiados y expuestos durante cierto tiempo en lugares tales como emplazamientos de las máquinas de llenado, cabinas de flujo laminar, puertas junto a entradas de aire, vestuarios, etc.

El sistema de control incluirá el recuento de gérmenes en placas que se compararán con normas establecidas.

Las entradas y salidas deberán protegerse también con antesalas.

Existirán normas escritas de las condiciones ambientales, así como de la limpieza y desinfección de habitaciones y equipos.

-Los productos de origen biológico deberán manipularse con especiales precauciones y por personal especializado.

-El personal adscrito a los departamentos de producción también tal estéril, deberán poseer suficiente nivel cultural y entrenamiento que le permita asimilar perfectamente las instrucciones escritas recibidas por los responsables técnicos correspondiente

-Se considera de gran importancia la selección y formación del supervisor y del personal dedicado a este tipo de elaboraciones por la dificultad que existirá en alguna de sus fases de un control estricto, especialmente en la fase de limpieza corporal antes y después del turno laboral y el comportamiento a seguir en el puesto de trabajo.

-El personal que penetre en las zonas estériles deberán cumplir normas estrictas que impidan la contaminación.

-La entrada del personal a la zona estéril deberá realizarse mediante el paso por varias habitaciones consecutivas, entre las cuales la comunicación se hará a través de una puerta de cierre hermético.

El vestuario completo utilizado en la zona estéril, incluyendo la ropa interior, deberá haber sido previamente esterilizado.

-Cualquier síntoma anormal en la salud del personal imposibilitará su entrada en estas zonas, igualmente el personal femenino en los periodos menstruales.

## **5. EQUIPO**

El equipo de fabricación deberá ser designado, situado y preparado de tal forma que:

- Se minimice cualquier contaminación de los medicamentos y sus embalajes, durante la fabricación.
- Se evite al máximo cualquier riesgo de confusión o de omisión de un paso del proceso, tales como una filtro una esterilización.

El utillaje de fabricación y los utensilios deberán ser lavados y cuando sea preciso, esterilizados; manteniéndose en condiciones de acuerdo con las normas escritas que existan al respecto. Cuando así e - indique, todo el equipo podrá ser desmontado y lavado para impedir la presencia de residuos provenientes de operaciones previas.

El utillaje empleado en procesos estériles deberá ser comprobado por métodos microbiológicos.

Esto deberá hacerse mediante la realización de las operaciones normales de llenado utilizando para ello los adecuados medios de cultivo estériles u otros medios especiales; para el llenado de polvos, teniendo en cuenta, en éste caso los riesgos de contaminación microbiológica del utillaje.

El utillaje empleado en producción para las pesadas y las medidas, así como el utillaje en el control de calidad, deberá ser comprobado y calibrado, cada cierto tiempo, mediante métodos adecuados. Deberán conservarse los documentos que demuestren la realización de tales controles.

Deberá demostrarse que el utillaje es el adecuado para la realización del proceso en el que se emplea (validación)

## **6.- HIGIENE**

### **6.1. HIGIENE EN GENERAL**

Para prever la contaminación, se necesitan programas muy detallados, adaptados a cada planta de fabricación. Estos deberán incluir un programa escrito de lavado para los locales y equipo, instrucciones para la fabricación limpia y datos referentes a las condiciones sanitarias de las mercancías y procedimientos y exigencias respecto a la higiene y el vestido del personal.

Es muy importante que estos programas estén supervisados sistemáticamente por un personal adecuado y que se incida en ello, especialmente, durante el reciclaje del personal.

### **6.2. HIGIENE PERSONAL**

Todas las personas con acceso a las áreas de producción deberán llevar trajes adecuados a los procesos que se estén desarrollando.

En las áreas de fabricación no deberán permitirse prácticas no higiénicas, comer o fumar.

## **7. DOCUMENTACION**

### **7.1. INSTRUCCIONES**

Para poder asegurar que la calidad, corresponde a las especificaciones establecidas, deberán existir instrucciones escritas que cubran todas las etapas de la fabricación y el control. Estas instrucciones estarán disponibles permanentemente y se actualizarán cuando sea necesario.

#### DOCUMENTOS GENERALES.

Constará como mínimo de:

- Toda clase de procedimiento de limpieza de la zona de preparación y del material (ej. balanzas...), indicando la frecuencia y los productos a utilizar.
- Normas de higiene personal
- Lista de proveedores
- Procedimientos de mantenimiento de utillaje.

### **7.2 DOCUMENTACIÓN RELATIVA A LA MATERIA PRIMA.**

Debe constar de:

- **Libro de registro** En este libro de registro deberá figurar la identificación del proveedor, cantidad y fecha de entrada de la materia prima, así como la cantidad y número de envases. También deberá constar la fecha de caducidad, o en su defecto del próximo control analítico. Figurará también la aceptación o rechazo de la partida con su fecha.
- **Ficha de especificaciones** En esta ficha, constarán los ensayos a realizar y límites admisibles. En el caso de que se apliquen las especificaciones recogidas en el Formulario Farmacéutico, Farmacopea Europea, u otro libro de referencia reconocido, bastará con anotar en el Libro de Registro de materias primas las siglas del libro de referencia. En el caso de materias primas peligrosas, tóxicas o inestables deberá figurar en la ficha las condiciones de conservación o manipulación.
- Ficha de análisis

### **7.3 DOCUMENTACIÓN RELATIVA AL MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO.**

Los contactos de la recepción deben adaptarse a la naturaleza y destino de los artículos de acondicionamiento. En el libro de registro, figurarán los datos (nombre del artículo, proveedor, cantidad recibida...) que se señalan en el registro de la materia prima. Si fuese necesario, se añadirá al nombre, una descripción sucinta y las características del material.

### **7.4 DOCUMENTACIÓN RELATIVA AL PRODUCTO TERMINADO.**

Todo tipo de *fórmulas magistrales y oficinales* se anotarán en el Libro Recetario.

En las *fórmulas magistrales* de preparación frecuente o periódica, deberán ir acompañadas de una ficha descriptiva de los procedimientos de elaboración y control, donde se identificará el preparado (nombre, composición, forma farmacéutica...), y se establecerá el método seguido de elaboración con su referencia bibliográfica, así como las condiciones de conservación y fecha de caducidad. En el caso de fórmulas y procedimientos recogidos en Formularios Farmacéuticos, u otro libro de referencia reconocido, se podrá sustituir la ficha detallada por la referencia bibliográfica correspondiente.

Es recomendable, usar impresos detallados de elaboración y control, donde pueda anotarse la ejecución de las operaciones a medida que se vayan efectuando.

En las *fórmulas oficinales*, además de la ficha descriptiva del apartado anterior, deberá mantenerse una ficha de fabricación y control, donde figuren para cada lote fabricado: identificación del lote, fecha de fabricación, cantidad fabricada, resultados analíticos, aceptación o rechazo y fecha de caducidad.

*Registro:* El Registro deberá contener como mínimo los siguientes datos:

- Nº de registro
- Nº de lote del preparado oficial
- Fecha de dispensación

- Datos de identificación: en fórmulas magistrales es suficiente reseñar la prescripción. En los preparados oficinales cuando no haya prescripción, se reseñará el nombre o composición cuali y cuantitativa, la fórmula farmacéutica y la cantidad elaborada.
- Nº de la ficha de elaboración y control
- Nombre y nº de colegiado del médico prescriptor
- Firma del farmacéutico
- Precio, cuando este registro sustituye al Libro Recetario.

El personal empleado en la elaboración y control de fórmulas magistrales y oficinales en la farmacia, debe tener la cualificación y competencias necesarias, así como estar supervisado de forma permanente por un *farmacéutico*, el cual velará por su formación, motivación y respeto de las reglas de higiene.

## **7.5. FORMULA TIPO**

Deberán existir un documento en el que figuren, por escrito, los componentes de la fórmula a emplear así como los procedimientos de fabricación y de control de calidad de cada producto. La fórmula tipo se empleará para la fabricación de lotes de tamaño estándar.

Personas competentes, con la debida experiencia, serán los responsables del contenido y distribución de cada fórmula tipo.

La fórmula tipo, no presentará comentarios o correcciones hechos a mano. Cuando sea necesario la fórmula tipo será escrita de nuevo y la anterior se eliminará para evitar la posibilidad de que pueda volver a ser utilizada. Las copias de la fórmula tipo se prepararán de tal forma que se elimine cualquier posibilidad de error en la transcripción.

## **7.6. DOCUMENTACIÓN SOBRE EI LOTE**

Para cada lote de fabricación se preparará un documento. Constará éste documento de las partes más importantes de la fórmula tipo y deberá incluir los siguientes datos:

- nombre del preparado, tamaño, número y lote;
- fechas de las diferentes etapas de fabricación;
- detalles completos de la fabricación, incluyendo el utillaje empleado;



- el número del lote (o número de control analítico) de cada material de partida empleado en la formulación; datos de los resultados obtenidos en los controles llevados a cabo durante la fabricación (incluyendo rendimientos);
- iniciales de los manipuladores y firma de la persona responsable de las operaciones de fabricación y fecha de su firma
- todos los datos analíticos relacionados con el lote o una referencia que permita su fácil localización;
- fecha de la autorización o rechazo del lote.

## **7.7. RETENCIONDE LOS DOCUMENTOS**

Los documentos deberán guardarse de tal manera que se puedan reproducir día a día todas las actividades relativas al proceso de fábrica y control.

Los documentos y las muestras de referencia deben guardarse al menos durante el tiempo de validez del producto al que se refieren.

## **8 MATERIAS PRIMAS**

Es muy importante señalar que las materias primas que se utilizan para la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales deben ser sustancias de acción e indicación reconocidas legalmente en España, y con carácter transitorio se aceptaran las referencias establecidas en los Formularios Nacionales de la Unión Europea hasta que se publique el Formulario Nacional (Ley del medicamento 25/1990).

a) Se deben obtener materias primas de un proveedor farmacéutico reconocido y homologado, que realice un control de calidad de los productos, exigiendo en todo momento que nos envíen copia de su boletín de análisis. (ver Anexo )

b) En ocasiones se podrá tener acceso a materias primas no controladas por un distribuidor farmacéutico. En este caso se deberá hacer un control analítico completo para su aceptación, ó solicitar un boletín de análisis.

c) Puede ocurrir que sea imposible conseguir ciertos principios activos. En este caso se podría recurrir a especialidades farmacéuticas registradas. En el caso de que no exista una especialidad farmacéutica a la dosis deseada se podrá realizar un ajuste terapéutico. También se podrá realizar una modificación de la forma galénica cuando la administración del medicamento es imposible en su forma inicial.

Será muy importante, realizar un especial control al agua destilada empleada, en el laboratorio galénico. El agua debe cumplir las especificaciones de la Farmacopea Española. Será necesario un boletín de análisis o un certificado de garantía realizado por un Proveedor Homologado o en el caso que se destile en la oficina de Farmacia, deberá el farmacéutico realizar un control de calidad.

Las farmacias comunitarias y/o hospitalarias adquieren básicamente especialidades farmacéuticas, productos parafarmacéuticos y materias primas para elaborar fórmulas magistrales y oficinales, así como material de acondicionamiento para su correcto envasado y etiquetado.

Estos productos deben estar identificados y señalados perfectamente en el lote que les corresponda.

Los pedidos se realizan, en gran parte, por medio de mayoristas farmacéuticos tal y como se ha indicado anteriormente, se entiende por lote una cantidad definida de una materia prima o de una preparación, realizada en el curso de determinado ciclo.

La calidad esencial de un lote reside en su homogeneidad. Así pues, todas las unidades de un lote de una especialidad farmacéutica procederán de una sola fabricación y serán idénticas. Del mismo modo, un lote de un excipiente o de un principio activo procede de una única fabricación y deberá ser totalmente homogéneo.

PASOS QUE HAY QUE SEGUIR AL RECEPCIONAR UN PRODUCTO
<ul style="list-style-type: none"><li>○ El primer paso consiste en verificarlo visualmente y comprobar el albarán puesto que, de observarse deficiencias, debe ser devuelto inmediatamente al proveedor.</li><li>○ A continuación se procede al registro de entrada del producto.</li><li>○ Si se trata de un producto parafarmacéutico, como productos de dermofarmacia (cremas o jabones), productos sanitarios (vendas o esparadrapo) u otros, se procede a su ubicación en el lugar adecuado.</li><li>○ Si se trata de una especialidad farmacéutica, se tienen en cuenta las condiciones especiales de almacenamiento; así, mientras que la mayoría de productos pueden ubicarse en estanterías, algunos de ellos precisan condiciones especiales (nevera a 2-8 °C o armarios de seguridad).</li><li>○ En el caso de las materias primas y eventualmente del material de acondicionamiento, los productos deben ir acompañados del boletín de análisis correspondiente y se les asigna, en el momento de la recepción, <b>un lote interno</b>. Seguidamente pasan a la fase de <b>cuarentena</b> hasta que se ha determinado, si procede, su aceptación.</li><li>○ Una vez que se ha aceptado el producto, se ubica en el lugar adecuado (estos aspectos se estudian a continuación).</li></ul>

## 8.1. ESPECIFICACIONES DE MATERIAS PRIMAS

Deberán cumplir los siguientes requisitos:

En el caso de materias primas descritas en alguna farmacopea se hará referencia a ella, pero al mismo tiempo deberán consignarse los ensayos, límites admitidos o características físicas requeridas.

En el caso de materias primas no descritas en las farmacopeas, las especificaciones (ensayos, límites admitidos y características físicas) deberán ser descritas para proceder a la identificación y grado de pureza, incluyendo determinaciones como

valoración, humedad, espectrografía, intervalo de fusión, puntos de ebullición, metales pesados, etc.

En el caso de principios activos diluidos se aplicará lo dicho en los anteriores apartados según el caso de que se trate.

Además se harán informes de análisis que se conservarán de cada uno de los componentes que forma parte del principio activo diluido. Estos protocolos deberán concordar con los requisitos de la especificación.

Los componentes y materias primas utilizados en la fabricación, elaboración y envasado de productos farmacéuticos, deben ser manejados y almacenados de manera segura y sanitaria para impedir mezclas y contaminaciones cruzadas y no se utilizarán hasta que hayan sido identificados y comprobados respecto a las especificaciones establecidas.

## **8.2. SEGUIMIENTO A REALIZAR EN LAS MATERIAS PRIMAS Y EN LOS MATERIALES PARA SU ENVASADO Y ACONDICIONAMIENTO**

- Recepción
- Cuarentena
- Toma de muestras
- Almacén de Materias Primas
- Almacén de envase y embalaje
  - Material rechazado

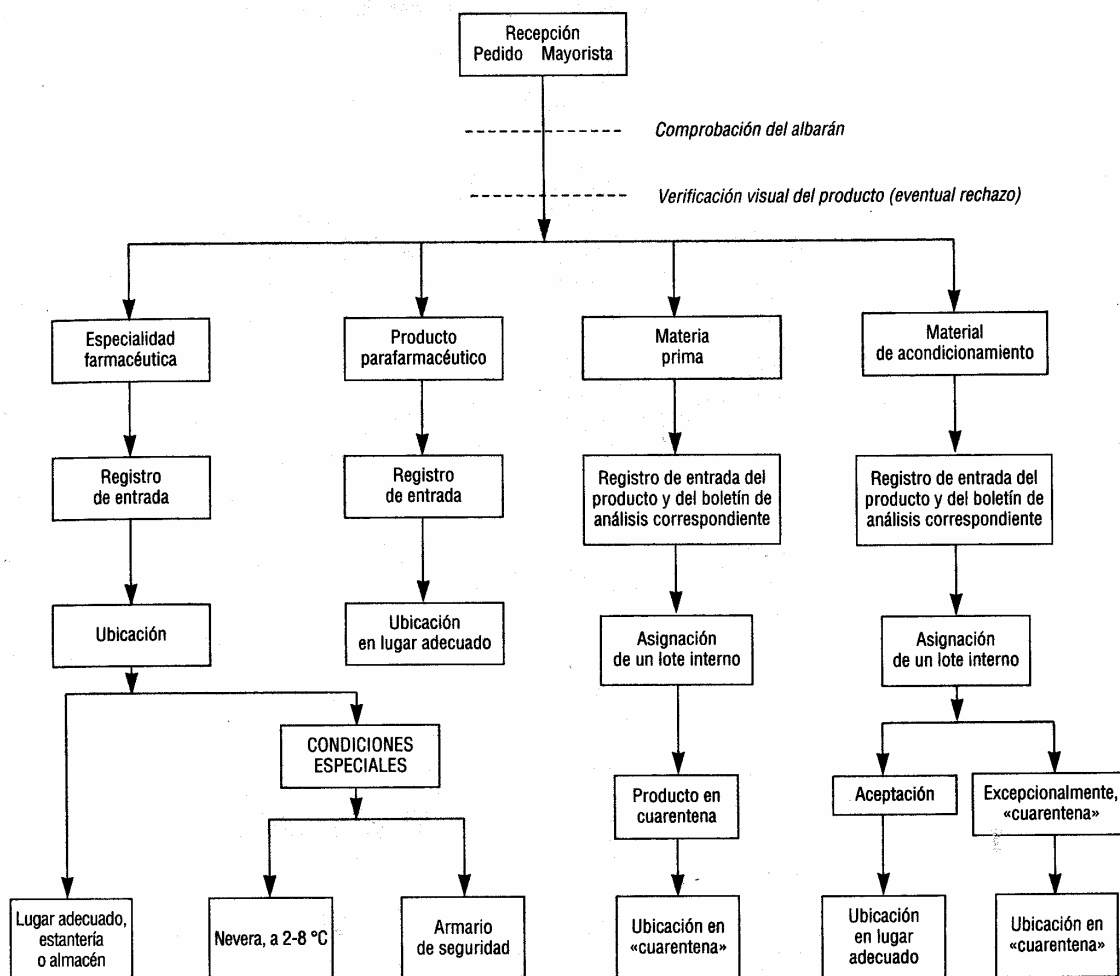
Se recibirán las materias primas en la zona de recepción, se colocarán en cuarentena después de registradas y se tomarán muestras para hacer los análisis, y una vez realizados y aprobados, se llevarán al almacén de materias primas. Se conservarán en condiciones especiales aquellas que lo necesiten y se guardarán muestras para volver a valorarlas si fuese necesario.

## **8.3 RECEPCIÓN Y APROBACIÓN DE MATERIAS PRIMAS ADQUISICIÓN DE MATERIAS PRIMAS**

La elaboración de medicamentos en la farmacia comunitaria y/o en la farmacia de hospital se sideña básicamente, en la actualidad, a la preparación de fórmulas magistrales. Para la preparación de estos medicamentos, el farmacéutico se provee de

materias primas (principios activos y excipientes), así como del material de acondicionamiento primario, en un almacén farmacéutico reconocido y homologado.

Las materias primas proceden, en su origen, de un laboratorio fabricante que las suministra al almacén distribuidor, el cual distribuye dichos productos al por menor. Para ello, los reenvasa en envases de tamaño y material adecuados a las características fisicoquímicas y/o biológicas de las materias primas que contendrán.



con el fin de que su calidad y su pureza no se vean afectadas. Dichos envases deben estar etiquetados debidamente. La información que debe constar en la etiqueta, como mínimo, es la siguiente:

- Nombre del producto y número de lote.
- Número de registro interno.
- Fecha de caducidad o, en su defecto, fecha del próximo control analítico.
- Condiciones especiales de conservación, si las requiere.
- Cantidad y riqueza.

La distribución de los productos se realiza respetando las condiciones necesarias de temperatura y seguridad, de acuerdo con su naturaleza y características.

Cada producto estará acompañado del correspondiente boletín de análisis. En dicho boletín de análisis, que contendrá datos obtenidos empleando los métodos analíticos más adecuados y fiables para cada tipo de producto, y que, en cualquier caso, se ajustará a lo requerido por la Real Farmacopea Española u otras farmacopeas de prestigio, figurarán, como mínimo, los datos siguientes:

- Número de registro de control interno.
- Nombre de la materia prima.
- Número de lote, proveedor y cantidad de materia prima.
- Ensayos realizados, métodos de análisis y resultados obtenidos.
- Fecha de caducidad o, en su defecto, fecha del próximo control analítico.
- Decisión de aceptación o rechazo fechada y firmada por el responsable del análisis y por el director técnico del laboratorio farmacéutico responsable.

#### **8.4. ANALISIS DE MATERIA PRIMA**

Debe ser realizado por el Control de Calidad.

Los controles que se realicen deben ser específicos de cada principio activo o inactivo.

Para cada principio activo o inactivo debe dar los controles de conformidad con sus especificaciones de pureza, potencia y calidad.

Debe ser comprobado el informe completo entregado por el proveedor en el que debe citar los análisis realizados y las especificaciones de cada materia prima.

Cuando esté indicado se hará investigación al microscopio de sustancias extrañas.

Si en el examen visual de un producto se sospechase que pudiese haber sufrido una contaminación por insectos u otros contaminantes (suciedad, etc) deberá ser sometido a un minucioso examen específico previo a las determinaciones analíticas.

Si un producto es susceptible de contaminación por microorganismos patógenos, será sometido a un análisis bacteriológico para detectar la presencia de estos microorganismos.

Cualquier producto que no cumpla las especificaciones anteriores, será rechazado y devuelto a su proveedor, comunicando a la Dirección General de Farmacia y Medicamentos la incidencia.

Las materias primas aceptadas por el Control de Calidad serán liberadas de la cuarentena y se les pondrá a cada envase los signos distintivos convenientes para indicar que está aprobada.

Se rotularán de forma visible con;

- Nombre del Producto
- Fecha de Entrada
- Número de Control
- Riqueza
- Contraseña de producción
- Condiciones de Almacenamiento
- Fecha en que se repetirán el control de la materia prima en el caso de productos alterables.

Las materias primas convenientemente rotuladas pasarán al almacén de materias primas o a fabricación en el caso que se necesiten usar.

Las materias primas que no satisfagan las especificaciones deben ser identificadas debidamente y retenidas o bloqueadas. Se llevarán a un almacén especial para evitar su uso inadvertido de dichos productos.

El análisis de materias primas que lleven el mismo número de lote que otras que fueron recibidas anteriormente, analizadas y admitidas al mismo proveedor, se puede limitar a la identificación y valoración, siempre que estos resultados de valoración del segundo envío, estén en los límites de error experimento tal encontrados en el primer envío. Este criterio de análisis restringido se aplicará cuando el segundo envío del mismo lote se reciba antes de transcurrido un mes de recibido el primero, no se trate de una sustancia que se des componga fácilmente, y la fuente de suministro sea conocida perfectamente y autorizada por el Director Técnico.

Si se recibe después de transcurrido un mes de llegado el primero, se deberán realizar todos los controles.

## **8.5. ALMACEN DE MATERIAS PRIMAS**

El almacenamiento se realizará a temperaturas y en condiciones que mantengan la identidad e integridad de los productos y se evite la posibilidad de contaminación.

Se llevará un fichero inventario de la distribución, uso y cantidades.

Se llevará igualmente un fichero de las materias primas añadidas o extraídas de cada contenedor o tanque en el caso que se almacenen de esta forma.

Las extracciones deberán registrarse anotando el nombre d producto, cantidad y fecha, la persona que la realice, y lote de fabricación en que vayan a ser utilizados.

Los tanques, tuberías y válvulas llevarán el nombre del contenido.

Los componentes deben ser sometidos a rotación de forma que se utilicen primero las existencias más antiguas.

Se retendrán en condiciones apropiadas de almacenaje muestras de cada lote de principios activos diluidos. De cada lote de sustancias inactivas se guardarán muestras en condiciones adecuadas, por lo menos durante un año. La cantidad retenida será la suficiente para realizar los análisis completos de acuerdo con sus especificaciones.

Las materias primas que lleven dos años en el almacén de la empresa y vayan a ser utilizadas, deben analizarse de nuevo..

Las materias primas susceptibles de experimentar alteraciones de tipo químico, deberán analizarse a intervalos menores, este tipo de análisis se ajustará a las especificaciones correspondientes y se consignará en los envases la fecha del nuevo análisis y de nueva aceptación.

## **8.6 CONTROL DE CONFORMIDAD.**

Todas las materias primas utilizadas cumplirán con los requisitos exigidos por la Real Farmacopea Española o en su defecto, con los exigidos por los de los países de la CEE, la Farmacopea Internacional de la OMS u otras Farmacopeas de reconocido prestigio. En el caso de que la adquisición de las materias primas haya sido por un



proveedor homologado ó a través de un almacén distribuidor farmacéutico, se exigirá un boletín de análisis remitido por el proveedor y firmado por el director técnico. En el caso, de que el proveedor no sea homologado, se realizará un control analítico completo por el farmacéutico o se encargará un análisis a un laboratorio debidamente acreditado. En este caso el farmacéutico debe vigilar la identidad de las materias primas mediante reacciones de identificación. El farmacéutico pondrá una referencia de control, propia de la Oficina de Farmacia a las materias primas aceptadas. Estas referencias de control se anotarán en el registro de materias primas y en la etiqueta del envase. Las materias primas rechazadas deben ser devueltas rápidamente al proveedor o ser destruidas, registrando esta operación.

Si la adquisición de la materia prima se ha realizado por medio de un proveedor homologado, se considerará suficiente el número de referencia de control y el boletín de análisis emitido por éste. En todo caso, se considera conveniente efectuar una reacción de identificación para aceptar definitivamente la materia prima. Si ésta no ha sido controlada por un centro autorizado, el farmacéutico responsable deberá proceder a realizar un control analítico completo.

Una vez que se ha pasado este control y se ha asignado al producto la referencia propia del laboratorio de farmacotécnica o lote interno (que se ha anotado en el libro de registros de materias primas), sería conveniente proceder a su etiquetado interno ya que es la única forma de efectuar su seguimiento en la farmacia o ser vicio farmacéutico y controlar su fecha de caducidad .

Esta etiqueta no puede cubrir o destruir los datos suministrados por el proveedor. El lote interno se anota también en el boletín de análisis del proveedor. No es conveniente reenvasar la materia prima a fin de evitar posibles fuentes de error o de alteración. Como identificaciones del lote interno suelen emplearse la letra del año en que se ha recibido y su número de orden, que es el mismo que el de recepción del libro de entrada de materias primas.

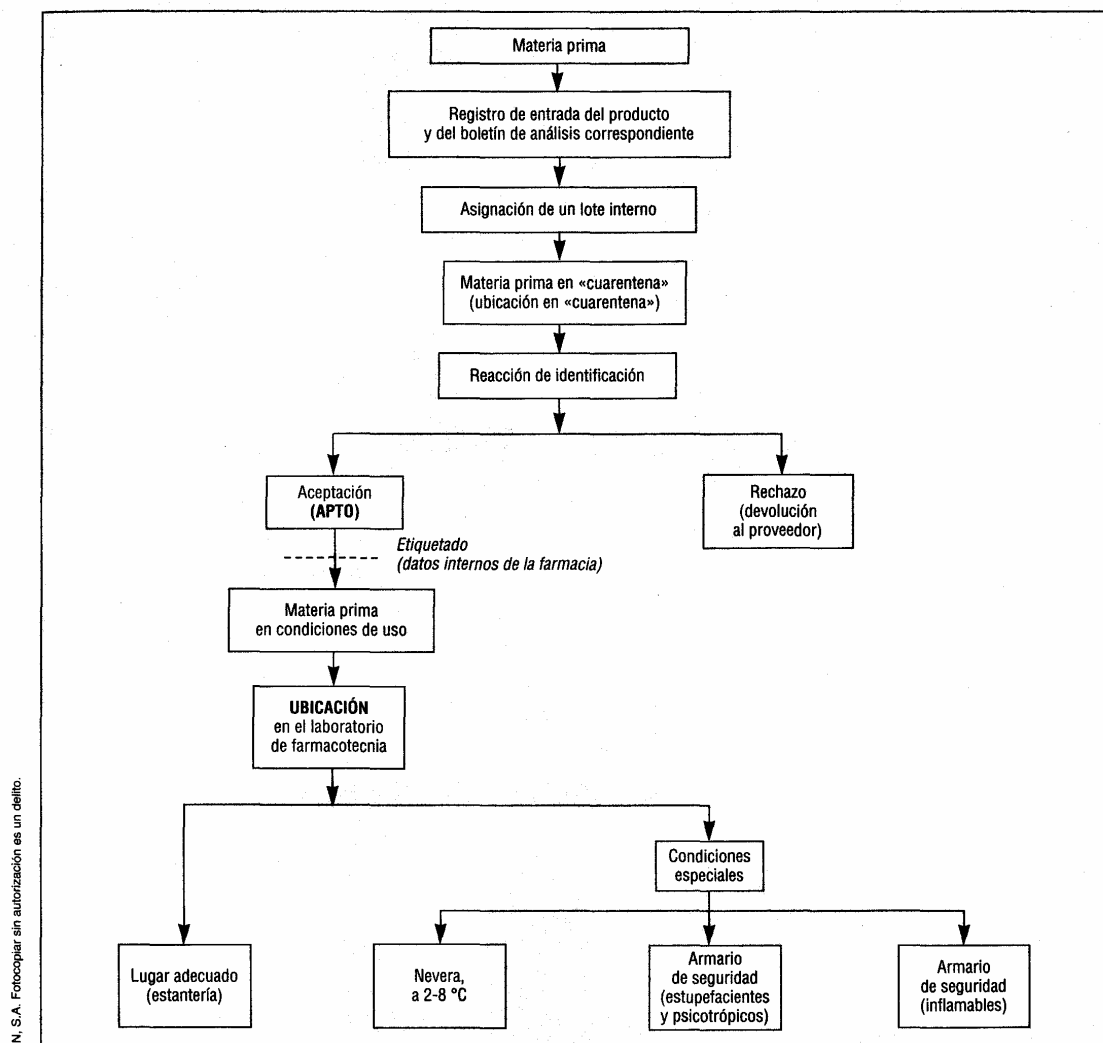
Los productos rechazados han de ser devueltos rápidamente al proveedor o destruidos, y debe registrarse esta operación.

### **Reacciones de identificación de materias primas**

Tanto para los principios activos como para los excipientes y el material de envasado existen en la bibliografía reacciones de identificación que pueden ser empleadas para descartar la posibilidad de un error en el reenvasado por parte del proveedor.

La selección del método indicado, entre las varias reacciones posibles, está condicionada en gran parte por el equipo de que se dispone para efectuar los análisis (p. ej., disponer de espectrofotómetro o no). Siempre que sea posible, debe emplearse un método descrito en la Real Farmacopea Española. Existen libros especializados en que pueden encontrarse monografías de los principios activos y excipientes más habituales en farmacia. A modo de ejemplo, en el anexo de este capítulo se transcriben de forma resumida las características físicas y las reacciones de identificación de dos principios activos, la furosemida (diurético) y la vitamina B así como de tres excipientes, el ácido esteárico, el almidón de maíz y el carbómero (o Carbomer), según las Monografías Farmacéuticas.

Una vez que se han aprobado y etiquetado las materias primas y, por tanto, están en condiciones de ser usadas, se procede a ubicarlas en el lugar adecuado en el laboratorio de farmacotecnia. Pueden situarse en una estantería des tinada a este propósito o, si es necesario, guardarse en condiciones especiales: nevera a temperatura entre 2 y 8 oc (productos termolábiles), armario de seguridad cerrado con llave (materias primas que tengan la consideración de estupefacientes o psicotrópicos) o armario de seguridad para productos inflamables (en el caso del alcohol, p. ej.). En la figura se esquematiza el proceso de aceptación y ubicación de materias primas.



## 8.7 RECEPCIÓN Y CUARENTENA

A su recepción en la farmacia, las materias primas se anotan en el correspondiente libro de registro de materias primas, se les asigna un lote interno, se ponen en cuarentena y se realiza un control de aptitud para decidir su aceptación o rechazo. Debe observarse adecuadamente cada recipiente para comprobar su integridad y etiquetado que, tal y como se ha indicado, debe concordar con el boletín de análisis. Para evitar confusiones, las materias primas en cuarentena se mantienen físicamente separadas de las aceptadas (o aprobadas).

## **8.8 RECEPCIÓN DE MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO**

El material de acondicionamiento puede ser muy diverso. Así, en el acondicionamiento secundario se encuentran cartónaje, etiquetas, etc. y en el primario, envases de diferentes tipos (cristal, polietileno, etc.).

Cuando se reciben estos artículos, han de ser anotados, verificados y almacenados en las condiciones adecuadas. Se les da entrada en el libro de registro de materias primas, se les adjudica un lote interno, se etiqueta el contenedor, procediéndose de manera análoga que con las materias primas. También puede ser preciso, en algunos casos concretos, seguir un proceso de cuarentena y control análogo al descrito para las materias primas; por ejemplo, en el control de la calidad del vidrio para inyectables. Todos los textos de materiales impresos deberán revisarse antes de su aceptación.

El material de acondicionamiento primario o impreso que haya quedado obsoleto o esté caducado deberá destruirse y registrarse su eliminación.

## **8.9. MATERIAL RECHAZADO**

Deberán llevarse a un almacén especial estando los envases claramente marcados, indicando que están rechazados.

Estas materias primas deberán ser destruidas, recuperadas o de vueltas al proveedor.

Se archivará la documentación que indique la destrucción, recuperación o devolución de las materias primas.

## **8.10. MATERIAL DE ENVASADO Y ACONDICIONAMIENTO**

### **8.10.1. DEFINICION**

El conjunto de recipientes, cierres, etiquetas, cartonajes y accesorios diversos que acompañan a un medicamento, con el fin de que ofrezca una correcta presentación y facilitar la conservación, administración e identificación, después de su preparación y hasta el momento de su utilización.

Desde el punto de vista de las especificaciones que deben cumplir y controles a que se deben someter, resulta útil dividir estos materiales de acondicionamiento en dos grupos:

Grupo 1. Materiales que entran en contacto directo con el medicamento y que están relacionados fundamentalmente con la buena conservación (estabilidad) del medicamento.

Grupo 2. Materiales que no entran en contacto directo con el medicamento y que están primordialmente relacionados con la identificación y la correcta utilización del mismo.

### **8.10.2. ESPECIFICACIONES DE LOS MATERIALES DE ENVASADO Y ACONDICIONAMIENTO**

Una vez aceptada la materia prima, se procede al etiquetado (únicamente necesario en aquellos casos en que se modifique el envase inicial, *ver Anexo*), siendo así la forma de efectuar un seguimiento en la farmacia y controlar su fecha de caducidad. Este etiquetado debe ser perfectamente legible y preciso, haciendo constar en ella:

Nombre y lote de la materia prima.

Nº de referencia de control, que indicará que la materia prima ha sido controlada y aceptada, y que permite saber, en cualquier momento, acudiendo al registro, el origen y calidad de las materias primas.

Fecha de recepción o entrada.

Fecha de caducidad.

Observaciones

Precio

Fecha de caducidad

## Firma

Para todos y cada uno de los elementos del material de acondicionamiento de una especialidad se establecerá una hoja de especificaciones y métodos de análisis. El control de estos materiales se realizará cumplimentando hojas de llegada y detrás la concordancia con los patrones de la empresa.

En general se tendrán en cuenta en estas especificaciones todo tipo de características relativas a la dureza, dimensiones, resistencia, color, perdurabilidad (del color, etc., que afecten a la calidad y uniformidad del producto final, que faciliten o hagan más seguros determinados paso del proceso de acondicionamiento.

