

Manual de estilo

**1° Actualización
8° edición**

INTRODUCCIÓN

El presente Manual de Estilo contiene los lineamientos para el desarrollo de monografías de Materia prima y Producto terminado. Incluye:

- Configuración de la página
- Generalidades y cambios
- Formas de redacción de los distintos ensayos contenidos en los ejemplos de monografías de materia prima y productos terminados.

CONFIGURACIÓN DE PÁGINA FARMACOPEA ARGENTINA

- Tamaño de papel: carta
- Márgenes: Izquierdo: 3 cm
Derecho: 2,54 cm
Superior: 2,54 cm
Inferior: 2,54 cm
- Letra: Times New Roman.
- Texto: configurado en dos columnas: ancho de las columnas: 7,39 cm.
espacio entre columnas: 1,27 cm.
- Título de la monografía: en mayúscula y negrita. Tamaño = 15.
- Subtítulo (forma farmacéutica en los productos terminados):
en negrita y minúscula. Tamaño = 13.
- Texto:
Nombre de los ensayos: en negrita y minúscula. Tamaño = 10.
Ensayo propiamente dicho: en minúscula. Tamaño = 10.
- Espacio entre párrafos: 5 ptos.
- Encuadernación: 0 cm.
- Encabezado: 2,54 cm.
- Pie de página: 2,54 cm.
- Emplear espacios de no separación entre números y unidades

GENERALIDADES

- Deberá tenerse en cuenta para el desarrollo tanto de monografías como de Métodos Generales lo especificado en Consideraciones Generales.
- Deberá corroborarse que cuando se hace referencia a los Métodos Generales de Análisis, los mismos se correspondan.
- Corroborar SIEMPRE la temperatura de trabajo del ensayo con la del Capítulo General. Si la misma es distinta debe aclararse en el ensayo.
- Corroborar SIEMPRE la existencia de los reactivos y soluciones. En caso de no estar comprendidos en el Volumen IV agregar al final de la monografía redactando su preparación para su incorporación.
- Configuración de carbonos (R,S): adelante del Nombre Químico.

- El formato de los ensayos especificados para cada forma farmacéutica varía en la preparación de la muestra. (Ver formato en Comprimidos).

- Fase móvil: ordenar los componentes de mayor a menor proporción.

- Emplear espacios de no separación entre números y unidades.

- GC: INYECTOR DE ESPACIO LIBRE (NO GASEOSO) SUPERIOR

Si es columna capilar, usar velocidad lineal en lugar de caudal

Si hay rampa de temperatura, va en *Sistema cromatográfico*

- HPLC: Fase móvil con gradiente: en *Sistema cromatográfico* deben figurar las proporciones y cambios en forma de tablas. En *Fase móvil* debe decir: emplear mezclas variables de *Solución A* y *Solución B*, según se indica en *Sistema cromatográfico*.

- Nombres, títulos y referencias: si se refiere al principio activo: ambos con mayúscula (ejemplo: Clorhidrato de Morfina).

si se refiere a otra monografía o un capítulo general: itálica y primer letra con mayúscula.

- Verificar que si se cita una técnica de otra monografía, que coincida.

- Esteroides: deben poseer prueba de pureza.

- Solubilidad: se escribe en orden decreciente. Si la sustancia es igualmente soluble en más de un solvente se pone soluble en agua, metanol, cloroformo y etanol. (La Farmacopea no coloca miscible).

- Cuando se pone % se refiere a porcentaje peso en volumen (p/v); en todos los demás casos debe aclararse que tipo de porcentaje es. Ej: % p/p, % v/v.

- *Precauciones*: se escribe en itálica, antes de "ENSAYOS".

- En el caso de monografías donde haya que reconstituir la droga, por Ej: Cefalexina para Suspensión Oral o Tiotepa para Inyectable debe figurar: Reconstituir la Suspensión Oral de Cefalexina según se indica en el rótulo.

....calcular la cantidad, en mg, de $C_xH_xN_xO_x$ en cada ml de la Suspensión Oral de Cefalexina reconstituida en ensayo, ...

- Cuando la monografía especifique: equivalente a 3 mg de..., o equivalente a 3 mg de por ml o habla de parámetros (ej: tiempos de retención, etc) el nombre de la droga se escribe en minúscula.

- Cuando se describen los términos de una fórmula remitiéndose por ejemplo a la materia prima se pone en la cual los términos son los definidos allí.

- En el caso de escribir una nota se hará entre corchetes de la siguiente manera:

[NOTA: desarrollar...] o [NOTA 1: desarrollar.....].

- Separar parámetros con punto y coma (;)

- Al remitirnos a un fragmento de la preparación de alguna solución o procedimiento, en otro párrafo u otra monografía se escribe:comenzando donde dice "Agregar.....".

- Cuando se centrifuga una solución se habla de que se separa la solución sobrenadante.

- Notar que en el caso de *Valoración* las soluciones se denominan *Preparación estándar* y *Preparación muestra*.

CAMBIOS

[NOTA: todo lo que se encuentra a la izquierda de los dos puntos cambiarlo por lo de la derecha]

- CINC: zinc
- 133,32 Pa: 1 mm Hg
- Matraz de destilación: balón
- Hexano solvente: éter de petróleo
- Base como tal: sustancia como tal (si no se confunde con la base de la sal)
- Isómeros: en *itálica*, sin paréntesis (en la fórmula desarrollada)
- Ioduro potásico mercuríco: iodomercuriato de potasio
- Condensador de reflujo: refrigerante
- Tubo de comparación de color: tubo de Nessler
- Siguiete fórmula: fórmula siguiete
- Matraz de ebullición: balón
- Recipiente de pesaje: pesafiltro
- Añadir: agregar
- Agua para inyección: Agua para Inyectables
- Para sólidos en envases unitario: PARA SÓLIDOS EN ENVASES MONODOSIS
- Adecuado: apropiado
- Alrededor de: aproximadamente (Excepto cuando dice pesar exactamente alrededor de)
- Rociar: pulverizar
- Tailing: factor de asimetría
- Pipetear: transferir
- Raspar: remover
- Colocar: transferir
- Rotación angular: rotación óptica

- Factor de resolución: la resolución, R ,
- Eflorescen: fluoresce
- Diluir hasta 25 ml: diluir a 25 ml o llevar a volumen con
- En productos biológicos (**y no en antibióticos**) \Rightarrow actividad estimada: potencia declarada
- Codifica: específica.

**MODIFICACIONES INCORPORADAS A PARTIR DE LA
PRIMERA ACTUALIZACIÓN DE LA 8ª EDICIÓN**

- El volumen de los matraces aforados debe escribirse sin decimales.
- Capítulo <90> Control higiénico de productos no obligatoriamente estériles : <90> Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles.
- En HPLC y preparaciones estándar donde se emplee etanol calidad analítica, debe figurar etanol en lugar de alcohol.
- En Valoración, ...en base a la cantidad declarada.... debe reemplazarse porde acuerdo a la cantidad declarada .
- La solución estándar debe figurar antes que la solución muestra.
- *Precaución*: escribirla antes de ENSAYOS.
- Los corchetes deben cerrarse con el punto adentro.

