

**una caratula con un formato adecuado.**

**MANUAL TÉCNICO PARA LA  
REDACCIÓN DE  
DOCUMENTOS FARMACOPEICOS**

**FARMACOPEA MERCOSUR.**

**FECHA O EDICION (AÑO)**

# CONTENIDO

## **1 Introducción**

## **2 Estilo de redacción de documentos farmacopeicos**

- 2.1 Consideraciones generales
- 2.2 Configuración de la página
- 2.3 Referencias cruzadas de las monografías
- 2.4 Números y señales
- 2.5 Expresión de las unidades
- 2.6 Figuras y Tablas
- 2.7 Reactivos y soluciones
- 2.8 Prueba en Blanco
- 2.9 Patrones y sustancias químicas de referencia
- 2.10 Organismos vivos
- 2.11 Precauciones

## **3 Redacción de monografías de ingredientes farmacéuticos**

- 3.1 Estructura química para compuestos orgánicos
- 3.2 Fórmula molecular
- 3.3 Masa molecular
- 3.4 Nombre químico
- 3.5 Número de CAS
- 3.6 Ver especificación de potencia

## **4 Redacción de documentos de métodos generales de análisis y textos de información general** (pendiente – no están en las pautas)

# 1 INTRODUCCIÓN

El objetivo con este manual de redacción es proporcionar los lineamientos para la redacción de los documentos farmacopeicos que conforman la Farmacopea MERCOSUR.

Un estilo uniforme es necesario para que la información presentada no dé lugar a más de una interpretación. La redacción de textos concisos sin ambigüedades requiere de mucho cuidado, lo que es fundamental para evitar resultados erróneos y disputas entre partes. El estilo recomendado es ilustrado con ejemplos lo que facilita su interpretación.

En los casos en que surjan nuevos documentos no contemplados en los ejemplos de este manual, dichas modificaciones se considerarán para una futura revisión del mismo.

Es necesario tener en cuenta que una monografía contiene procedimientos y especificaciones mínimas de obligado cumplimiento para todos los estados parte del MERCOSUR.

Asimismo, a este manual se aplican las licencias libres con todas las implicancias que conllevan las mismas.

## 2 ESTILO DE REDACCIÓN DE DOCUMENTOS FARMACOPEICOS

### 2.1 Consideraciones generales

Los textos que describen los procedimientos y las especificaciones deben escribirse con el verbo conjugado en infinitivo. Por ejemplo: “debe ser menor o igual a...” o “debe ser mayor que...”

Cuando se hace referencia a un método general, todas las informaciones que no estuvieran allí indicadas deberán ser incluidas en la monografía.

Solo podrán emplearse nombres propios para designar métodos, reactivos o aparatos, cuando los mismos refieran a aquellos mencionados en la Farmacopea MERCOSUR. No podrán emplearse nombres comerciales; de ser necesario, se indicará la frase “reactivo comercialmente disponible” o “emplear un reactivo analítico apropiado”.

Las dimensiones de equipos y de materiales de vidrio serán especificadas cuando sea estrictamente necesario y se deberá emplear el sistema métrico decimal.

Antes de describir un equipo o un material de vidrio se recomienda verificar su disponibilidad en el mercado.

### 2.2 Configuración de página

- Tamaño de papel: A4

- 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 de letra 15.

- Subtítulo (forma farmacéutica en los productos terminados): en minúscula y negrita, tamaño de letra 13.

- Texto:

Nombre de los ensayos: en minúscula y negrita, tamaño de letra 10.

Ensayo propiamente dicho: en minúscula, tamaño de letra 10.

- Espacio entre párrafos: 5 ptos.
- Encuadernación: 0 cm.
- Encabezado: 2,54 cm.
- Pie de página: 2,54 cm.
- Emplear espacios de separación entre números y unidades, teniendo en cuenta que nunca deben quedar en dos líneas diferentes un número de su respectiva unidad.
- El interlineado del texto: sencillo
- Interlineado de título: 1,5
- Interlineado subtítulo a texto: sencillo.

### 2.3 Referencias cruzadas de las monografías

Cuando un documento farmacopeico hace referencia a un texto redactado en otro documento farmacopeico, se indicará que debe seguirse con el procedimiento descrito en el primer texto con la siguiente frase: "Proceder según se indica en *Nombre del documento de referencia (en itálica primer letra en mayúscula)*". Cuando solo debe seguirse una parte del procedimiento, continuar la frase anterior, indicando "desde donde dice....(*citar inicio de frase en itálica y entre comillas*)"

Ejemplos

El residuo así obtenido debe responder a *Identificación A* en *Clorhidrato de Hidralazina*

Proceder según se indica en *Identificación* en *Clorhidrato de Hidralazina*

Proceder según se indica en *Valoración* en *Clorhidrato de Hidralazina*

Proceder según se indica en *Procedimiento* desde donde dice "...*suspender el residuo obtenido...*"

### 2.4 Números y señales

"Luego de un número seguido de una unidad, los mismos deben estar separados por un espacio. Entre el número y símbolo de % también se deja un espacio. Cuando el número quede en una línea diferente a la unidad, deberá bajarse el número a la misma línea donde esté la unidad".