Todas las materias primas una vez identificadas y aceptadas deben almacenarse en condiciones apropiadas. Se debe prestar atención al tamaño del envase de recepción y si es adecuado para su almacenamiento, para asegurar la ausencia de contaminación. Si existen materiales que requieren ensayos particulares, se tomaran medidas de cuarentena y control, del mismo tipo que los utilizados para las materias primas. El farmacéutico debe vigilar constantemente la rotación de stocks de materias primas. Siendo importante verificar los textos de los artículos impresos.

En la elaboración de fórmulas magistrales y oficinales es muy importante la organización para evitar cualquier error, y siempre respetando las técnicas y documentos escritos. Se debe prestar atención a la estabilidad de la preparación

En el envasado y etiquetado, siempre controlados por personal cualificado, se debe ejercer una vigilancia igual en los productos realizados en el laboratorio, que en los obtenidos de un proveedor. En ningún momento permanecerán sin etiqueta los recipientes que contengan productos semielaborados. La fecha de elaboración debe figurar en el envasado. Para la fórmula magistral se recomienda indicar sistemáticamente una fecha límite de utilización, que no será más de un año, salvo justificación apropiada. En las **etiquetas** también se consignará cualquier precaución particular de conservación y utilización, además de todos aquellos datos exigidos por la legislación farmacéutica. Las etiquetas de los envases para fórmulas magistrales y preparados oficinales deberán cumplimentar como mínimo los siguientes datos:

Denominación del preparado oficial en su caso.

Composición cualitativa y cuantitativa completa de todos los principios activos y de los excipientes de declaración obligatoria.

Forma farmacéutica, cantidad dispensada y vía de administración.

Nº de registro en el libro recetario o, en preparados oficiales, número de lote.

Fecha de elaboración.

Plazo de validez: en las fórmulas magistrales éste se fijará de acuerdo con la prescripción en función de la duración del tratamiento. En las fórmulas oficiales la fecha de caducidad varía dependiendo de la forma farmacéutica que se trate.

Condiciones de conservación si procede.

Nombre y nº de colegiado prescriptor.

Nombre del paciente (sólo en fórmula magistral).

Nombre del titular de la farmacia dispensadora, dirección y teléfono.

Si las dimensiones del envase no permiten la inclusión en su etiqueta de todos los datos anteriores figurará como mínimo los siguientes datos:

Identificación de la Farmacia dispensadora

Vía de administración y caducidad

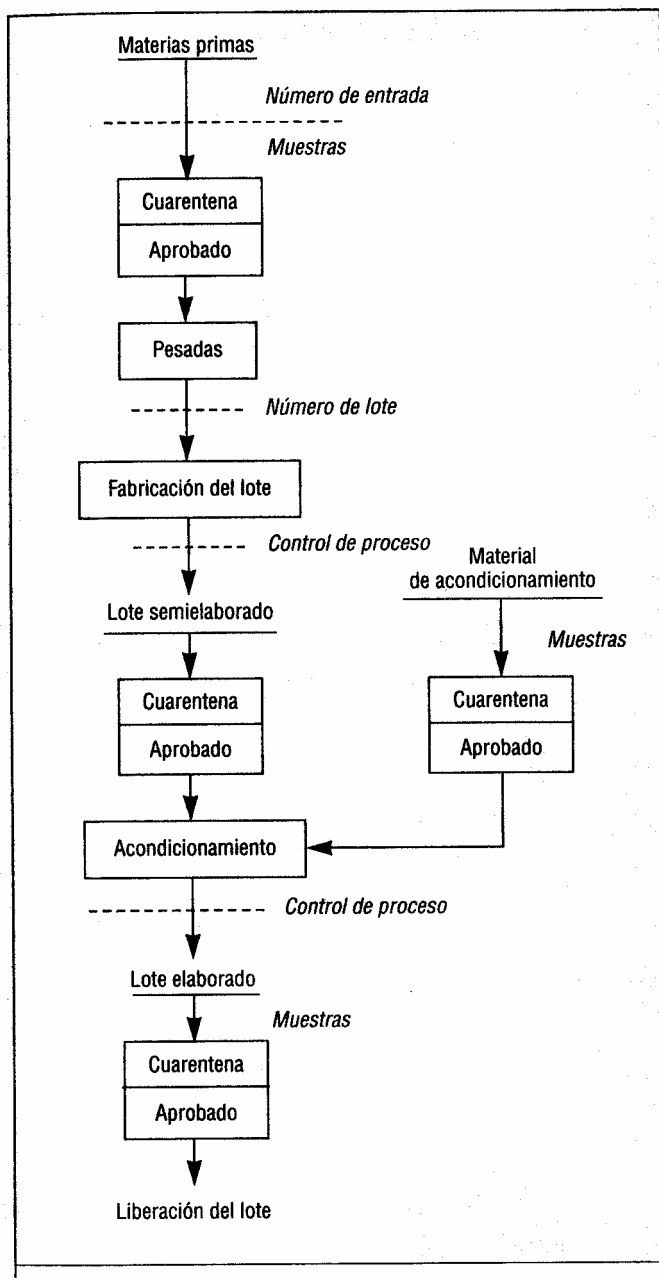
Composición

Nº en el libro recetario o, en preparados oficiales nº de lote

El resto de los datos se entregará en la hoja del prospecto de la fórmula magistral, que debe darse como información al paciente. Todo este procedimiento viene a redundar en la importancia de la etiqueta como elemento informativo, dentro del objetivo común de un uso racional del medicamento.

## **8.11 ROTACIÓN DE STOCKS DE PRODUCTOS**

Siempre deben emplearse los productos que han sido recibidos con anterioridad y no iniciar un nuevo frasco de materia prima o contenedor de material de envasado hasta no haber empleado el anterior. Terminado un recipiente, se da de baja el lote interno de éste. No deben mezclarse productos de distintos lotes en un mismo envase.



## 8.12 PRINCIPALES INFORMACIONES QUE SE INCLUYEN EN EL MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO

A continuación se exponen las principales indicaciones de interés para el adecuado conocimiento del medicamento, que se incluyen en el material de acondicionamiento primario y secundario de las especialidades farmacéuticas.

## 8.13 EMBALAJE EXTERIOR

En el embalaje exterior, entre otras informaciones, se encuentran las siguientes:



- Denominación del medicamento, seguida de la de nominación oficial española.
- Opcionalmente, la denominación con que se comercializa el medicamento impresa en braille.
- Composición cualitativa y cuantitativa en principios activos por unidad de administración o, según la forma de administración, para un volumen o peso determinados.
- Forma farmacéutica y contenido en peso, volumen o unidades de administración.
- Relación cuantitativa de los excipientes que tengan acción o efectos conocidos.
- Además, cuando se trate de un producto inyectable, de una preparación tópica o de un colirio, deberán indicarse de manera cualitativa todos los excipientes.
- Forma de administración y, si fuera necesario, vía de administración.
- Advertencia: «Manténgase fuera del alcance de los niños».
- Advertencias especiales cuando el medicamento las requiera.
- Fecha de caducidad expresada claramente (mes y año).
- Precauciones particulares de conservación, en su caso. En los medicamentos que sean de preparación extemporánea se indicará el tiempo de validez de la preparación reconstituida y se incluirá un recuadro para su consignación por los usuarios.
- Precauciones especiales de eliminación de los productos no utilizados o de los residuos de estos productos, en su caso.
- Nombre y dirección del titular de la autorización del medicamento.
- Código Nacional de Medicamentos.
- Identificación del lote de fabricación. Se realiza mediante una letra mayúscula y un número. El Ministerio de Sanidad otorga la letra mayúscula a cada año natural e indica el año de fabricación. A continuación de la letra mayúscula hay un número arábigo que corresponde al número de orden de elaboración de la especialidad por el laboratorio preparador. Las equivalencias letra-año se exponen en la figura
- Para las especialidades farmacéuticas publicitarias, indicación de uso.

Símbolos en cartonaje	
○ → Especialidades que necesitan receta médica	Ⓞ → Recetas de psicotropos <sup>1</sup>
● → Receta de psicotropos <sup>2</sup>	● → Receta de estupefacientes
☸ → Material radiactivo	⏸ → Caducidad inferior a 5 años
* → Condiciones especiales de conservación (frigorífico)	ECM: Especial control médico
DH: Diagnóstico hospitalario	EFG: Especialidad farmacéutica genérica
	H: Especialidad de uso hospitalario
	TLD: Tratamiento de larga duración

<sup>1</sup>Psicotropos incluidos en el anexo 2 del Convenio sobre sustancias psicotrópicas del 21 de febrero de 1971.  
<sup>2</sup>Psicotropos incluidos en la lista II, III y IV del Convenio sobre sustancias psicotrópicas del 21 de febrero de 1971.

Símbolos en cupón-precinto	
●: Cícero (aportación reducida)	▲: Diagnóstico hospitalario
I: Cupón-precinto diferenciado	

Equivalencia entre fecha de fabricación y letra del lote
1994-I; 1995-J; 1996-K; 1997-L; 1998-M; 1999-N; 2000-P Se excluyen las letras CH, F, LL, Ñ, O, Q, RR, U, W e Y

- Precio de venta al público y precio de venta al público con impuestos incluidos.
- Condiciones de prescripción y dispensación.
- Cupón-precinto para su reembolso por el Sistema Nacional de Salud, cuando proceda.
- Símbolos. Los símbolos que se exponen en el embalaje son de particular interés, tanto para la dispensación como para la correcta conservación del preparado.
- Leyenda «Con receta médica» o «Sin receta médica» en lugar visible. Además, si las condiciones de prescripción y dispensación lo requieren, se incluirán también las leyendas «Uso hospitalario», «Diagnóstico hospitalario» y «Especial control médico».

## **9. PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN E INSTRUCCIONES ESCRITAS**

Con el visto bueno y bajo la responsabilidad del Director Técnico se establecerán por profesionales cualificados los procedimientos de fabricación. Las instrucciones escritas detalladamente de cada especialidad.

Este protocolo de fabricación deberá contener, por lo menos, la siguiente información;

- 1.- Nombre y forma de presentación del producto.
- 2.- Naturaleza, cantidad y calidad de cada una de las materias primas utilizadas, aparezcan o no en la especialidad terminada. Asimismo, se indicarán las sobredosificaciones establecidas, si hubiera lugar.
- 3- Descripción del envase o envases definitivos y del material de acondicionamiento completo.
- 4.-Rendimiento que teóricamente se pueda esperar de las preparaciones en las distintas fases de la fabricación (incluyendo material de acondicionamiento) y límites de rendimiento admisibles.
- 5.- Cantidad de materias primas y material de acondicionamiento y envase para cada lote normal de fabricación.
- 6.- Instrucciones detalladas de procedimientos a seguir, equipo a emplear, condiciones y precauciones en cada paso del proceso de fabricación, controles a realizar y cantidad necesaria de muestras para llevarlos a cabo, así como condiciones generales de almacenamiento de productos semielaborados y terminados.
- 7.- Descripción de todas las pruebas y análisis necesarios para el control de la calidad de cada una de las materias primas empleadas en la elaboración del producto, del material de envase u acondicionamiento, de cada una de las fases de la fabricación y de la especialidad terminada, con indicación de procedimientos y responsables o encargados de la ejecución de dichas pruebas y análisis.
- 8.- Pruebas de estabilidad efectuadas para determinar la fecha de caducidad y condiciones de conservación así como descripción de los posteriores controles periódicos a efectuar a partir de la fecha de fabricación del primer lote.

9.-Pruebas de inocuidad o toxicidad anormal que deberán efectuarse en cada lote.

La documentación descrita será actualizada cada vez que tenga lugar alguna modificación, y será aprobada y firmada por el Director Técnico.

### **9.1. GUÍA DE FABRICACION DE LOS LOTES**

Para cada lote de un medicamento se emitirá guía de fabricación, en la que pueda comprobarse que el producto se ha fabricado y analizado de acuerdo con los procedimientos y las instrucciones descritas en el protocolo de fabricación:

Esta guía de fabricación constará de la siguiente información:

1. Nombre y forma de presentación del producto.
2. Número de ejemplares o cantidad a obtener.
3. Fecha de fabricación
4. Número de indentificación del lote.
5. Composición completa del lote (Cualitativa y cuantitativa, teórica y real) de materias primas y material de envase y acondicionamiento.
6. Número de control analítico de cada componente del lote utilizado.
7. Rendimiento efectivo obtenido en las diferentes fases de la fabricación del lote en relación con el rendimiento teórico.
8. Registro debidamente firmado por el responsable de cada operación realizada, precauciones adoptadas, observaciones y cálculos realizados durante la fabricación del lote.
9. Resultado de todos los controles efectuados, incluyendo los valores límites de cada ensayo, tanto a pie de máquina como en el laboratorio de control con fecha y firma del responsable.
10. Finalmente, el Director Técnico aprobará con su firma, vista toda la documentación de la guía de fabricación, la salida del lote al mercado.
11. Las guías de fabricación se conservarán, como mínimo, durante un año más que la fecha de caducidad marcada para el lote fabricado.

## **10 CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL LABORATORIO GALÉNICO:**

Las operaciones farmacéuticas de elaboración de fórmulas magistrales de acondicionamiento, etiquetado y control, se deben efectuar en un local o parte del local llamado "laboratorio galénico", construido en una zona de la Oficina de Farmacia, que permite la vigilancia efectiva por parte del farmacéutico.

Este laboratorio galénico se utilizará exclusivamente para estos fines, no pudiendo realizar en el mismo otras actividades, como pueden ser análisis clínicos, repaso de pedidos...

Las superficies de dicho laboratorio deben ser lisas y de fácil limpieza y descontaminación, debiendo estar suficientemente ventilado, protegiendo los huecos de ventilación con una malla metálica para evitar la penetración de insectos y los marcos deberán quedar perfectamente ajustados y sellados con siliconas o material equivalente.

Puede ser necesario disponer de un local cerrado enteramente reservado para las operaciones de elaboración, según la cantidad de fórmulas magistrales elaboradas o su naturaleza particular.

El laboratorio galénico debe estar iluminado adecuadamente, y con el grado de humedad y temperatura idóneo para los preparados que debemos realizar, así como estar provisto de agua potable y fuentes energéticas.

El mantenimiento y limpieza deben estar previstos en forma de documentos escritos. Conviene evitar cualquier estorbo y tirar, regularmente y de forma adecuada, las basuras de cualquier clase.

El laboratorio galénico deberá contar con los elementos siguientes:

- Una superficie de trabajo lisa e impermeable, fácil de limpiar y desinfectar, con amplitud suficiente e inatacable por los colorantes y sustancias corrosivas pudiendo ser de acero inoxidable, revestimiento de plástico...
- Una pila de agua potable, caliente y fría de material liso y resistente, provista de un sifón antirretorno.
- Una zona diferenciada para dejar los recipientes y utensilios sucios después de su uso y hasta su limpieza.

- Un soporte para colocar las balanzas, que deberá ser antivibratorio si la propia balanza no incorpora un dispositivo corrector.
- Una mesa para la lectura y redacción de documentos teniendo así a mano la documentación obligatoria (Farmacopea) así como cualquier otro documento útil para las fórmulas magistrales y oficinales elaboradas.
- Armario o estantería con capacidad suficiente para colocar el utillaje limpio, las materias primas, los artículos de acondicionamiento etc... protegido del polvo y si fuera necesario, de la luz.
- Se dispondrá de zonas adecuadas (armario, estantería...), donde mantener separados materias primas, material de acondicionamiento, productos intermedios, graneles y productos terminados que se encuentren en cuarentena. Caso de usar materiales termolábiles, contará con frigorífico o fácil acceso al mismo.
- Un frigorífico dotado de termómetro que marque temperatura máxima y mínima para almacenar los productos termolábiles, ya sean materias primas, fórmulas magistrales o preparados oficinales.

## **10.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL MATERIAL**

El material debe estar hecho de forma que ningún producto utilizado en el mantenimiento o el funcionamiento de los aparatos pueda contaminar el medicamento o sus componentes.

Este material debe ser fácil limpiarlo, desinfectarlo, o si fuera necesario esterilizarlo.

El material debe ser limpiado lo más rápidamente posible tras su uso.

Todos los aparatos de medida deben ser controlados y calibrados periódicamente para asegurar la exactitud de los datos leídos o registrados. El resultado de estos controles debe apuntarse. En todos los aparatos que lo necesiten se debe efectuar una verificación, antes del comienzo de las operaciones, sobre todo de las balanzas.

## **10.2 UTILLAJE MÍNIMO NECESARIO PARA UN LABORATORIO GALÉNICO.**

En todo laboratorio galénico de una Oficina de farmacia es recomendable disponer de

un utillaje mínimo para la elaboración de fórmulas magistrales y oficinales. Se recomienda tener:

- Balanzas que determinen el peso de 1 mg a 2 Kg con soporte o dispositivo antivibratorio.
- Aparatos de medida de volumen de 0.5 ml. hasta 1 l.
- Morteros de vidrio y porcelana.
- Sistema de "baño maría".
- Varillas de vidrio.
- Agitadores magnéticos y de hélice.
- Tamiz para polvo grueso, fino y muy fino.
- Espátulas de metal y de goma.
- Termómetros de mercurio.
- Alcoholómetro.
- Material de vidrio diverso:

Vasos de precipitados de 25, 50, 100, 250, 500 y 1000 ml

Matraces erlenmeyer de 25, 50, 100, 250, 500 y 1000 ml

Matraces aforados de 10, 25, 50, 100, 250, 500 y 1000 ml

- Embudos de distinto diámetro
- Sistema para determinar el pH
- Sistema para medir el punto de fusión
- Capsuladores
- Frigorífico, con termómetro de temperatura máxima y mínima
- Lente de aumento

## 11 CONTROL DEL PRINCIPIO ACTIVO. ÁCIDO ASCÓRBICO

Este control se realiza al ácido ascórbico cuando el lote permanece en la cuarentena. El muestreo tiene que ser representativo y tiene que afectar a todo el lote, en el cual se efectuará un análisis para cada contenedor. La toma de muestra se hace mediante unas sondas y se pueden aplicar dos tipos de muestreos.

- Individual, más rápido.
- Por grupos, en el caso de lotes grandes.

En el control se comprobará el informe entregado por el proveedor más los ensayos específicos que se realizan para mantener la calidad del principio activo. Cuando esté indicado se tiene que hacer un ensayo al microscopio para detectar sustancias extrañas. Si el principio activo es susceptible a un análisis bacteriológico para detectar la presencia de estos microorganismos.

Los ensayos que se efectúan al ácido ascórbico, son los que describe la Farmacopea Europea, que se exponen a continuación.

### Características

El ácido ascórbico contiene, no menos del 99,0 por ciento y, no más del equivalente al 100,5 por ciento de (R)-5-((S)-1,2-dihidroxi-3,4-dihidroxi-5H-furan-2-ona.

Polvo cristalino blanco o casi blanco o cristales incoloros, que se colorean por exposición al aire y a la humedad. Inodoro ó casi inodoro, fácilmente soluble en agua, soluble en alcohol y prácticamente insoluble en cloroformo y en éter. El ácido ascórbico funde, con descomposición, alrededor de 190 °C.

### Reacciones de identificación

*El ensayo de identificación B puede omitirse cuando se realizan los ensayos de identificación A, C y D. Los ensayos de identificación A y D pueden omitirse cuando se realizan los ensayos de identificación B y C.*

**A.** Se disuelven 0,10 g de muestra en agua y se completa inmediatamente hasta 100,0 ml con el mismo disolvente. Se adiciona 1,0 ml de esta disolución a 10 ml de ácido clorhídrico 0,1N y se diluye hasta 100,0 ml con agua. La



absorbancia específica, determinada inmediatamente después de preparada la disolución según se indica, en el máximo a 243 nm, debe estar comprendida entre 545 y 585.

- B.** Se examina por espectrofotometría de absorción en el infrarrojo. Los máximos del espectro obtenido con la muestra problema deben corresponderse, en posición e intensidad relativa, con los del espectro obtenido con ácido ascórbico SOR. Se prepara la muestra en forma de pastillas a partir de 1 mg.
- C.** El pH de la disolución S (ver Ensayos) debe estar comprendido entre 2,1 y 2,6.
- D.** Se adicionan, a 1 ml de la disolución S, 0,2 ml de ácido nítrico diluido R y 0,2 ml de disolución de nitrato de plata R2. Se forma un precipitado gris.

### Ensayos

*Disolución S.* Se disuelve 1,0 g de muestra en agua exenta de dióxido de carbono R y se diluye hasta 20 ml con el mismo disolvente.

*Aspecto de la disolución.* La disolución S debe ser límpida y no debe presentar coloración más intensa que la disolución de referencia.

*Rotación óptica específica.* Se disuelven 2,50 g de muestra en agua y se completa hasta 25,0 ml con el mismo disolvente. La rotación óptica específica debe estar comprendida entre + 20,5° y + 21,5°.

*Ácido oxálico.* Para preparar la disolución problema se disuelven 0,25 g de muestra en 5 ml de agua, se neutraliza con disolución diluida de hidróxido sódico R en presencia de papel de tornasol rojo R y se adicionan 1 ml de ácido acético diluido R y 0,5 ml de disolución de cloruro cálcico R. Para la disolución de referencia se disuelven 70 mg de ácido oxálico R en agua y se diluye hasta 500 ml con el mismo disolvente. Se toman 5 ml de esta disolución, se añade 1 ml de ácido acético diluido R y 0,5 ml de disolución de cloruro cálcico R. Se dejan en reposo las disoluciones por espacio de una hora. Si la disolución problema presenta opalescencia, ésta no debe ser superior a la que presenta la disolución de referencia (0,2 por ciento).

**Cobre.** No más de 5 ppm de Cu determinado por espectrofotometría de absorción atómica.

Disolución problema. Se disuelven 5,0 g de muestra en ácido nítrico 0,1N y se diluye hasta 25,0 ml con el mismo ácido.

Disoluciones de referencia. Se preparan disoluciones de referencia que contengan 0,2 ppm, 0,4 ppm y 0,6 ppm respectivamente, de Cu, por dilución apropiada de la disolución de ( 10 ppm Cu) R en ácido nítrico 0,1N.

Se mide la absorbancia a 324,8 nm utilizando una lámpara de cátodo hueco de cobre como fuente de radiación y una llama de aire-acetileno. El cero del aparato se ajusta utilizando ácido nítrico 0,1N.

**Hierro.** No más de 2 ppm determinado por espectrofotometría de absorción atómica

Disolución problema. Se disuelven 5,0 g de muestra en ácido nítrico 0,1N y se diluye hasta 25,0 ml con el mismo ácido.

Disoluciones de referencia. Se preparan disoluciones de referencia que contengan 0,2 ppm, 0,4 ppm y 0,6 ppm respectivamente, de Fe, por dilución apropiada de la disolución de (20 ppm Fe) R en ácido nítrico 0,1N.

Se mide la absorbancia, a 248,3 nm, utilizando una lámpara de cátodo hueco de hierro como fuente de radiación y una llama de aire-acetileno. El cero del aparato se ajusta utilizando ácido nítrico 0,1N

**Metales pesados.** 0,2 g de muestra deben satisfacer el ensayo límite D de metales pesados (10 ppm). La referencia se prepara con 2 ml de disolución patrón de plomo (10 ppm Pb) R.

**Cenizas sulfúricas.** Determinadas a partir de 1,0 g de muestra, no deben ser superiores al 0,1 por ciento.

### Valoración

Se disuelven 0,150 g de muestra en una mezcla de 10 ml de ácido sulfúrico diluido R y 80 ml de agua exenta de dióxido de carbono R. Se añade 1 ml de disolución de almidón R. Se valora con iodo 0,1N hasta que aparezca coloración azul- violeta persistente.

1 ml de iodo 0,1N equivale a 8,81 mg de C

### Conservación

En recipientes no metálicos bien cerrados, protegidos de la luz.

### **3. PLANTAS Y INSTALACIONES EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

### **3. PLANTAS Y INSTALACIONES EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

<b>1.1. CARACTERÍSTICAS DE LAS PLANTAS FARMACÉUTICAS .....</b>	<b>102</b>
<b>1.2. TIPOS DE PLANTAS FARMACÉUTICAS .....</b>	<b>103</b>
<b>1.2.1. CONSTRUCCIÓN DE ESTRUCTURA CÚBICA .....</b>	<b>104</b>
<b>1.2.2. CONSTRUCCIÓN DE UNA SOLA PLANTA SIN SUBTERRÁNEO .....</b>	<b>104</b>
<b>1.2.3. EDIFICIO PLANO CON SUBTERRÁNEO Y UNA O DOS PLANTAS .....</b>	<b>105</b>
<b>1.2.4. CONSTRUCCIÓN FUNCIONAL .....</b>	<b>105</b>
<b>1.2.5. CONSTRUCCIÓN PARA UN SOLO PRODUCTO Y OTRAS VARIANTES</b>	<b>105</b>
<b>2. DISEÑO DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA MODERNA .....</b>	<b>106</b>
<b>2.1. CARACTERÍSTICAS DE LAS PRINCIPALES ZONAS DE LA PLANTA FARMACÉUTICA .....</b>	<b>107</b>
<b>2.1.1. MUESTREO DE MATERIAS PRIMAS .....</b>	<b>108</b>
<b>2.1.2. ZONA DE PESADAS .....</b>	<b>108</b>
<b>2.1.3. Transporte a zonas de producción.....</b>	<b>109</b>
<b>2.1.4. Zona de fabricación .....</b>	<b>110</b>
<b>2.1.5. Zonas de almacén.....</b>	<b>110</b>
<b>2.1.6. Zonas estériles.....</b>	<b>111</b>

## **1.PLANTAS Y INSTALACIONES EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

La construcción de los edificios destinados a la industria farmacéutica tiene una gran importancia desde las diversas vertientes que constituyen la actividad de este sector:

La vertiente económica; intenta construir unos edificios que tengas un coste mínimo para la empresa y una máxima amortización. También tiene en cuenta el diseño del edificio de cara a futuras ampliaciones.

La vertiente de la organización industrial ; la planta debe permitir una buena organización de la producción, minimizar el tiempo de los recorridos, estar dotada del espacio suficiente para un buen desarrollo de la producción, responder a necesidades futuras...

- La vertiente productiva; y el edificio deben de estar por las necesidades de la producción de la empresa, estar dotado de la tecnología y de los equipos más avanzados, tener unos sistemas de seguridad adecuados y eficientes, disponer unas condiciones óptimas para la comodidad del trabajo

- La vertiente de calidad; las instalaciones tienen que tener unas características para garantizar la calidad del producto, evitar los puntos de contaminación evitar errores del personal, disponer de equipos de alta precisión, estar construidas con materiales que no alteren las propiedades de los medicamentos, tener un buen plan de limpieza, reciclaje, instalaciones de agua.

Por todos estos factores es importante un buen diseño de los edificios. Las normas exigidas por la construcción y las características de los edificios destinados a la industria farmacéutica es recogidas en las normas GMP de buenas prácticas de fabricación.

Las características más relevantes de las GMP se exponen en los siguientes apartados:

## **1.1. CARACTERÍSTICAS DE LAS PLANTAS FARMACÉUTICAS**

Según las normas de la correcta fabricación de productos farmacéuticos o GMP (good manufacturing processes), los edificios deben de construirse de manera ordenada, tener un buen sistema de limpieza, tener el tamaño adecuado, localizar la maquinaria de acuerdo con la actividad prevista, y tener una perfecta definición entre los locales destinados a la fabricación y a los destinados a almacén.

En los locales destinados a fabricación su disposición debe de ser tal que la posibilidad de confusión entre las diferentes sustancias o materiales de acondicionamiento sea mínima y así evitando también las contaminaciones cruzadas. Hay que poner atención en los locales destinados a fabricar medicamentos estériles, algunos antibióticos, hormonas, citostáticos, que requieren áreas separadas y diseñadas específicamente, y de unos sistemas de limpieza y esterilización determinados.

Un resumen de estas normas básicas les recojamos están en los siguientes puntos.

Los locales deben tener el espacio necesario para las diversas actividades, de manera que el sitio ocupado para el equipo y los materiales estén debidamente aislado, sin ningún riesgo de mezcla de sustancias o materiales i con las mínimas posibilidades de contaminación.

Además este espacio debe permitir la libre circulación de los materiales durante todo el proceso productivo asegurando que no haya contaminación cruzada ni errores en la producción.

La construcción será sólida y se deberá mantener en buen estado de conservación. Su entorno estará bien ordenado con la ausencia de materiales o condiciones ambientales antihigiénicas que puedan interferir en la correcta preparación del medicamento.

No habrá vibración excesiva en el suelo cuando funcionen las máquinas, ya que puede originar estratificación en los granulados, desajustes en las balanzas, en aparatos de control, etc..

- Tener una iluminación adecuada.
- Estar dotado de un sistema de ventilación, filtración de aire, aire caliente y aire frío, para eliminar la contaminación del medicamento, partículas de otros productos, y que

controle la diseminación de los microorganismos. También se debe garantizar unas condiciones de temperatura y humedad relativa que no afecten negativamente en la fabricación del medicamento, su almacenaje, o en la exactitud, el funcionamiento de los instrumentos del laboratorio.

- Evitar la entrada de animales e insectos.
- Las superficies interiores (paredes, pisos y suelos) deben de ser suaves y sin grietas.
- Tener agua potable, que será suministrada a la presión conveniente y circulará en unas instalaciones de buena calidad. El agua no potable se usará en sistemas cerrados (reactores, refrigerantes...) y se mantendrán separada de las instalaciones de agua potable debidamente señalizada.
- Disponer de un sistema sanitario (tratamiento de residuos, de aguas sanitaria y de lluvia.)

Las aguas residuales de las plantas que trabajen con productos biológicos se tienen que tratar adecuadamente ya que son ricas en nitrógeno y precisan un alto grado de oxigenación.

Los desagües estarán conectados directamente a la red de alcantarillado, y se equiparan con sifones que permitan la eliminación de olores.

- Disponer de instalaciones de lavabos en zonas próximas de trabajo, en todo tipo de servicios, manteniéndose siempre limpias y en buen estado de conservación.
- Disponer de un programa de saneamiento adecuado.

## **1.2. TIPOS DE PLANTAS FARMACÉUTICAS.**

Las plantas farmacéuticas las podemos dividir en cinco diferentes tipos de construcciones.

### **1.2.1. Construcción de estructura cúbica**

Representa un edificio de varios pisos de iguales dimensiones en lo largo y ancho parecido a un cubo o a un prisma según las medidas. Su interior prescinde de la luz solar ya que ésta no puede penetrar en el fondo de las plantas. Todas las superficies son iguales prescindiendo de la actividad o la función de cada planta. Aprovechar mucho el espacio cuando el suelo está muy caro, permitir la ampliación del edificio en cualquier dirección (altura, longitud, o anchura). Tiene el inconveniente que la



construcción es poco funcional. Los tiempos de espera los provocan los desplazamientos con ascensores entre los diversos pisos.

### **1.2.2. Construcción de una sola planta sin subterráneo**

Se compone de edificio sin pisos dónde las actividades de la industria se concentran en una única planta plana. Es más funcional y su construcción y mantenimiento resultan baratos cuando el precio del suelo también lo es. El techo de la planta es transitable y desde éste se suministra toda la energía necesaria para máquinas y otros aparatos. Renuncia a la luz diurna y a la diferenciación funcional de las sales. Los tiempos de espera se traducen en unos caminos más largos pero sin obstáculos. Su ampliación se puede efectuar por los cuatro lados siempre y cuando no presente un inconveniente para los departamentos del centro del edificio.

### **1.2.3. Edificio plano con subterráneo y una o dos plantas.**

Este tipo de construcción reúne sus ventajas de las dos construcciones anteriores como por ejemplo la energía eléctrica puede ser dirigida desde la planta baja hasta el centro consumidor con las máquinas, y también permite aprovechar la caída libre de los materiales desde un piso superior.

### **1.2.4. Construcción funcional**

Este tipo de construcción sigue el principio de que un edificio destinado a la fabricación debe de tener un aspecto (en el sentido del orden de las funciones y de los costes de construcción inherentes) diferente al de la construcción por acondicionamiento y al de la construcción por almacén. Por ejemplo un almacén necesita un edificio de gran solidez y resistencia, y un espacio alto sin columnas, en cambio el edificio destinado a la fabricación requiere una instalación de aire acondicionado y otras condiciones necesarias para sus características.

Estos edificios están unidos mediante pasillos suficientemente amplios para el transporte de mercaderías en las dos direcciones, o diversos pasillos con únicas direcciones .

### **1.2.5. Construcción para un solo producto y otras variantes**

Son edificaciones exclusivas para un preparado especial y por lo tanto tendrá unas características concretas para este fin.

.

## **2. DISEÑO DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA MODERNA**

El diseño de una planta farmacéutica requiere el trabajo de un equipo formado por profesionales de diversas disciplinas. Éste debe seguir la pauta establecida en la normativa GMP y combatir un aspecto muy importante que influye en la producción la contaminación, física o microbiológica.

Para evitar todo tipo de contaminación hay diversos sistemas, como poner barreras físicas, esterilizar los espacios, filtrar ('aire aunque con la máxima seguridad origina la combinación de éstos sistemas).

Teniendo en cuenta las formas farmacéuticas a fabricar hay que tener en cuenta que se puedan establecer diferentes zonas o bloques para cada forma diferenciando especialmente la zona de productos penicilínicos y hormonales. De esta manera tendremos las siguientes zonas

1. Producción de productos no penicilínicos:

1.1. Sólidos orales

1.2. Inyectables

1.3. Líquidos

1.4. Supositorios y pomadas

2. Producción de productos penicilínicos

2.1. Sólidos orales

2.2. Inyectables

2.3. Almacén de materias primas activas

3. Almacén general

3.1. Producto acabado

3.2. Materias primas activas no penicilínicas

3.3. Materias no activas

3.4. Materiales de envase y acondicionamiento

3.5. Disolventes

Esta necesidad de diferenciación de cada zona de la planta permite que se puedan construir las plantas de dos maneras posibles:

- En un bloque uniforme con particiones.
- En diferentes edificios.

Si optamos por la construcción en varios edificios evitaríamos totalmente la contaminación cruzada, pero este tipo de construcción resulta cara i poco rentable a menos que la planta abastezca un mercado muy extenso. Por regla general en una planta de ámbito nacional una construcción mixta podría solucionar los problemas de contaminación a un coste más asequible para la empresa. Ésta solución consiste en un bloque uniforme con particiones introduciendo partes entre las diferentes zonas de producción.

Otro aspecto importante a tener en cuenta es intentar dotar a les diferentes unidades de producción de la mayor linealidad posible así la elaboración se sucede en cadena y sin recorrer a movimientos hacia el exterior de la unidad productiva. Sí no fuese así aumentarían los tiempos de elaboración y los riesgos de contaminación de los productos.

La localización de los productos penicilínicos es aconsejable que es realice en un edificio libre de contaminación y separado del edificio de producción. Así tanto el almacén de la materia activa penicilínica como los de servicios destinados al personal estarán totalmente diferenciados de la planta.

En la planta existirán zonas dónde el personal tendrá que ir vestido de forma específica y las áreas de acceso restringido a un cierto tipos de personal; esto permite crear más barreras físicas a la contaminación.