Materias Primas

XXXXX

FÓRMULA

$C_xH_xN_xO_x$

PM: XX,X

Nº CAS

Definición - XXXXX es(nombre químico de la sustancia). Debe contener no menos de XX,X por ciento y no más de XX,X por ciento de $C_xH_xN_xO_x$, calculado sobre la sustancia seca/anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Sustancia de referencia - XXXXX SR-FA.

Sustancias de referencia - XXXXX SR-FA. **Impureza A** de XXXXX SR-FA [Nombre químico de la impureza A]. **Impureza B** de XXXXX SR-FA [Nombre químico de la impureza B].

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida/líquida/En suspensión.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: metanol.

Concentración: 25 µg por ml.

Las absorptividades a 271 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3 %.

C - Debe responder a los ensayos para *Sodio* <410>.

D - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el de la *Preparación estándar*.

E - A 5 ml de una solución de XXXXX 1 en 100, agregar 1 ml de agua de bromo (SR): debe desaparecer el color del bromo.

F - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Emplear una mezcla de cloroformo,

metanol y ácido acético glacial (40:5:1).

Solución estándar - Disolver 50 mg de XXXXX SR-FA en 1 ml de metanol.

Solución muestra - Disolver 50 mg de XXXXX en 1 ml de metanol.

Revelador 1 - Disolver 0,85 g de subnitrito de bismuto en 10 ml de ácido acético glacial, diluir con agua a 50 ml y mezclar. Transferir 10 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, agregar 50 ml de solución de yoduro de potasio (2 en 25) y 20 ml de ácido acético glacial, diluir a volumen con agua y mezclar.

Revelador 2 - Preparar una solución de nitrito de sodio (1 en 20).

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 µl de la *Solución muestra* y 10 µl de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas parte de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente, secar la placa a 80 °C durante 5 minutos. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm y 366 nm. Pulverizar la placa con *Revelador 1*, dejar secar al aire durante 2 minutos y pulverizar con *Revelador 2*. Secar al aire durante 5 minutos y localizar las manchas marrones sobre un fondo amarillo pálido: el valor de R_f de la mancha principal obtenida a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el obtenido a partir de la *Solución estándar*.

[NOTA: en caso de que la TLC se realice en papel en la descripción de la *Fase estacionaria* debe figurar: emplear un papel para cromatografía de 18 cm × 24 cm (Wathman Nº ... o equivalente).]

Determinación del punto de fusión <260>

Método I. Entre 186 y 190 °C, con un intervalo de fusión no mayor de 2,5 °C.

Determinación del pH <250>

Entre 3,2 y 4,2; determinado sobre una solución 1 en 10.

Entre 3,2 y 4,2; determinado sobre una solución que contenga 1 mg por ml.

Impurezas comunes <510>

Solución muestra: emplear agua como solvente.

Solución estándar: emplear agua como solvente.

Fase móvil: cloruro de metileno, metanol e hidróxido de amonio (90:10:1).

Revelador: 17.

Límite de metales pesados <590>

Método I. No más de 0,02 %.

Determinación del residuo de ignición

No más de 2,0 %.

Pérdida por secado <680>

Secar durante 3 horas a 105 °C, a una presión que no exceda los 5 mm de Hg: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método III. Debe cumplir con los requisitos.

Solvente: dimetilsulfóxido.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 4,5 %.

Determinación de la rotación específica <170>

Entre + 9,5° y + 11,5°.

Solución muestra: 10 mg por ml. (según las *Consideraciones Generales*, el diluyente se entiende es agua).

Cristalinidad

Montar algunas partículas de Xxxxx en aceite mineral, sobre un portaobjetos de vidrio limpio. Examinar la mezcla utilizando un microscopio óptico con luz polarizada: las partículas muestran birrefringencia (interferencia de colores) y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se declara que la Xxxxx es estéril o se indica que debe someterse a un procesamiento adicional durante la preparación de formas farmacéuticas inyectables, no debe contener más de 0,125 Unidades de Endotoxina por mg de Xxxxx.

Pureza cromatográfica

Ejemplo por TLC

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver *100. Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Emplear una mezcla de tolueno, tetrahydrofurano y ácido acético glacial (30:3:1).

Solución estándar - Disolver una cantidad

apropiada de Xxxxx SR-FA en metanol para obtener una solución de aproximadamente 20 mg por ml.

Soluciones estándar diluidas - Diluir una porción de *Solución estándar* cuantitativamente y en etapas con metanol hasta obtener tres soluciones con concentraciones de 20, 60 y 100 µg por ml (0,1 %, 0,3 % y 0,5 % de la *Solución estándar*), respectivamente.

Solución muestra - Disolver 100 mg de Xxxxx en metanol y diluir a 5,0 ml con el mismo solvente.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 µl de la *Solución estándar*, 10 µl de la *Solución muestra* y 10 µl de cada una de las *Soluciones estándar diluidas*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm: el valor de R_f de la mancha principal obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser similar al obtenido a partir de la *Solución estándar*; cualquier otra mancha obtenida a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor en tamaño o intensidad a la mancha principal obtenida a partir de la *Solución estándar diluida* que contiene 100 µg por ml (0,5 %); y la suma de las intensidades de todas las manchas secundarias no debe ser mayor de 2,0 %.

Ejemplo por GC

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de 4 mm x 1,8 m empacada con fase estacionaria constituida por 25 % de fenil silicona, 25 % de cianopropil silicona, 50 % de metilsilicona sobre un soporte constituido por un copolímero de estireno-divinilbenceno con un área superficial nominal no menor de 50 m² por g y un diámetro de poro promedio de 0,3 a 0,4 µm, de malla 80 a 100. Mantener la columna, el inyector y el detector a 140, 200 y 250 °C, respectivamente. Emplear nitrógeno como gas transportador con un caudal de aproximadamente 40 ml por minuto.

Solución del estándar interno - Transferir 2 ml de alcohol *n*-propílico a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con agua.

Solución estándar - Transferir aproximadamente 1,6 g de alcohol isopropílico, exactamente pesados, a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 10,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, agregar 10,0 ml de *Solución del estándar interno*, completar a volumen con agua y mezclar para obtener una

solución de aproximadamente 1,6 mg de alcohol isopropílico por ml.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 1,85 g de Xxxxx, transferir a un matraz aforado de 100 ml y disolver en aproximadamente 50 ml de agua. Agregar 10,0 ml de *Solución del estándar interno*, completar a volumen con agua y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos según se indica en el *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de alcohol *n*-propílico y alcohol isopropílico no debe ser menor de 2,0; el factor de asimetría para el pico del alcohol isopropílico no debe ser mayor de 1,5; y la desviación estándar relativa del cociente entre las respuestas de los picos de alcohol isopropílico y alcohol *n*-propílico para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 5 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad, en mg, de alcohol isopropílico en la porción de Xxxxx en ensayo.

Ejemplo por HPLC

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 260 nm y una columna de 25 cm x 4,6 mm con fase estacionaria constituida por grupos nitrilo unidos químicamente a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Fase móvil - Agua, acetonitrilo y ácido acético glacial (68:32:1). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Diluyente - Agua y metanol (75:25).