## **2.1. CARACTERÍSTICAS DE LAS PRINCIPALES ZONAS DE LA PLANTA FARMACÉUTICA**

### **2.1.1. Muestreo de materias primas**

Dentro del ciclo de fabricación de los medicamentos, la primera etapa consiste en poner el género en cuarentena y el posterior muestreo. Según las GMP esta acción se debe de realizar tomando las máximas precauciones, o sea un etiquetaje correcto unos utensilios limpios, y sin posibilidad de contaminación. Por esto el laboratorio debe de tener de una sala especial para la presa de muestras de les materias primas (principios activos y excipientes) en la que el aire se renueve continuamente y se purifiquen a través de filtros, de manera que no exista contaminación de polvos ni de microorganismos. El muestreo también se puede realizar en cabinas especiales de flux laminar.

Los utensilios usados en el muestreo tienen que estar limpios, por lo que se aconseja una zona exclusiva para su limpieza, y esterilizar-los mediante una estufa o un sistema de autollave.

### **2.1.2. Zona de pesadas**

La zona de pesadas está situada en un área adjunta al almacén de materias primas o en la zona de fabricación, donde se pesan las cantidades necesarias de cada sustancia que interviene en la fabricación del medicamento. Esta sala debe cumplir los requisitos más estrictos de control de calidad tanto en sus instalaciones como en el su diseño.

El personal de esta zona cambia de indumentaria y de zapatos, y llevan protectores de cabellos y barba así como tapabocas i guantes.

Las instalaciones de aire y humedad son necesarias para mantener unas condiciones concretas dentro de la cabina de pesadas, en la que el aire pasa a través de un filtro clarificando y en otro general.

En cada sala de pesadas existe un equipo autónomo de aire que forma una cortina de aire vertical y horizontal que evita la contaminación en esta zona y preserva al personal de la posible inhalación del polvo que esta pesando.

Hay otro tipo de lugar destinado a pesadas, las cabinas Glatt. Éstas forman una unidad aislada en que el aire recircula impidiendo que salga producto al exterior y que entre aire contaminado alterando la calidad del producto. El aire es aspirado por ventiladores frontales hacia un prefiltro donde se deposita gran parte de producto que arrastra, entonces pasa por unos filtros que retienen la totalidad del polvo que vuelve a pasar por un a un prefiltro y otro filtro y se impulsa otra vez por a unos conductos de impulsión y un falso techo creando una cortina de aire limpio hacia el interior y evitando la entrada de aire exterior. Cuando los filtros tienen una presión máxima admitida debido al filtrado (20mm c.d.a) habrá que revisarlos y limpiarlos. Las condiciones de temperatura y humedad es revisan diariamente y oscilan entre los valores de 21 y 50-60% respectivamente. Hace falta un control microbiológico del aire cada mes.

Los palés donde se colocan las sustancias pesadas deben de ser de aluminio y bien limpios ya que es trasladarán posteriormente a la zona de fabricación.

### **2.1.3. Transporte a zonas de producción**

El transporte de materias hacia los diversos puntos de la planta ha de tener en cuenta que haya un flujo el más rentable posible y que las diversas formas farmacéuticas que se elaboren estén situadas linealmente de manera que los recorridos sean claros y cómodos evitando todo tipo de cruzamiento entre productos y materiales. Para que esto sea posible la fabricación de cada forma esté también en línea de manera que permitan la transformación de las materias primas hasta el envasado y acondicionamiento.

### **2.1.4. Zona de fabricación**

El inconveniente más importante para resolver en esta zona es la contaminación cruzada. Para evitar este problema hay una política de aislamiento en la fabricación de las diferentes formas farmacéuticas y también el aislamiento de las operaciones unitarias en el proceso de cada forma, condicionando el edificio para este tipo de necesidades.

Un equipo central y otro específico de tratamiento de aire en cada sector contribuyen a disminuir los riesgos de contaminación.

Cada sector aislado dispondrá del espacio suficiente para todos los materiales, equipos, y personal necesarios para elaborar el producto.

Las paredes pueden estar construidas con bloques de cemento y cubiertas con pintura epoxidada. El suelo debe tener una base concreta y estará recubierto con epoxiterrazo y dispondrá de una ligera pendiente para facilitar la limpieza.

### **2.1.5. Zonas de almacén**

Deben de existir recintos especiales aislados por el almacén de sustancias inflamables o explosivas.

- Medicamentos muy tóxicos, estupefacientes y otras sustancias peligrosas que se conservarán en sales especiales en que el personal no tenga libre acceso.
- Medicamentos muy lábiles y productos biológicos que requieren conservación en cámaras frigoríficas.

- Materiales y productos rechazados y retirados de la circulación, para evitar su uso en operaciones para las cuales estos materiales no sean útiles o son perjudiciales.

### **2.1.6. Zonas estériles**

Para la fabricación de fármacos estériles hay que tener zonas cerradas y independientes dedicadas exclusivamente a estas operaciones y que cumplan los siguientes requisitos:

- Techos, paredes, y tierra de superficie (lisa, que se limpien fácilmente, impermeables al agua, sin orificios y rajaduras, resistentes a los agentes antisépticos y accesibilidad en todas sus superficies.
- Control de temperatura i humedad.

Presión positiva de aire ambiental mantenida por el suministro de aire estéril a través de filtros de alta eficacia, limpiadores, precipitadores electrostáticos o combinaciones de éstos. Es recomendable usar lámparas UV combinadas con el sistema de filtración.

Control microbiológico poniendo placas en sitios apropiados del local. El control incluirá un recuento y identificación de gérmenes.

El personal que trabaje en esta zona debe de tener la formación y cualificación necesarias para desarrollar su faena dentro de la zona.

Existirán antecámaras de comunicación entre los vestuarios. Las entradas i salidas también se protegerán con antecámaras.

La entrada del personal en las zonas estériles se debe de hacer pasando por varias salas consecutivas las puertas de las cuales tendrán cerramiento hermético. El personal también cumplirá las normas más estrictas para entrar en la zona estéril.

Todo el vestuario utilizado en la zona estéril tendrá de ser previamente esterilizado.

- Cualquier síntoma anormal en (a salud del personal imposibilitará su entrada en esta zona.

## **4. FABRICACIÓN DE COMPRIMIDOS**



## **4. FABRICACIÓN DE COMPRIMIDOS**

<b>1. COMPRIMIDOS .....</b>	<b>114</b>
<b>1.1 REFERENCIAS HISTÓRICAS E INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>114</b>
<b>1.2 FORMULACIÓN DE COMPRIMIDOS .....</b>	<b>117</b>
<b>1.3 EL TIPO DE COMPRIMIDO .....</b>	<b>119</b>
<b>2. VALIDACIÓN DE LOS MÉTODOS DE FABRICACIÓN DE COMPRIMIDOS ...</b>	<b>126</b>
<b>3. FABRICACIÓN DE COMPRIMIDOS .....</b>	<b>131</b>
<b>3.1 MÉTODOS POR VÍA HÚMEDA.....</b>	<b>132</b>
<b>3.2 MÉTODOS POR VÍA SECA .....</b>	<b>136</b>
<b>4. COMPRESIÓN DE COMPRIMIDOS.....</b>	<b>142</b>

## **1.- COMPRIMIDOS**

### **1.1 REFERENCIAS HISTÓRICAS E INTRODUCCIÓN.**

La primera referencia histórica de una forma de dosificación parecida a los comprimidos se encuentra en la literatura médica arábiga. Sin embargo, es en el siglo XIX cuando se hace mención de los primeros medios para hacer comprimidos medicamentosos, en la figura de Brockedon, titular de la patente de 1843 para elaborar píldoras, pastillas y minas de lápices por presión de matrices. Rápidamente, los comprimidos alcanzaron una pronta difusión en los Estados Unidos, registrándose en 1874 y 1876 sendas patentes sobre máquinas de comprimir. En Europa, sin embargo, miraron con desconfianza esta nueva forma farmacéutica, que pretendía desplazar a las píldoras, y, por consiguiente, no fue hasta entrado el siglo XX (1906) cuando se incluyó, por primera vez en Francia, el comprimido en el Formulario Oficial.

En España, la Farmacopea Española VIII Ed. de 1930 incluye por primera vez un capítulo monográfico de 10 principios activos y la dosificación para cada uno de ellos. A partir de esta fecha se multiplican los fármacos administrados bajo esta forma de dosificación, siendo diversas las causas que favorecen su desarrollo y generalización. Así, en el comprimido la dosificación es inequívoca, versátil y razonablemente exacta. Su forma, carácter compacto y tamaño reducido lo hace de fácil administración. Por otra parte, y a diferencia de las formas líquidas, no requieren medidas, y al ser de volumen reducido permiten ser llevados con comodidad en los modernos sistemas blisters. Los comprimidos presentan, en general, pocas incompatibilidades si se toman las debidas precauciones, siendo su estabilidad superior a la de las formas líquidas. El empleo de recursos adicionales como marcas, letras, números, palabras, colores o combinaciones de éstos, permiten identificar el fármaco que contienen. Y, además, es posible, mediante distintos procedimientos, enmascarar las características organolépticas desagradables mejorando así su aceptabilidad por el paciente.

Sin embargo, algunas limitaciones alejan a los comprimidos de la forma de dosificación ideal, y aunque es posible minimizarlas, no dejan de constituir verdaderos inconvenientes. Así, muchas personas, sobre todo lactantes y pacientes en estado de coma, no pueden ingerir comprimidos como tales. Por otra parte, los comprimidos son de elaboración compleja, necesitando de múltiples ensayos y de un sistema de fabricación piloto antes de su elaboración a escala industrial; y, por lo general, son de

biodisponibilidad permanentemente cuestionada, ya que, en la mayor parte de los casos, para poder ejercer su efecto terapéutico deben previamente disgregarse en los fluidos biológicos.

Cuando hablamos de comprimidos, nos estamos refiriendo a las formas farmacéuticas sólidas obtenidas por compresión y destinadas para su administración por vía oral. Estos presentan grandes ventajas, como son la fácil dosificación del fármaco o principio activo, la estabilidad del principio activo dentro de la forma farmacéutica, el fácil transporte, gracias a su pequeño volumen y la fácil administración, pues cada comprimido puede tener la concentración de principio activo adecuada para obtener el efecto farmacológico.

Aunque no solo debemos hablar de ventajas, y citar también algunos de sus inconvenientes, siendo el principal la determinación de su exacta formulación.

Dicha dificultad y otras son explicables debido a que los comprimidos deben reunir las siguientes cualidades: ser suficientemente duros, no ser frágiles y disgregarse bien al llegar al organismo.

- **Uniformidad de contenido:** Salvo indicación en contra o excepción justificada y autorizada, los comprimidos cuyo contenido en sustancia activa sea inferior a 2 mg o en los que la sustancia activa representa menos del 2 por ciento de la masa total, deben satisfacer el ensayo de uniformidad de contenido para las preparaciones que se presentan en unidades de dosificación. Si a preparación contiene varios principios activos, el ensayo sólo se aplica a aquéllos que corresponden a las condiciones indicadas anteriormente. No se exige este ensayo para las preparaciones polivitamínicas y de oligoelementos.
- **Uniformidad de masa:** Los comprimidos no recubiertos y, salvo excepción justificada y autorizada, los comprimidos recubiertos por una película fina, deben satisfacer el ensayo de uniformidad de masa para las preparaciones que se presentan en unidades de dosificación. Si se prescribe el ensayo de uniformidad de contenido para todos los principios activos, no se exige el ensayo de uniformidad de masa.
- **Disolución:** Debe llevarse a cabo, un ensayo adecuado para demostrar la liberación apropiada de los ingredientes activos. Cuando se prescriba el ensayo de disolución, el “ensayo de disgregación” puede no ser necesario.

Pudiendo requerirse algún ensayo adicional específico a su forma de fabricación.

Una vez solucionadas estas adversidades para cada caso en particular, la fabricación de comprimidos es rápida, sencilla y económica. Por lo que se han convertido en una de las fórmulas de la farmacia galénica más utilizados.

## **1.2 FORMULACIÓN DE COMPRIMIDOS**

La formulación de un comprimido viene regida fundamentalmente por tres factores estrechamente relacionados entre sí:

- La sustancia activa implicada, en cuanto a sus propiedades físicas y químicas y vía de administración.
- El proceso de elaboración que va a ser empleado.
- El método por el cual el comprimido va a ser usado; es decir, ingerido entero, masticado, disuelto en agua, etc.

La sustancia activa: Constituye lógicamente el factor de mayor consideración. Entre las propiedades de la sustancia activa que son relevantes en este contexto cabría señalar las siguientes:

- Lugar y extensión de la absorción del principio activo en el tracto gastrointestinal. Si la sustancia medicamentosa se absorbe en el estómago o intestino, entonces se podría pensar en un comprimido que sea ingerido y que posteriormente disgregue en el estómago. Si la disolución constituye el factor limitante de la absorción, entonces podría ser necesario reducir el tamaño de partícula de la sustancia activa o mejorar la disolución en algún otro sentido. Si el principio activo es inestable en alguno de los fluidos del tracto gastrointestinal, entonces debe considerarse alguna forma de protección.
- Estabilidad de la sustancia activa al calor o humedad: Sustancias que pueden experimentar apreciable hidrólisis en las condiciones utilizadas por la granulación húmeda, obviamente no pueden ser sometidas a este proceso, utilizando como métodos alternativos la granulación por compresión, la compresión directa o alguna otra forma de dosificación.
- Compatibilidad de la sustancia medicamentosa: La compatibilidad de la sustancia activa con los excipientes para comprimidos debe ser tenida en cuenta, ya que puede condicionar su utilización.
- Dosis de la sustancia activa: La dosis del principio activo podría decidir la necesidad de un diluyente. Si, por el contrario, no se usa diluyente, entonces hay posibilidades de poder utilizar el método de compresión directa.

- Solubilidad del principio activo: La solubilidad de la sustancia activa, junto con la proporción de ella en cada comprimido, condiciona el uso de disgregantes.

### 1.3 EL TIPO DE COMPRIMIDO

Una vez decidida la vía de administración y el método de producción, una formulación debe ser diseñada con objeto de que los comprimidos obtenidos cumplan los requisitos exigidos por las Farmacopeas.

Por otra parte, y teniendo en cuenta la estrecha relación existente entre el efecto de los distintos excipientes sobre las propiedades de los comprimidos elaborados, es conveniente recurrir a diseños experimentales para establecer los niveles óptimos de aquellos excipientes que vayan a ser utilizados.

Si el comprimido no es ingerido intacto, entonces surgen otras consideraciones en la formulación. Por ejemplo, si el comprimido debe ser disuelto en agua antes de su uso, todas las sustancias que lo constituyen deben ser solubles.

Debido a su composición, a su modo de fabricación o a su uso específico, se pueden diferenciar varios tipos de comprimidos, teniendo cada uno de ellos exigencias adicionales específicas.

Comprimidos no recubiertos: Aquí se agrupa a los comprimidos de una sola capa, resultantes de una compresión única de partículas y los comprimidos de varias capas, dispuestas paralela o concéntricamente, obtenidos por compresiones sucesivas ejercidas sobre diferentes conjuntos de partículas. Las sustancias auxiliares utilizadas no están específicamente destinadas a modificar la liberación de los componentes activos en los fluidos digestivos.

Los comprimidos no recubiertos responden a las características generales de los comprimidos. La sección tras la rotura, examinada con lupa, presenta según los casos, una textura relativamente homogénea (comprimidos de una sola capa) o una textura estratificada (comprimidos multicapa) sin señal de recubrimiento.

*Ensayo de disgregación.* Los comprimidos no recubiertos deben satisfacer el ensayo de disgregación para los comprimidos y las cápsulas. Se usa agua como medio líquido. Se coloca un disco en cada tubo. Se hace funcionar el aparato durante 15 min., salvo excepción justificada y autorizada, y se examina el estado de las muestras. Si los comprimidos no satisfacen el ensayo debido a su adherencia al disco, se repite el ensayo sobre otros seis comprimidos y eliminando los discos. Los comprimidos satisfacen el ensayo si los seis se han disgregado.

Comprimidos recubiertos: Los comprimidos de esta categoría tienen su superficie recubierta de una o varias capas de mezclas de sustancias diversas, como resinas naturales o sintéticas, gomas, gelatinas, sustancias de carga inactivas e insolubles, azúcares, plastificantes, polialcoholes, ceras, materias colorantes autorizadas, y, en algún caso, aromatizantes y principios activos. Las sustancias empleadas para el recubrimiento se aplican, generalmente, en forma de disolución o en suspensión, en condiciones que favorezcan, la evaporación del vehículo.

Cuando el recubrimiento es muy fino se denomina comprimido películado.

Los comprimidos recubiertos presentan una superficie lisa, a menudo coloreada y que puede estar pulida. La sección tras la rotura, examinada con lupa, presenta un núcleo rodeado de una o varias capas continuas, pero de diferente textura.

*Ensayo de disgregación.* Los comprimidos recubiertos además de los comprimidos peliculados deben satisfacer el ensayo de disgregación para los comprimidos y las cápsulas. Se usa agua como medio líquido. Se coloca un disco en cada tubo. Se hace funcionar el aparato durante 60 mm, salvo excepción justificada y autorizada, y se examina el estado de las muestras. Si alguno de los comprimidos no se ha disgregado, se repite el ensayo con otros seis comprimidos, reemplazando el agua de los vasos por ácido clorhídrico 0,1 M. Los comprimidos satisfacen el ensayo si los seis se han disgregado en el medio ácido.

Los comprimidos peliculados deben satisfacer el ensayo de disgregación descrito para comprimidos recubiertos excepto que el aparato se hace funcionar durante 30 min., salvo excepción justificada y autorizada.

Los comprimidos recubiertos masticables no deben, necesariamente, satisfacer este ensayo.

Comprimidos efervescentes: Son comprimidos no recubiertos en cuya composición intervienen generalmente sustancias de carácter ácido y carbonatos o bicarbonatos capaces de reaccionar rápidamente en presencia de agua desprendiendo dióxido de carbono. Estos comprimidos están destinados a disolverse o dispersarse en agua antes de su administración.

*Ensayo de disgregación.* Se coloca un comprimido en un vaso de precipitados que contiene 200 ml de agua de 15 a 25 °C. Deben desprenderse numerosas burbujas de gas. Cuando la emisión de burbujas alrededor del comprimido o sus fragmentos ha cesado, el comprimido debe haberse disgregado y disuelto o dispersado en el agua,



sin que se observe ningún aglomerado de partículas. Se repite la operación con otros cinco comprimidos. Los comprimidos satisfacen el ensayo si cada una de las seis muestras utilizadas disgrega en menos de 5 minutos en las condiciones indicadas, salvo excepción justificada y autorizada.

Comprimidos solubles: Los comprimidos solubles son comprimidos no recubiertos o comprimidos peliculados, están diseñados para ser disueltos en agua antes de su administración, La solución producida puede ser ligeramente opalescente debido a las sustancias añadidas en su fabricación.

*Ensayo de disgregación.* Los comprimidos solubles se disgregan en menos de 3 minutos usando agua destilada entre 15 y 25°C.

Comprimidos dispersables: Los comprimidos dispersables son comprimidos no recubiertos o comprimidos peliculados, están diseñados para ser dispersados en agua antes de su administración dando una dispersión homogénea.

*Ensayo de disgregación.* Los comprimidos solubles se disgregan en menos de 3 minutos cuando son examinados con el ensayo de disgregación para comprimidos y cápsulas, usando agua destilada entre 15 y 25°C.

*Finura de la dispersión.* Poner dos comprimidos en 100 ml de agua destilada y agitar hasta que estén completamente dispersados. Se produce una fina dispersión que pasa a través del tamiz de 710 µm.

Comprimidos gastrorresistentes: Los comprimidos gastrorresistentes están destinados a resistir la acción del jugo gástrico y a liberar su principio o principios activos en el líquido intestinal. Se preparan recubriéndolos con un recubrimiento gastrorresistente o esta formado por gránulos o partículas ya recubiertas con un recubrimiento gastrorresistente.

Los comprimidos con recubrimiento gastrorresistente presentan las características de los comprimidos recubiertos.

Debe realizarse un ensayo adecuado para demostrar la liberación apropiada del ingrediente activo o ingredientes activos.

*Ensayo de disgregación.* Los comprimidos con recubrimiento gastrorresistente deben satisfacer el ensayo de disgregación con las siguientes modificaciones. Se usa ácido clorhídrico 0.1M como medio líquido. Se mantiene en funcionamiento el aparato durante 2 horas, sin los discos y se examina el estado de los comprimidos. El tiempo de resistencia en medio ácido varía según la formulación de los comprimidos sometidos al ensayo. Es normalmente de 2 a 3 horas y aún teniendo en cuenta las variaciones permitidas, nunca debe ser inferior a 1 hora. Ningún comprimido debe presentar señales de disgregación (exceptuando la separación eventual de fragmentos del recubrimiento), ni roturas que puedan permitir la salida del contenido. Se sustituye la disolución ácida por la disolución de tampón fosfato pH 6.8 y se coloca un disco en cada tubo. Se hace funcionar el aparato durante 60 minutos y se examina el estado de las muestras. Si los comprimidos no satisfacen el ensayo debido a su adherencia al disco, se repite el ensayo sobre otros seis comprimidos, eliminando los discos. Los comprimidos satisfacen el ensayo si los seis se han disgregado.

Comprimidos de liberación modificada: Los comprimidos de esta categoría pueden presentarse recubiertos o no recubiertos. Están preparados, sea con sustancias auxiliares especiales, sea por procedimientos particulares o por ambos medios conjuntamente, con el fin de modificar a voluntad la velocidad o el lugar de liberación del principio activo o principios activos.

Debe realizarse un ensayo adecuado para demostrar la liberación apropiada del ingrediente activo o ingredientes activos.

Comprimidos para utilizar en la cavidad bucal: Los comprimidos para usar en la cavidad bucal son, generalmente, comprimidos no recubiertos. Su fórmula se establece con la finalidad de permitir una liberación lenta y una acción local, o la liberación y absorción de los principios activos sobre la mucosa de debajo de la lengua u otras partes de la cavidad bucal.

	Disgregación	Disolución	Finura de dispersión	Friabilidad	Unif. contenido	Unif. masa
Dispersables	Vaso de precipitados 200 ml H <sub>2</sub> O 15-25°C < 3 min		2 cpr. en 100 ml Disp < 710µm		SI	
Efervescentes	Vaso de precipitados 200ml H <sub>2</sub> O 15-25°C < 5 min				SI	SI
Gastro-resistentes	Aparato de disgregación 1º) HCl 0.1M 37°C 2h No disgrega 2º) Fosfato pH6.8 37°C 1h Disgrega				SI	SI
Liberación modificada	NO	SI			SI	SI
No recubiertos	Aparato de disgregación H <sub>2</sub> O 37°C < 15 min				SI	SI
Películados	Aparato de disgregación H <sub>2</sub> O 37°C < 30 min Si no cumple, repetir con HCl 0.1M				SI	SI
Recubiertos	Aparato de disgregación H <sub>2</sub> O 37°C < 60 min Si no cumple, repetir con HCl 0.1M				SI	NO
Solubles	Aparato de disgregación H <sub>2</sub> O 15-25°C < 3 min				SI	SI

Cada comprimido debe contener una cantidad de sustancia activa, la cual puede ser de terminada por los correspondientes ensayos de uniformidad. Además, los

comprimidos tienen que presentar uniformidad en peso, espesor y aspecto. Otro requisito exigible a los comprimidos para uso oral es su disgregación en el estómago.

Esta propiedad representa una gran paradoja en la formulación, ya que los comprimidos deben ser, de una parte, suficientemente compactos como para resistir manipulaciones y transportes posteriores, y de otra, capaces de disgregarse una vez que son administrados, con objeto de liberar rápidamente la sustancia activa. Esta disgregación del compacto es llevada a cabo por la penetración de los fluidos biológicos a través de las finas estructuras porosas residuales presentes en el comprimido.

Pero tal vez la propiedad más importante de los comprimidos es su velocidad de disolución, ya que al no poder ser absorbida la sustancia activa en estado sólido, ésta debe disolverse en los fluidos gástricos o intestinales antes de que tenga lugar su absorción.

Finalmente, los comprimidos deben ser estables al aire y a la temperatura ambiente durante un período razonable de tiempo, además de no estar afectados por la luz y humedad.

Como ya hemos indicado, no es frecuente que los comprimidos contengan únicamente la sustancia activa, sino que lo más frecuente es que incluyan otras sustancias, denominadas **excipientes**, las cuales van a tener funciones específicas en los comprimidos.

Diluyentes: son sustancias sin actividad farmacológica, las cuales son añadidas a los principios activos en cantidad suficiente con el fin de obtener un comprimido de tamaño razonable. Pero, a veces, la función del diluyente no es única, sino también, como ocurre con algunos excipientes de compresión directa, puede actuar secundariamente como autolubrificante y disgregante.

Deslizantes: actúan como reguladores, antiadherentes y lubricantes.

Disgregantes: Se añaden a los comprimidos con el fin de promover su disgregación en un medio acuoso, incrementando su superficie y así permitir la rápida liberación de la sustancia activa.

Aglutinantes: Se incorporan en las formulaciones de polvos que carecen de una compresibilidad adecuada, es decir, que presentan dificultades para obtener fuerzas de unión suficientes y estables, o bien que le falta la capacidad de deslizamiento adecuado reflejada en una deficiente homogeneidad de peso de los comprimidos.

## **2.- VALIDACIÓN DE LOS MÉTODOS DE FABRICACIÓN**

Antes de poder utilizar cualquier maquinaria en el proceso de fabricación se debe cualificar la misma para asegurar que el resultado que obtendremos durante la fabricación será el idóneo.

Esto quiere decir que debemos comprobar la maquinaria una vez que ha sido instalada en el lugar de trabajo con el método de fabricación que vayamos a utilizar, por ejemplo, si se trata de una mezcladora, la mezcla final debe ser homogénea, lo cual podemos comprobar tomando muestras de aproximadamente el tamaño del comprimido a fabricar en varios puntos de la mezcla y analizando la concentración del principio activo, cuyos valores deben estar dentro de los límites previstos, y comprobando que las otras características de la mezcla también son homogéneas y están en consonancia con los valores esperados.

Si el resultado obtenido es el esperado debemos repetir 2 ó 3 veces a verificación anterior para confirmar la reproducibilidad del procedimiento.

Una vez efectuada la calificación del material y la validación del método de fabricación obteniendo resultados correctos y reproducibles, podemos utilizar el método y la maquinaria con fines productivos o en la planta piloto.

### Identificación de las sustancias a utilizar

La primera operación que debemos realizar, es la identificación de las sustancias químicas que vamos a utilizar. Aunque esta operación es muy simple y esta estrechamente vinculada con la pesada del producto, la consideramos aparte por la extrema importancia que tiene.

Siempre debemos asegurarnos que estamos utilizando las sustancias adecuadas, no solo que realmente es la sustancia química indicada y no otra, sino que además reúne las propiedades físicas esperadas, es decir, que posee las mismas propiedades físicas que tenían las sustancias que se emplearon en la validación del método de fabricación, por ejemplo la riqueza del principio activo puede influir en la cantidad que tenemos que pesar para la fabricación.

### Pesada de principios activos y excipientes

Después de identificados los productos, podemos pesarlos. Para efectuar esta operación dispondremos de recipientes adecuados donde pesaremos cada uno de ellos y anotaremos los pesos y nombres (y/o códigos) de los productos utilizados.

Es muy importante tener anotados los pesos de los productos utilizados porque nos permite conocer si tenemos variaciones en la cantidad total obtenida. Dato que no solo tiene importancia económica, sino que nos avisa de pérdidas en el proceso y de posibles contaminaciones cruzadas de productos.

También el conocer la cantidad total de producto permite el cálculo del peso medio del comprimido en función de la dosis de principio activo.

### Tamizado

El factor más importante para después obtener una mezcla homogénea es la similitud entre los tamaños de partículas de los productos a emplear, por lo cual es conveniente el tamizado para poder separar aquellas partículas que sean demasiado grandes, para poderlas triturar.

Para tamizar se pueden emplear tamices de diferentes formas, redondas, cuadradas, rectangulares, etc., de agitación manual o mecánica y a menudo cubiertas para evitar la diseminación del polvo a la atmósfera y la pérdida de producto. También se pueden utilizar cribas, constituidas por placas metálicas con orificios circulares repartidos por toda la superficie, por donde pasa el producto.

Esta operación puede ser innecesaria si las sustancias que vamos a utilizar ya son del tamaño adecuado, para lo cual es obligatorio comprar el producto con el tamaño de partícula necesario para la fabricación y en el momento de recepción del producto efectuar en el laboratorio un análisis de tamaño de partícula mediante tamices o, más modernamente, con contadores ópticos automáticos que mediante la difracción o intercepción de la luz láser son capaces de realizar la medición.

## Mezclado

Como su nombre indica, en esta etapa la fabricación lo que se pretende es mezclar o asociar lo más estrechamente posible diversos productos cuya identidad dependerá del proceso de fabricación. Esta operación es fundamental para después obtener una uniformidad de contenido del principio activo en el comprimido, requisito de obligatorio cumplimiento según todas las farmacopeas.

Para comprobar que la mezcla se ha efectuado correctamente, debemos tomar varias muestras aleatoriamente y realizar un estudio de la concentración de principio activo y de las propiedades físicas, para asegurarnos que los valores sean homogéneos y dentro de los límites esperados.

Algunos factores que pueden dificultar la mezcla o producir una tendencia a la separación de los productos de la mezcla son:

- Tamaño de partícula de los componentes. Es el factor más importante para que la mezcla sea homogénea, puede ser necesario la trituración y tamizado de los productos para asegurar que todos sean de dimensiones similares. En algunos aparatos se puede realizar simultáneamente la mezcla y trituración de los componentes.
- Densidad. Diferencias de densidad entre los componentes pueden producir el desmezclado o la segregación de los mismos, debido a que con el movimiento se puede provocar que las partículas más pesadas se desplacen hacia la parte inferior del recipiente, mientras que las partículas menos densas se muevan hacia la superficie. Este desmezclado se puede producir incluso cuando los productos están en la tolva de la maquina de comprimir, pudiendo llegar a afectar la uniformidad de contenido del principio activo.
- Proporción de los diferentes componentes. Resulta más complejo el obtener mezclas homogéneas cuando uno de los componentes tiene una proporción mucho menor que el resto, este peligro es mayor cuando el componente minoritario es el principio activo, lo que además es muy frecuente. En mezclas complejas cuyos componentes están presentes en muy diversa proporción se puede facilitar la mezcla empezando por mezclar entre sí los componentes minoritarios, para después añadir progresivamente



los demás. Cuando un componente se haya en muy baja proporción se puede disolver en un solvente volátil, antes de añadirlo al resto de productos y después del mezclado eliminar el solvente mediante evaporación.

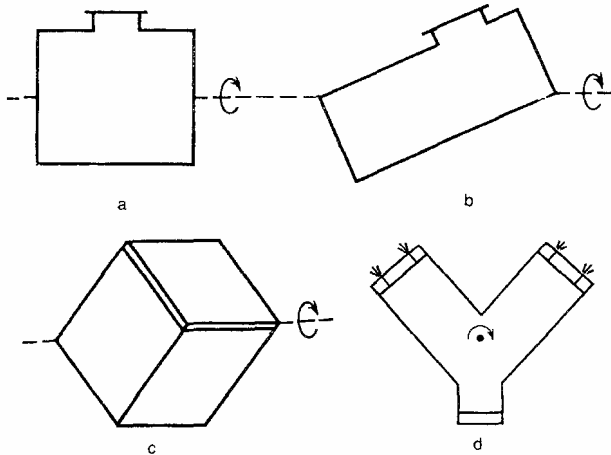
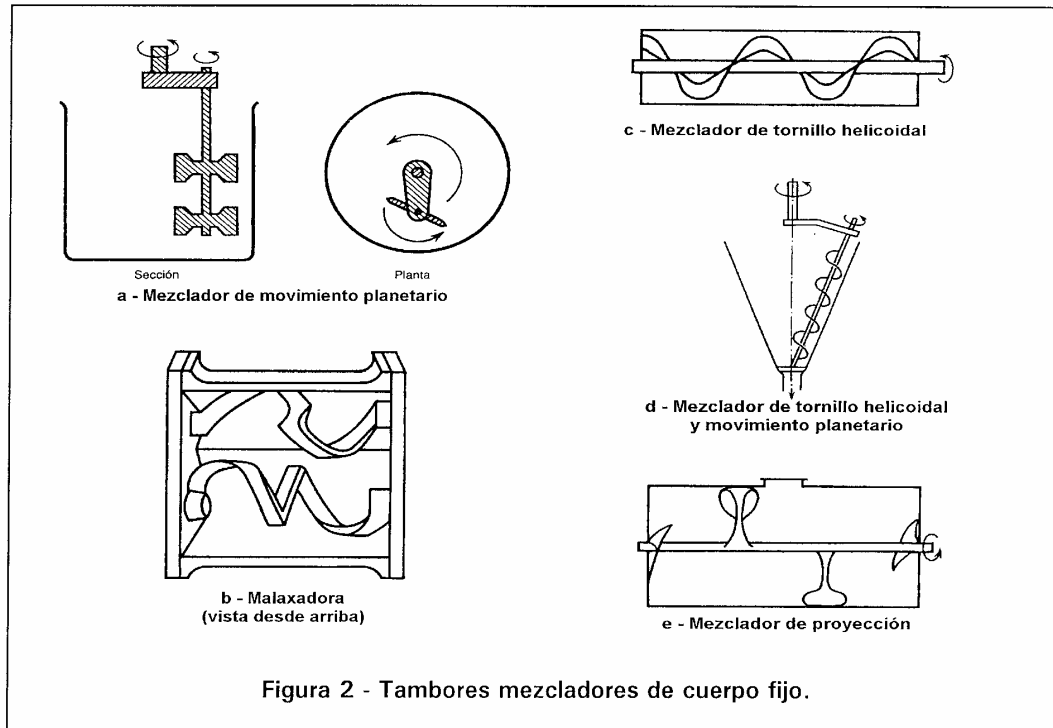


Figura 1 - Tambores mezcladores giratorios.  
a,b- cilíndricos, c- cúbicos, d- en V o en Y

En la industria los mezcladores propiamente dichos se pueden clasificar en dos grandes grupos:

- Tambores giratorios o de cuerpo móvil Tal como su nombre indica, se produce la mezcla de los productos a causa del movimiento del propio tambor, generalmente alrededor de un eje horizontal, en el interior pueden estar provistos de deflectores para aumentar la turbulencia del polvo y facilitar la mezcla. Presentan la ventaja de estar herméticamente cerrados, lo que impide la pérdida del producto y permite hacer el vacío para trabajar con sustancias sensibles al oxígeno. Sin embargo, no son muy eficaces cuando puede haber segregación de los componentes de la mezcla por diferencias significativas de tamaño de partícula o de densidad. (Fig. 1)
- Tambores de cuerpo fijo. En estos la mezcla se produce por el movimiento de brazos, hélices o rascadores, cuyo diseño puede ser muy complejo. Según la forma del elemento móvil se pueden agrupar en: mezcladores planetarios,

malaxadoras, mezcladores de tornillo helicoidal, mezcladores de tornillo helicoidal y movimiento planetario, mezcladores de proyección, etc. (Fig. 2)



### **3.- FABRICACIÓN DE COMPRIMIDOS**

Para la elaboración de comprimidos existen varios métodos cuya elección, junto a los dispositivos y aparatos a utilizar, está subordinada a la obtención de una forma de dosificación que cumpla los siguientes requisitos:

- Precisión en la dosificación del principio activo.
- Máxima estabilidad del mismo.
- Adecuada disponibilidad fisiológica de la sustancia medicamentosa contenida en el comprimido, para asegurar su máxima eficacia terapéutica.