Solución estándar - Pesar exactamente alrededor de 24 mg de Xxxxx SR-FA y 24 mg de Impureza A de Xxxxx SR-FA, transferir a un matraz aforado de 200 ml, agregar 4,0 ml de hidróxido de sodio 0,1 N, 50 ml de metanol y disolver. Completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 10,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 200 ml, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 80 mg de Xxxxx, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos

según se indica en el *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de Xxxxx y de impureza A de Xxxxx no debe ser menor de 3; los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 1,0 para Xxxxx y 1,2 para la impureza A de Xxxxx; y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 5,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 50 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza individual en la porción de Xxxx en ensayo, relacionando las respuestas de los picos de cada impureza obtenidos con la *Solución muestra* y la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar*. No debe contener más de 0,3 % de cualquier impureza individual y no más de 1,0 % de impurezas totales.

Sustancias relacionadas

Ejemplo por HPLC

Sistema cromatográfico, Fase móvil y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración* (siempre que el sistema sea el mismo).

Solución estándar - Pesar exactamente alrededor de 1 mg de Impureza A de Xxxxx SR-FA, 1 mg de Impureza B de Xxxxx SR-FA y 1 mg de Impureza C de Xxxxx SR-FA, transferir a un matraz aforado de 25 ml, disolver y completar a volumen con metanol.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Xxxxx, transferir a un matraz aforado de 25 ml y completar a volumen con metanol.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular los porcentajes de cada una de las impurezas en la porción de Xxxxx en ensayo.

Ejemplo con gradiente

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm x 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. Mantener la columna a 35 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto. Programar el cromatógrafo del siguiente modo:

Tiempo	Solución A (%)	Solución B (%)	Etapas
0-15	100	0	Isocrático
15-30	100→50	0→50	Gradiente lineal

30-37	50→100	50→0	Gradiente lineal
37-44	100	0	Isocrático

Solución reguladora de fosfato - Disolver 3,7 g de fosfato de potasio en 1 litro de agua.

Solución A - Solución reguladora de fosfato y acetonitrilo (94:6). Filtrar y desgasificar.

Solución B - Acetonitrilo. Filtrar y desgasificar.

Fase móvil - Emplear mezclas variables de *Solución A* y *Solución B*, según se indica en *Sistema cromatográfico*. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 60 mg de Xxxxx, transferir a un matraz aforado de 100 ml y disolver en *Solución A*. Completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Aptitud del sistema (ver *100. Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna determinada a partir del pico de xxxx no debe ser menor de 6.500 platos teóricos; el factor de asimetría no debe ser menor de 0,6 ni mayor de 1,2; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,0 %.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 10 µl de la *Solución muestra*, registrar el cromatograma y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza individual en la porción de Xxxxx en ensayo, en relación a la suma de las respuestas de todos los picos. No debe contener más de 0,1 % de ninguna impureza individual y no más de 0,5 % de impurezas totales.

Límite de cloruro

Solución muestra - Agregar 0,5 g de Xxxx a una mezcla de 0,2 ml de ácido nítrico y 30 ml de agua y ahitar durante 5 minutos.

Procedimiento - A 15 ml de *Solución muestra* agregar 1 ml de ácido nítrico al 12,5 %. Transferir esta mezcla a un tubo de Nessler que contenga 1 ml de nitrato de plata (SR) y proteger de la luz. Proceder del mismo modo con control preparado a partir de 5 ml de agua y 10 ml de solución de cloruro (5 ppm) (SL) y examinar los tubos lateralmente sobre fondo negro. Luego de 5 minutos, si la *Solución muestra* presenta opalescencia, ésta no debe ser más intensa que la del control (200 ppm).

Límite de sulfato

Solución muestra - Agregar 1,0 g de Xxxx a una mezcla de 0,2 ml de ácido acético y 30 ml de agua y ahitar durante 5 minutos.

Procedimiento - A 1,5 ml de solución de sulfato

(10 ppm) (SL1) agregar 1 ml de cloruro de bario al 25,0 %, agitar y dejar reposar durante 1 minuto. Agregar 15 ml de Solución muestra y 0,5 ml de ácido acético. Proceder del mismo modo con control preparado a partir de 15 ml de solución de sulfato (10 ppm) (SL). Luego de 5 minutos, si la *Solución muestra* presenta opalescencia, ésta no debe ser más intensa que la del control (300 ppm).

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - A 300 mg de Xxxxx agregar 10 ml de agua y 2 ml de ácido nítrico. Calentar suavemente, si fuera necesario, para disolver. Diluir a 25 ml, filtrar si fuera necesario, y agregar 1 ml de nitrato de plata (SR): la turbidez no debe ser mayor a la producida por 1,0 ml de ácido clorhídrico 0,02 N (0,25 %).

Sulfato - Disolver 1,0 g de Xxxxx en la menor cantidad posible de ácido clorhídrico 3 N, diluir con agua a 100 ml y filtrar, si fuera necesario. A 20 ml del filtrado, agregar 1 ml de cloruro de bario (SR): la turbidez no debe ser mayor a la producida por 1,0 ml de ácido sulfúrico 0,02 N (0,5 %).

Valoración

Ejemplo por HPLC

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 260 nm y una columna de 25 cm x 4,6 mm con fase estacionaria constituida por grupos nitrilo unidos químicamente a partículas de sílice porosa de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Fase móvil - Agua, acetonitrilo y ácido acético glacial (68:32:1). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Diluyente - Preparar una mezcla de agua y metanol (75:25).

Preparación estándar - Transferir aproximadamente 24 mg de Xxxxx SR-FA, exactamente pesados, a un matraz aforado de 100 ml.

Agregar 4,0 ml de hidróxido de sodio 0,1 N, 50 ml de metanol y disolver. Completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 10,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 200 ml, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 80 mg de Xxxxx, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver *100. Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos según se indica en el *Procedimiento*: la resolución, *R*,

entre los picos de xxxxx no debe ser menor de 3; y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 5,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 50 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_xH_xN_xO_x$ en la porción de Xxxxx en ensayo.

Ejemplo por GC

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de 4 mm x 1,8 m empacada con fase estacionaria constituida por 25 % de fenil silicona, 25 % de cianopropil silicona, 50 % de metilsilicona sobre un soporte constituido por un copolímero de estireno-divinilbenceno con un área superficial nominal no menor de 50 m² por g y un diámetro de poro promedio de 0,3 a 0,4 µm, de malla 80 a 100. Mantener la columna, el inyector y el detector a aproximadamente 140, 200 y 250 °C, respectivamente. Emplear nitrógeno como gas transportador con un caudal de aproximadamente 40 ml por minuto.

Solución del estándar interno - Transferir 2 ml de alcohol *n*-propílico a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con agua.

Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 1,6 g de Xxxxx SR-FA, transferir a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 10,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, agregar 10,0 ml de *Solución del estándar interno*, completar a volumen con agua y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 1,6 mg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 1,85 g de Xxxxx, transferir a un matraz aforado de 100 ml y disolver en aproximadamente 50 ml de agua. Agregar 10,0 ml de *Solución del estándar interno*, completar a volumen con agua y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos según se indica en el *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de xxxxx y alcohol *n*-propílico no debe ser menor de 2,0; el factor de asimetría para el pico de warfarina no debe ser mayor de 1,5; y la desviación estándar relativa del cociente entre las respuestas de los picos de xxxxx y alcohol *n*-propílico para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el

cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 5 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad, en mg, de $C_xH_xN_xO_x$ en la porción de Xxxx en ensayo.

Ejemplo por UV

Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Xxxxx SR-FA, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver y completar a volumen con agua para obtener una solución de aproximadamente 100 µg por ml, y mezclar.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Xxxxx, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver y completar a volumen con agua para obtener una solución de aproximadamente 100 µg por ml y mezclar.

Procedimiento - Determinar concomitantemente las absorbancias de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar* en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 340 nm, con un espectrofotómetro apropiado, empleando metanol como blanco. Calcular la cantidad, en mg, de $C_xH_xN_xO_x$ en la porción de Xxxxx en ensayo.

Ejemplo por volumetría

Disolver aproximadamente 1 g de Xxxxx, exactamente pesado, en 50 ml de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente (ver 780. *Volumetría*). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a xx,xx mg de $C_xH_xN_xO_x$.

Ejemplo de valoración microbiológica

Diluir cuantitativamente un volumen exactamente medido de Xxxxx, recientemente mezclado y libre de burbujas, con metanol para obtener una solución que contenga el equivalente 2,5 mg de Xxxxx por ml. Diluir con 1,5 volúmenes de *Solución reguladora N° 3* y dejar reposar a temperatura ambiente durante 18 horas. Proceder según se indica para Xxxx en 770. *Valoraciones microbiológicas de antibióticos*, empleando un volumen de esta solución madre de la muestra, exactamente medido, diluida cuantitativamente con *Solución reguladora N°3* para obtener una *Dilución muestra* con una concentración que se supone será igual al nivel de dosis intermedio del *Estándar*.

Producto Terminado

XXXX

COMPRIMIDOS

Definición - Los Comprimidos de XXXX deben contener no menos de XX,X por ciento y no más de XX,X por ciento de la cantidad declarada de $C_xH_xN_xO_x$ y deben cumplir con las siguientes especificaciones.

Sustancia de referencia - XXXX SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto. Conservar entre 15 y 25 °C y proteger de la humedad.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>.

Pesar exactamente una cantidad equivalente a 100 mg de XXXX a partir del polvo fino obtenido en *Valoración*. Proceder según se indica en *Identificación A* en XXXX.

B - Pesar exactamente una cantidad equivalente a 100 mg de XXXX a partir del polvo fino obtenido en *Valoración* y agitar con 10 ml de agua y 1 ml de ácido clorhídrico 2 N. Filtrar y agregar 1 ml de cloruro de bario (SR): se debe producir un precipitado amarillo.

C - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el de la *Preparación estándar*.

D - Pesar una cantidad equivalente a 4 mg de XXXX a partir del polvo fino obtenido en la *Preparación muestra* en *Valoración*. Agitar con 10 ml de agua y filtrar: el filtrado debe responder a los ensayos para *Sulfato* <410>.

E - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloruro de metileno, metanol y ácido fórmico (85:10:5).

Solución estándar - Pesar exactamente alrededor de 200 mg de XXXX SR-FA, transferir a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con metanol y agitar hasta disolución total.

Solución muestra - Pesar una cantidad equivalente a 200 mg de XXXX a partir del polvo fino obtenido en la *Preparación muestra* en *Valoración* y transferir a un erlenmeyer de 25 ml. Agregar 10,0 ml de metanol, sonicar durante 10 minutos y agitar durante 20 minutos. Filtrar y descartar los primeros mililitros del filtrado.

Procedimiento - Colocar la placa en la cámara y dejar que el frente del solvente recorra toda la longitud de la misma. Retirar la placa de la cámara y dejar secar. Aplicar por separado sobre la placa, en bandas, 20 µl de la *Solución muestra* y 20 µl de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm: la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder en valor de R_f e intensidad con la obtenida a partir de la *Solución estándar*.

Ensayo de disolución <320>

Ejemplo 1

Aparato 1: 100 rpm.

Medio: ácido clorhídrico 0,1 N; 900 ml.

Tiempo: 30 minutos.

Procedimiento - Cumplido el tiempo especificado, extraer una alícuota de cada vaso, filtrarlas, diluirlas con *Medio*, si fuera necesario, y determinar la cantidad de $C_xH_xN_xO_x$ disuelta a partir de las absorbancias medidas al ultravioleta a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 340 nm, comparando con una *Solución estándar* de concentración conocida de XXXX SR-FA en el mismo medio.

Tolerancia - No menos de 85 % (Q) de la cantidad declarada de $C_xH_xN_xO_x$ se disuelve en 30 minutos.

Ejemplo 2

Aparato 1: 100 rpm.

Medio: ácido clorhídrico 0,1 N; 900 ml.

Tiempo: 30 minutos.

Procedimiento - Cumplido el tiempo especificado, extraer una alícuota de cada vaso, filtrarlas y determinar la cantidad de $C_xH_xN_xO_x$ disuelta mediante la siguiente técnica.

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos equipado con un detector ultravioleta ajustado a 260 nm y una columna de

25 cm x 4,6 mm con fase estacionaria constituida por grupos nitrilo unidos químicamente a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Fase móvil - Agua, acetonitrilo y ácido acético glacial (68:32:1). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra - Emplear porciones filtradas de las alícuotas tomadas.

Solución estándar - Emplear una solución de Xxxx SR-FA de concentración similar a la *Solución muestra* disuelta en el mismo medio.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos según se indica en el *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_xH_xN_xO_x$ disuelta.

Tolerancia - No menos de 85 % (Q) de la cantidad declarada de $C_xH_xN_xO_x$ se disuelve en 30 minutos.

Ejemplo 3

Aparato I: 100 rpm.

Medio: ácido clorhídrico 0,1 N; 900 ml.

Tiempo: 30 minutos.

Procedimiento - Cumplido el tiempo especificado, extraer una alícuota de cada vaso, filtrarlas, diluirlas con *Medio*, si fuera necesario, y determinar la cantidad de $C_xH_xN_xO_x$ disuelta a partir de las intensidades de fluorescencia medidas concomitantemente con un fluorómetro a una longitud de onda de excitación de aproximadamente 340 nm y una longitud de onda de emisión de aproximadamente 428 nm, comparando con una *Solución estándar* de concentración conocida de Xxxx SR-FA en el mismo medio.

Tolerancia - No menos de 85 % (Q) de la cantidad declarada de $C_xH_xN_xO_x$ se disuelve en 30 minutos.

Uniformidad de unidades de dosificación

<740>

Debe cumplir con los requisitos.

Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

Debe cumplir con los requisitos para productos terminados de administración oral.

Sustancias relacionadas/Pureza cromatográfica

Ejemplo por HPLC

Sistema cromatográfico, Fase móvil, y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*. (siempre que coincidan).

Solución estándar - Emplear la *Preparación estándar* obtenida en *Valoración*. (siempre que coincida)

Solución muestra - Emplear la *Preparación muestra* obtenida en *Valoración*. (siempre que coincida)

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo un volumen de 20 µl de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en los Comprimidos de Xxxx, en relación a la suma de las respuestas de todos los picos. No debe contener más de 2,0 % de guanina y no más de 0,5 % de cualquier otra impureza.

Ejemplo por TLC

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Diluyente - Ácido clorhídrico 0,01 N.

Fase móvil - Diclorometano, alcohol absoluto, agua y ácido fórmico (9:9:1,5:0,5).