El principio básico seguido por los distintos procedimientos existentes para la elaboración de comprimidos es el mismo. Así, los componentes a comprimir, dispuestos en una forma determinada, tras alimentar las cámaras de compresión de la matriz, son comprimidos entre dos punzones. Seguidamente, esta masa compactada es expulsada fuera de la matriz.

Para que todo ello ocurra es, pues necesario que las partículas a comprimir presenten dos propiedades fundamentales:

- Suficiente fluidez para llenar de forma homogénea y en un breve período de tiempo las cámaras de compresión.
- Capacidad de unión entre ellas para formar un compacto de adecuada consistencia, pero que, sin embargo, no se adhiera a los punzones y matriz.

Desgraciadamente pocas son las sustancias activas que poseen estas propiedades esenciales sin algún tratamiento previo.

Los procesos tecnológicos utilizados hoy para la fabricación de comprimidos se clasifican en dos grandes grupos:

- Métodos por vía húmeda: Granulación por vía húmeda y procedimientos especiales.
- Métodos por vía seca: Granulación por compresión y compresión directa.

Inicialmente los métodos por vía seca son preferidos a los métodos por vía húmeda, ya que no requieren tanto gasto de manejo y equipos, además de eliminar las pérdidas de actividad de principios activos que son sensibles a la humedad y calor.

### **3.1 MÉTODOS POR VÍA HÚMEDA**

Granulación por vía húmeda: Es el método más clásico de elaboración de comprimidos, y está basado en promover la unión entre las partículas mediante una sustancia aglutinante, con objeto de incrementar el tamaño de la partícula y mejorar las propiedades de flujo. Todo ello se consigue gracias a la granulación, operación que permite obtener un granulado, a partir de una mezcla homogénea de partículas.

En la primera etapa del proceso, la sustancia medicamentosa es mezclada, si lo necesita con algunos excipientes, entre los que se podrían incluir diluyentes, disgregantes, aglutinantes y correctores, con el fin de obtener una dispersión uniforme entre ellos. Posteriormente en la malaxadora, se procede al amasado mediante la incorporación a la mezcla anterior de una solución aglutinante: esta solución puede ser acuosa o bien, si el principio activo presenta cierta inestabilidad en este medio, se utilizan disolventes anhidros como etanol, isopropanol, metanol, acetona...

Ya en estas primeras fases del proceso es preciso tener en cuenta que tanto el tipo de malaxadora utilizada, como la naturaleza de la solución ligante o el tiempo de mezclado, pueden tener influencia sobre las características de los granulados y por consiguiente, de los comprimidos.

Una vez obtenida la masa, se procede a la granulación en sí, forzando ésta a través de un tamiz adecuado situado en la granuladora. Con la granuladora oscilante, en la cual un motor hace oscilar unos ejes según un plano horizontal para obligar a la masa a pasar a través de la malla de un tamiz, se obtiene una elevada compactación, puesto que proporciona unos granulados muy duros con una superficie relativamente lisa y con buenas cualidades de flujo.

El paso siguiente, la eliminación del agua o del disolvente empleado en el amasado, constituye la gran paradoja en la granulación húmeda: ¿por qué añadir agua para posteriormente eliminarla?

La respuesta a esta pregunta queda justificada por la propia finalidad del proceso. La granulación húmeda pretende transformar partículas irregulares, de tamaño muy variado, a veces pequeño y de composición heterogénea, en partículas de tamaño más grande y bastante parecido, esféricas y de igual composición. Esta transformación permite, de una parte, mejorar el deslizamiento, y de otra, limitar las consecuencias del fenómeno de separación

El secado es pues, un proceso en el que se produce un cambio del agua de estado líquido a gaseoso, en condiciones tales que no afecten a la sustancia activa, señalando entre los factores que aceleran la desecación del granulado:

- Temperatura elevada.
- Humedad del aire relativamente baja.
- Fuerte circulación del aire.
- Pequeño espesor de la capa de granulado.
- Pequeño tamaño del granulado.
- Aerofilia de las sustancias.

Dentro de los varios sistemas utilizados para transmitir el calor a los granulados húmedos destaca el de convección y, dentro de éste, el método estático mediante estufas en las que el aire circula alrededor de bandejas donde se hallan depositados los granulados; sin embargo, no hay que olvidar la existencia de otros procedimientos basados en la conducción y en las radiaciones infrarrojas.

Una vez finalizada esta fase de desecación, el granulado se tamiza con el fin de reducir, al tiempo que homogeneizar, su tamaño ajustándolo al requerido para su posterior compresión.

El granulado obtenido es mezclado, si así lo requiere, con algunos excipientes tales como lubricantes de flujo, disgregantes y correctores, y se procede a su compresión.

Procedimientos especiales: Surgen en un intento de reducir los costos y mano de obra del proceso de granulación húmeda. Incluye otros procedimientos de obtención de granulados, en los cuales se combina el mojado de los polvos para formar el granulado con el secado de los mismos, y todo ello efectuado en el mismo aparato.

Un método es el *spray dryer* o nebulización, en el cual todos los componentes de la fórmula son suspendidos y/o disueltos en un vehículo apropiado según su naturaleza, representando los sólidos alrededor del 50-60% de la suspensión. Esta mezcla, en continua agitación para mantener una buena distribución, es bombeada a un atomizador, el cual hace incidir el material sobre una corriente de aire caliente. El calor elimina el líquido transportador y los sólidos caen al fondo del aparato como una

granulado fino y esférico (10- 250 micras de diámetro) dependiendo este tamaño de la velocidad del atomizador y de la alimentación.

Una técnica parecida es por lecho fluido. Los materiales de la fórmula son introducidos en una cámara con un fino tornillo en su fondo, a través del cual se hace pasar una corriente de aire, ésta eleva el polvo y mezcla. El líquido aglutinante es introducido, entonces, por la parte superior en forma de spray y distribuido sobre los polvos por una corriente de aire turbulento. Una vez añadido todo el fluido, se procede al secado, manteniendo para ello el chorro de aire caliente.

La velocidad de adición del líquido, así como el volumen y temperatura deben regularse de tal forma que permitan la formación de los granulados, al mismo tiempo que su caída una vez han alcanzado el tamaño adecuado.

Lógicamente muchos son los factores que es necesario tener en cuenta durante este proceso. Para una formulación dada, existe una velocidad para la cual la distribución granulométrica es muy reducida, la fluidez de los granos la más elevada y la friabilidad la más pequeña.

Por otra parte, la presión del aire condiciona el tamaño de las gotículas de la solución ligante. Cuanto más débil es la presión mayores son las gotas y mayor es el tamaño de los granulados. Existe, pues, una presión óptima de pulverización que no es la misma que la de la corriente de aire que recorre el aparato, ya que una presión excesiva es contraria a la fluidización y puede provocar remolinos y choques de los polvos contra las paredes.

Con respecto a la fluidización, una elevación de la temperatura proporciona granulados más finos y desmenuzables, debido a una evaporación más rápida de la solución ligante, y por consiguiente, a una disminución del tiempo de secado y de la penetración de los polvos por el líquido ligante. Sin embargo, hay que tener en cuenta que una temperatura muy elevada podría en algunos casos provocar una nebulización del aglutinante, mientras que si es demasiado baja podría provocar la formación de aglomerados.

Estos métodos dinámicos, consistentes en mantener los granulados en suspensión y en movimiento continuo en el seno de una corriente de aire caliente, presentan una serie de ventajas frente a los métodos de desecación utilizados en la granulación por vía húmeda. Dada la existencia de una gran superficie de intercambio, el agua se

vaporiza rápida y regularmente, además el tiempo de secado es más corto ( de 1 a 2 horas, frente 10-24 horas), y por consiguiente, se alcanza un beneficioso efecto de mezcla y buena homogeneidad de reparto, por ejemplo, de colorantes. Sin embargo, no hay que olvidar la acción abrasiva debida al constante roce interparticular que altera la granulometría inicial del granulado, así como favorecer la aparición de cargas electrostáticas. Y, por otra parte, si bien el proceso dinámico permite operar a temperatura ligeramente inferiores a las requeridas por los procesos estáticos, con el consiguiente beneficio en la estabilidad del principio activo, esta misma estabilidad puede disminuir al ser mayor la probabilidad de que el aire entre en contacto con la sustancia a desecar.

## **3.2 MÉTODOS POR VÍA SECA**

### Granulación por compresión

Este método es una alternativa de la granulación húmeda y se emplea para principios activos que son sensibles a la humedad y/o calor. Consiste en crear unos aglomerados denominados lingotes, utilizando procesos de compresión, con el concurso en muchos casos de la máquina de comprimir, pero equipada de unos punzones grandes. Estos lingotes faltos de peso y apariencia requeridos para un comprimido, son posteriormente desmoronados con objeto de obtener una forma granular que fluye mucho más uniformemente que la mezcla pulvurenta inicial.

A veces, de los primeros lingotes no se obtienen granulados con las propiedades adecuadas para comprimir, por lo que son troceados y vueltos a comprimir; repitiendo esta operación tantas veces como sea necesario antes de obtener los comprimidos definitivos. Otras veces, incluso; es necesario añadir más lubricante, pues la cantidad inicial ha quedado formando parte del propio granulado.

Este método utiliza menos equipo que la granulación por vía húmeda al tiempo que elimina la necesidad de soluciones ligantes. Sin embargo, es importante señalar que siempre se deberá usar la presión suficiente para compactar la masa, ya que una tendencia en usar una presión excesiva en un intento por forzar el compacto sólo conduce a frustraciones en la finalidad del mismo, crear poco a poco las suficientes uniones entre las partículas para que éstas puedan ser comprimidas.

### Compresión directa

Desde un punto de vista muy elemental, el comprimido consiste en la compactación de uno o varios principios activos en porciones cuyos pesos corresponden a la dosis terapéutica de los mismos.

La realidad es que existen pocas sustancias que puedan ser comprimidas directamente, además, la compresión de una sustancia podría posteriormente no disgregarse. Esto implicaría la necesidad de utilizar otras sustancias, las cuales podrían interferir en la compactabilidad de la sustancia activa, minimizando la utilidad de este método. Por otra parte, muchas sustancias activas poseen una tracción interparticular relativamente débil o están recubiertas de una película de gases adsorbidos que tienden a dificultar la compresión. Y, finalmente, en muchas sustancias activas la dosis



terapéutica es tan pequeña que en principio no estaría indicada la compresión directa, o ésta sería antieconómica.

Podríamos, pues, resumir que para lograr la compresión directa de una mezcla de sustancias sin tratamiento previo especial, se deben cumplir perfectamente estas dos premisas:

- Unas propiedades de flujo y deslizamiento que permitan un correcto y regular llenado de la cámara de compresión.
- Una compactabilidad, es decir una facultad de aceptar la energía, desarrollada por la máquina de comprimir, que permita la creación y mantenimiento de fuerzas de unión entre sus partículas.

Salvo, en un número bastante reducido de casos, en la práctica no se dispone de mezclas de polvos que intrínsecamente, posean unas propiedades de deslizamiento y compactabilidad tales que permitan la obtención de comprimidos directamente. Es posible, sin embargo, en determinadas circunstancias corregir positivamente estas propiedades, adicionando los denominados ligantes en seco, que, en la mayoría de los casos, no son más que los utilizados en la obtención de los granulados por vía húmeda, los cuales permiten mejorar la compactabilidad de los polvos. Por su parte, un deficiente deslizamiento puede mejorar mediante la incorporación de reguladores de flujo, si bien de nada servirían si la dificultad del deslizamiento estuviera en un valor más bien bajo de la densidad de la mezcla de polvos.

En la actualidad la gran promesa de este método está ligada al descubrimiento de unos nuevos diluyentes para compresión directa, los cuales, como su nombre indica, pueden ya comprimirse intrínseca y directamente proporcionando unos comprimidos de buena calidad sin ningún tratamiento previo. Así, el diluyente puede ser mezclado con la sustancia activa sin una significativa reducción de sus propiedades compresionales. Por otra parte, ya que la cantidad de sustancia medicamentosa que puede ser incorporada en ellos es limitada, este procedimiento ofrece grandes perspectivas en el caso de sustancias muy potentes donde sólo unos cuantos miligramos de ella estarán presentes en cada comprimido.

Todo lo anteriormente expuesto justifica que si bien en su principio el término compresión directa era usado para identificar la compresión de un compuesto

cristalino solo, sin la adición de ninguna otra sustancia, en la actualidad se usa para definir el proceso por el cual los comprimidos son obtenidos directamente por compresión de mezclas de polvos de la sustancia activa y excipientes apropiados, los cuales fluyen uniformemente en la cavidad de la matriz formando un compacto firme, no siendo necesario el pretratamiento de las mezclas de los polvos por granulación húmeda o seca.

Lógicamente las ventajas de este proceso son obvias. Desde un punto de vista económico, la ventaja de la compresión directa sobre los otros medios de producción de comprimidos resulta ser de carácter intuitivo, a un menor número de operaciones corresponde un menor coste.

Esta economía del proceso viene reflejada en varios aspectos:

- Reducción del espacio operativo necesario, espacio que hoy por hoy representa un coste en continuo aumento.
- Reducción de los aparatos y el personal necesario, al reducirse el número de operaciones.
- Reducción del tiempo necesario para cada ciclo de elaboración. Reducción de la cantidad de material en circulación, al disminuir los tiempos de cuarentena necesarios para la ejecución de los distintos controles.
- Reducción de la documentación exigida por las normas de buena manufactura.

Sin embargo, junto a estas ventajas de naturaleza económica hay que indicar que la compresión directa implica generalmente la utilización de excipientes más caros, lo cual tiene a actuar negativamente sobre el costo del producto.

Por consiguiente, desde el punto de vista de la relación coste/economía es necesario analizar en cada caso la conveniencia de obtener el producto por compresión directa; es decir, que el coste de los excipientes no sea mayor que el ahorro obtenido con los otros factores.

Desde el punto de vista tecnológico, la compresión directa presenta la poder ser utilizada para principios activos termolábiles y/o higroscópicos, que no son capaces de soportar los tratamientos normalmente seguidos con los otros métodos de producción.

Se ha señalado también la posibilidad de utilizar fármacos convenientemente cristalizados eligiendo la forma cristalina más apta para ser empleada en la compresión directa.

Desde el punto de vista de la reproductibilidad del método, presenta una gran ventaja respecto a los otros métodos, en tanto en cuanto la simplicidad de las operaciones está a su favor, dejando, además, un menor margen de error.

La compresión directa resulta en ciertos casos favorable en relación al tiempo de disolución, ya que al descomponerse el comprimido se obtendrían directamente las partículas en estado de polvo y no de granulado como ocurre en la granulación por vía seca y húmeda.

También presenta ventaja la compresión directa desde el punto de vista de la calidad microbiológica, en tanto en cuanto el número de operaciones y manipulaciones necesarias es menor.

Otra ventaja que se ha señalado para la compresión directa está relacionada con la mayor biodisponibilidad del principio activo, ya que si requiere, un menor tiempo de disolución, es presumible también una mayor biodisponibilidad.

Sin embargo, frente a estas ventajas tecnológicas, la compresión directa presenta cuatro puntos críticos:

- La separación de los polvos.
- La capacidad de dilución.
- La fluidez.
- La compactabilidad.

La separación implica una estratificación de los componentes de mezcla con la consiguiente falta de homogeneidad del principio activo y dificultad la compresión. Sus causas principales están relacionadas con la pequeña proporción del principio activo, la presencia de partículas de distinto tamaño y densidad, y con fenómenos de vibración de la máquina de comprimir.

Este problema puede ser evitado utilizando principios activos y excipientes con densidad lo más parecida posible, escogiendo la forma cristalina más oportuna del fármaco, y procurando que la granulometría del polvo sea lo más homogénea posible.

Por capacidad de dilución se entiende la capacidad por parte de un excipiente de englobar un producto cualquiera, en este caso el principio activo. Constituye, de una parte un problema de tal naturaleza que puede hacer imposible o difícil la compresión directa, y de otra, va a depender lógicamente de la naturaleza del excipiente y del producto a englobar en cuestión.

El tercer factor limitante para aplicar la compresión directa es con frecuencia las escasas propiedades de flujo del polvo que debe ser comprimido. Esta propiedad es crítica, ya que va a influir en la calidad del producto, en la uniformidad de peso del comprimido, en la regularidad de dosificación del principio activo y en el número de comprimidos elaborados por unidad de tiempo.

Todo ello conduce a la necesidad, durante la fase de preformulación para compresión directa, de estudiar las características reológicas de la mezcla, recurriendo a métodos de control que permitan correlacionar estos factores con la velocidad y uniformidad del flujo.

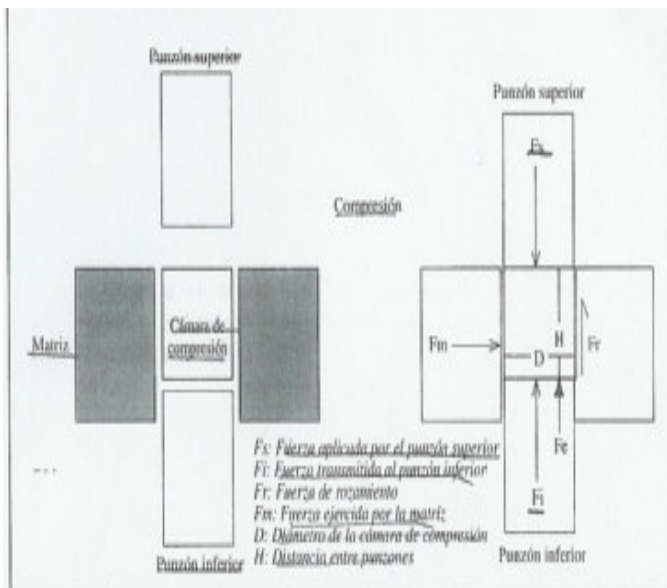
Por último, el cuarto factor limitante de la compresión directa es la escasa propiedad de las partículas a unirse entre sí para dar fuertes compactos, cuando están bajo presión. Además, este problema se agrava por el uso de máquinas de comprimir rotatorias de gran velocidad, en las cuales el polvo está bajo presión un tiempo mínimo, con las consiguientes repercusiones sobre la resistencia a la fractura, friabilidad y fenómenos de descabezamiento de los comprimidos.

La solución a este problema se afronta frecuentemente de forma empírica, procurando, durante la fase de preformulación, estudiar las características de compactabilidad de la mezcla. El material ideal para la compresión directa debe tener un bajo módulo de elasticidad y una elevada plasticidad, ya que esta última tiene el efecto de aumentar la densidad del compacto y, por consiguiente los puntos de contacto o cohesión.

<b>ETAPAS DE LOS PROCESOS DE FABRICACIÓN DE COMPRIMIDOS</b>			
	Granulación húmeda	Doble compresión	Compresión directa
Pesada de principios activos y excipientes	X	X	X
Tamizado	X	X	X
Mezclado	X	X	X
Humectación	X		
Tamizado de la masa húmeda	X		
Compactación o precompresión		X	
Secado del granulado	X		
Calibración del granulado	X	X	
Mezcla con lubricantes	X	X	X
Compresión	X	X	X

#### 4 COMPRESIÓN DE COMPRIMIDOS

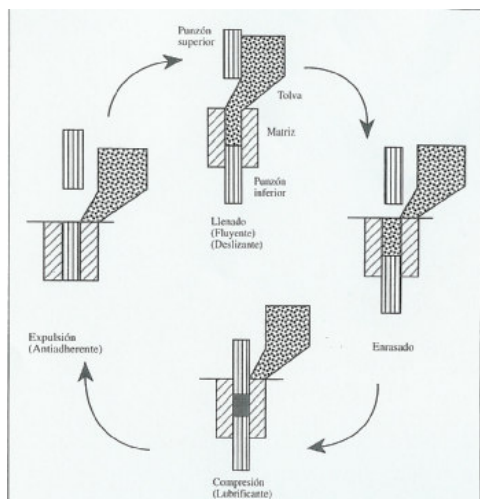
Los comprimidos se preparan por compresión axial de un sólido a granel o sólido en estado particular, en unas cavidades en el interior de la matriz denominadas cámaras de compresión, mediante dos punzones. Los punzones se denominan: punzón inferior, la cabeza del cual se mueve en sentido ascendente y descendente dentro de la cámara de compresión, pero manteniéndose siempre en el interior de la misma, y punzón superior, que en su trayectoria primero desciende para penetrar en la cámara de compresión y aplicar la fuerza de compresión, y posteriormente asciende, saliendo al exterior de la cámara de compresión, permitiendo que el punzón inferior sea el que realice la eyección del comprimido



Esquema de piezas y fuerzas que intervienen en la compresión.

Etapas en un ciclo de producción de la máquina de comprimir.

Independientemente del tipo de máquina de comprimir empleada, el proceso de compactación puede ser dividido en cuatro etapas:



#### Etapas durante la compresión en una máquina excéntrica.

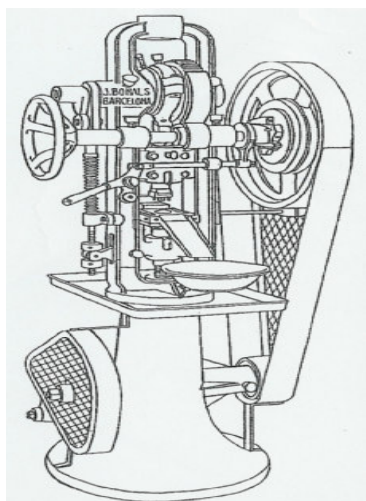
- Alimentación. El punzón inferior cae por gravedad, dejando dentro de la matriz una cavidad, la cámara de compresión, en el interior de la cual las partículas de material pueden fluir por acción de la gravedad.
- Enrasado. La cantidad de sólido particular que se encuentra por encima del ras de la cámara de compresión es eliminada, bien por acción de la tolva (máquina excéntrica) o por la de un dispositivo auxiliar o zapata (máquina rotatoria).
- Compresión. El punzón superior penetra en la cámara de compresión y con un desplazamiento gobernado por la ecuación del movimiento de la leva con la que va solidario ejerce una presión en el lecho de polvo que de esta manera se compacta (máquina excéntrica). Esto mismo ocurre con el punzón inferior de la máquina rotatoria.
- Expulsión. El punzón superior sale de la cámara y posteriormente el punzón inferior sube hasta que su cabeza alcanza el ras de matriz ejerciendo para ello una fuerza durante toda esta etapa de eyección.

Finalmente, o bien la zapata de la tolva (máquina excéntrica) o bien una placa (máquina rotatoria) contribuyen a la evacuación del comprimido.

## Máquinas de comprimir

Existen dos tipos de máquinas de comprimir, éstas son: máquina excéntrica o alternativa y máquina rotatoria.

### *Máquina excéntrica o alternativa.*



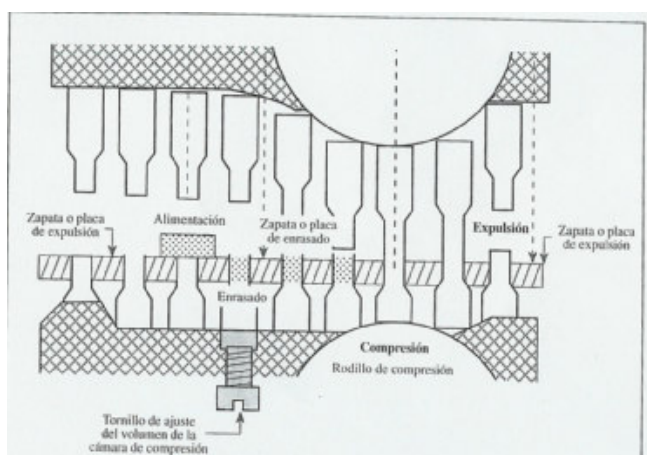
Recibe este nombre por estar la leva que mueve el punzón superior unida directamente a una pieza excéntrica. (pieza que gira en torno a un punto que no coincide con su centro geométrico), que transforma el movimiento rotatorio de los engranajes en un movimiento lineal de subida y bajada de los punzones superiores.

Este tipo de máquina se caracteriza por poseer una sola matriz con una o varias cámaras de compresión insertadas en una pieza que se denomina platina. Esta matriz es inmóvil, mientras que la tolva, que es móvil, contribuye con su movimiento a la evacuación del comprimido. La producción con este tipo de máquina es limitada (200 comprimidos por minuto), por lo que su uso se restringe a producción en pequeña escala o bien a trabajos de investigación y desarrollo en el campo de los comprimidos.

### *Máquina rotatoria*

Este tipo de máquina hay un cierto número de matrices y punzones. Cada matriz posee normalmente una sola cámara de compresión. El conjunto de matrices se ubican en una platina móvil, que en este tipo de máquinas es normalmente circular. Los punzones superiores e inferiores se encuentran situados por encima y por debajo de la platina, respectivamente, en ruedas de oruga metálica. La platina gira conjuntamente con las ruedas, lo que hace que cada matriz esté asociada con un par de punzones. La posición vertical del punzón inferior en la cámara se regula al pasar por levas, mientras que la fuerza se aplica al pasar los punzones sobre los rodillos de presión.





La producción con este tipo de máquina puede alcanzar los 10.000 comprimidos por minuto y depende de la velocidad de rotación del motor, así como del número de matrices que se encuentren montadas en la máquina.

Los punzones pueden ser de caras planas con lo que se obtienen comprimidos cilíndricos. Aunque más comúnmente, los punzones son cóncavos, lográndose de esta manera comprimidos convexos, los cuales pueden servir para someterse a un posterior recubrimiento. Además, los punzones suelen estar troquelados, lo que permite la identificación del producto de acuerdo a la especialidad o laboratorio que realiza la manufactura del comprimido.

### Doble compresión

La doble compresión es un proceso de fabricación de comprimidos alternativo. Se aplica a los principios activos de difícil compresión y especificaciones inadecuadas para la compresión directa, principalmente poca fluidez y/o baja densidad. También con los principios activos sensibles a la humedad y/o a la temperatura de secado, por lo que no se los puede utilizar en la granulación húmeda

La principal ventaja de la doble compresión, comparada con la granulación húmeda, es la posibilidad de adición de menor cantidad de excipientes, consiguiéndose, de esta forma, comprimidos de menor peso.

### Dificultades al comprimir

Al comprimir aparecen generalmente dificultades si la preparación de la masa de los comprimidos no se realizó de la manera adecuada, o si los componentes se seleccionaron erróneamente, en concentraciones insuficientes o cuando la máquina de comprimir está descuidada o muy gastada.

Pero también pueden aparecer complicaciones aunque la preparación de la masa sea la adecuada preparación, por ejemplo:

Si la masa se pega a las paredes de la matriz o a las superficies de los punzones, el comprimido se arrancará con violencia de la cámara de compresión y quedará una superficie irregular, esta irregularidad en la matriz causará que los siguientes comprimidos tendrán desigualdades exactamente en los mismos lugares, provocando inexactitudes en la dosificación y comprimidos con mal aspecto.

Otra dificultad frecuente es la exfoliación o desprendimiento horizontal de una capa del comprimido. Este problema se provoca generalmente por la forma de los útiles. Los comprimidos convexos se exfolian más fácilmente que los planos. También se produce si el granulado está demasiado seco y la presión es muy alta, si una disminución de la presión no da el efecto deseado debe humedecerse la masa o granularse de nuevo, para humedecerla se puede emplear una mezcla al 2% de glicerol-agua.

Complicaciones al comprimir, sus causas y posibilidades para su eliminación (según Kági)		
Complicaciones	Causas	Posibilidades de eliminación
Insuficiente exactitud de dosificación, desviación de masa	La matriz no se llena uniformemente, el granulado demasiado grueso o irregular	Triturar el granulado por tamiz, rectangular
	El granulado contiene demasiado polvo	Tamizar, regranulación del polvo
Insuficiente dureza de comprimidos	El granulado no desliza en la tolva	Elevar adición de deslizante
	Presión demasiado baja	Elevar presión
	Demasiado poco adhesivo al granular	Regranulación con adición de adhesivo
El granulado se adhiere a los punzones	Granulado contiene demasiado poca humedad	Nebulizar agua o glicerol-agua (2%)
	Granulado contiene poco lubricante	Añadir lubricante
	Granulado húmedo	Secado de la masa
El granulado se pega a la matriz (cuando ocurre la máquina "golpetea")	Presión baja	Elevar presión
	Superficies de los punzones rugosas	Pulir los punzones
	Granulado con poco lubricante	Añadir lubricante
	Granulado húmedo	Secado de la masa
Insuficiente disgregabilidad del comprimido	Masa granulada con poco adhesivo	Regranular con adición de adhesivo
	Granulado contiene sustancias higroscópicas	Añadir absorbentes
	Fracción activa demasiado alta	Compresión directa
	Presión demasiado alta	Disminuir presión
Exfoliación de los comprimidos	Poco desintegrador	Añadir disgregador (almidón)
	Masa granulada con exceso de adhesivo	Regranular añadiendo más masa
	Presión muy alta	Disminuir presión
	Granulado muy Seco	Nebulizar agua o glicerol-agua (2%)
	Granulado con poco adhesivo	Adición de adhesivo
		Frecuentemente, se resuelve con una precompresión

Diagrama de flujo de un proceso de fabricación de comprimidos.

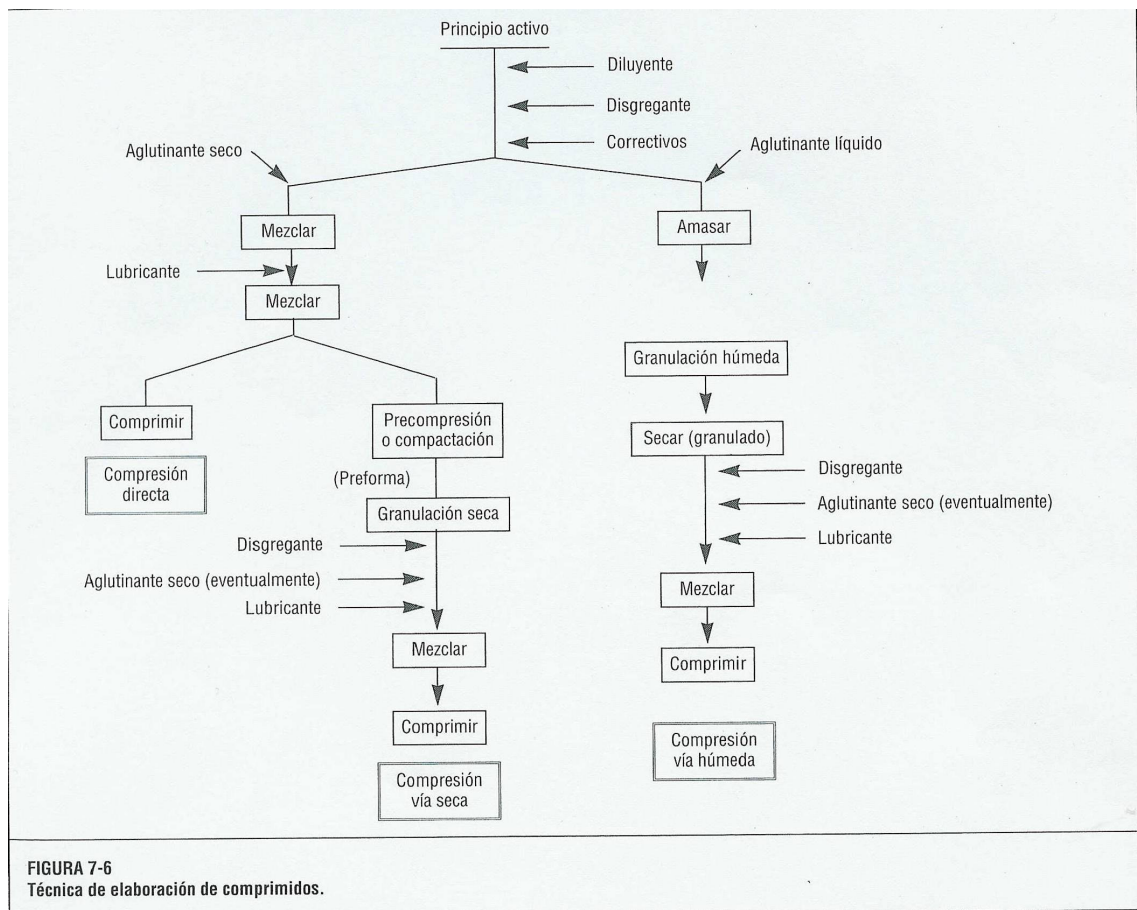


FIGURA 7-6  
Técnica de elaboración de comprimidos.

# **5. MÉTODOS ANALÍTICOS PARA LA DETERMINACIÓN DEL ÁCIDO ASCÓRBICO EN PREPARADOS FARMACÉUTICOS**

## **5. MÉTODOS ANALÍTICOS PARA LA DETERMINACIÓN DEL ÁCIDO ASCÓRBICO EN PREPARADOS FARMACÉUTICOS**

<b>1-INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>150</b>
<b>2. VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS PARA LA DETERMINACIÓN DE ÁCIDO ASCÓRBICO EN UN PREPARADO FARMACÉUTICO, REDOXÓN.....</b>	<b>151</b>
<b>3. POSIBLES MÉTODOS DE LA VALIDACIÓN DEL ÁCIDO ASCÓRBICO .....</b>	<b>156</b>
<b>3.1 LEY DE BEER.....</b>	<b>169</b>
<b>3.2. MÉTODOS DE DETERMINACIÓN DEL ÁCIDO ASCÓRBICO EN PREPARADOS FARMACÉUTICOS LLEVADOS A CABO EXPERIMENTALMENTE .....</b>	<b>171</b>
<b>3.2.1 IDENTIFICACIÓN DEL ÁCIDO ASCÓRBICO EN UN PREPARADO FARMACÉUTICO POR CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA (TLC) .....</b>	<b>172</b>
<b>3.3 DETERMINACIÓN DEL ÁCIDO ASCÓRBICO EN UN PREPARADO FARMACÉUTICO MEDIANTE UNA YODIMETRÍA.....</b>	<b>187</b>

## **1. INTRODUCCIÓN**

Se pretende la determinación analítica de un principio activo, ácido ascórbico, en comprimidos farmacéuticos, Redoxón.

Existen una gran variedad de técnicas para la determinación analítica tanto cuantitativa como cualitativa del ácido ascórbico, que abarca métodos tan simples, como puede ser una titulación, hasta llegar a otros tan avanzados como la espectrofotometría. Vemos el predominio de las técnicas espectrofotométricas en la determinación del principio activo escogido como técnicas cualitativas y cuantitativas.

El principal inconveniente de la aplicación de este tipo de técnicas es la presencia de impurezas, que pueden enmascarar los resultados muy fácilmente, para corregirlos nos podemos basar en un blanco en la mayoría de las técnicas.

A continuación se detallan algunas posibles para la determinación del ácido ascórbico, así como también el proceso detallado de dos de ellas que se han llevado a cabo experimentalmente. Las cuales son una cromatografía en capa fina como método cualitativo y una yodimetría, como cuantitativa. La "Real Farmacopea Española" cita esta última como técnica de determinación del ácido ascórbico en preparadas farmacéuticos, debido a su sencillez, fiabilidad y rapidez.