Revelador 1 - Mezclar volúmenes iguales de una solución de yoduro de potasio al 40 % y una solución preparada disolviendo 0,85 g de subnitrito de bismuto en una mezcla de 10 ml de ácido acético glacial y 40 ml de agua. Diluir 1 volumen de la mezcla anterior con 2 volúmenes de ácido acético glacial y 10 volúmenes de agua inmediatamente antes de su uso.

Revelador 2 - Solución de nitrito de sodio al 5 %.

Solución madre de la muestra - Pesar una cantidad equivalente a 20 mg de xxxx a partir del polvo fino obtenido en *Valoración*. Transferir a un recipiente apropiado, agregar 5 ml de *Diluyente*, agitar y centrifugar.

Solución muestra A - Diluir 3,0 ml de la *Solución madre de la muestra* a 50 ml con *Diluyente*.

Solución muestra B - Diluir 1,0 ml de la *Solución madre de la muestra* a 100 ml con *Diluyente*.

Solución muestra C - Diluir 1,0 ml de la *Solución madre de la muestra* a 400 ml con *Diluyente*.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la

placa 2 µl de la *Solución madre de la muestra* y 2 µl de las *Soluciones muestra A, B y C*. Dejar secar las aplicaciones. Colocar la placa en la cámara y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara. Secar a 60 °C durante 15 minutos y pulverizar sobre la placa con *Revelador 1*. Dejar secar al aire, pulverizar sobre la placa con *Revelador 2* y examinar inmediatamente: el valor de R_f de la mancha principal obtenida a partir de la *Solución madre de la muestra* debe ser aproximadamente 0,45. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución madre de la muestra*, cualquier mancha secundaria con un valor de R_f menor que el de la mancha principal no debe ser más intensa que la mancha en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra A* (3 %) y no más de dos de estas manchas deben ser más intensas que la mancha en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra C* (0,25 %). Cualquier mancha secundaria con un valor de R_f mayor que el de la mancha principal no debe ser más intensa que la mancha en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra B* (2 %) y no más de una de estas manchas debe ser más intensa que la mancha en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra C* (0,25 %).

VALORACIÓN

Ejemplo de Valoración por HPLC.

Sistema cromatográfico, Fase móvil, Solución de aptitud del sistema 1, Solución de aptitud del sistema 2, Preparación estándar y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración en Cápsulas de Xxxx*. (siempre que coincidan)

Preparación muestra - Pesar y reducir a polvo fino no menos de diez Comprimidos de Xxxx. Pesar exactamente una cantidad equivalente a 10 mg xxxx, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver en 10 ml de hidróxido de sodio 0,1 N, completar a volumen con agua y mezclar.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_xH_xN_xO_x$ en los Comprimidos de Xxxx, en base a la cantidad declarada.

Ejemplo de Valoración por UV

Preparación muestra - Pesar y reducir a polvo fino no menos de veinte Comprimidos de Xxxx,

pesar una cantidad equivalente a 50 mg de xxxx, transferir a un matraz aforado de 250 ml, agregar 100 ml de ácido clorhídrico 0,1 N y agitar durante 30 minutos. Completar a volumen con el mismo solvente, mezclar y filtrar descartando los primeros mililitros del filtrado. Transferir 10,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con ácido clorhídrico 0,1 N y mezclar.

Preparación estándar - Preparar una solución de aproximadamente 20 µg de Xxxx por ml del mismo modo que la *Preparación muestra*, empleando Xxxx SR-FA.

Procedimiento - Determinar las absorbancias de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar* a la longitud de onda de máxima absorción, 252 nm, con un espectrofotómetro, empleando como blanco ácido clorhídrico 0,1 N. Calcular la cantidad de $C_xH_xN_xO_x$ en los Comprimidos de Xxxx, en base a la cantidad declarada.

Ejemplo de Valoración por potenciometría

Pesar y reducir a polvo fino no menos de veinte Comprimidos de Xxxx. Pesar exactamente una cantidad equivalente a 500 mg de xxxx y disolver en 20 ml de hidróxido de sodio 1 N. Extraer con cuatro porciones de 25 ml de cloroformo. Combinar los extractos clorofórmicos y evaporar hasta un volumen de aproximadamente 10 ml. Agregar 40 ml de ácido acético anhidro y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV). Determinar el punto final potenciométricamente (ver 780. *Volumetría*). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 20,90 mg de $C_xH_xN_xO_x$.

Ejemplo de Valoración microbiológica

Proceder según se indica para Xxxx (materia prima) en 770. *Valoración microbiológica de antibióticos*. Pesar y reducir a polvo fino no menos de diez Comprimidos de Xxxx. Pesar exactamente una cantidad apropiada y diluir con metanol para obtener una *Solución madre de la muestra* que contenga no menos de 1 mg de Xxxx. Agitar esta solución durante 15 minutos y diluir con *Solución reguladora N° 3* para obtener las soluciones de ensayo.

XXXX

CÁPSULAS

Definición - Las Cápsulas de XXXX deben contener no menos de XX,X por ciento y no más de XX,X por ciento de la cantidad declarada de $C_xH_xN_xO_x$ y deben cumplir con las siguientes especificaciones.

Sustancia de referencia - XXXX SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto. Conservar entre 15 y 25 °C y proteger de la humedad.

ENSAYOS

Identificación

A - Pesar una cantidad equivalente a 100 mg de xxxx obtenida a partir del contenido de las Cápsulas de XXXX en la *Preparación muestra* en *Valoración*. Mezclar con 10 ml de ácido sulfúrico diluido 1 en 350, agitar y filtrar: una dilución apropiada del filtrado debe presentar una fluorescencia azul intensa, la cual debe desaparecer con el agregado de unas pocas gotas de ácido clorhídrico.

B - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Ver formato de comprimidos.

Solución muestra - Transferir el contenido de tres Cápsulas de XXXX a un tubo de centrífuga, agregando aproximadamente 20 ml de hidróxido de sodio 0,1 N. Agregar 25 ml de cloruro de metileno, tapar e invertir varias veces liberando cuidadosamente la presión. Colocar nuevamente el tapón y agitar suavemente durante una hora. Centrifugar durante 10 minutos a una velocidad entre 2.000 y 2.500 rpm. Remover el sobrenadante acuoso y transferir 5,0 ml de la capa inferior clarificada a un recipiente apropiado.

C - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el de la *Preparación estándar*.

D - Pesar una cantidad equivalente a 100 mg de xxxx obtenida a partir del contenido de las Cápsulas de XXXX en la *Preparación muestra* en *Valoración*. Mezclar con ácido clorhídrico diluido 1 en 100, agitar y filtrar: debe responder a los ensayos para *Sulfato* <410>.

Ensayo de disolución <320>

Ejemplo por UV

Ver formato de Comprimidos.

Ejemplo por HPLC

Ver formato de Comprimidos.

Ejemplo por GC

Aparato 2: 50 rpm.

Medio: solución conteniendo 5,0 mg de lauril sulfato de sodio por ml de fluido intestinal simulado (SR) (preparada sin la enzima y con fosfato monobásico de sodio en lugar de fosfato monobásico de potasio), ajustando a pH 7,5 con hidróxido de sodio 5 M; 900 ml.

Tiempo: 60 minutos.

Solución del estándar interno y *Sistema cromatográfico* - Proceder según se indica en *Valoración*. (siempre que coincidan)

Solución estándar - Pesar exactamente una cantidad apropiada de XXXX SR-FA para obtener una solución de concentración similar a la solución en ensayo. Transferir 10,0 ml de esta solución a un recipiente apropiado, agregar aproximadamente 3,0 g de cloruro de sodio y agitar durante 5 minutos. Agregar aproximadamente 1 ml de ácido clorhídrico 6 N, 5,0 ml de *Solución del estándar interno* y agitar durante 2 minutos. Permitir que las fases se separen, remover la fase de *n*-heptano y filtrar. Descartar la fase acuosa.

Solución muestra - Transferir 10,0 ml de la solución en ensayo a un recipiente apropiado. Proceder según se indica en *Solución estándar*, comenzando donde dice "agregar aproximadamente 3,0 g de cloruro de sodio..."

Procedimiento - Proceder según se indica en *Valoración*. (siempre que coincida)

Tolerancia - No menos de 85 % (*Q*) de la cantidad declarada de $C_xH_xN_xO_x$ se debe disolver en 60 minutos.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 7,0 %.

Uniformidad de unidades de dosificación <740>

Debe cumplir con los requisitos.

Pérdida por secado <680>

Secar aproximadamente 100 mg del contenido de las Cápsulas de XXXX al vacío a 60 °C durante 3 horas: no debe perder más de 3,0 % de su peso.

Sustancias relacionadas

Ver formato de Comprimidos.

Solución muestra - Transferir el contenido de cinco Cápsulas de XXXX, con la ayuda de una pequeña cantidad de metanol, a un recipiente apropiado. Diluir cuantitativamente con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente

0,1 mg por ml.

Pureza cromatográfica

Ver formato de Comprimidos.

Solución muestra - Extraer el contenido de no menos de diez Cápsulas de Xxxx y mezclar. Pesar una cantidad equivalente a 150 mg de xxxx, mezclar con 25 ml de alcohol diluido, agitar durante 10 minutos y filtrar. Emplear el filtrado como *Solución muestra*.

Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

Debe cumplir con los requisitos para productos terminados de administración oral.

VALORACIÓN

Ejemplo de valoración por GC

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de vidrio de 1,8 m x 2 mm con fase estacionaria constituida por 10 % de poliéster de succinato de dietilenglicol estabilizado con ácido fosfórico sobre un soporte formado por tierra silíceo para cromatografía de gases que ha sido calcinada a 900°C mezclando diatomea con Na₂CO₃, con un tamaño de malla de 80 a 100. [NOTA: la tierra silíceo se lava con ácido, luego se lava con agua hasta neutralidad, pero no se lava con bases. La tierra silíceo puede ser silanizada al tratarla con un agente como dimetilclorosilano para bloquear los grupos silanoles superficiales]. Mantener la columna, aproximadamente a 150 °C y el inyector y el detector a 250 °C. Se debe emplear helio seco como gas transportador con un caudal de aproximadamente 40 ml por minuto.

Solución del estándar interno - Disolver una cantidad de bifenilo en *n*-heptano para obtener una solución de aproximadamente 5,0 mg por ml.

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Xxxx SR-FA en *n*-heptano para obtener una solución de aproximadamente 2,5 mg por ml. Transferir 5,0 ml de esta solución a un recipiente apropiado con tapa, agregar 2,0 ml de *Solución del estándar interno*, tapar el recipiente y mezclar.

Preparación muestra - Transferir no menos de veinte Cápsulas de Xxxx a un recipiente apropiado, agregar aproximadamente 150 ml de cloruro de metileno y enfriar en una mezcla de dióxido de carbono sólido-acetona hasta que el contenido se haya solidificado. Si fuera necesario, transferir la mezcla a un recipiente apropiado, y mezclar a alta velocidad hasta que todos los sólidos se reduzcan a

partículas finas. Transferir la mezcla a un matraz aforado de 500 ml, completar a volumen con *n*-heptano, mezclar y permitir que los sólidos decanten. Transferir un volumen exactamente medido de esta solución, equivalente a 250 mg de xxxx, a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *n*-heptano y mezclar. Transferir 5,0 ml de esta solución a un recipiente con tapa, agregar 2,0 ml de la *Solución del estándar interno*, tapar el recipiente y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos son aproximadamente 0,5 para xxxx y 1,0 para bifenilo; la resolución *R* entre los picos de xxxx y bifenilo no debe ser menor de 3,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 2 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos de xxxx y del estándar interno. Calcular la cantidad de C_xH_xN_xO_x en las Cápsulas de Xxxx, en base a la cantidad declarada.

Ejemplo de valoración por HPLC

Ver formato de Comprimidos.

Preparación muestra - Extraer el contenido de no menos de diez Cápsulas de Xxxx y mezclar. Pesar exactamente una cantidad equivalente a 10 mg de Xxxx, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver en 10 ml de hidróxido de sodio 0,1 N, completar a volumen con agua, mezclar y filtrar.

XXXX

SOLUCIÓN INYECTABLE

Definición - La Solución Inyectable de XXXX es una solución estéril de Xxxx en *Agua para Inyectables* preparada con el agregado de Ácido Clorhídrico u otro regulador de pH apropiado. Debe contener no menos de XX,X por ciento y no más de XXX,X por ciento de la cantidad declarada de $C_xH_xNO_x$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Sustancia de referencia - XXXX SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos monodosis o multidosis, de vidrio Tipo I.

ENSAYOS

Identificación

A - A 5 ml de Solución reguladora de ftalato de pH 4,0 (ver *Soluciones Reguladoras en Reactivos y Soluciones*), agregar 0,5 ml de Solución Inyectable de XXXX y 1,0 ml de iodo 0,1 N. Mezclar y dejar reposar durante 5 minutos. Agregar 2 ml de solución de tiosulfato de sodio 1 en 40: se debe producir color rojo intenso.

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el de la *Preparación estándar*.

C - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica. Ver formato de Comprimidos.

Solución muestra - Diluir la Solución Inyectable de XXXX con metanol, si fuera necesario, para obtener una solución de aproximadamente 2 mg de xxxxx por ml.

D - Absorción ultravioleta <470>. El espectro de absorción ultravioleta de una dilución de Solución Inyectable de XXXX en hidróxido de sodio metanólico 0,01 N que contenga el equivalente a 800 µg de xxxxx por ml, medido entre 250 y 350 nm, debe presentar máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que una preparación similar de XXXX SR-FA.

Color y Transparencia

Solución estándar - Transferir 2,0 ml de iodo 0,1 N (SV) a un matraz aforado de 500 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Procedimiento - Examinar una porción de la Solución Inyectable de XXXX (*Solución muestra*) en un tubo de ensayo de vidrio transparente contra un

fondo blanco: no debe ser de color rosado ni debe producirse precipitado. Si se observara cualquier coloración amarillenta en la *Solución muestra*, determinar las absorbancias de la *Solución muestra* y de la *Solución estándar* en celdas de 1 cm, con un espectrofotómetro, a 460 nm: la absorbancia de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la de la *Solución estándar*.

Determinación del pH <250>

Entre 2,2 y 5,0.