## **2.- VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS PARA LA DETERMINACIÓN DEL ÁCIDO ASCÓRBICO EN UN PREPARADO FARMACÉUTICO. (REDOXON)**

### ***Validación prospectiva de un método analítico para la determinación de un principio activo o un conservador en un medicamento terminado***

Se determinan la linealidad, precisión (repetibilidad, reproducibilidad, robustez), exactitud y selectividad. El rango se deduce de los datos experimentales de linealidad, exactitud y precisión. No se requiere estudio de sensibilidad y este ensayo puede sustituirse por la determinación de la precisión y la exactitud a la concentración más baja esperada del analito en la muestra.

A continuación se desarrollan dos casos según se disponga o no de placebo, Las métodos de validación se han diseñado forma que se obtenga la máxima información a partir de un número relativamente reducido de análisis.

#### **Caso A (con placebo)**

Se prepara un placebo. A alícuotas de éste se adicionan cantidades conocidas de analito para los ensayos de exactitud, precisión y linealidad. Para el ensayo de selectividad sería deseable disponer de las impurezas y de los productos de degradación

##### **a.- Linealidad con soluciones patrón (ensayo previo)**

Ensayo de linealidad con 5-7 muestras de concentraciones crecientes conocidas, por ejemplo 50-150% para un principio activo o bien 10-150% para un conservador que, previsiblemente, se va a degradar en el transcurso del tiempo. Cada análisis se efectúa como mínimo por duplicado. Se halla la ecuación de la recta de regresión, el valor de  $r$ , los límites de confianza y se realiza un test de linealidad y un test de proporcionalidad.

##### **b.- Ensayo de linealidad, precisión (repetibilidad y reproducibilidad)**

A alícuotas del placebo se adicionan cantidades conocidas de analito, de forma que se obtengan tres muestras de concentración creciente (por ejemplo: 80-100 -120% ó bien 50-100-150%)

Cada muestra se analiza repetidamente, al menos por duplicado, por dos analistas y en tres días diferentes. Si existe más de un sistema instrumental en el laboratorio, conviene también efectuar el análisis de cada muestra con dos sistemas instrumentales diferentes.

1.- Linealidad: se halla la mejor recta de regresión que relaciona las respuestas en función de la concentración de analito. Se determinan  $r$ , y los límites de confianza y se realizan teste de linealidad y proporcionalidad.

2.- Repetibilidad: se halla el coeficiente de variación para cada combinación de concentración, día, analista y aparato.

3.- Reproducibilidad: se halla el coeficiente de variación global para cada concentración. Si hay que estudiar el efecto de los factores día, analista y sistema instrumental por separado, deberá realizarse un análisis de varianza.

4.- Exactitud: se expresan los resultados en forma de porcentaje de recuperación, se halla la recuperación media global y su coeficiente de variación.

Se aplica un test de  $t$  entre 100 y R para  $P = 0,05$  con objeto de determinar si existe sesgo.

Otra manera de determinar la exactitud es comparando las respuestas obtenidas con las muestras de placebo más analito con las obtenidas en el ensayo de linealidad con soluciones patrón. Esta comparación puede efectuar mediante un test F seguido de un test de  $t$  (cuadro XVII). Para una misma, concentración de analito ambas respuestas no deben diferir significativamente para  $P = 0,05$ .

En el cuadro XXVII se desarrolla un ejemplo numérico de linealidad, repetibilidad, reproducibilidad y exactitud a partir de un placebo cargado con tres concentraciones de aflauto (50, 100 y 150%). Cada muestra se analiza por triplicado, por dos analistas y en 3 días diferentes.



Carga del placebo	Analista	Día 1	Día 2	Día 3	
Concentración baja 50%	Analista A	1- 48,7	4- 50,5	7- 50,2	$\bar{x} = 50,07$ $s = 1,26$ $CV = 2,51\%$
		2- 49,2	5- 50,1	8- 51,5	
		3- 51,5	6- 47,9	9- 48,4	
		49,8(3,00%)	49,5(2,83%)	50,0(1,56%)	
	Analista B	10-52,0	13-51,2	16-49,4	
		11-51,3	14-50,6	17-50,4	
12-49,8		15-47,9	18-50,6		
	51,0(2,20%)	49,9(3,52%)	50,0(2,38%)		
Concentración media 100%	Analista A	19-101,2	22-100,3	25- 97,6	$\bar{x} = 99,79$ $s = 2,06$ $CV = 2,07\%$
		20- 98,3	23-101,8	26-102,5	
		21- 97,5	24- 98,2	27- 99,3	
		99,0(1,97%)	100,1(1,81%)	99,8(2,49%)	
	Analista B	28-102,3	31- 98,8	34- 96,5	
		29-101,6	32- 99,9	35- 98,2	
30- 97,4		33-102,4	36-102,5		
	100,4(2,64%)	100,4(1,84%)	99,1(3,12%)		
Concentración alta 150%	Analista A	37-151,2	40-149,8	43-152,0	$\bar{x} = 149,43$ $s = 3,76$ $CV = 2,52\%$
		38-145,7	41-152,2	44-155,5	
		39-148,8	42-141,7	45-148,7	
		148,6(1,86%)	147,9(3,72%)	152,0(2,24%)	
	Analista B	46-153,2	49-144,7	52-153,6	
		47-149,9	50-150,8	53-144,8	
48-144,5		51-152,4	54-150,2		
	149,2(2,94%)	159,3(2,56%)	149,5(2,97%)		

**Notas :** La carga del placebo se expresa en forma de concentración respecto a la teórica.  
En cada casilla viene calculada la media de las tres réplicas y su coeficiente de variación (%) (repetibilidad)

**Linealidad**  
Se determina la ecuación de la recta de calibración  $y=bx + a$ , tomando como x las concentraciones (n=18 para cada una de las tres concentraciones 50, 100, 150%) y como y las correspondientes respuestas.

**Repetibilidad**  
Los CV están comprendidos entre 1,56% y 3,72%.

**Reproducibilidad**  
Viene dada por el CV global para cada concentración:  
Concentración baja (n=18)..... 2,51%  
Concentración media (n=18)..... 2,07%  
Concentración alta (n=18)..... 2,52%

**Exactitud**  
Se expresa por la recuperación de cada concentración y por la recuperación global.  
Concentración baja (n=18) .....  $\bar{x} = 50,07$ ; Recuperación =  $50,07/50 \cdot 100 = 100,14\%$   
Concentración media (n=18) .....  $\bar{x} = 99,79$ ; Recuperación =  $99,79/100 \cdot 100 = 99,79\%$   
Concentración alta (n=18) .....  $\bar{x} = 149,43$ ; Recuperación =  $149,43/150 \cdot 100 = 99,62\%$   
Recuperación media = 99,85%  
Coeficiente de variación = 0,27%

c.- Si existen razones objetivas para estudiar la influencia de otros factores diferentes a los del ensayo de reproducibilidad (tiempo, analista y sistema instrumental) o bien si debe realizarse un estudio de reproducibilidad interlaboratorios, se efectuará un estudio de robustez debidamente protocolizado que incluya los principales factores de variabilidad, como por ejemplo:

- Cantidad de la muestra de partida.
- Preparación de la muestra (condiciones de extracción y purificación)
- Estabilidad del analito en la solución final de medida.

- Reactivos, (soluciones valoradas, eluyentes, columnas, etc.). Condiciones de pH y temperatura, tiempos de reacción, etc. Sistemas de adquisición de datos y cálculos de resultados (áreas, alturas, respuestas relativas, etc.),

d.- Ensayo de selectividad.

De acuerdo con la pauta general del apartado, la selectividad se demostrará analizando:

- El placebo reciente.
- El placebo reciente cargado con analito.
- El placebo reciente cargado con analito, impurezas y productos de degradación o bien el medicamento degradado o caducado (superado el período de validez)

Si bien hay que reconocer el alto grado de selectividad que se consigue actualmente con ciertas técnicas, por ejemplo, la cromatografía líquida con detector de fotodiodos que permite verificaciones repetidas y rápidas de la pureza de los picos cromatográficos, la práctica analítica aconseja no fiarse de un método único. Por tanto, para demostrar la selectividad de forma convincente, debe emplearse, además del método analítico en estudio, otro método alternativo indicativo de estabilidad (cromatografía en capa fina, cromatografía líquida, etc). Si el método en estudio es cromatográfico, se acepta efectuar otra cromatografía en condiciones diferentes (cambio de adsorbentes o columnas, eluyentes, etc.).

#### **Caso B** (sin placebo)

No se dispone de la matriz de la muestra.

a.– Linealidad con soluciones patrón.

Igual que el caso A.

b.- Ensayo de precisión (repetibilidad y reproducibilidad)

Se parte de tres muestras problema con concentraciones de analito aproximadamente conocidas: baja, media y alta. Cada muestra se analiza repetidamente por dos analistas, en tres días diferentes y, si procede, en dos sistemas instrumentales

diferentes. Se hallan los coeficientes de variación de repetibilidad y reproducibilidad de forma similar al caso A.

c.- Se puede utilizar un método de adición de patrón. Una muestra de producto a analizar tal cual será el “blanco” y adicionando cantidades conocidas de analito se preparan los “blancos más analito”. Se preparan, por ejemplo, tres concentraciones: baja, media, y alta. La diferencia de respuestas entre “blanco más analito” y “blanco” dará la respuesta debida al analito añadido. Si se compara con la respuesta de un patrón de analito a la misma concentración, se podrá determinar la exactitud y recuperación del método.

d.- Robustez

Igual que el caso A.

e.- Selectividad

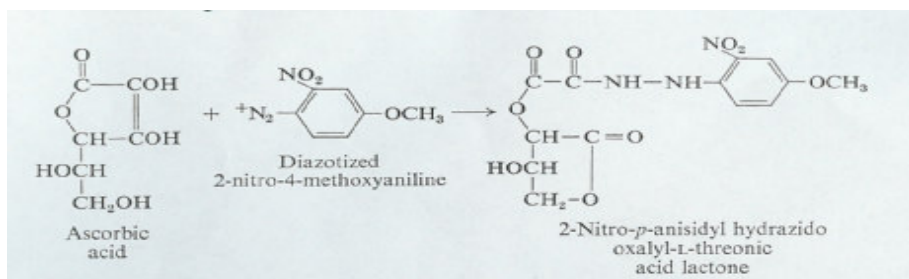
De forma similar al caso A, pero utilizando una muestra conteniendo una concentración lo más baja posible de analito en lugar del placebo. La interpretación puede ser más dificultosa que en el caso A.

### **3.- POSIBLES MÉTODOS DE DETERMINACIÓN DE ÁCIDO ASCÓRBICO.**

- Espectrofotometría con 4metoxi-2-nitroanilina diazotada.
- Espectrofotometría con p-nitroanilina diazotada.
- Fotometría con fluoroborato de 4-nitrobenceno diazonio.
- Colorimetría con ácido 3,4 dinitrobenzoico
- Colorimetría con cloruro de 2,3,5 trifeniltetrazolio.
- Colorimetría con fosfomolibdato
- Espectrofotometría con ferricianuro potásico.
- Ensayo después del aislamiento por cromatográfica de papel.
- Cromatografía por capa fina.

## Determinación espectrofotométrica del ácido ascórbico en preparados farmacéuticos con 4 metoxi-2-nitroanilina diazotada.

El método implica la reacción con 4 metoxi-2-nitroanilina diazotada en un medio ácido, seguido del desarrollo de una coloración azul en una solución alcalina con un máximo de absorbancia a 570  $\mu\text{m}$ . La reacción es específica para el ácido ascórbico en presencia de ácido dehidroascórbico y para preparados farmacéuticos que lo contengan. La reacción obedece a la ley de Beer entre 0,5 y 2,0 mg/200ml de ácido ascórbico.



**Aparatos.** Espectrofotómetro con filtro que tenga un máximo de transmitancia a 570  $\mu\text{m}$ .

**Reactivos.**

Nitrito de sodio. 0,2% en solución acuosa.

Etanol o isopropanol.

Ácido oxálico. 0,5% en solución acuosa.

Hidróxido de sodio. 10% en solución acuosa.

Ácido ascórbico, estándar de referencia. Se prepara disolviéndolo en ácido oxálico 0,5% hasta conseguir una concentración final de ácido ascórbico del 0,5 mg/ml.

Solución de 4-metoxi-2-nitroanilina. 500 mg de reactivo se disuelven en 125 ml de ácido acético glacial y se diluye la solución al 10% con 250 ml de ácido sulfúrico. La solución se utiliza como reactivo de coloración.

**Procedimiento.** En un matraz de 200ml colocar dos mililitros del reactivo de coloración y 2 ml de nitrito de sodio, mezclar y homogeneizar la solución hasta hacer desaparecer el color anaranjado. Posteriormente se agregan 75 ml de alcohol y se vuelve a homogeneizar la solución.

5 ml de la solución problema se diluyen en una solución de ácido oxálico al 0,5% hasta conseguir una concentración de 0,5 y 2 mg.

Se mezclan y se añaden 25ml de hidróxido de sodio del 10%. Se enrasa con agua. El color azul llega a su máxima intensidad en menos de un minuto. La absorbancia se interpola en una curva de calibrado realizada en el máximo observado a 570  $\mu\text{m}$  y preparada tomando diversas diluciones de la solución estándar de ácido ascórbico que contiene entre 0,5 y 2,0 mg/200 ml de la vitamina. La cantidad de ácido ascórbico en el preparado farmacéutico se encuentra a partir de la curva de calibración.

La cantidad de reactivo de coloración no debe exceder de 3ml al 0,2%. Una cantidad excesiva conducirá a una disminución de la intensidad del color. La concentración de la muestra y del estándar debe estar comprendida entre 0,5 y 2,0 mg de ácido ascórbico. La presencia del alcohol de etilo o isopropileno es necesaria para el desarrollo de la estabilidad del color a esta concentración de ácido ascórbico. El volumen de alcohol se puede aumentar a 100ml si existe una concentración muy baja de ácido ascórbico en la muestra. El ácido oxálico se ha utilizado como diluyente en preferencia al ácido metafosfórico. La centrifugación o filtración es necesaria antes de realizar la técnica si la solución de ácido oxálico presenta turbidez.

### **Determinación espectrofotométrica del ácido ascórbico en preparados farmacéuticos con p-nitroanilina diazotada.**

La adición de hidróxido de sodio da lugar a la formación de la sal sódica de color naranja que tiene un máximo en 460  $\mu\text{m}$ . Sin embargo la absorbancia se mide a 480  $\mu\text{m}$  porque hay menos interferencias a ésta longitud de onda del resto de sustancias. La reacción obedece a la ley de Beer entre 20 y 100  $\mu\text{g}$  de ácido ascórbico. El volumen final del análisis es de 17 ml, para así poder realizar el procedimiento en tubos de ensayo.

Las soluciones estándar contienen entre 20 y 40  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de ácido ascórbico y son preparadas a partir de una solución madre. Se aplica la ley de Beer. Las lecturas empleadas en el cálculo son las inmediatamente por encima y por debajo de las lecturas de la muestra problema. Si las lecturas de absorbancia no corresponden a concentraciones entre 20-40  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de ácido ascórbico, la muestra se debe diluir para que la absorbancia este dentro del rango citado.

*Aparatos.* Espectrofotómetro Beckman modelo B. espectrofotómetro spectronic 20 de Bausch y de Lomb o un equivalente a él. Cubetas estándar del espectrofotómetro.

*Reactivos.*

Solución de p-nitroanilina. Un gramo de p-nitroanilina se disuelve en 250 ml de acético glacia, enrasado a 500 ml con ácido sulfúrico al 10%. La solución se almacena.

Reactivo de coloración. Cuatro mililitros de p-nitroanilina y 4 ml de solución nitrito de sodio 0,2% se mezclan y se enrasa a un volumen de 100ml con etanol. La solución debe homogeneizarse, provocando burbujas de nitrógeno.

Solución estándar de ácido ascórbico. Se pesan aproximadamente alrededor de 50 mg de ácido ascórbico, se introduce en un matraz aforado de 50 ml. La solución se diluye con la solución de ácido acético inmediatamente antes del uso. Se señala como solución de estándar y contiene 1 mg/ml de ácido ascórbico. Se diluyen 2,0, 3,0 y 4,0 ml de esta solución estándar a 100ml con solución extractora de ácido acético solución, las soluciones así obtenidas contienen 20, 30 y 40  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de ácido ascórbico.

Solución extractora de ácido acético. Solución acuosa al 8 % de ácido acético glacial.

Indicador azul de Timol. 100mg de indicador thymol azul se mezclan en un mortero y la solución se diluye hasta 250ml con agua.

*Procedimiento.* Para cada estándar, blanco y problema, se utilizan tres ó más tubos de ensayo respectivamente. A cada tubo se le adicionan 5ml del reactivo de coloración. Al primer tubo de la solución de ácido ascórbico que contiene 20 µg/ml, al segundo 2ml del que contiene 30 µg/ml y al tercer tubo del que contiene 4 µg/ml de ácido ascórbico. Al cuarto tubo que se utilizará como blanco, se le añadirán 2 ml de ácido acético extractor. 2ml de cada solución a analizar se agregan a cada uno de los tubos. El contenido se debe proteger de la luz, se agitan, homogeneizan y se dejan reposar 25 minutos. 10ml de la solución de hidróxido de sodio del 10% se agrega a cada tubo de ensayo, se tapan y homogeneizan. La absorbancia del color anaranjado se mide a 480 µm.

*Cálculos.*

$$\text{Miligramo de ácido ascórbico por comprimido} = y + \frac{(z - y)(C - A)}{(B - A)} \cdot F$$

Donde A es la absorbancia del estándar inmediato por debajo de la absorbancia de la muestra problema. B es la lectura de la absorbancia del estándar. C la lectura de la absorbancia de la muestra a analizar. F es el factor de dilución. Y es la concentración de A y z la de B.



## **Determinación fotométrica del ácido ascórbico en preparados farmacéuticos con fluoroborato de 4-nitrobenceno diazonio**

El método lleva a cabo la reacción de ácido ascórbico con 4-nitrobenceno diazonium fluoroborato in un medio de ácido acético.

*Reactivos.* 4-nitrobenceno diazonium fluoborato. 68 gramos de 4-anilina se mezclan con 220ml de ácido fluorhídrico al 42% y la solución se enfría a 0°C. 3 gramos de nitrito de sodio se mezclan con 60ml de agua. La solución se agita durante diez minutos, se filtra, y el residuo se lava con 10ml de ácido clorhídrico al 5%, dos o tres veces con alcohol del 96% y varias veces más con éter. 100mg de 4-nitrobenceno diazonium fluoborato se diluyen con 95ml de agua desionizada. 5ml de ácido fluorihídrico al 42% se añaden como estabilizador. La solución se utiliza como reactivo de coloración y se desecha 2 o 3 semanas después de su preparación.

Solución de ácido ascórbico estándar. Se pesan aproximadamente alrededor de 50 mg de ácido ascórbico, se introducen en un matraz aforado de 50 ml. La solución se diluye con la solución de ácido acético inmediatamente antes de su uso. Se señala como solución estándar y contiene 1 mg/ml de ácido ascórbico. Se diluyen 2,0, 3,0 y 4,0 ml de la solución estándar a 100ml con solución extractora de ácido acético. Las soluciones así preparadas contienen 20, 30 y 40 µg/ml de ácido ascórbico.

### *Procedimiento.*

Un volumen exactamente medido de la solución a analizar que contiene cerca de 50 de ácido ascórbico se transfiere a un matraz aforada de 50 ml y se filtra, para eliminar cualquier partícula sin disolver. La solución se enrasa con agua. 10 ml de esta solución se diluyen hasta 100ml con ácido acético al 8%. 1 ml de solución diluida de ácido acético que contiene el ácido ascórbico se transfiere a un frasco y el volumen se lleva a 4 ml con la solución del ácido acético al 8%. 5 ml de solución del fluoroborate del diazonium 4-nitrobenzene y se agraga 1 ml de ácido acético del 8%, la mezcla debe permanecer durante 25 minutos en la oscuridad. Se adicionan 10 ml de hidróxido de sodio al 10% y el color se mide en un fotómetro de Pulfrich con el filtro de S 42. La calibración se prepara tomando diversos volúmenes de la solución de ácido ascórbico y se sigue el procedimiento citado anteriormente. La cantidad de ácido ascórbico de la muestra analizada se obtiene mediante la curva de calibración.

### **Determinación colorimétrica del ácido ascórbico en preparados farmacéuticos con ácido 3,4 dinitrobenzoico.**

El ácido ascórbico adquiere color amarillo con el ácido 3,4 dinitrobenzoico teniendo un máximo de absorbancia a 415  $\mu\text{m}$ . La reacción de color obedece a la ley de Beer hasta 1000  $\mu\text{g/ml}$  de ácido ascórbico.

*Aparatos.* Espectrofotómetro Unicam SP 600 o un equivalente.

#### *Reactivos.*

Reactivo de coloración. Dos gramos de 3,4 ácido dinitrobenzoico y 31,8 gramos de carbonato de sodio se disuelven en agua hasta llegar a un litro de disolución. Esta disolución debe homogeneizarse durante diez minutos a una temperatura de 15 a 20  $^{\circ}\text{C}$ .

Ácido clorhídrico.

Alcohol isoamílico.

Solución estándar de ácido ascórbico. Se disuelve ácido ascórbico en agua desionizada para obtener una concentración vitamínica de 100  $\mu\text{g/ml}$ .

*Procedimiento.* Un volumen medido de la solución que contiene entre 100 y 1000  $\mu\text{g}$  de ácido ascórbico se trata con 5 ml del reactivo productor de color, acidificándose el producto con ácido clorhídrico produciéndose una coloración amarillenta, éste color se extrae con alcohol isoamílico, la absorbancia se mide en la curva de calibración a 415  $\mu\text{m}$ . La curva de calibración ha sido preparada con distintos volúmenes de la solución estándar de ácido ascórbico.

De la muestra a analizar, la muestra problema, la cantidad de ácido ascórbico se determina por referencia a la curva de calibración. Pueden existir interferencias si esta técnica se utiliza en complejos vitamínicos.

### **Determinación colorimétrica del ácido ascórbico en preparados farmacéuticos con cloruro de 2,3,5 trifeniltetrazolio.**

Una solución acuosa cloruro de 2,3,5 trifeniltetrazolio obtiene un color rosado en presencia de ácido ascórbico en medio alcalino. El límite visual de identificación es 5 µg/ml. La reacción obedece a la ley de Beer entre 50 y 250 µg de ácido ascórbico.

*Aparatos.* Colorímetro Unicam SP 1300 o un equivalente.

#### *Reactivos.*

Solución estándar de ácido ascórbico. Se disuelve ácido ascórbico en agua para obtener 250 µg/ml de la concentración vitamínica.

Productor de color. Una solución de cloruro de 2,3,5 trifeniltetrazolio al 0,5% se utiliza como productor de color y se almacena en un frasco de cristal de color ámbar.

Hidróxido de sodio 0,2 M.

*Procedimiento.* Un mililitro de la solución a ensayo que contiene entre 50-250 µg de ácido ascórbico, un mililitro de cloruro de 2,3,5 trifeniltetrazolio y un mililitro de hidróxido de sodio 0,2 M se mezclan hasta perfecta homogeneización. Se le añaden 10ml de agua destilada a la solución inmediatamente después de la adición del álcali. La solución se guarda a la temperatura de 25°C en la oscuridad durante 30 minutos

La absorbancia del color rosado se mide con un colorímetro SP 1300 Unicam o un equivalente. El experimento se repite tomando diversos volúmenes de la solución estándar de ácido ascórbico, teniendo ya la curva de calibrado preparada.

La cantidad de ácido ascórbico en la solución a analizar se determina mediante la referencia a la curva de calibrado.

Los excipientes también dan un color rosado, aunque el ácido ascórbico puede determinarse con excipientes, si su cantidad no excede de 1mg/ml. La solución acuosa de cloruro de 2,3,5 trifeniltetrazolio no debe exponerse a la luz. Por eso debemos introducirlo y almacenarlo en un frasco de cristal de color ámbar.

### **Determinación colorimétrica del ácido ascórbico en preparados farmacéuticos con fosfomolibdato complejo.**

*Principio.* El método se basa en la reducción de un complejo, del fosfomolibdato por el ácido ascórbico que rinde azul de molibdeno. El método es conveniente para la determinación del ácido ascórbico en preparaciones farmacéuticas.

*Aparatos.* Un colorímetro fotoeléctrico con un filtro rojo, a luz transmitida entre 700 y 800  $\mu\text{m}$ .

*Reactivos.* Ácido ascórbico. Estándar de referencia

Ácido molibdico: 6,25g de amonio molibdato se disuelve en agua destilada, 75ml de ácido sulfúrico 10N se añade y la solución se diluye a 250ml con agua.

Fosfato: 5,5g de fosfato potasio d-hidrógeno, 1,5758g de ácido oxálico y 3,0920g de ácido bórico se disuelven en agua hasta 250ml.

*Procedimiento.* Diez mililitros de la solución del análisis se mezclan con 1 ml de reactivo ácido del molibdato y 1 ml de reactivo del fosfato y se calienta la solución durante 5 minutos a 37°C en un baño de agua. Después de refrescarse a la temperatura ambiente, la absorbancia del color azul se mide con un colorímetro fotoeléctrico equipado de un filtro rojo contra el espacio en blanco el reactivo. Tomando diversos volúmenes de la solución de ácido ascórbico estándar, se realiza una curva de calibración y la cantidad de ácido ascórbico de la solución del análisis se determina por la referencia a la curva de calibración. La curva de calibración obtenida se iguala a la siguiente ecuación

$$\log \% T = -0,030x + 2,015$$

Donde x representa la concentración de ácido ascórbico en mg/l.

## **Determinación espectrofotométrica del ácido ascórbico en preparados farmacéuticos con ferriano potásico.**

Concentraciones a las que se cumple la ley de Beer: 0,5-5,5 mcg/ml de ácido ascórbico.

### Reactivos

Tampón acetato 0,4M a pH 3,5. En un matraz aforado de 1 litro, poner 12,8 mo de acetato sódico 2M y 187,2 ml de ácido acético 2N. Mezclar bien y llevar a enrase con agua desionizada. Homogeneizar.

Acetato sódico 2M. Pesar exactamente alrededor de 82,03 gramos de acetato sódico anhidro y transferirlo a un matraz aforado de 500ml. Agitar hasta completa disolución y enrasar con agua destilada. Homogeneizar.

Ácido acético 2N. Diluir 111ml de ácido acético glacial a un litro con agua destilada. Homogeneizar.

Solución de ferricianuro potásico. Pesar 26,3 mg de ferricianuro potásico y pasarlo a un matraz aforado de 100ml con aproximadamente 60ml de agua destilada. Agitar hasta completa disolución y enrasar con agua. Homogeneizar.

Solución de fenantrolina 3M. Pesar 1,0812 gramos de fenantrolina y pasarlos a un matraz aforado de 500ml con la ayuda de unos 250 ml del tampón acetato 0,4M a pH 3,5, preparado previamente. Agitar hasta completa disolución y enrasar con el mismo tampón. Homogeneizar.

Solución de cloruro mercúrico. Pesar 1,354 gramos de cloruro mercúrico y pasarlos a un matraz de 100ml con ayuda de 50ml de agua destilada. Agitar hasta completa disolución y enrasar con agua desionizada. Homogeneizar. A partir de esta solución diluir 10ml a 100ml con agua desionizada y de esta última volver a diluir 10 a 100ml.

Solución de Redoxón. En un matraz aforado de 100ml disolver un comprimido en 100ml de agua desionizada.

Tomar 10ml de esta solución y diluir a 100ml con agua desionizada. Homogeneizar.

De esta última dilución tomar 10ml y pasarlos a un matraz aforado de 100ml con agua desionizada. Enrasar y homogeneizar (concentración 10mcg/ml)

Seguir exactamente el mismo procedimiento en paralelo pero añadiendo solo 3ml de esta solución en lugar de la de ácido ascórbico.

*Aparatos.* Espectrofotómetro.

*Procedimiento.* Un mililitro de solución de ferricianuro de potasio, 1 ml de solución de fenantrolina y 1 ml de buffer de acetato de pH 3-5 se mezclan y diversos volúmenes que varían a partir 0.5 a 5 ml de solución de ácido ascórbico estándar diluida se

agregan y la mezcla se diluye a 9 ml con agua. 1 ml de 0.0135% de solución mercuríca clorhídrica se agrega y la mezcla se agita y se calienta en un baño de agua en 100°C durante 10 minutos. Cinco minutos después de refrescarse a la temperatura ambiente, la absorbancia del color rojo se mide en 510  $\mu\text{m}$ . y se prepara una curva de calibración. Para la muestra del análisis, la determinación se realizada por un procedimiento similar y la cantidad de ácido ascórbico se calcula por la referencia a la curva de calibración. El procedimiento ha sido probado por la determinación del ácido ascórbico en 18 diversos productos farmacéuticos.

## **Determinación cromatográfica de papel de ácido ascórbico en preparado farmacéuticos.**

El ácido ascórbico se separa de otras sustancias reductoras en una cromatografía de papel. El punto en el papel se corta en pedazos pequeños y el color del punto se enjuaga con agua destilada. La absorbancia de la solución se mide y la cantidad de ácido ascórbico se determina colorimétrico.

*Aparatos.* Cromatógrafo usual. Papel de filtro.

*Reactivos.*

Fase móvil. Butanol-ácido acético-agua (4:1:5) con rastros de cianuro potásico.

2,2' bipyridil. Solución del 0,2% en cloroformo.

Cloruro. Solución de 0,1% en ácido clorhídrico al 0,5%

*Procedimiento.* En éste método se utiliza papel de filtro Schleicher-Schüll 2043b con una mezcla de butanol, ácido acético y agua (4:1:5) con rastros de cianuro potásico, como solución separadora. Para reducir la oxidación del ácido ascórbico durante la reacción, el tanque cromatográfico se llena con dióxido de carbono antes de cerrarlo. Para obtener suficiente separación, es necesario unas 5 horas de desarrollo. Se ha de evitar un tiempo mayor, ya que da lugar a la formación de un ácido que alternadamente da puntos con un valor de  $R_f$  de 0,11 a 0,14. El cromatograma se desarrolla de la forma general.

Después de este procedimiento el papel se seca a temperatura ambiente y se rocía con una solución de 2,2' bipyridil del 0,2% en cloroformo seguido de una solución de cloruro férrico en 0,5% de ácido hidroclicórico. Se forma un complejo fuerte de hierro rojo se forma por la reacción de bipyridil con los iones ferrosos que se han formado por las oxidación del ácido ascórbico.

Después de secar el cromatograma, el punto en el papel se corta en pequeños trozos para elución. Los trozos de papel se limpian con 12ml de agua destilada durante 10 minutos en un tubo de cristal pequeño con tapón, centrifugándolo posteriormente durante 5 minutos a 3000 rpm. La absorbancia de la solución se mide en un fotómetro de Pulfrich, tomando diversos volúmenes de la solución de ácido ascórbico pura. La cantidad de ácido ascórbico en la solución a ensayar, muestra problema, se determina por la curva de calibrado.

### **Determinación cromatográfica de capa fina de ácido ascórbico en preparado farmacéuticos.**

El ácido ascórbico y el ácido deshidroascórbico se identifican por capa fina utilizando o-fenildiamina como determinador por la medida del área de puntos.

*Aparatos.* Un colorímetro fotoeléctrico con un filtro rojo, a luz transmitida entre 700 y 800  $\mu\text{m}$ .

#### *Reactivos.*

Láminas de silicagel.

Solvente 1. Mezcla de ácido acético-acetona-metanol-benceno (1,5:1,5:5:12)

Solvente 2. Etanol.

o-fenildiamina. Una solución de ácido acético o etanol 1%.

#### *Procedimiento.*

La muestra y las soluciones de la referencia, cada 0,1-1 ml, se aplican en las placas cromatográficas de capa fina cubiertas con silicagel y el cromatograma se desarrolla con el solvente 1. Después de 70 minutos, la placa desarrollada se quita de tanques del tanque, y se rocía con la solución del o-phenylenediamine del 1% en ácido acético y se calienta durante 2 minutos a 100°C. El ácido ascórbico es visible como punto blanco ( $R_f$  0,50) mientras que el ácido del deshidroascórbico está situado como punto amarillo ( $R_f$  0,80). El cromatograma se convirtió al rociar con el solvente 2 con solución de o-phenylenedia del 1% en etanol y calentados durante 2 minutos a 100°C. El ácido deshidroascórbico es visible como punto amarillo ( $R_f$  0,80) mientras que el ácido ascórbico no puede ser localizado. La determinación cuantitativa se puede hacer por la medida del área del punto. Antes del análisis de las muestras, el método se estandariza con la solución de ácido ascórbico estándar.



### **3.1 LEY DE BEER**

La mayoría de las técnicas de determinación de ácido ascórbico en preparados farmacéuticos citadas anteriormente, son técnicas espectrofotométricas que obedecen a la ley de Beer.

El término espectrofotometría se refiere al uso de la luz para medir las concentraciones de sustancias químicas, en nuestro caso ácido ascórbico

Cuando una molécula absorbe un fotón, su energía se incrementa. Se dice que pasa a un estado excitado. Si por el contrario emite un fotón, su energía disminuye. El estado de menor energía de una molécula se denomina estado basal o fundamental. Esquema básico de un espectrofotómetro:

Monocromador - Celda con el analito - Detector de luz Fuente de luz – (Selector de longitud de onda)

Una fuente de luz se hace pasar por un monocromador. Éste permite seleccionar un haz de luz con una única longitud de onda. Este haz de luz monocromática incide sobre una celda de ancho  $b$  que contiene la solución con el analito. Si la solución absorbe la luz, la potencia radiante incidente ( $P_0$ ) del haz de luz disminuye al emerger de la celda. Los valores de la potencia radiante emergente ( $P$ ) tienen que cumplir necesariamente la siguiente relación  $P \leq P_0$

La potencia radiante se define como energía por unidad de tiempo y por unidad de área o sección.

Magnitudes en Espectrofotometría

La transmitancia se define de la siguiente forma:

$$T = \frac{P}{P_0}$$

En tanto, la absorbancia se define como:

$$A = -\log T = \log \frac{P_0}{P}$$

Cuando no se absorbe luz,  $P = P_0$  y por lo tanto  $A = 0$ . Cuando se absorbe 90 % del haz de luz, 10 % de éste se transmite, por lo que  $P = P_0 / 10$  y  $A = 1$ .

Ley de Beer

$$A = \epsilon \cdot b \cdot c$$

expresión matemática de la Ley de Beer y que indica la relación directa entre la absorbancia de un analito y su concentración en disolución.

$\epsilon$  es la absorptividad. Es una constante que indica la absorción de cada analito por unidad de concentración y unidad de distancia recorrida por el haz. Cuando se usan unidades molares se llama absorptividad molar ( $\epsilon$ ) y se expresa en L/mol.cm

En la práctica esta ley no se cumple exactamente y para determinar la concentración de un analito a partir de las medidas de absorbancia es preciso realizar un proceso de calibrado.

### **3.2.- MÉTODOS DE DETERMINACIÓN DEL ÁCIDO ASCÓRBICO EN PREPARADOS FARMACÉUTICOS LLEVADOS A CABO EXPERIMENTALMENTE.**

Hemos llevado a cabo dos técnicas de determinación del ácido ascórbico en preparados farmacéuticos. Una determinación y cuantificación volumétrica, y una cromatografía en capa fina, la cual es cualitativa.

La volumetría, para ser más exactos yodimetría, es la técnica citada por la Real Farmacopea Española como oficial para determinar el ácido ascórbico. Esto es así porque es de fácil procedimiento y se obtienen buenos resultados. Por lo contrario las técnicas espectrofotométricas y sobretodo las colorimétricas no son buenas técnicas para controles respectivos, ya que intervienen en ellas una cantidad muy elevada de parámetros a tener en cuenta los cuales con muy pequeñas variaciones pueden ocasionar una baja repetibilidad de los resultados, dificultando así el éxito de la determinación.

### **3.2.1 IDENTIFICACIÓN DEL ÁCIDO ASCÓRBICO EN UN PREPARADO FARMACÉUTICO POR CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA (TLC)**

#### **OBJETIVO:**

Determinar cualitativamente el principio activo contenido en un preparado farmacéutico. Siendo el principio activo el ácido ascórbico(vitamina C) y el medicamento el Redoxón.

Nos basamos en una comparación del preparado con el principio activo puro.

#### **FUNDAMENTO TEÓRICO**

##### **LA FASE ESTACIONARIA EN LA CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA.**

La cromatografía en capa fina es rápida, da buena resolución y es versátil ya que permite usar diferentes adsorbentes sólidos y modificar fácilmente el grosor de la placa.

En la cromatografía en capa fina, la fase estacionaria activa es el propio sólido adsorbente finamente dividido adherido sobre una capa de vidrio o de plástico, lo cual obliga previamente a desecar en la estufa las placas antes de usarlas, para eliminar el agua absorbida.

##### **TIPOS DE ADSORBENTES EN LA CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA**

Son muchas las variantes posibles acerca de los tipos de adsorbentes a usar. Las placas de capa fina pueden recubrirse de celulosa en polvo con una resolución debida a que las cortas fibras se hallan orientadas aleatoriamente en todas las direcciones.

A veces no es necesario este proceso y el líquido no polar se adhiere directamente sobre el papel. Posteriormente el papel es desecado para eliminar el exceso de líquido no polar y dejar únicamente una fina capa que recubre las fibras de celulosa. Es tratamiento permite que en este papel se obtengan separaciones cromatográficas empleando fases móviles que constituidos por líquidos polares (agua). Este tipo de cromatografía se conoce con el nombre de cromatografía de partición en fase invertida.

El papel también puede ser sometido a tratamientos con reactivos químicos para transformar los grupos hidroxilo en grupos iónicos de varias clases (carbixilo,  $-\text{COOH}$ , y dietilaminoetilo.  $-\text{C}_2\text{H}_4\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ). Estos grupos le dan al papel las propiedades de un intercambiador iónico. Además en el mercado existen papeles especiales que incorporados entre las fibras de celulosa, contienen resinas de intercambio iónico, molidas finamente. Las placas para cromatografía en capa fina se pueden recubrir de intercambiadores iónicos, tanto de tipo inorgánico como del tipo común de las resinas orgánicas.

## ELECCIÓN DEL ELUYENTE

La elección del disolvente más adecuado para un análisis particular es difícil debido a la cantidad de disolventes y de mezclas de ellos en uso. Es difícil predecir qué disolvente será el más adecuado y hay que proceder por tanteo. La característica más importante de un disolvente es su polaridad seguida de su carácter ácido o básico. Normalmente se utilizan mezclas de disolventes aunque a veces un disolvente puro de mejor resultado. A continuación se da una relación de disolventes puros en orden de polaridad decreciente y de capacidad decreciente de formar enlaces de hidrógeno (tabla 1), en la tabla 2 se dan algunos de los disolventes mixtos empleados más corrientes en cromatografía en papel y en capa fina.

TABLA 1

Disolventes puros empleados en cromatografía	
Agua	n-Butanol
Formamida	Acetato de etilo
Metanol	Eter
Ácido acético	Acetato de n-butilo
Etanol	Cloroformo
Isopropanol	Benceno
Acetona	Tolueno
n-Propanol	Ciclohexano
tert-Butanol	Eter de petróleo
Fenol	

TABLA 2

Mezclas de disolventes para cromatografía sobre papel y en capa fina
Isopropanol - agua- amoniaco conc. 9:1:2
n-Butanol agua - ácido acético 4:5:1
Fenol saturado de agua
Benceno - metanol 4:1 u otras proporciones según la polaridad deseada
Benceno - acetona 1:1
Formamida - cloroformo ; formamida - benceno
Dimetilformamida ciclohexano

#### PREPARACIÓN DE PLACAS. APLICACIÓN DE LAS MUESTRAS. DESARROLLO, SECADO Y REVELADO: IDENTIFICACIÓN DE LOS COMPONENTES.

En la cromatografía en capa fina se suelen usar placas de varios tamaños diferentes siendo los más comunes: 5\*20 centímetros 10\*20 centímetros y 20\*20 centímetros.

Las placas comerciales se presentan en dos categorías: la convencional y la de alta resolución. Las primeras tienen capas delgadas (200 a 250  $\mu\text{m}$ ) de partículas que tienen un tamaño de 20  $\mu\text{m}$  o más. Las placas de alta resolución por lo general tienen películas más delgadas de unos 100 $\mu\text{m}$  y un diámetro de partícula de 5  $\mu\text{m}$  o menos, por lo que estas últimas permiten mejores separaciones y en menos tiempo. Así una placa convencional presenta unos 2000 platos teóricos en 12 cm y con un tiempo de desarrollo de 25 min. Sin embargo una placa de alta resolución son 4000 platos teóricos en 3 cm y con 10 min. de desarrollo. Las placas de alta resolución tienen la desventaja de tener una significativamente menor capacidad de carga.

Se encuentran también placas con diferentes tipos de recubrimientos pudiéndose preparar en el laboratorio. Las dos sustancias más empleadas como recubrimientos de las placas son el gel de sílice y el óxido de aluminio, molidos hasta constituir un polvo muy fino con partículas de 1 a 5 micras (constituyen la fase estacionaria). Para que se adhieran a las placas de vidrio se mezclan con un ligante que suele ser escayola ( $2\text{CaSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ), aunque también puede ser almidón.

Para recubrir una placa que contenga ya el ligante se aplica el adsorbente en forma de una suspensión uniforme fina, preparada por mezcla de 1 gramo de adsorbente en polvo con 2 mililitros de agua. Esta suspensión debe extenderse sobre la placa antes de que se cumpla un minuto después de haberla preparado, ya que la escayola fragua rápidamente. Las placas de vidrio deben estar limpias y exentas de grasa.

Una vez recubiertas las placas se deja que se sequen al aire y antes de usarlas se secan a la estufa.

También se pueden preparar recubrimientos sumergiendo las placas en la suspensión del adsorbente, siendo los adsorbentes usados en suspensión en mezclas de cloroformo y metanol ya que estos disolventes se evaporan más rápidamente que el agua.

## APLICACIÓN DE LA MUESTRA

La aplicación de la muestra es un aspecto importante sobre todo si se trata de medidas cuantitativas. Generalmente una disolución del 0,01 al 0,1% de la muestra se aplica como una mancha a 1 o 2 cm del extremo de la placa o papel en forma de mancha circular. Para una separación más eficaz, la mancha debería tener un diámetro mínimo de aproximadamente 5 mm para una aplicación cualitativa y menor para el análisis cuantitativo. En el caso de disoluciones diluidas, se realizan 3 o 4 aplicaciones superpuestas desecando la zona entre aplicación y aplicación.

La aplicación manual de las muestras se realiza por contacto entre la placa y un tubo capilar que contiene la muestra una jeringuilla hipodérmica, también existen aplicadores mecánicos más precisos y exactos.

Para la posterior identificación se pondrán muestras de patrones (sustancias que puedan estar en la muestra a analizar) y la muestra problema, de esta manera podremos identificarlos según su desarrollo.

### Desarrollo de la placa:

Aplicado el sustrato a analizar, marcada su posición con un lápiz y habiendo dejado que se evapore el disolvente, se desarrolla la placa, proceso que consiste en que la muestra sea transportada por la fase móvil a través de la fase estacionaria, para lo cual, la placa se coloca en un recipiente cerrado y saturado con los vapores del disolvente con el que se efectuará el desarrollo, procurando que éste no se ponga en contacto directo con la muestra. El disolvente asciende por el papel o la placa por capilaridad arrastrando consigo el sustrato. Después de que el disolvente ha pasado a

través de dos terceras partes de la longitud de la placa, se retira del recipiente y se marca con un lápiz la posición alcanzada por el frente del disolvente. Normalmente el sustrato no se ha desplazado a la misma velocidad que el disolvente, quedando más retrasado cuanto más fuertemente era retenido por el papel o el absorbente sólido.

#### Localización de los analitos en la placa o papel (revelado)

Después de esta separación es preciso localizar los componentes de la muestra y marcarlos con un lápiz. Si la mancha es coloreada su localización será inmediata, pero si es incolora se deberán hacer visibles por medio de alguna manera, para lo cual se hace uso de uno de los dos métodos que normalmente se utilizan con la mayoría de mezclas de sustancias orgánicas. La primera consiste en nebulizar sobre la placa o papel, una vez seca, un reactivo químico capaz de formar productos coloreados con las sustancias presentes en la mancha. Algunos de los reactivos son: una disolución o vapores de yodo tomando una coloración amarillenta. Una disolución de ácido sulfúrico que reacciona con los compuestos orgánicos para dar productos oscuros. También se puede utilizar la ninhidrina, o tricetohidrindeno.

Este compuesto se nebuliza en solución acetónica al 0,5% y se combina con los aminoácidos y muchas aminas primarias dando productos rojos, púrpura o amarillos, colores que se revelan después de calentar unos minutos la placa a 100°C en la estufa. Otro reactivo que sólo se utiliza en capa fina pero no sobre papel es una solución diluida de dicromato de potasio en ácido sulfúrico concentrado. El dicromato (amarillo) es reducido a sulfato de cromo III (verde) por la mayoría de compuestos orgánicos, siendo muy útil con los azúcares. El papel es oxidado y carbonizado por este reactivo. Otro de los reactivos químicos a utilizar sería el vapor de trióxido de azufre, obtenido calentando ácido sulfúrico fumante, produce la carbonización de muchos compuestos orgánicos, que se hacen visibles en forma de manchas oscuras sobre las placas de cromatografía en capa fina.

El segundo método consiste en la detección de los componentes por medio de la incorporación de un material fluorescente en la fase estacionaria que suele ser silicato de zinc o bien nebulizando ligeramente la placa con la solución de reactivo fluorescente, como puede ser la fluoresceína o la rodamina B para examinar la placa, una vez finalizado el desarrollo, bajo luz ultravioleta. En el caso de que se añada un material fluorescente en la fase estacionaria los componentes de la muestra eliminan la fluorescencia del material, de manera que toda la placa es fluorescente a la luz



ultravioleta excepto los lugares donde están los componentes. Se encuentran dos tipos de lámparas para ultravioleta, la de onda larga, que emite radiación a 380 nanómetros y la de onda corta, que la emite a 254 nanómetros. Ambas longitudes de onda son emitidas por el vapor de mercurio, pudiéndose seleccionar la longitud de onda por medio de un filtro. Deberá usarse la radiación ultravioleta que sea absorbida más fuertemente, y ésta suele ser la longitud de onda más corta (254 nanómetros). En las sustancias orgánicas encontramos que la absorción de la luz ultravioleta por compuestos aromáticos y los que contienen dobles enlaces conjugados varía de una sustancia a otra, así compuestos aromáticos con un solo grupo fenilo no conjugado con otro doble enlace o un átomo dador de electrones (alcohol bencílico o la fenetilamina) tienen una absorción débil, sin embargo el benzaldehído o el ácido cinámico o los aromáticos policíclicos (naftaleno) absorben más intensamente.

En ocasiones las manchas reales sobre la placa o papel presentan colas, lo que origina manchas no simétricas teniéndose en cuenta a la hora de calcular el factor de retraso o  $R_F$ .

#### Identificación de los componentes a partir del $R_F$

Identificadas las manchas se calculará el factor de retraso o  $R_F$  que viene dado por la razón entre la distancia recorrida por el sustrato y la distancia recorrida por el disolvente:

$$R_F = \frac{\text{distancia recorrida por el sustrato}}{\text{distancia recorrida por el disolvente}}$$

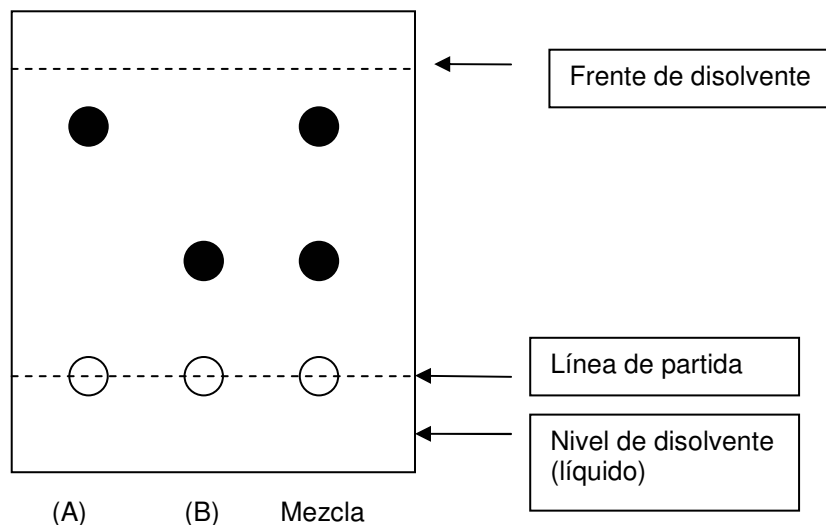
Las distancias lineales son medidas desde la línea de aplicación. Si las manchas no son simétricas la medición de la distancia recorrida por el sustrato se basa en la posición de la intensidad máxima.

También se podrá calcular la razón de distribución columnar:

$$K = \frac{1 - R_F}{R_F}$$

En este caso  $K$  es la razón entre las cantidades de sustrato presentes en la fase fija y en la fase móvil por unidad de área de la placa o del papel.

## MANCHAS EN CROMATOGRAFIA SOBRE PAPEL O EN CAPA FINA



## APLICACIONES DE LA CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA

### CROMATOGRAFÍA CUALITATIVA

Por lo general, los datos de un solo cromatograma no proporcionan la información suficiente para poder identificar las distintas especies presentes en una mezcla, debido a la variabilidad de los valores de  $R_F$  con el tamaño de la muestra, la placa de capa fina, y las condiciones existentes durante el desarrollo. Además, siempre existe la posibilidad de que dos solutos bastante diferentes puedan presentar valores de  $R_F$  idénticos o casi idénticos en unas condiciones determinadas.

#### Variables que afectan a los $R_f$

Los factores más importantes que determinan la magnitud del  $R_F$  incluyen el grosor de la fase estacionaria, la humedad que contienen las fases móvil y estacionaria, la temperatura, el grado de saturación de la cámara de desarrollo con los vapores de la fase móvil y el tamaño de la muestra.

Un adecuado control de sus efectos se puede conseguir utilizando un factor de retención relativo  $R_X$  en lugar de un  $R_F$ , donde

$R_x$  = distancia recorrida por el analito  
distancia recorrida por una  
sustancia de referencia

### Uso de patrones

Consiste en aplicar a la placa la muestra desconocida y disoluciones de muestras purificadas de las especies que se espera encontrar en la muestra desconocida. La coincidencia de los valores  $R_F$  entre alguna de las manchas en la muestra desconocida con el de alguna de los estándar proporciona una gran evidencia para la identificación de los componentes de la muestra a analizar.

### Métodos de elución.

En este caso, se raspa la zona de la placa que contiene el analito mediante una espátula o navaja, y se recoge el sólido sobre un papel satinado. A continuación se transfiere a un tubo de ensayo donde el analito se disuelve con un disolvente adecuado y se separa la fase estacionaria por centrifugación o filtración. La identificación se realiza mediante técnicas como la espectrometría de masas, resonancia magnética o nuclear o la espectroscopía de infrarrojo.

## **MATERIAL NECESARIO**

- 3 Matraces Erlenmeyers de 25ml con tapón esmerilado.
- 3 pitetas aforadas de 20ml
- 1 mortero con su respectiva mano
- papel de filtro
- Kitasato
- Buchner
- cubeta para TLC
- micropiteta (en su ausencia, un capilar)
- placa de Silicagel

## **REACTIVOS**

- Ácido Ascórbico
- Redoxon (preparado farmacéutico)
- Fase móvil o eluyente: Metanol-Amoníaco (100:10)
- Metanol

## **MÉTODO EXPERIMENTAL**

- Solución de Referencia:

Pesar alrededor de 250mg de ácido ascórbico y pasarlos a un erlenmeyer de 25ml provisto de tapón, donde mediante agitación se disuelven en 20ml de metanol.

- Solución Problema:

Pasar el polvo resultante de la trituración de 1 comprimido de redoxon a un erlenmeyer de 25ml provisto de tapón, y añadir 20ml de metanol.

Agitar aproximadamente al mismo tiempo las soluciones para tener la seguridad que se han disuelto completamente.

El compuesto farmacéutico deberá ser filtrado, ya que lleva excipientes que no se disolverán completamente.

Se divide la placa cromatográfica en tantas columnas como aplicaciones se vayan a realizar (siempre con lápiz, nunca con el bolígrafo).

En cada columna se aplica mediante una pipeta (en la parte inferior de la placa) un volumen de 10ml de cada solución. Dos inyectadas para cada una de las soluciones. Se aplican mediante una micropipeta, (en su ausencia puede aplicarse con un capilar), procurando que la mancha no forme un círculo de más de 5mm de diámetro.

Es conveniente, antes de aplicar las manchas en la placa cromatográfica, ensayar en un papel de filtro varias aplicaciones, con el fin de familiarizarse con el manejo del aplicador y conseguir que las manchas sean peculiarmente circulares.

Se deja evaporar el disolvente de las muestras sobre la placa y se procede a efectuar el desarrollo, colocando la placa dentro de la cubeta previamente saturada con la disolución metanol-amoniaco (100:10).

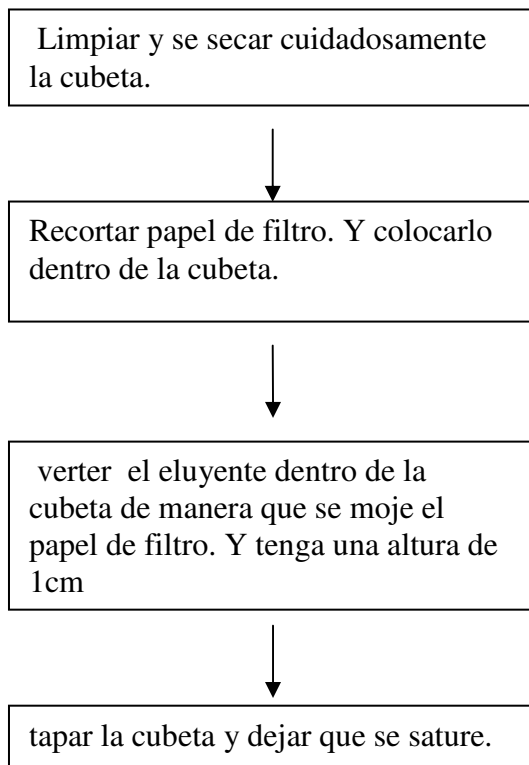
La placa se conserva dentro hasta que el líquido llegue aproximadamente a 1cm de la parte superior de la placa. Entonces se retira de la placa e la cubeta y se deja secar en estufa durante 5 min a 100°C aproximadamente. Una vez seca, se observa el número de manchas se presentan las muestras y se mide la distancia recorrida por el eluyente y por cada mancha coloreada (se toma como referencia el lugar de aplicación de cada mancha). Calcular el Rf correspondiente a cada mancha, siendo:

$$R_x = \frac{\text{distancia recorrida por el analito}}{\text{distancia recorrida por una sustancia de referencia}}$$

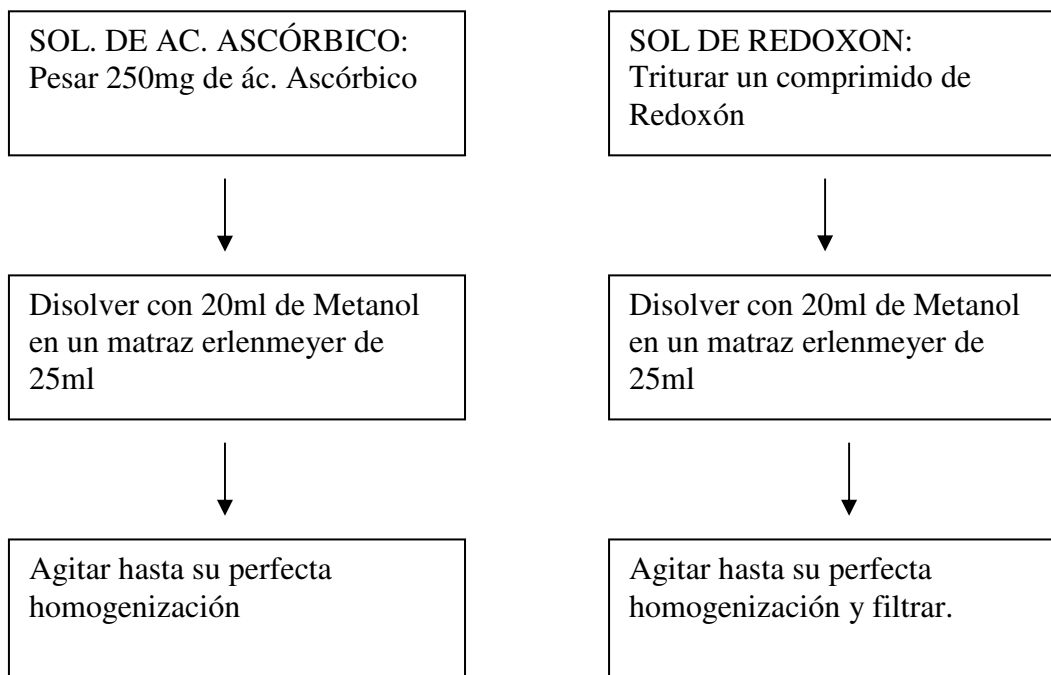
Preparación de la cubeta: Se limpia y seca cuidadosamente la cubeta y se recorta un papel de filtro de modo que las paredes interiores de la cubeta queden recubiertas por el papel, con el fin de que la placa cromatográfica no entre en contacto con el vidrio. Se vierte en el interior de la cubeta el eluyente, mojando el papel de filtro, de modo que el líquido tenga una altura de 1cm. Una vez hecho esto se tapa la cubeta y se deja que se sature. Cuando esté lista se introduce la placa cromatográfica con las manchas aplicadas y se vuelve a tapar.

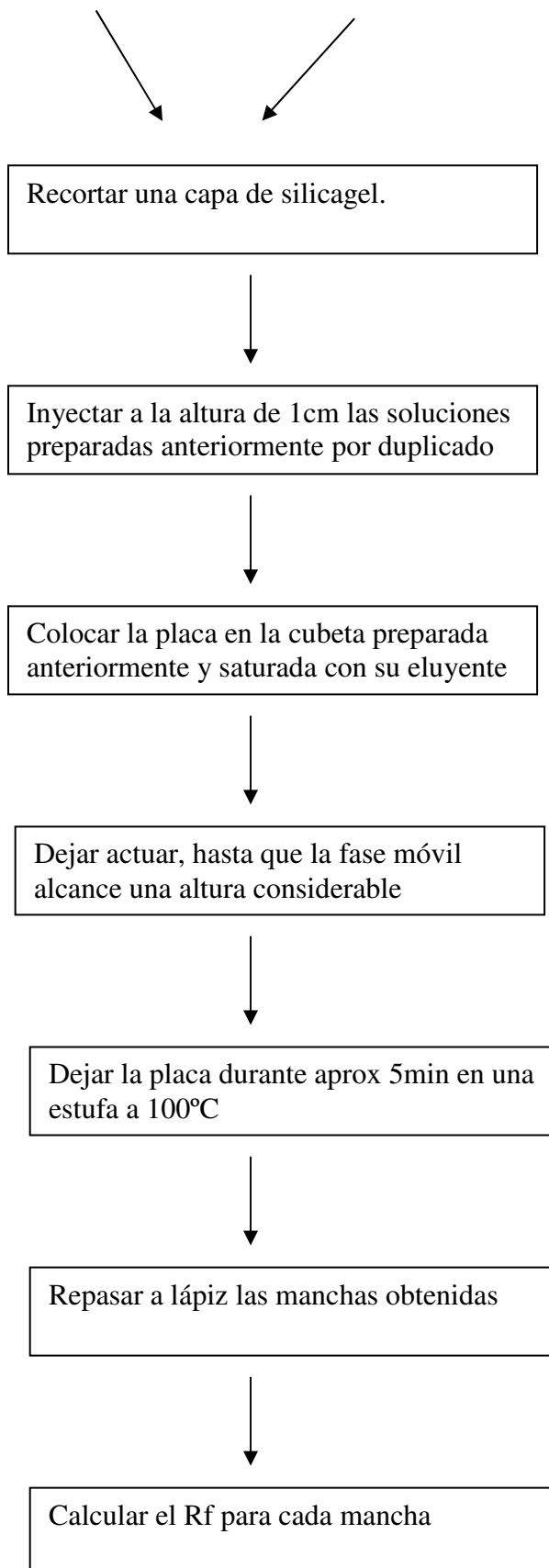
## DIAGRAMAS DE FLUJO:

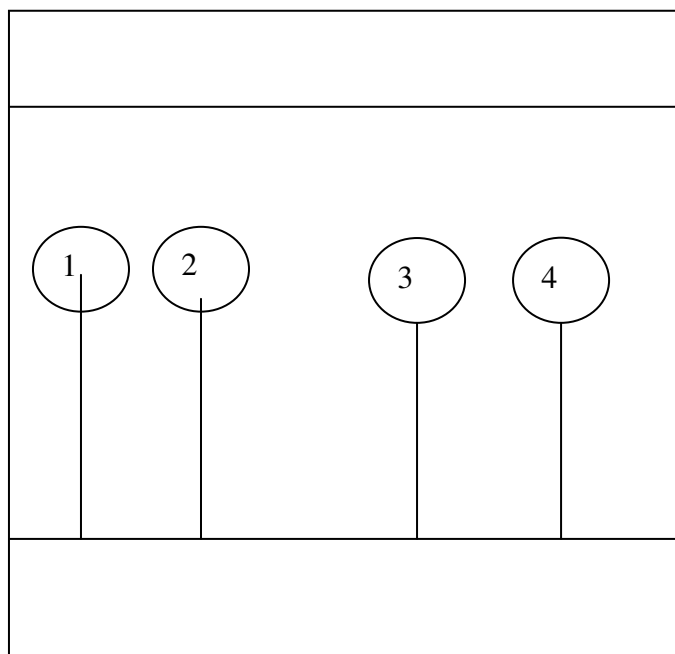
### PREPARACIÓN DE LA CUBETA



### PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES Y LLEVAR A CABO LA EXPERIMENTACIÓN







La distancia total del eluyente por la placa es de 10,9cm

INYECTADAS	ALTURAS EN LA PLACA (cm)
1. Ac. Ascórbico referente	5,8
2. Ac. Ascórbico referente	5,9
3. Ac. Ascórbico problema	5,8
4. Ac. Ascórbico problema	5,7

-Cálculo del los  $R_f$ :

$$R_f = \frac{\text{Distancia recorrida por la mancha}}{\text{Distancia recorrida por el eluyente}}$$

$$R_{f1} = \frac{5,8}{10,9} = 0,5321$$

$$R_{f2} = \frac{5,9}{10,9} = 0,54128$$



$$R_f 3 = \frac{5.8}{10.9} = 0.53211$$

$$R_f 4 = \frac{5.7}{10.9} = 0.52293$$

INECTADAS	Rf
1. Ac. Ascórbico referente	0,5321
2. Ac. Ascórbico referente	0,5412
3. Ac. Ascórbico problema	0.5321
4. Ac. Ascórbico problema	0.5229

## **DISCUSIÓN DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES:**

Las separaciones por TLC se basan en la separación de los compuestos de una muestra, mediante una fase móvil, que circula por la fase estacionaria sólida. Al introducir la muestra en el sistema se producen una serie de reacciones (equilibrios) de distribución entre las dos fases, por lo que cada componente se desplaza a una velocidad diferente. En nuestro caso, no se trata de una separación de diferentes componentes, sino que de una determinación de ácido ascórbico, extraído del comprimido de redoxón, en comparación a una disolución de ácido ascórbico, como disolución de referencia.

La fase móvil es el fluido que arrastra los componentes a estudiar hasta una altura de la placa, dependiendo del componente.

La fase estacionaria es la que se desplaza por la fase móvil, en nuestro caso las soluciones inyectadas.

Para poder ver el poder de resolución de la placa deberíamos realizar distintas prácticas con distintas fases móviles.

Si el  $R_f$  es 0, indicaría que la mancha no se ha desplazado, lo que significa que no tenemos bien la fase estacionaria.

Si el  $R_f$  es 1, indicaría que la distancia recorrida por la mancha es igual a la recorrida por el eluyente. Lo que significa que no tendríamos fase móvil.

Como vemos, los  $R_f$  de las 4 inyectadas son muy similares. Las de la solución de referencia de ácido ascórbico han alcanzado una altura ligeramente mayor que las de la muestra problema. Este hecho se debe a que en la muestra problema, que debería ser únicamente ácido ascórbico, existen otras sustancias que retienen o frenan ligeramente el movimiento del ácido ascórbico en la fase móvil, estas sustancias son excipientes. De todas formas los  $R_f$  obtenidos en los dos casos podemos considerar que son prácticamente iguales y concluimos que la mancha aparecida en el Redoxón corresponde a la Vitamina C.

### **3.3.- DETERMINACIÓN DEL ÁCIDO ASCÓRBICO EN UN PREPARADO FARMACÉUTICO MEDIANTE UNA YODIMETRÍA.**

#### **OBJETIVO**

Determinación de la cantidad de ácido ascórbico contenido en un preparado farmacéutico, el Redoxon, mediante un método analítico, la yodimetría.

#### **FUNDAMENTO TEÓRICO**

La volumetría es una técnica analítica que se basa en la medida del volumen de una disolución patrón, necesario para reaccionar cuantitativamente con el analito. Las reacciones volumétricas se caracterizan por las condiciones siguientes:

- Estequiometría definida
- Cinética rápida
- Reacciones íntegras y completas
- Dispone de patrón primario
- Dispone de un sistema de identificación del punto final.

En el análisis volumétrico la cantidad de sustancia que se busca se determina de forma indirecta midiendo el volumen de una disolución de concentración conocida, que se necesita químicamente equivalente.

El proceso de adición de un volumen medido de la disolución de concentración conocida para que reaccione con el constituyente buscado, se denomina valoración. La disolución de concentración conocida en una disolución patrón, que puede prepararse de forma directa o por normalización mediante reacción con un patrón primario. El punto final de la valoración se aprecia por un cambio brusco de alguna propiedad del sistema reaccionante, estimado mediante un indicador; este cambio debería presentarse idealmente en el momento en que se haya añadido una cantidad de reactivo equivalente a la sustancia buscada; es decir en el punto estequiométrico de la reacción.

### *Requisitos fundamentales*

Para que un proceso sea susceptible de ser aplicado en un método volumétrico debe cumplir con un cierto número de exigencias, como ya se ha citado anteriormente.

- La reacción entre el constituyente buscado y el reactivo debe ser sencilla; la reacción sirve de base a los cálculos
- La reacción debe ser estequiométrica; los cálculos a efectuar con los datos exigen una reacción definida.
- La reacción debe ser rápida, con objeto de que la valoración pueda realizarse en poco tiempo.
- La reacción debe ser completa en el momento que se han añadido cantidades equivalentes (estequiométricas) de las sustancias reaccionantes, lo cual permite que puedan realizarse cálculos
- Debe disponer de una disolución patrón como reactivo valorante
- Debe existir un indicador que señale el punto final de la valoración
- Deben utilizarse aparatos de medida exactos

Los métodos titulométricos cuantitativos son de tres tipos: volumétricos, gravimétrico y coulombimétrico. El método volumétrico es el más utilizado.

En el análisis volumétrico se utiliza una solución patrón (o titulante patrón) de concentración conocida. La titulación se lleva a cabo añadiendo lentamente, de una bureta, una solución patrón a la solución con el analito hasta que la reacción sea completa. El volumen de reactivo requerido para completar la titulación se determina por diferencia entre las lecturas inicial y final en la bureta.

En una titulación, el punto de equivalencia se alcanza cuando la cantidad de titulante agregado es químicamente equivalente a la cantidad de analito presente en la muestra.

Algunas veces es necesario añadir un exceso de solución patrón y después valorar el exceso, por retrotitulación, con un segundo reactivo patrón. En este caso, el punto de equivalencia corresponde al punto en que la cantidad de titulante inicial es químicamente equivalente a la cantidad de analito más la cantidad de titulante añadido en la retrotitulación.

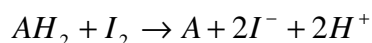
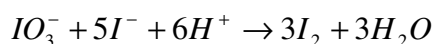
**El ácido ascórbico** tiene carácter oxidante. Puede ser oxidado reversiblemente en medio ácido por oxidantes suaves a ácido dehidroascórbico.



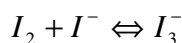
Nos beneficiamos de su poder reductor para su determinación. El valor de los potenciales indica que el yodo es un buen oxidante para el ácido ascórbico y por tanto se puede hacer uso de esta reacción de oxidación-reducción para la determinación cuantitativa de la vitamina C, en nuestro caso del principio activo, ácido ascórbico, en preparados farmacéuticos, por la técnica de la valoración.

Este tipo de valoraciones en las que el reactivo valorante es el yodo se denominan yodimetrías, son exactas tomando algunas precauciones debido a la baja solubilidad del yodo en agua y a su volatilidad.

El reactivo valorante, el yodo, es generado por reacción del ión yodato en exceso de iones yoduro en medio ácido que reacciona cuantitativamente con el ácido ascórbico y se reduce a anión yoduro.



Una vez que se ha consumido toda la vitamina C, el exceso de yodo reacciona rápidamente con el anión yodo para formar el ión complejo.



Para detectar el punto final se usa como indicador una disolución de almidón que reacciona con el ión lineal formando un complejo de color azul intenso.