Acidez total

Transferir 5,0 ml de Solución Inyectable de XXXX a un erlenmeyer, agregar 10 ml de agua y titular con hidróxido de sodio 0,01 N (SV) hasta pH 7,40. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). No se deben consumir más de 25,0 ml de hidróxido de sodio 0,01 N.

Determinación del contenido extraíble del envase <210>

Debe cumplir con los requisitos.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Debe contener menos de 357,0 Unidades de Endotoxina por mg de xxxx.

Ensayo de esterilidad <370>

Debe cumplir con los requisitos.

Partículas en inyectables <650>

Debe cumplir con los requisitos.

VALORACIÓN

Ejemplo de valoración por HPLC

Ver formato de Comprimidos.

Preparación muestra - Transferir un volumen exactamente medido de Solución Inyectable de XXXX, equivalente aproximadamente a 1 mg de xxxxx, a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Ejemplo de valoración por UV

Preparación muestra - Transferir un volumen exactamente medido de Solución Inyectable de XXXX, equivalente a 100 mg de xxxxx, a un matraz aforado de 500 ml, completar a volumen con ácido clorhídrico 0,1 N y mezclar. Transferir 10 ml de esta solución a una ampolla de decantación, agregar aproximadamente 20 ml de agua, alcalinizar con hidróxido de amonio y extraer con cuatro porciones de 25 ml de éter. Combinar los extractos etéreos, extraer con cuatro porciones de 25 ml de ácido clorhídrico 0,1 N y transferir los extractos acuosos a un matraz aforado de 250 ml. Burbujear con nitrógeno para eliminar el éter residual, completar a

volumen con ácido clorhídrico 0,1 N y mezclar.

Preparación estándar - Pesar exactamente una cantidad apropiada de Xxxx SR-FA, disolver en ácido clorhídrico 0,1 N y diluir cuantitativamente y en etapas con el mismo solvente para obtener una solución de aproximadamente 8 µg por ml.

Procedimiento - Determinar concomitantemente las absorbancias de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 277 nm, con un espectrofotómetro apropiado, empleando ácido clorhídrico 0,1 N como blanco. Calcular la cantidad de $C_xH_xN_xO_x$ en la Solución Inyectable de Xxxx.

ROTULADO

Indicar en el rótulo que la Solución Inyectable de Xxxx no debe emplearse si su color fuera rosado o más oscuro que amarillo pálido o si se observara un precipitado.

XXXX

PARA SUSPENSIÓN ORAL

Definición - XXXX para Suspensión Oral debe contener una cantidad de XXXX equivalente a no menos de XX,X por ciento y no más de XXX,X por ciento de la cantidad declarada de $C_xH_xN_xO_xS$, cuando es reconstituida según se indica en el rótulo y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Sustancia de referencia - XXXX SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Ver formato de Comprimidos.

Solución muestra - Transferir un volumen exactamente medido de XXXX para Suspensión Oral a un recipiente apropiado y mezclar con *Diluyente* para obtener una solución de 5 mg por ml.

Uniformidad de unidades de dosificación <740>

Debe cumplir con los requisitos.

Determinación del contenido extraíble del envase <210>

Debe cumplir con los requisitos.

Determinación del pH <250>

Entre 5,0 y 7,5; determinado sobre la suspensión reconstituida según se indica en el rótulo.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 2,5 % para xxxx anhidra o no más de 5,0 % para xxxx trihidrato, que contenga el equivalente a 100 mg de xxxx por ml cuando se reconstituye según se indica en el rótulo.

Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

Debe cumplir con los requisitos para productos terminados de administración oral.

VALORACIÓN

Valoración por HPLC

Ver formato de Comprimidos

Preparación muestra - Reconstituir la XXXX para Suspensión Oral según se indica en el rótulo, agitar y diluir un volumen exactamente medido y libre de burbujas, cuantitativamente y en etapas, con *Diluyente* para obtener una solución de 1 mg de xxxx por ml. [NOTA: emplear la solución dentro de las 6 horas de preparada].

Valoración microbiológica

Preparación estándar - Preparar según se indica para *Solución estándar* en 760. *Valoración iodométrica de antibióticos betalactámicos*, empleando XXXX SR-FA.

Preparación muestra - Diluir un volumen exactamente medido de XXXX para Suspensión Oral, reconstituida según se indica en el rótulo, recientemente mezclada y libre de burbujas, cuantitativamente y en etapas, en agua para obtener una solución de aproximadamente 1,25 mg por ml.

Procedimiento - Proceder según se indica en *Procedimiento* en 760 *Valoración iodométrica de antibióticos betalactámicos*. Calcular la cantidad de $C_xH_xN_xO_x$ en la XXXX para Suspensión Oral reconstituida, en base a la cantidad declarada.

ROTULADO

Indicar en el rótulo si la XXXX es anhidra o trihidrato.

XXXX

PARA INYECCIÓN

Definición - La XXXX para Inyección debe contener no menos de XX,X por ciento y no más de XX,X por ciento de la cantidad declarada de $C_xH_xN_xO_x$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de vidrio Tipo I, en refrigerador.

Precaución - Manipular con cuidado evitando su inhalación y el contacto con la piel.

ENSAYOS

Identificación

Debe responder al ensayo de *Identificación* en XXX. (materia prima)

Aspecto de la solución reconstituida

Reconstituir la XXXX para Inyección según se indica en el rótulo. La solución reconstituida debe cumplir con los requisitos en 280. *Disolución completa*, ser transparente e incolora y estar libre de partículas extrañas cuando se realiza una inspección visual.

Disolución completa <280>

Debe cumplir con los requisitos.

Determinación del pH <250>

Entre 5,6 y 6,0. Reconstituir la XXXX para Inyección según se indica en el rótulo. Transferir cuantitativamente a un vaso de precipitados de 50 ml, agregar 27 ml de *Agua para Inyectables*, mezclar y determinar el valor de pH.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 1 %; determinado sobre 0,5 g de XXXX para Inyección.

Ensayo de pirogénos <340>

Debe cumplir con los requisitos. Reconstituir la XXXX para Inyección según se indica en el rótulo y diluir con Solución fisiológica (SR) estéril para obtener una solución de aproximadamente 1,67 mg de xxx por ml. Inyectar 2 ml de esta solución por kg de peso corporal.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Debe contener menos de 0,15 Unidades de Endotoxinas por mg de xxxx.

Ensayos de esterilidad <370>

Debe cumplir con los requisitos.

Partículas en inyectables <650>

Debe cumplir con los requisitos.

Uniformidad de unidades de dosificación <740>

Debe cumplir con los requisitos.

VALORACIÓN

Valoración por HPLC

Ver formato de Comprimidos

Preparación muestra - Pesar exactamente una cantidad de XXXX para Inyección, equivalente a 100,0 mg de xxxx, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver en 30 ml de alcohol absoluto, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 3,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

XXXX

SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Definición - La Solución Oftálmica de XXXX es una solución estéril de XXX. Debe contener no menos de XX,X por ciento y no más de XX,X por ciento de la cantidad declarada de $C_xH_xN_xO_x$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Sustancia de referencia - XXXX SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto. Conservar en refrigerador.

ENSAYOS

Identificación

Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el de la *Preparación estándar*.

Determinación del pH<250>

Entre 7,0 y 7,5.

Ensayos de esterilidad <370>

Debe cumplir con los requisitos según se indica en *Método de filtración por membrana*.