## MATERIAL Y REACTIVOS

Material	Reactivos
Bureta de 25 ml.	Yodato potásico, $\text{KIO}_3$ (s)
Erlenmeyers de 250 ml.	Yoduro potásico, KI (s)
Matraces aforados de 100 y 500 ml	Ácido ascórbico (s)
pH-metro.	Disolución HCl 1 M
Pipetas de 5, 10 y 25 ml.	Tabletas Vit C
Vasos de precipitados de 100 ml.	Disolución indicadora de almidón al 0,5%

## PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

- 1.- Preparar 500 ml de disolución patrón de  $\text{KIO}_3$  0,010 M a partir del producto sólido.
- 2.- Llenar la bureta con la disolución que se ha preparado en 1.
- 3.- Pesar en la balanza de precisión una tableta de vitamina C y anotar el peso. Partir una porción de la tableta no superior a 0,4 g, pesar y anotar el peso.
- 4.- En un erlenmeyer de 250 ml disolver la porción pesada de la tableta de vitamina C en 50 ml de agua desionizada (la disolución puede quedar algo turbia por el sólido utilizado como excipiente).
- 5.- Seguidamente añadir 1 g de yoduro potásico, disolverlo y a continuación adicionar con una pipeta 5 ml de la disolución de HCl 1 M.
- 6.- Finalmente agregar 2 ó 3 ml de la disolución indicadora de almidón preparada antes del comienzo de la práctica.
- 7.- Poner un papel en blanco debajo del erlenmeyer y comenzar la valoración con la disolución de  $\text{KIO}_3$ . En las proximidades del punto final se obtiene un color azul intermedio que desaparece rápidamente. Seguir añadiendo reactivo valorante hasta conseguir un color azul permanente. Anotar el volumen gastado.
- 8.- Repetir el procedimiento una ó dos veces más.

### Preparación del indicador almidón

Se hace un engrudo con 2,5 g de almidón soluble y 5 mg de  $\text{HgI}_2$  (actúa como conservante) en aproximadamente 30 ml de agua. El engrudo se vierte en 500 ml de agua en ebullición (contenida en vaso de 1 L) y se calienta hasta que resulte una disolución transparente. Una vez enfriada la disolución se guarda en un frasco, se etiqueta y pone la fecha de preparación.

## DIAGRAMA DE FLUJO

SE EMPLEARÁN 3 DISOLUCIONES A VALORAR:

DISOLUCIÓN PATRÓN-----→ Ácido Ascórbico. (por triplicado)

DISOLUCIÓN PROBLEMA -→ Comprimido de Redoxon (por triplicado)

BLANCO--→ (Únicamente H<sub>2</sub>O desionizada (por triplicado)

3 ERLLENMEYERS DE 250MI

50 ml de H<sub>2</sub>O desionizada (como blanco)

0,4 g de comprimido (Redoxón) (solución problema + 50 ml de H<sub>2</sub>O)

87,25mg de Vitamina C (solución estándar + 50ml de H<sub>2</sub>O)

- +1g de KI (y disolver hasta homogenización)
- +5ml de HCl 1M (y agitar) (para esta disolución de toman 8ml de HCl en 100ml de H<sub>2</sub>O desionizada)
- +unas gotas de fenolftaleína

TODO SE VALORA CON UNA SOLUCIÓN DE KIO<sub>3</sub> del que hemos diluido 100mg en 1000ml hemos tomado 10ml y los hemos llevado a 100ml. Esto dos veces. Finalmente tomamos 15ml los llevamos a 25ml

### CÁLCULOS Y RESULTADOS.

$$1l \text{ de } KIO_3 \text{ } 0,01M \frac{0,010 \text{ mol } 214 \text{ g de } KIO_3}{1l} = 2,14 \text{ g de } KIO_3$$

$$2,14 \text{ g de } KIO_3 \frac{100 \text{ g } KIO_3 \text{ impuros}}{99,75 \text{ g de } KIO_3 \text{ impuros}} = 2,1346 \text{ g de } KIO_3$$

$$1l \frac{1 \text{ mol } 35,45 \text{ g de } KI}{1l} \frac{37}{100} = 163 \text{ g de } KI$$

	H2O en ml	KI en g	HCl 37% en ml	ALMIDÓN	AC.ASCÓRBICO en g	REDOXÓN en g
BLANCO 1	50	1,01	5	3	-----	-----
BLANCO 2	50	1,03	5	3	-----	-----
BLANCO 3	50	1,01	5	3	-----	-----
PATRÓN 1	50	1,0003	5	3	0,0877	-----
PATRÓN 2	50	1,0068	5	3	0,0877	-----
PATRÓN 3	50	1,0009	5	3	0,0883	-----
PROBLEMA 1	50	1,01	5	3	-----	0,401
PROBLEMA 2	50	1,02	5	3	-----	0,4063
PROBLEMA 3	50	1,01	5	3	-----	0,402

Cantidad de ácido ascórbico en los comprimidos farmacéuticos.



1.

$$\frac{87,7 \text{ mg ácido ascórbico}}{(17,1 - 0,3) \text{ ml}} = 5,22 \frac{\text{mg}}{\text{ml}}$$

2.

$$\frac{87,7 \text{ mg ácido ascórbico}}{(16,6 - 0,3) \text{ ml}} = 5,38 \frac{\text{mg}}{\text{ml}}$$

3.

$$\frac{88,3 \text{ mg ácido ascórbico}}{(17,1 - 0,3) \text{ ml}} = 5,25 \frac{\text{mg}}{\text{ml}}$$

Por lo que tenemos una cantidad media de ácido ascórbico por mililitro de disolución.

$$5,237 \frac{\text{mg}}{\text{ml}}$$

Problema 1.

$$16,2 - 0,3 = 15,9 \text{ ml} \cdot \frac{5,273 \text{ mg ácido ascórbico}}{1 \text{ ml}} = 83,8407 \text{ mg ácido ascórbico}$$

$$\frac{83,8407 \text{ mg ácido ascórbico}}{400 \text{ mg redoxon}} \cdot 100 = 20,96\%$$

Problema 2.

$$16,2 - 0,3 = 15,9 \text{ ml} \cdot \frac{5,273 \text{ mg ácido ascórbico}}{1 \text{ ml}} = 83,8407 \text{ mg ácido ascórbico}$$

$$\frac{83,8407 \text{ mg ácido ascórbico}}{406,3 \text{ mg redoxon}} \cdot 100 = 20,63\%$$

Problema 3.

$$16,1 - 0,3 = 15,8 \text{ ml} \cdot \frac{5,273 \text{ mg ácido ascórbico}}{1 \text{ ml}} = 83,3134 \text{ mg ácido ascórbico}$$

$$\frac{83,3134 \text{ mg ácido ascórbico}}{402 \text{ mg redoxon}} \cdot 100 = 20,72\%$$

Tomando las tres muestras y la media vamos a calcular los límites de confianza de los valores obtenidos, tanto el superior como el inferior. Entendiéndose como el intervalo dentro del cual podemos suponer que se encuentra el valor verdadero. Dependerá de la certeza que queramos tener de que se incluya el valor verdadero, cuanto más grande sea la certeza, más grande será el intervalo requerido. En nuestro caso suponemos un intervalo de confianza del 99,7%.

Calculándose primero la desviación tipo de los tres valores obtenidos experimentalmente.

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(x_i - \bar{x})^2}{n}}$$

Siendo:

$x_i$  → valores muestrales

$\bar{x}$  → media de los valores muestrales

$n$  → número de muestras (repeticiones)

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(x_i - \bar{x})^2}{n}} = \sqrt{\frac{(20,96 - 20,77)^2 + (20,63 - 20,77)^2 + (20,72 - 20,77)^2}{3}} = 0,1392$$

Estableciendo los límites de confianza en

$$LC = \bar{x} \pm 3\sigma$$

$$\bar{x} \pm 3\sigma = 20,77 \pm 0,4176$$

## **DISCUSIÓN DE RESULTADOS y CONCLUSIONES**

La decisión de realizar esta técnica para la determinación del ácido ascórbico en preparados farmacéuticos ha sido debida a la “Real Farmacopea Española” que la cita como técnica para su determinación. Debido a su sencillez, rapidez y fiabilidad de resultados.

Para llevar a cabo la yodimetría, realizamos un análisis por triplicado de la muestra problema (disolución de comprimido de redoxón), de la muestra patrón (usada de referencia, ácido ascórbico) y también del blanco (agua desionizada), para corregir el pequeño consumo de los reactivos y así dar más fiabilidad a nuestros resultados. Hemos podido observar al triplicar los análisis que los resultados obtenidos en las tres muestras problema son significativamente iguales, como también ocurre en las tres muestras patrón y en las del blanco.

Con los volúmenes gastados de valorante en la muestra problema para llegar al punto final con la formación de un complejo de color azul intenso, y con los mismos gastados en la muestra patrón, hemos podido obtener la cantidad de ácido ascórbico contenido en cada comprimido de Redoxón.

Teóricamente, y como nos indica su prospecto, el Redoxón contiene 1 gramo de ácido ascórbico en cada uno de ellos. Tomando la media de los pesos de los comprimidos que componen una caja (4,55312 gramos) observamos que un 21,96 % se trata del principio activo, ácido ascórbico. Con lo que podemos dar como válidos y correctos los volúmenes gastados de valorante, ya que al realizar los cálculos para determinar la cantidad experimentalmente de ácido ascórbico en cada comprimido, obtenemos tres valores muy similares en cada muestra problema (recordemos que analizamos por triplicado) 20,96% 20,63% y finalmente 20,72%. Tomando una media, determinamos experimentalmente que un 20,77% de cada comprimido se trata de ácido ascórbico.

## **6.   NORMATIVA   DE   CALIDAD**

## 6. NORMATIVA DE CALIDAD

1-INFRAESTRUCTURA PARA LA CALIDAD INDUSTRIAL .....	198
2- AGENTES .....	198
3 NORMALIZACIÓN .....	202
3.1COMITÉ TÉCNICO DE NORMALIZACIÓN .....	202
3.2 OBJETIVOS DE LA NORMALIZACIÓN.....	202
3.3 CLASES DE NORMAS.....	202
4. CERTIFICACIÓN.....	203
4.1 CONCEPTO .....	203
4.2 SISTEMA DE CERTIFICACIÓN .....	204
4.3 ENTIDADES DE CERTIFICACIÓN.....	205
4.4 LA CERTIFICACIÓN DE PRODUCTO .....	205
4.5 CERTIFICACIÓN DE EMPRESA .....	207
5 . CALIBRACIÓN Y ENSAYOS .....	208
5.1 INTRODUCCIÓN .....	208
5.2 CLASES DE LABORATORIOS.....	209
5.3 LA RED ESPAÑOLA DE LABORATORIOS DE ENSAYO .....	209
5.4 SISTEMA DE CALIBRACIÓN INDUSTRIAL (SCI).....	209
6 LA ACREDITACIÓN.....	212
6.1 ANTECEDENTES.....	212
6.2 ACREDITACIÓN .....	212
6.3OBJETO DE LA ACREDITACIÓN .....	213
6.4ENTIDAD DE ACREDITACIÓN.....	213

## **1-INFRAESTRUCTURA PARA LA CALIDAD INDUSTRIAL**

Es necesario adecuar la infraestructura para la calidad y la seguridad industrial de nuestro país, a efectos de que, al mejorar su eficacia y competitividad, puedan contribuir en que nuestros productos sean aceptados en los mercados comunitarios o internacionales, mediante la existencia de instrumentos de control que ofrezcan las mismas garantías que los existentes en otros países de la Unión Europea.

Con la Ley de Industria 21/1992 de 16 de julio, se formula la existencia de entidades de Acreditación, Certificación, Inspección y Ensayo con demostrada capacidad técnica para que puedan ser reconocidos a nivel comunitario e internacional. Esto da origen a establecer una infraestructura de la calidad instrumentada por una serie de agentes, de cuya organización y funcionamiento se ocupa el Real Decreto 2200/1995 de 28 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de la Infraestructura para la Calidad y Seguridad Industrial.

## **2- AGENTES**

La instrumentación de la infraestructura de la calidad industrial se lleva a cabo a través de los agentes siguientes :

- ORGANISMOS DE NORMALIZACIÓN, con el cometido de desarrollar las actividades relacionadas con la elaboración de normas. En España, las actividades de normalización están a cargo de la Asociación Española de Normalización y Certificación AENOR, cuyos objetivos básicos en este área son la elaboración y publicación de Normas UNE (véase figura )
- ENTIDADES DE ACREDITACIÓN, con el cometido de operar en el ámbito de la calidad industrial desarrollando el reconocimiento formal de la competencia técnica de una entidad para certificar, inspeccionar o auditar la calidad, o un laboratorio de ensayo o de calibración industrial.

En España es la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC) a la que el Ministerio de Ciencia y Tecnología reconoce y designa como actividad de acreditación de entidades de certificación, laboratorios de ensayos y calibración, entidades auditoras, de inspección y verificadores medioambientales. Para evaluar a estos agentes actúa de

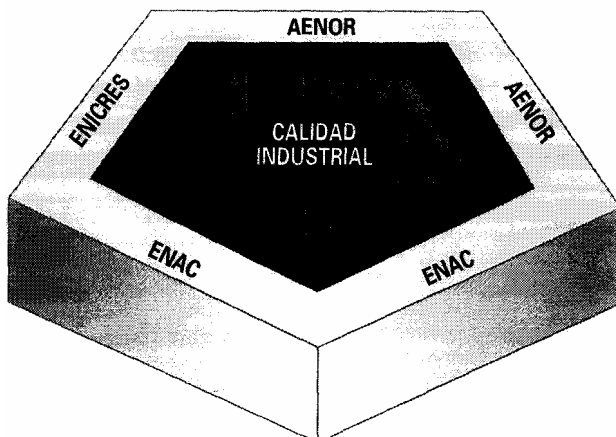
acuerdo a las normas EN 45000 (UNE 66-500), que evalúan la conformidad y definen cómo deben ser las entidades certificadoras y los laboratorios.

### REAL DECRETO N° 2200/1995

#### SEGURIDAD INDUSTRIAL. Reglamento de la Infraestructura para la Calidad y la Seguridad Industrial.

- **INFRAESTRUCTURA COMÚN PARA LA CALIDAD Y SEGURIDAD INDUSTRIAL.**
  - Organismos de NORMALIZACIÓN (AENOR).
  - Entidades de ACREDITACIÓN (ENAC).
    - Acreditan en el ámbito estatal a las entidades de:
      - CERTIFICACIÓN,
      - LABORATORIOS DE ENSAYO Y CALIBRACIÓN,
      - ENTIDADES AUDITORAS Y DE INSPECCIÓN.
      - ORGANISMOS DE CONTROL (Seguridad Industrial).
      - VERIFICADORES MEDIOAMBIENTALES.
- **INFRAESTRUCTURA ACREDITABLE PARA LA CALIDAD.**
  - Entidades de CERTIFICACIÓN (empresas, productos, procesos, servicios o personas).
  - Entidades AUDITORAS y de INSPECCIÓN.
  - LABORATORIOS DE CALIBRACIÓN INDUSTRIAL.
- **INFRAESTRUCTURA ACREDITABLE PARA LA SEGURIDAD INDUSTRIAL.**
  - ORGANISMOS DE CONTROL (seguridad de producto e instalaciones industriales).
  - VERIFICADORES MEDIOAMBIENTALES (empresas del sector industrial se adhieren con carácter voluntario a un sistema comunitario de gestión y auditoría medioambiental).

### CALIDAD INDUSTRIAL. ACTUACIONES Y AGENTES





- ENTIDADES DE CERTIFICACIÓN, con el cometido de establecer la conformidad de una determinada empresa, producto, proceso o servicio a los requisitos definidos en normas o especificaciones técnicas (véase figura).
- LABORATORIOS DE ENSAYO, con el cometido de llevar a cabo la comprobación de que los productos industriales cumplan con las normas o especificaciones técnicas que les sean de aplicación (se creó la Red Española de Laboratorios de Ensayo RELE). En 1996 pasó a ser la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC).
- ENTIDADES AUDITORAS Y DE INSPECCIÓN, con el cometido de determinar si las actividades y los resultados relativos a la calidad satisfacen los requisitos previamente establecidos, y si estos requisitos se llevan a cabo efectivamente y son aptos para alcanzarlos objetivos. (Se ha creado la Asociación de Entidades de Inspección y Control de Reglamentos AENICRE.)
- LABORATORIOS DE CALIBRACIÓN INDUSTRIAL, con el cometido de facilitar la trazabilidad y uniformidad de los resultados de medida (a través del Sistema de Calibración Industrial SCI). Están agrupados en ENAC.



**ENTIDADES DE CERTIFICACIÓN  
EN ESPAÑA**

**AENOR**

**BUREAU VERITAS QUALITY**

**DET NORSKE VERITAS**

**LABORATORIO GENERAL DE ENSAYOS E INVESTIGACIONES**

**SGS ICS IBÉRICA**

**EUROPEAN QUALITY ASSURANCE SPAIN**

**GERMANISCHER LLOYDS**

**INSTITUTO VALENCIANO DE CERTIFICACIÓN**

**LLOYD'S REGISTER**

**TÜV PRODUCT SERVICE**

**TÜV RHEILAND IBÉRICA**

**TÜV SÜDWEST**

### **3. NORMALIZACIÓN**

#### **3.1 COMITÉ TÉCNICO DE NORMALIZACIÓN**

Es un comité constituido por todas las partes interesadas (administración, fabricantes, laboratorios, usuarios, etc.) que desarrolla los trabajos de normalización en un campo de actividad determinado.

Ejemplo: Comité Técnico de Normalización (CTN: 43):

#### **3.2 OBJETIVOS DE LA NORMALIZACIÓN**

Los objetivos que se pretenden conseguir con la normalización son:

- 1) Simplificación e intercambiabilidad.
- 2) Comunicación.
- 3) Economía general.
- 4) Seguridad, salud y protección de la vida.
- 5) Protección del consumidor y de los intereses colectivos.
- 6) Eliminación de barreras a los intercambios internacionales.

#### **3.3 CLASES DE NORMAS**

##### **POR SU ÁMBITO DE APLICACIÓN GEOGRÁFICO**

- De empresa.
- De división administrativa de un Estado (Ayuntamiento, etc.)
- Nacional.
- Regional (de un conjunto de países. Por ejemplo la U.E.)
- Internacional.

##### **POR SU ORIGEN**

- De empresa.
- De organismo semiestatal o privado.
- De organismo estatal.
- De organismo internacional.

## POR SU CONTENIDO

- De producto (habrá tantas como productos).
- Abstractos: de unidades, de símbolos, de vocabularios técnicos,, de ensayos, de dimensiones, de códigos, de buena práctica de muestreo, de control de calidad, de actividades humanas, de condiciones de fabricación/empleo.

## POR SU CAMPO DE APLICACIÓN TÉCNICO

- Puede haber de innumerables tipos. Por ejemplo: celulosa papel, material ferroviario, construcción...

## POR SU OBLIGATORIEDAD

- Voluntarias (es lo normal).
- De obligado cumplimiento (por estar referidas en un reglamento)

## **4. CERTIFICACIÓN**

### **4.1 CONCEPTO**

Certificación es la actividad que consiste en atestiguar que un producto o servicio se ajusta a determinadas especificaciones técnicas y/o normas, con la expedición de un acta en la que se da fe documental del cumplimiento de todos los requisitos exigidos en dichas especificaciones y/o normas. Esta acta puede tomar la forma de un certificado y/o marca de conformidad.

Los organismos que están encargados de gestionar estas certificaciones y/o marcas de conformidad se denominan organismos o entidades de certificación.

La actividad de certificación se ha desarrollado enorme mente en los últimos años, siendo un instrumento imprescindible para elevar el nivel de calidad de productos y de empresas de un país; no es casualidad que los países más industrializados sean los que tienen más desarrollada dicha actividad.

La certificación consiste en la emisión de marcas y certificados de conformidad a las empresas que demuestren que su producto es conforme con las normas o

especificaciones técnicas que son de aplicación y a las que tiene implantado un sistema de aseguramiento de la calidad conforme a las Normas UNE-EN ISO 9001:2000 “Sistemas de gestión de la calidad”

## **4.2 SISTEMA DE CERTIFICACIÓN**

Todo sistema de certificación ha de contar con los siguientes elementos:

- Existencia de normas y/o reglamentos.
- Existencia de laboratorios acreditados.
- Existencia de un organismo de certificación. Existencia de un procedimiento legal administrativo.

La solicitud de certificación puede partir de distintos agentes económicos:

- Las autoridades.
- Las compañías y organismos de seguros.
- Los compradores en general, incluyendo los consumidores finales.

La certificación se solicita con carácter voluntario y se puede otorgar a empresas, productos o personas.

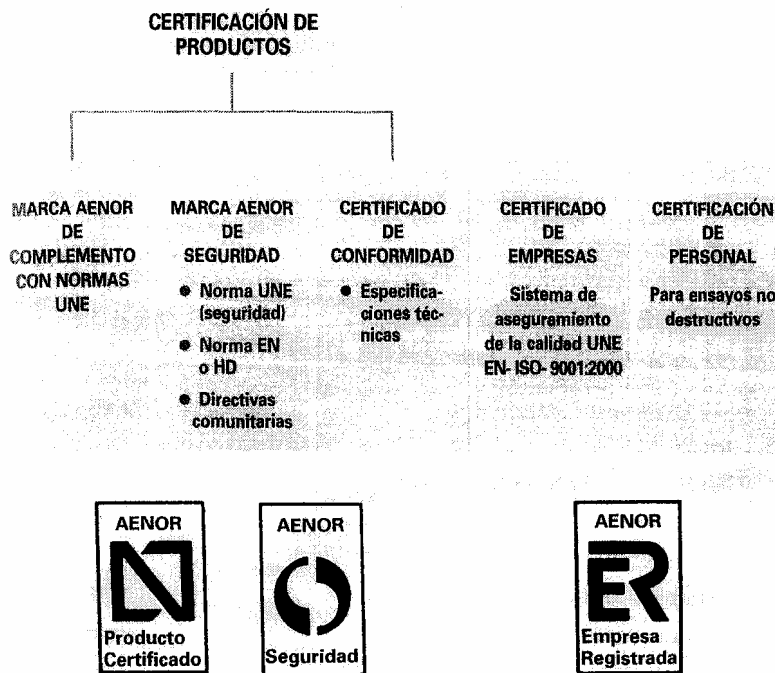
Los distintos sistemas de certificación tienen como objetivo cubrir las necesidades de las empresas españolas de cara a facilitar:

La introducción de sus productos en otros mercados la demostración de las empresas frente a sus clientes del cumplimiento de sus productos con las normas UNE y la conformidad de sus sistemas de gestión de la calidad con las Normas ISO 9001:2000. El reconocimiento por parte de los consumidores de los productos certificados.

### 4.3 ENTIDADES DE CERTIFICACIÓN

En el R. D. 28/12/95 nº2200/1995, Capítulo III del Reglamento, se indica: “Las entidades de certificación son entidades públicas o privadas, con personalidad jurídica propia, que se constituyen con la finalidad de establecer la conformidad solicitada con carácter voluntario, de una determinada empresa, producto, proceso, servicio o persona a los requisitos definidos en normas o especificaciones técnicas”.

#### ESQUEMAS DE LOS SISTEMAS DE CERTIFICACIÓN



### 4.4 LA CERTIFICACIÓN DE PRODUCTO

Es importante destacar que antes de gestionar la certificación de un producto, se debe comprobar que existe la correspondiente Norma UNE del Comité Técnico encargado de ese tipo de producto, pues, de lo contrario, primero se debería crear la norma y luego solicitar la certificación.

Proceso para obtener a Marca AENOR de Producto Certificado “N”:

- MARCA AENOR DE PRODUCTO CERTIFICADO,

es una Marca de Conformidad que certifica que un producto se ajusta a determinadas normas UNE, definiendo las características de seguridad y aptitud a la función de dicho producto.

La solicitud de la marca es de carácter voluntario, si bien, una vez otorgada, su utilización se considerará obligatoria en aquellos productos o familia de productos a los que se haya concedido.

La marca AENOR se materializa mediante etiquetas o marcas colocadas sobre el producto.

#### - PROCEDIMIENTO DE CONCESIÓN

El peticionario realiza la solicitud al correspondiente Comité Técnico de Certificación (CTC) de AENOR.

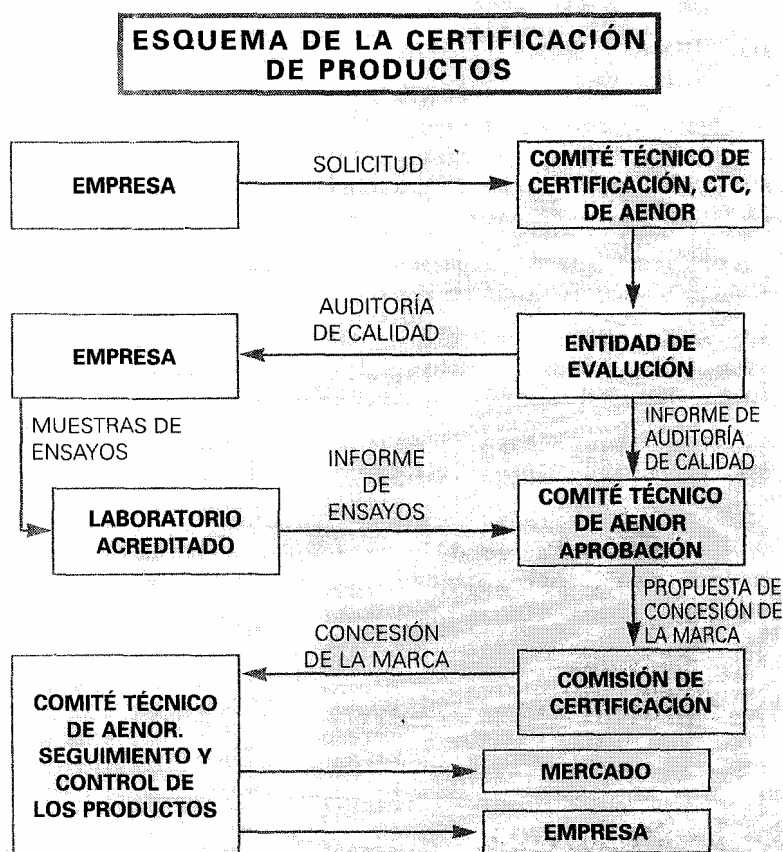
El CTC envía los servicios técnicos de AENOR al centro de producción para realizar la auditoría de calidad.

Los servicios técnicos de AENOR proceden a la toma de muestras de productos para que sean enviados al laboratorio de ensayos acreditado para que se realicen las pruebas pertinentes.

El CTC estudia los informes de los servicios técnicos y del laboratorio y propone la concesión o no de la marca a la Comisión de Certificación de AENOR, que es el órgano decisorio.

El fabricante, una vez se le ha concedido la marca "N", puede y debe marcar sus productos.

El CTC realiza un seguimiento y control de la producción y de los productos en el mercado.



#### 4.5 CERTIFICACIÓN DE EMPRESA

El proceso a seguir con la empresa certificadora es similar cualquier entidad; no obstante se va a indicar como ejemplo práctico el procedimiento de concesión por AENOR, por la entidad más reconocida a nivel nacional.

El certificado de Registro de Empresa tiene por objeto identificar la conformidad del sistema de aseguramiento de la calidad de una empresa, respecto a los requisitos con tenidos en la norma UNE-EN ISO 9001: 2000. "Sistemas de gestión de la calidad".

La concesión de este certificado implica la evaluación y control de las disposiciones de gestión aún de la calidad propias de la empresa, pero no constituye una certificación de sus productos, procesos o servicios.

El titular del Certificado de Registro de Empresa está autorizado para utilizar la marca AENOR de Empresa.

## **5 . CALIBRACIÓN Y ENSAYOS .**

### **5.1 INTRODUCCIÓN**

Si se pretenden fabricar productos bajo el concepto de ase di de la calidad, hay un aspecto muy importante que es necesario contemplar. Se trata del control y calibración de los equipos de medición y ensayo .

Todas las normas internacionales para el aseguramiento de la calidad tienen un denominador común: la obligatoriedad de la calibración y control de los equipos de medición y ensayo, y eso es así porque las medidas son la base de numerosas decisiones que deben adoptarse en los diferentes escalones de un sistema de calidad. Las especificaciones técnicas de un producto se establecen mediante intervalos de tolerancia y cada vez que hay que decidir si el valor concreto de una magnitud está dentro de la tolerancia que es preciso medir. Si la medida no se asegura con la calidad necesaria, aquella decisión puede ser errónea; con lo que queda de manifiesto que es imposible establecer un plan de calidad si no se aseguran las medidas.

Es por ello que como parte integrante del sistema de calidad, y como aspecto fundamental del mismo, cabe hacer especial mención a la existencia y mantenimiento de los correspondientes patrones (elementos de referencia) y equipos que garanticen la bondad de las medidas realizadas, tanto en las verificaciones finales como en los controles durante la fabricación.

Para cumplir esta exigencia se necesitan laboratorios de Ensayo y Calibración debidamente dotados para cumplimentar tal las necesidades que en esta materia demande la industria española.

En España se cuenta con la Red Española de laboratorios de Ensayo, desde 1996 incluida en ENAC, Entidad Nacional de Acreditación y el Sistema de Calibración (SCI)



## **5.2 CLASES DE LABORATORIOS**

Depende del criterio que escojamos, para establecer distintas clasificaciones:

- Por su “status” jurídico pueden ser estatales, semiestatales o privados.
- Por el tipo de ensayos que realizan (habrá tantos como sectores de la ciencia): mecánica, eléctricos, ambientales, química, materiales...
- Por su fin primordial pueden ser de investigación básica, de investigación y desarrollo, de ensayos y de metrología.

## **5.3 LA RED ESPAÑOLA DE LABORATORIOS DE ENSAYO**

Nace en respuesta al reto comunitario, para asegurar la homogeneidad y el nivel de calidad de los laboratorios, de acuerdo con los criterios recogidos en la Norma UNE-EN 150-1 7025:2000 (antes EN 45001).

La Asociación quedó constituida —bajo el auspicio y tutela del Ministerio de Ciencia y Tecnología— y con las características siguientes:

- Privada.
- No lucrativa.
- Independiente.
- Abierta a cualquier sector técnico.
- Voluntaria.
- Los laboratorios de ensayo acreditados están agrupados en la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC).

## **5.4 SISTEMA DE CALIBRACIÓN INDUSTRIAL (SCI)**

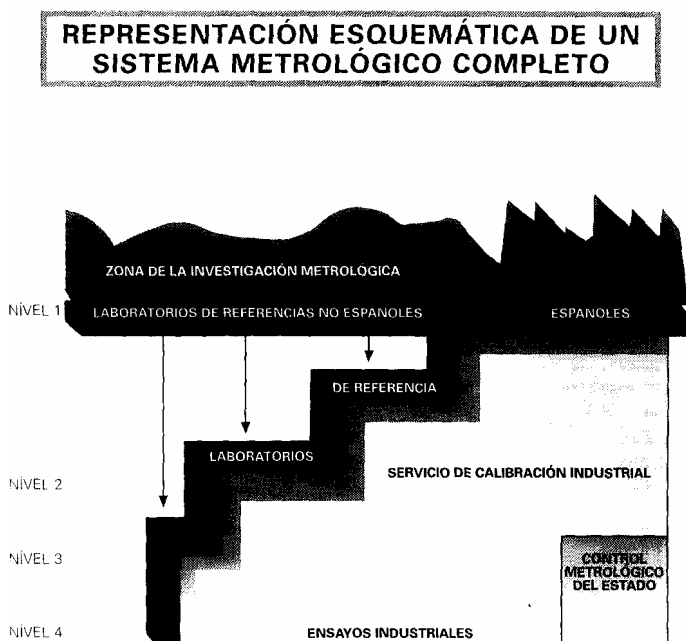
El SCI tiene como objetivo principal asegurar que los instrumentos de medida utilizados por los laboratorios de ensayo y por los fabricantes industriales se encuentran dentro de las tolerancias y garantizar la trazabilidad de las mediciones efectuadas contribuyendo así a la calidad y competitividad de la producción industrial.

La calibración de estos instrumentos queda reflejada en el oportuno Certificado SCI de Calibración, donde constan el resultado de la calibración y la incertidumbre asignada al instrumento de medida.

Los laboratorios reconocidos se distribuyen en dos categorías, Laboratorios de referencia, Laboratorios de calibración.

El SCI asegura su trazabilidad a través de los laboratorios de referencia. Estos laboratorios, a su vez, enlazan con las unidades básicas, bien directamente, bien a través de laboratorios extranjeros de alto nivel (nivel primario).

Los laboratorios de calibración constituyen el punto de contacto entre los laboratorios de ensayo y la propia industria, por un lado, y los laboratorios de referencia por el otro.



**NIVELES METROLÓGICOS (\*)**



(\*) Partiendo del "Bureau International des Poids et Mesurs" (BIPM).

## **6 LA ACREDITACIÓN**

### **6.1 ANTECEDENTES**

El fabricante o productor de cualquier cosa necesita demostrar, muy especialmente en el exterior, la calidad de sus productos, y no es suficiente con que él lo diga o trate de demostrarlo.

Un productor puede elegir varios caminos para demostrar a un posible comprador la calidad de su producto. Una vía es montar un sistema de calidad ISO 9000. Luego hay que demostrar que se aplica bien. Otra fórmula es recurrir a unos laboratorios de análisis.

Alrededor del productor de cualquier sector hay una serie de entidades, las certificadoras, que le van a ayudar a demostrar que su producto reúne la calidad definida, pero hay que saber si una certificadora o laboratorio es bueno. Hay que basarse en algo para saberlo. También hay que asegurarse de que en Europa van a aceptar la certificadora elegida. Por lo anterior haría falta una tercera parte por encima de las certificadoras y laboratorios que dijera quiénes son las buenas y quiénes no estas entidades son las ACREDITADORAS.

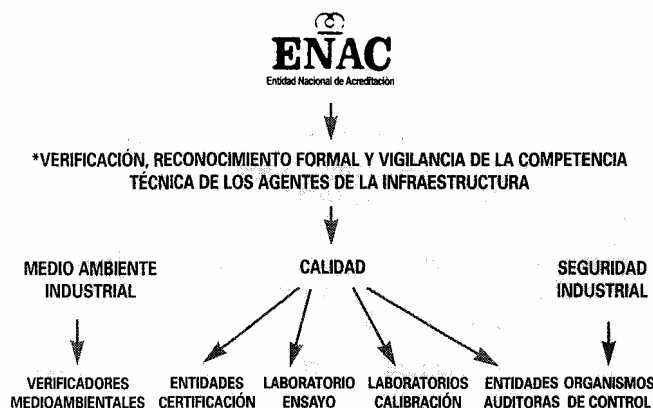
En virtud de la Ley 21 / 1992 de 16 de julio. Y en base al Real Decreto 2200/1995 de 28 de diciembre, se definen los requisitos organizativos y de funcionamiento de las Entidades de Acreditación.

### **6.2 ACREDITACIÓN**

La Acreditación se define como EL RECONOCIMIENTO FORMAL por una tercera parte autorizada, de la competencia técnica de una entidad (organismo de certificación, entidad de inspección, verificador medioambiental, laboratorio de ensayo o calibración) para la realización de una actividad determinada perfectamente definida .

La Acreditación es el mecanismo que proporciona la CONFIANZA necesaria en los certificados, informes de inspección, actas de ensayo, certificados de calibración y validaciones medioambientales, emitidos por los diferentes organismos en Europa y así facilitar la libre circulación de los productos en todo el espacio europeo.

## ¿QUÉ ES LA ACREDITACIÓN?



### 6.3 OBJETO DE LA ACREDITACIÓN

La Acreditación, tiene por objeto proporcionar la confianza en la competencia, aptitud técnica y capacidad de las entidades que participan en la evaluación y certificación de productos o servicios, con las normas o los reglamentos que les son de aplicación, a través de evaluación y auditoría de las mismas, siguiendo criterios transparentes y públicos.

Un organismo de certificación que consiga ser acreditado, se le reconoce su competencia técnica, por ejemplo, para expedir certificados según las normas UNE. Podríamos decir que la Acreditación es como una “certificación” del certificador.