VALORACIÓN

Ver formato de Comprimidos

Preparación muestra - Transferir un volumen exactamente medido de Solución Oftálmica de XXXX, equivalente a 50 mg de xxx, a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 25 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

ROTULADO

En el rótulo debe figurar la siguiente leyenda:
“Descartar una vez finalizado el tratamiento”.

XXXX

GEL TÓPICO

Definición - El Gel Tópico de XXXX debe contener el equivalente a no menos de XX,X por ciento y no más de XX,X por ciento de la cantidad declarada de $C_xH_xN_xO_x$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Sustancia de referencia - XXXX SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto. Evitar el congelamiento.

ENSAYOS

Identificación

Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el de la *Preparación estándar*.

Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

Debe cumplir con los requisitos para productos terminados de administración tópica.

Determinación del contenido neto del envase <220>

Debe cumplir con los requisitos.

VALORACIÓN

Ver formato de Comprimidos

Preparación muestra - Pesar exactamente una cantidad del Gel Tópico de XXXX, equivalente a 0,5 mg de xxxx, transferir a una ampolla de decantación, agregar 20 ml de agua, 2 ml de solución saturada de acetato de sodio, agitar hasta dispersar. Extraer esta solución con una porción de 50 ml de cloroformo, seguida de tres porciones de 40 ml del mismo solvente. Descartar la fase acuosa, lavar el extracto clorofórmico con 10 ml de agua y dejar reposar durante 10 minutos. Filtrar a través de un papel de filtro conteniendo sulfato de sodio anhidro y evaporar al vacío hasta sequedad a 30 °C. Disolver el residuo en 10 ml de metanol.

XXXX

CREMA DÉRMICA

Definición - La Crema Dérmica de XXXX debe contener no menos de XX,X por ciento y no más de XX,X por ciento de la cantidad declarada de $C_xH_xN_xO_x$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Sustancia de referencia - XXXX SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Ver formato de Comprimidos

Solución muestra - Transferir una cantidad de Crema Dérmica de XXXX, equivalente a 5 mg de xxxx a un erlenmeyer, agregar 5 ml de alcohol y calentar en baño de vapor durante 5 minutos con agitación. Dejar enfriar y filtrar.

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el de la *Preparación estándar*.

Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

Debe cumplir con los requisitos para productos terminados de administración tópica.

Determinación del contenido neto del envase <220>

Debe cumplir con los requisitos.

VALORACIÓN

Ver formato en Comprimidos

Preparación muestra - Transferir una cantidad exactamente pesada de Crema Dérmica de XXXX, equivalente a 10 mg de xxxx, a un recipiente apropiado, agregar 40 ml de metanol y calentar en baño de vapor con agitación hasta la fusión y dispersión de la crema. Dejar enfriar, filtrar a través de lana de vidrio y transferir a un matraz aforado de 100 ml. Diluir cuantitativamente un volumen de esta solución con un volumen de agua y filtrar.

XXXX

LOCIÓN

Definición - La Loción de XXXX debe contener una cantidad de XXXX ($C_xH_xFO_x$) equivalente a no menos de XX,X por ciento y no más de XX,X por ciento de la cantidad declarada de xxxx ($C_xH_xFO_x$) y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Sustancia de referencia - XXXX SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto. Evitar el congelamiento.

ENSAYOS

Identificación

A - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el de la *Preparación estándar*.

B - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Ver formato en Comprimidos

Solución muestra - Transferir una cantidad de la Loción de XXXX, equivalente a 5 mg de xxxx, a un recipiente apropiado y diluir a 10 ml con *Diluyente*.

Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

Debe cumplir con los requisitos para productos terminados de administración tópica.

Determinación del contenido neto del envase <220>

Debe cumplir con los requisitos.

VALORACIÓN

Ver en Comprimidos

Preparación muestra - Pesar exactamente una cantidad de Loción de XXXX, equivalente a 2,5 mg de xxxx, transferir a un tubo de centrifuga de 50 ml, agregar 10,0 ml de ácido clorhídrico 0,1 N, tapar y agitar para dispersar. Agregar 2,0 ml de cloroformo y proceder según se indica en *Preparación estándar* comenzando donde dice: “*agitar vigorosamente durante 2 minutos...*”.

XXXX

UNGÜENTO TÓPICO

Definición - El Ungüento Tópico de XXXX debe contener no menos de XX,X por ciento y no más de XXX,X por ciento de la cantidad declarada de $C_xH_xN_xO_x$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Sustancia de referencia - XXXX SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto. Evitar el congelamiento.

ENSAYOS

Identificación

Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el de la *Preparación estándar*.

Determinación del contenido neto del envase
<220>

Debe cumplir con los requisitos.

Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

Debe cumplir con los requisitos para productos terminados de administración tópica.

VALORACIÓN

Ver formato de Comprimidos

Preparación muestra - Transferir una cantidad exactamente pesada del Ungüento Tópico de XXXX, equivalente a 2 mg de xxxx, a un tubo de centrífuga de 50 ml, agregar 5,0 ml de *Solución del estándar interno* y 10,0 ml de *Diluyente*. Calentar en baño de agua a 70 °C con agitación hasta la fusión de la muestra en ensayo. Remover del baño y agitar hasta que vuelva a solidificar. Calentar nuevamente y agitar. Congelar en baño de hielo-metanol durante 15 minutos, centrifugar durante 5 minutos y transferir a otro recipiente.

XXXX

ÓVULOS VAGINALES

Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 17,12 mg de xxxx.

Definición - Los Óvulos Vaginales de XXXX deben contener no menos de XX,X por ciento y no más de XX,X por ciento de la cantidad declarada de $C_xH_xN_xO_x$ y deben cumplir con las siguientes especificaciones.

Sustancia de referencia - XXXX SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

Examinar los cromatogramas obtenidos en *Sustancias relacionadas*. El valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el de la *Solución estándar*.

Sustancias relacionadas

Ver formato de Comprimidos

Solución muestra - Pesar una cantidad de XXXXX equivalente a 1,0 mg de xxxx a partir de la porción triturada obtenida en *Valoración*, transferir a un vaso de precipitados de 100 ml, fundir, dejar enfriar, agregar 50 ml de éter de petróleo con un intervalo de destilación entre 40 y 60 °C, calentar en un baño de agua hasta disolución completa, filtrar y lavar el residuo con el mismo solvente, secar y disolver el residuo con *Diluyente*.

Fusión

Proceder según se indica en 400. *Ensayos farmacotécnicos para supositorios*. El tiempo de fusión de los Óvulos Vaginales de XXXX no debe ser mayor de 15 minutos.

Uniformidad de unidades de dosificación
<740>

Debe cumplir con los requisitos.

VALORACIÓN

Pesar y triturar no menos de veinte Óvulos Vaginales de XXXX. Pesar una cantidad equivalente a 250 mg de xxxx, transferir a un erlenmeyer, fundir con calentamiento suave y constante agitación. Agregar 60 ml de ácido acético glacial previamente neutralizado con ácido perclórico 0,1 N, agregar *p*-naftolbenceína (SR) y calentar a 30 °C durante 30 minutos, agitar durante 5 minutos y enfriar. Agregar 0,5 ml de *p*-naftolbenceína (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 N en ácido acético (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*).