Dentro de la Unión Europea, tal y como indica su Comisión, la acreditación es fundamental para el correcto funcionamiento de un “mercado transparente y orientado a la calidad”.

### 6.4 ENTIDAD DE ACREDITACIÓN

Las entidades de Acreditación son entidades privadas sin ánimo de lucro, que se constituyen con la finalidad de acreditar en el ámbito estatal a las entidades de certificación, laboratorios de ensayos y calibración, y entidades auditoras y de inspección que actúan en el campo voluntario de la calidad, así como a los Organismos de control que actúen en el ámbito reglamentario y a los verificados medioambientales, mediante la verificación del cumplimiento de las condiciones y requisitos técnicos exigidos para su funcionamiento.



## **7. EVALUACIÓN ECONÓMICA**

# EVALUACIÓN ECONÓMICA

<b>A MATERIAL .....</b>	<b>217</b>
<b>A<sub>1</sub> ESCRITORIO .....</b>	<b>217</b>
<b>A<sub>2</sub> MATERIAL DE VIDRIO.....</b>	<b>217</b>
<b>A<sub>3</sub> MATERIAL DE ANÁLISIS .....</b>	<b>220</b>
<b>A<sub>4</sub> MATERIAL DE SEGURIDAD.....</b>	<b>221</b>
<b>A<sub>5</sub> MATERIAL DE CONTROL.....</b>	<b>222</b>
<b>B REACTIVOS.....</b>	<b>223</b>
<b>B<sub>1</sub> REACTIVOS USADOS EN LA DETERMINACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO (en las técnicas llevadas a cabo) .....</b>	<b>223</b>
<b>B<sub>2</sub> PRESUPUESTO FINAL DE LOS REACTIVOS .....</b>	<b>224</b>
<b>C PRESUPUESTO DEL PERSONAL.....</b>	<b>225</b>
<b>C<sub>1</sub> PERSONAL DE LABORATORIO .....</b>	<b>226</b>
<b>C<sub>2</sub> PERSONAL DEL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD .....</b>	<b>226</b>
<b>C<sub>3</sub> PERSONAL DE DIRECCIÓN DEL DEPARTAMENTO .....</b>	<b>227</b>
<b>C<sub>4</sub> PRESUPUESTO FINAL DEL PERSONAL.....</b>	<b>227</b>
<b>D PRESUPUESTO DESTINADO A FABRICACIÓN DE COMPRIMIDOS .....</b>	<b>228</b>
<b>E PRESUPUESTO FINAL .....</b>	<b>229</b>



## A MATERIAL

El material utilizado en las dos experimentaciones es básicamente material de análisis. Se compone de la instrumentación de vidrio tan usual en estos sitios, los aparatos que han evolucionado automatizando algunas operaciones unitarias de laboratorio y los aparatos de análisis.

También se incluye el material básico para la seguridad, dado el elevado riesgo que comporta trabajar en un laboratorio, merece que se le destine una parte del presupuesto.

Los materiales tienen una amortización a medio-largo terminio y así disminuyen los costes de renovación del material.

Para estas prácticas han trabajados sólo dos personas del personal de planta.

### A<sub>1</sub> ESCRITORIO

	<u>PRECIO</u> <u>UNITARIO en €</u>	<u>Nº UNIDADES</u>	<u>TOTAL en €</u>
<b>Rotulador</b>	4,80	5	24
<b>Portafolios</b>	7,20	3	14,4
<b>Libreta</b>	3,10	2	6,2
<b>Calculadora</b>	74,65	2	149,3
<b>Gomets</b>	0,80	18	14,4
<b><u>TOTAL</u></b>			<b><u>208.3</u></b>

### A<sub>2</sub> MATERIAL DE VIDRIO

	<u>PRECIO</u> <u>UNITARIO en €</u>	<u>Nº UNIDADES</u>	<u>TOTAL en €</u>
<b>Motero</b>	23,45	4	93,8

<b>Cristalizador</b>	18,20	2	36,4
<b>Tubos de ensayo</b>	15,78/ 72u	1	15,78
<b>Embudos de vidrio</b>	22,67	8	181,36
<b>Cuentagotas</b>	6,90	7	48,3
<b>Vidrio de reloj</b>	4,60	13	62,4
<b>Pipeta aforada de 1ml</b>	9,15	12	109,8
<b>Pipeta aforada de 2ml</b>	10,4	4	20,8
<b>Pipeta aforada de 5ml</b>	11,45	8	91,6
<b>Pipeta aforada de 25 ml</b>	14,30	2	28,6
<b>Pipeta aforada de 50ml</b>	16,89	6	101,34
<b>pesasustancias</b>	21,00	4	84
<b>Buretas de 50ml</b>	22,45	3	67,35
<b>Matraz Erlenmeyer de 25ml</b>	8,30	7	58,1
<b>Matraz Erlenmeyer de 50 ml</b>	9,40	4	37,6
<b>Matraz Erlenmeyer de 100ml</b>	12,46	7	87,22
<b>Matraz Erlenmeyer de 150ml</b>	13,30	5	66,5
<b>Matraz Erlenmeyer de 200ml</b>	14,70	3	44,1

<b>Matraz</b>	15,30	4	61,2
<b>Erlenmeyer de 250ml</b>			
<b>Vaso de precipitados de 100ml</b>	12,50	6	75
<b>Vaso de precipitados de 150ml</b>	14,50	3	43,5
<b>Vaso de precipitados de 200ml</b>	16,80	4	67,2
<b>Matraz aforado de 25ml</b>	10,38	6	62,28
<b>Matraz aforado de 50ml</b>	12,30	5	61,5
<b>Matraz aforado de 100ml</b>	14,00	8	112
<b>Matraz aforado de 150</b>	15,80	9	142,2
<b>Matraz aforado de 200ml</b>	16,20	7	113,4
<b>Matraz aforado de 250ml</b>	17,60	4	70,4
<b>Matraz aforado de 500ml</b>	19,20	6	115,2
<b>Matraz aforado de 1000ml</b>	22,00	2	44
<b>Capilar Büchner</b>	4,00	3	12
	31,20	1	31,20
<b>Cubeta</b>	52,76	1	52,76
<b><u>TOTAL</u></b>			<b><u>2236,26</u></b>

A<sub>3</sub> MATERIAL DE ANÁLISIS

	<u>PRECIO</u> <u>UNITARIO en €</u>	<u>Nº UNIDADES</u>	<u>TOTAL en €</u>
<b>Papel de filtro</b>	24,00	1caja	24,00
<b>Espátula</b>	6,40	2	12,80
<b>Sonda de temperatura</b>	18,20	3	54,6
<b>Pie</b>	18,30	4	73,2
<b>Pinzas</b>	2,40	5	12,00
<b>Soporte rejilla</b>	4,50	4	18,00
<b>Balanza electrónica</b>	3,70	4	14,80
<b>Placa de silicagel</b>	365,00	1	365,00
	48,65	1 caja	48,65
<b><u>TOTAL</u></b>			<b><u>623,05</u></b>

A<sub>4</sub> MATERIAL DE SEGURIDAD

	<u>PRECIO</u> <u>UNITARIO en €</u>	<u>Nº UNIDADES</u>	<u>TOTAL en €</u>
<b>Duchas</b>	565,00	2	1130,00
<b>Gafas</b>	10,50	2	21,00
<b>Mascarillas</b>	1,50	2	3,00
<b>Gorras</b>	2,40	2	4,80
<b>Pies</b>	2,00	2	4,00
<b>Batas</b>	18,50	2	37,00
<b><u>TOTAL</u></b>			<b><u>1199,80</u></b>

A<sub>5</sub> MATERIAL DE CONTROL

	<u>PRECIO</u> <u>UNITARIO en €</u>	<u>Nº UNIDADES</u>	<u>TOTAL en €</u>
<b>Termostato</b>	1950,00	1	1950,00
<b>Baño isotérmico</b>	123,20	1	123,15
<b>Equipo de agua destilada</b>	740,00	1	740,00
<b>Agitador magnético</b>	680,40	1	680,40
<b>Horno (300°C)</b>	890,80	1	890,80
<b>Cronómetro</b>	36,70	1	36,70
<b>Balanza electrónica</b>	365,00	1	365,00
<b>Normativas-guia</b>	48,45	1	48,45
<b>TOTAL</b>			<b>4834,50</b>

<u>GASTOS</u>	<u>TOTAL DE GASTOS EN MATERIAL</u>
<b>A<sub>1</sub></b>	20,8
<b>A<sub>2</sub></b>	2236,26
<b>A<sub>3</sub></b>	623,05
<b>A<sub>4</sub></b>	1199,80
<b>A<sub>5</sub></b>	4834,50
<b>TOTAL</b>	<b>8914,41</b>

## B REACTIVOS

Las sustancias que se incluyen, son los destinados al control y a la determinación del principio activo.

Las cuantías de reactivos son aquellas que vienen establecidas en cada pedido que el laboratorio hace a sus proveedores habituales. Los costes de renovación son a corto-largo terminio por lo que conllevan unos gastos más frecuentes en los reactivos una vez acabado el último pedido realizado.

### B<sub>1</sub> REACTIVOS USADOS EN LA DETERMINACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVOS (en las técnicas llevadas a cabo)

	<u>PRECIO</u> <u>UNITARIO en €/l</u>	<u>Nº UNIDADES en</u> <u>litros</u>	<u>TOTAL</u>
<b>Yoduro Potásico</b>	82,00	1	82,00
<b>Metanol</b>	15,70	1	15,70
<b>Amoniaco</b>	7,60	1	7,60
<b>Yodato Potásico</b>	86,60	1	86,60
<b>Almidón</b>	7,20	1 kg	7,20
<b>Ác. Ascórbico</b>	22,30	1kg	22,30
<b>Redoxon</b>	6,30	1 caja	6,30
<b>(compimidos)</b>			
<b>Ác. Clorhídrico</b>	8,40	1	8,40
<b>Agua</b>	0,80	6	4,80
<b>desionizada</b>			
<b>TOTAL</b>			<b>240,90</b>

B<sub>2</sub> PRESUPUESTO FINAL DE LOS REACTIVOS

<b>GASTOS</b>	<b>TOTAL DE GASTOS EN REACTIVOS en €</b>
<b>B</b>	240,90
<b>TOTAL</b>	<b>240,90</b>



## **C PRESUPUESTO DEL PERSONAL**

El personal que compone el departamento de control de calidad esta formado por dos categorías de trabajadores según su calificación:

**El personal de laboratorio:** su calificación es universitaria y mediana. Su trabajo consiste en realizar los ensayos y análisis correspondientes en cada tipo de muestra. Se encargan de realizar

- controles del principio activo,
- excipientes,
- comprimidos,
- materiales de envasado.

**Personal de dirección:** Su calificación es universitaria y se encargan de:

- Gestión y dirección del departamento de Control de Calidad
- Informan a la dirección de la empresa sobre asuntos que afectan al departamento
- Adaptan el funcionamiento del departamento a la política de la empresa.

Las derramas en salarios son a corto terminio (mensuales), por lo tanto, sus costes de renovación son muy frecuentes.

**C<sub>1</sub> PERSONAL DE LABORATORIO**

**Qualificación:** Titulación media

**Salario/hora:** 8.5 €/h

**Horas /días/trabajador:** 8/h/día/persona.

**Salario mensual/ trabajador:**1496€

**Nº de trabajadores en la sección:** 10 trabajadores

**Total salarios/mes:**14960 €/mes

**C<sub>2</sub> PERSONAL DEL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD**

**Qualificación:** Titulación universitaria y media

**Salario/hora:** --- Universitarios: 10.5 €/h  
Medios: 9.65€

**Horas /días/trabajador:** 8/h/día/persona.

**Salario mensual/ trabajador:** --- Universitarios: 1848 €/mes  
Medios: 1698.4 €/mes

**Nº de trabajadores en la sección:** --- Universitarios: 2  
Medios: 3

**Total salarios/mes:** --- Universitarios:3696€/mes

Medios: 5095.20€/mes

Total salarios: 8791.2.40€/mes

### C<sub>3</sub> PERSONAL DE DIRECCIÓN DEL DEPARTAMENTO

**Qualificación:** Titulación universitaria

**Salario/hora:** 15 €/h

**Horas /días/trabajador:** 8/h/día/persona.

**Salario mensual/ trabajador:** 2640 €/mes

**Nº de trabajadores en la sección:** 2 trabajadores

**Total salarios/mes:** 5280€/mes

### C<sub>4</sub> PRESUPUESTO FINAL DEL PERSONAL:

C<sub>1</sub>= 14960 €/mes

C<sub>2</sub>=8791.20€/mes

C<sub>3</sub>= 5280€/mes

**TOTAL: 29031.20€/MES**

## **D PRESUPUESTO DESTINADO A LA FABRICACIÓN DE COMPRIMIDOS.**

La fabricación de comprimidos se lleva a terceros. Es decir, nuestro laboratorio farmacéutico únicamente se dedica al control de calidad, así como a la determinación del principio activo, dejando la fabricación a un laboratorio contratado para esta labor.

La producción de comprimidos es de 20 lotes semanales, los cuales incorporan 300 envases del medicamento. Sumando un total de 80 lotes mensuales.

A nuestro laboratorio le supone un coste de 0,6 euros por envase, lo que supone un total de 15.000 euros mensuales, incluyendo en este los gastos de transporte.

## E PRESUPUESTO FINAL

Total de gastos en Material (A):	8914,41€
Total de gastos en Reactivos(B):	240,90€
Total de gastos en Personal (C):	29031,20€
Total de gastos de fabricación (D)	15000 €

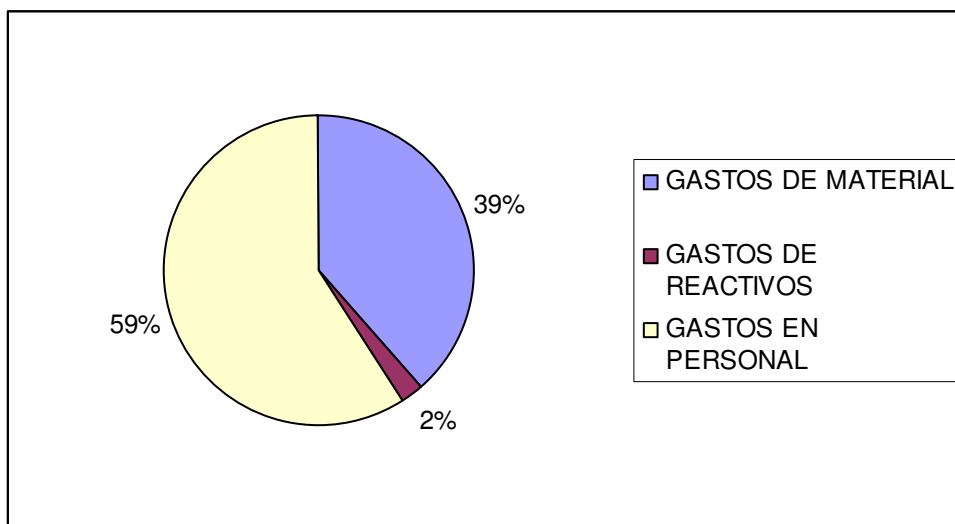
**Total E: 53186,51€**

### PRESUPUESTO TOTAL

- CONTROL DE CALIDAD,
- FABRICACIÓN,
- DETERMINACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO
- SALARIO DE TRABAJADORES MENSUAL

**TOTAL 53186,51 €**

Esta cantidad queda repartida de la siguiente manera:

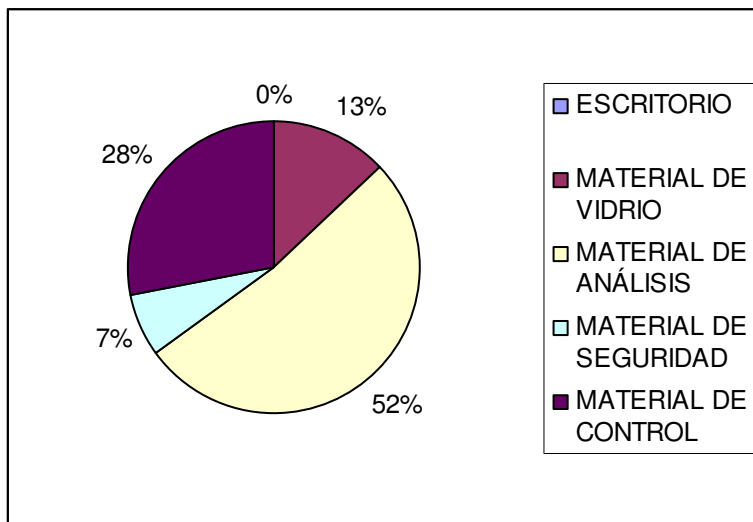


La mayor parte del presupuesto se destina a los gastos de personal. Lo más normal sería que fuera en material, pero al haber considerado el material alquilado por un mes, hay una disminución enorme de éste.

La cantidad mas baja de dinero se debe a los reactivos, ya que no hemos comprado grandes cantidades, si no que únicamente la necesaria para llevar a cabo la parte de fabricación de comprimidos y la determinación de éstos mediante dos técnicas analíticas. Hemos comprado producto del orden de un litro (más o menos) cada reactivo. Son los necesarios para el tiempo de un mes.

Vamos a considerar cada coste en solitario para ver como queda reflejada su aportación al total.

## MATERIAL



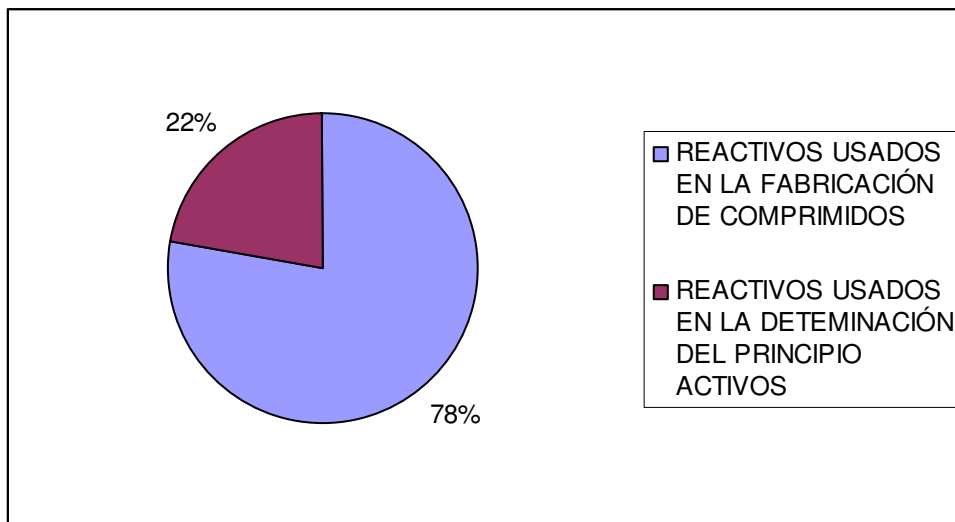
La mayor parte de esta inversión (52%) se debe a la adquisición y alquiler de los aparatos de análisis.

Este tipo de instrumentos se caracterizan por su elevado coste, pero se contrarresta con su precisión y comodidad de uso, ya que son una tecnología tan avanzada complementada, de los aparatos informáticos que los acompañan, que permiten una automatización del análisis y una multifuncionalidad del aparato.

El material de control supone el 28% del gasto total en material. Se debe a la gran importancia que supone un buen control de los comprimidos, del proceso de fabricación y de la determinación de los comprimidos. Es muy importante tenerlo en cuenta ya que supone la calidad de los productos que fabricamos.

La parte que nos queda de presupuesto se invierte entre el material de vidrio, el material de seguridad y los gastos en papelería.

## REACTIVOS



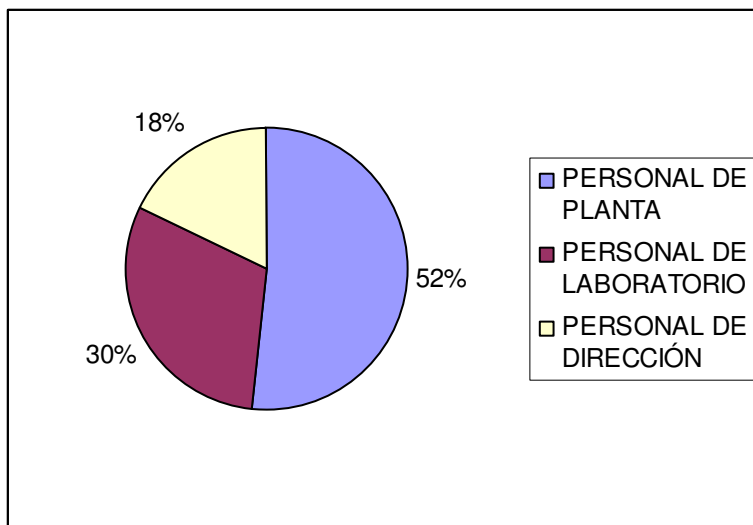
La menor parte del presupuesto (22%) se invierte en la compra de reactivos usados en el análisis del principio activo y excipientes. Esto es debido al tipo de ensayo efectuado y a la importancia que tienen estas pruebas por el buen rendimiento del producto dentro del proceso de fabricación y por la influencia de estas sustancias en la salud humana.

La mayor parte del presupuesto (78%), se utiliza en la compra de reactivos para la fabricación de los comprimidos.

Estos reactivos se han comprado para el suministro de un solo mes de trabajo, ya que a la larga podría haber sustancias con problemas de conservación que obligan a la renovación más o menos continuada de los reactivos.



## PERSONAL



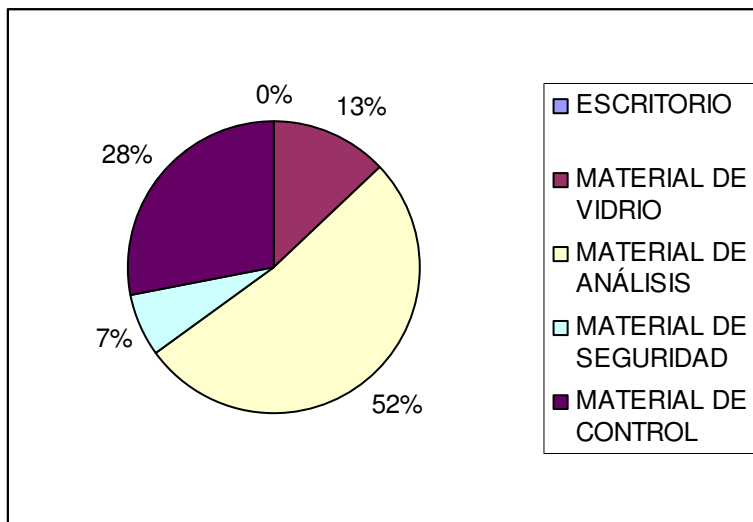
Las tres partes vienen más condicionadas por la cantidad de trabajadores de cada sección del departamento que por la remuneración salarial de las diversas categorías de personal.

Vemos que un poco menos de la mitad del presupuesto se destina en salarios del personal de planta que tiene la remuneración más baja del departamento, pero es la plantilla más numerosa de esta sección de la empresa.

El personal del laboratorio ocupa el segundo lugar con un 30% del presupuesto, pero al estar compuesta de una plantilla de dos categorías de trabajadores diferentemente calificados y remunerados.

En tercer lugar tenemos el personal de dirección que compone la categoría de trabajadores mejor remunerado del departamento debido a los cargos que poseen, pero en ser una planta de dos trabajadores compensa la repartición del presupuesto en salarios manteniéndolos cada uno en su sitio.

## MATERIAL



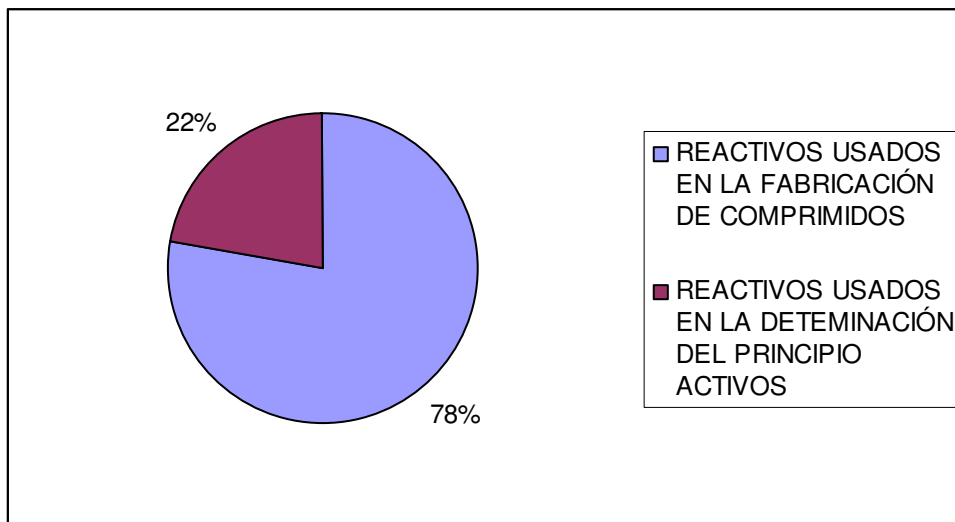
La mayor parte de esta inversión (52%) se debe a la adquisición y alquiler de los aparatos de análisis.

Este tipo de instrumentos se caracterizan por su elevado coste, pero se contrarresta con su precisión y comodidad de uso, ya que son una tecnología tan avanzada complementada, de los aparatos informáticos que los acompañan, que permiten una automatización del análisis y una multifuncionalidad del aparato.

El material de control supone el 28% del gasto total en material. Se debe a la gran importancia que supone un buen control de los comprimidos, del proceso de fabricación y de la determinación de los comprimidos. Es muy importante tenerlo en cuenta ya que supone la calidad de los productos que fabricamos.

La parte que nos queda de presupuesto se invierte entre el material de vidrio, el material de seguridad y los gastos en papelería.

## REACTIVOS

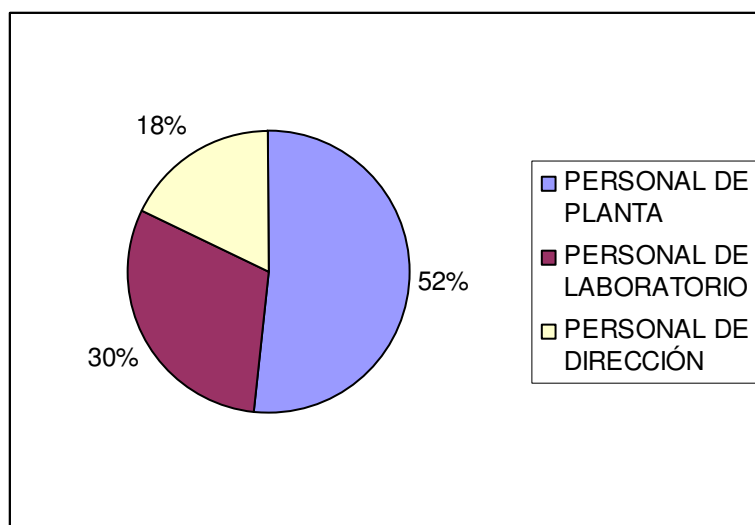


La menor parte del presupuesto (22%) se invierte en la compra de reactivos usados en el análisis del principio activo y excipientes. Esto es debido al tipo de ensayo efectuado y a la importancia que tienen estas pruebas por el buen rendimiento del producto dentro del proceso de fabricación y por la influencia de estas sustancias en la salud humana.

La mayor parte del presupuesto (78%), se utiliza en la compra de reactivos para la fabricación de los comprimidos.

Estos reactivos se han comprado para el suministro de un solo mes de trabajo, ya que a la larga podría haber sustancias con problemas de conservación que obligan a la renovación más o menos continuada de los reactivos.

## PERSONAL



Las tres partes vienen más condicionadas por la cantidad de trabajadores de cada sección del departamento que por la remuneración salarial de las diversas categorías de personal.

Vemos que un poco menos de la mitad del presupuesto se destina en salarios del personal de planta que tiene la remuneración más baja del departamento, pero es la plantilla más numerosa de esta sección de la empresa.

El personal del laboratorio ocupa el segundo lugar con un 30% del presupuesto, pero al estar compuesta de una plantilla de dos categorías de trabajadores diferentemente calificados y remunerados.

En tercer lugar tenemos el personal de dirección que compone la categoría de trabajadores mejor remunerado del departamento debido a los cargos que poseen, pero en ser una planta de dos trabajadores compensa la repartición del presupuesto en salarios manteniéndolos cada uno en su sitio.

## **8. CONCLUSIONES**

El ácido ascórbico en estado seco es estable con el aire. En preparados farmacéuticos y en muchos productos naturales, la vitamina se oxida por exposición al aire y a la luz. Posee un fuerte poder reductor, las soluciones acuosas se oxidan rápidamente al aire, la reacción se exalta en medio alcalino y en presencia de indicios de metales, principalmente hierro y cobre.

Debe conservarse en recipientes bien cerrados protegido de la luz y la humedad. Para su uso médico se usa en forma de comprimidos, como vía de administración más utilizada.

La vitamina C es el término genérico para el ácido L-ascórbico y su forma oxidada ácido deshidroascórbico, ambos muestran actividad de vitamina C. Las dos formas pueden convertirse con facilidad una en la otra.

Las funciones del ácido ascórbico son múltiples. Entre ellas encontramos su función enzimática, desempeña múltiples funciones en los procesos metabólicos tanto de animales como en personas. La función curativa de heridas, evita infecciones entre muchas otras. La carencia de éste ácido, vitamina C, provoca una enfermedad que recibe el nombre de escorbuto, que se debe a la falta de este en la dieta. Es una condición caracterizada por debilidad general, anemia, enfermedad de las encías (gingivitis) y hemorragias de piel. El escorbuto se observa ahora con mayor frecuencia en personas mayores con deficiencias nutricionales.

El ácido ascórbico se oxida reversiblemente en medio ácido por oxidantes suaves a ácido deshidroascórbico. Su poder reductor ha sido utilizado para su determinación analítica en los diversos alimentos en los que se encuentra. Se demuestra que el yodo es un buen oxidante para el ácido ascórbico y por lo tanto se puede hacer uso de él para la determinación cuantitativa de la vitamina C, mediante una valoración, más concretamente una yodimetría, la cual implica reacciones de oxidación-reducción. Esta misma se ha llevado a cabo experimentalmente para la determinación del ácido ascórbico en preparados farmacéuticos, así mismo también se determinó mediante una cromatografía en capa fina, llevándose a cabo una técnica cualitativa como es la cromatografía y una cuantitativa como es la volumetría.

La fabricación de comprimidos, debe seguir unos controles muy rigurosos antes, durante y después de su desarrollo, ya que el laboratorio farmacéutico es el

responsable de la calidad de los medicamentos que produce. Debe estar en condiciones de evitar errores y contratiempos mediante una atenta vigilancia de sus procedimientos de fabricación y control. Debido a esto, todo coste de este control es necesario.

Los laboratorios farmacéuticos deben cumplir la norma de la correcta fabricación. Diseñar uno de ellos, requiere el trabajo de un equipo formado por profesionales de diversas disciplinas, obligándose a cumplir la pauta establecida en la normativa GMP y combatir un aspecto muy importante que influye en la producción y la contaminación.

Para la elaboración de comprimidos existen varios métodos cuya elección, junto a los dispositivos y aparatos a utilizar, esta subordinada a la obtención de una forma de dosificación que cumpla, la precisión en la dosificación del principio activo, la estabilidad y la adecuada disponibilidad fisiológica de la sustancia medicamentosa contenida en el comprimido, para asegurar su máxima eficacia terapéutica.

Una de las dificultades a la hora de fabricar comprimidos, es la compresión de los mismos. Si la preparación de la masa de los comprimidos no se realiza de manera adecuada, los componentes han sido seleccionados erróneamente o concentraciones son insuficientes pueden ser los mayores causantes del fracaso de la compresión, y por consiguiente, el fracaso de la buena fabricación de comprimidos. Aquí vemos un claro ejemplo de la obligatoriedad de un riguroso control de calidad, y la necesidad de un buen acondicionamiento, que abarcan desde la recepción de las materias primas hasta el envasado y posterior entrega a sus clientes.

Este proyecto sobre el estudio de los métodos de fabricación de comprimidos y su determinación, nos ha ayudado a conocer todo el proceso de fabricación, que abarca un amplio campo de factores a tener en cuenta. Desde la recepción de la materia prima hasta su embalaje. Así como también el riguroso control de calidad que se debe tener durante este proceso.

## BIBLIOGRAFÍA:

Vila Jato, JL. "Tecnología farmacéutica" Ed. Síntesis 1997

Barbé Rocabert, C. "Preparados farmacéuticos y parafarmacéuticos" Ed. Masson 2001.

Ministerio de Sanidad y consumo. "Real Farmacopea Española" 2002

Litter, M. "Compendio de farmacología" Ed. El Ateneo 1980.

Ticó Grau, JR. "Prácticas de tecnología farmacéutica III y gestión de la calidad" Ed. Publicacions i edicions UB.

Colección consejo Plus. "Catálogo especialidades farmacéuticas" Ed. Editorial oficiales de farmacéuticos. 2004

Berrinches Cerezo, A. "Calidad las nuevas ISO 9000:2000. Sistemas de gestión de calidad" Ed. Thomson Paraninfo. 2004

Cuauhtémoc Muñoz M. "Prácticas de instrumentación analítica: métodos de separación" Ed. Limusa

Skoog-West. "Fundamentos de química analítica" Ed. Reverté. 1992

Skoog D.A Leary JJ "Análisis instrumental" 48 edición. Ed. Mc Grawhill. 1994.

"Ciencia e industria farmacéutica"

Faulí y Trillo. "Tratado de farmacia galénica" Ed. Luzán. 1993.

Connors K A. "Curso de análisis farmacéutico" Ed Reverté. 1981.

Goth A. "Farmacología médica, principios y conceptos" Ed Doyma. 1986.  
Chemical abstracts.

Analytical abstracts

Ullmann's. "Encyclopedia of industrial chemistry" Ed VCH

Normativa GMP

Aldrich. "Catálogo de química fina" 1996-1997

Panreac. "Catálogo general" 1997

H. Rang, M.M.Dale, J.M. Ritter, P.K. Moore. "Farmacología 5ª edición"  
Ed: Elsevier.

Harold Kalant, Walter H. E. Roschan. "Principios de farmacología médica 6ª edición"  
Ed: Oxford.

Harold F. Watson, Jorge Reyes. "Análisis químico experimental moderno" Ed: Reverté

Skoog, Leary "Análisis instrumental" Ed: Mc.Graw-Hill

Daniel C. Harris. "Análisis químico cuantitativo" Ed: Reverté S.A.

Skoog, West Holler. "Química analítica 6ª edición" Ed: Mc.Graw-Hill

Skoog West Holler "Fundamentos de química analítica 4ª edición" Ed: Reverté

Skoog y Leary. "Análisis instrumental" Ed: Mc.Graw-Hill

Walton y Reyes. "Análisis químico instrumental e moderno" Ed: Reverté

E. Merck. "Métodos complexiométricos de valoración con titriplex 3ª edición"

Assay of Vitamins in Pharmaceutical Preparations

Salazar R. "Apuntes sobre tecnología farmacéutica, Validación industrial" 1996