Cuando un número se emplea para numerar dentro de un texto, si el número es entero y es menor o igual a 9 (ya que para decimales no aplica) se escribe con palabras, si es mayor a nueve se coloca el número.

Los números mayores o iguales a la unidad de mil deberán indicarse con un punto anterior a la centena (por ejemplo, 1.200 o 10.000). Los decimales se indicaran luego de una coma (por ejemplo, 100,5)

Ejemplos

25 mL; 15 % ;105 °C; dos placas de Petri; tres veces; 100 ratones; seis conejos; 16.000 platos teóricos; 1.000 mL; dos gotas.

El símbolo de multiplicación será usado "×" para evitar confundir con la letra "X". Solo usar el punto cuando se refiera a unidades de medida.

Ejemplos

$$C = \frac{AA \times CP}{AP \times MA \times 10}$$

mPa.s, m<sup>2</sup>.s<sup>-1</sup>

En la descripción de los ensayos de dosificación, la cantidad de masa igual o mayor que 0,1 g es expresada en gramos (g); menor que 0,1 g en miligramos (mg); y menor que 0,1 mg en microgramos (µg).

Volúmenes iguales o mayores que mil deben ser expresados en litros (L); menor que mil en mililitros (mL); y menor que 0,1 deben ser expresados en microlitros (µL).

### 2.5 Expresión de las unidades

Las unidades y sus símbolos, empleados en la presente Farmacopea, corresponden a las establecidas por el Sistema Internacional de Unidades (SI), establecido por la Conferencia General de Pesas y Medidas.

Una unidad precedida por un algoritmo debe ser escrita en forma de abreviatura.

Ejemplos

2 kPa; 7 mg, 20 mL.

Cuando una unidad no fuera precedida de un número, ella debe ser escrita por extenso, excepto cuando se refiera a un factor de equivalencia en valoraciones.

Ejemplo

“algunos miligramos”; “por kilogramo”.

“Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a...”; “Cada g del residuo equivale a...”.

Las palabras que expresan tiempo son siempre escritas por extenso, sin abreviaturas, mismo si son precedidas por un número.

Ejemplo

30 minutos; 25 segundos.

Cuando se indique un intervalo con el símbolo  $\pm$ , éste se escribirá entre paréntesis y la unidad solo al final, a continuación del mismo. Cuando se indique un intervalo en una especificación, los números se indicarán siempre seguidos de su unidad.

Ejemplos

“(110  $\pm$  5) °C”; “100 °C a 105 °C”; “90,0 % a 110,0 %”.

## 2.6 Figuras y Tablas

Si el documento tuviera solo una única tabla será denominada **Tabla 1**. Si el documento tuviera mas de una tabla ellas recibirán numeración iniciando con **Tabla 1**. La palabra Tabla con su respectivo número en algoritmo arábico, serán escritos sobre la tabla, seguidos por un espacio, guión, espacio nuevamente y el respectivo título, solo la primera letra mayúscula. El título de la tabla debe ser finalizado con punto final. Todo centralizado en relación a la tabla.

Tablas de gradiente de elución no precisan tener título y no serán numeradas.

Las leyendas al pie de las tablas deben escribirse con letra tamaño 10, sin negrita ni espacio entre los párrafos.

Ejemplo

<i>Tiempo (minutos)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>	<i>Elución</i>
0 – 40	80 → 30	20 → 70	gradiente lineal
40 – 45	30	70	isocrática
45 – 47	30 → 80	70 → 20	gradiente lineal
47 – 52	80	20	isocrática

**Tabla 1 - Preparación del gel de apilamiento.**

<i>Componentes de la solución</i>	<i>Volumen de los componentes en mL por volumen del molde del gel de:</i>							
	<i>1 mL</i>	<i>2 mL</i>	<i>3 mL</i>	<i>4 mL</i>	<i>5 mL</i>	<i>6 mL</i>	<i>8 mL</i>	<i>10 mL</i>
Agua	0,68	1,4	2,1	2,7	3,4	4,1	5,5	6,8
Solución de acrilamida <sup>(1)</sup>	0,17	0,33	0,5	0,67	0,83	1,0	1,3	1,7
Tris M pH 6,8 <sup>(2)</sup>	0,13	0,25	0,38	0,5	0,63	0,75	1,0	1,25
(DSS) 100 g/L de Dodecil Sulfato de Sodio <sup>(3)</sup>	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,08	0,1
(PSA) 100 g/L de Persulfato de Amonio <sup>(4)</sup>	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,08	0,1
(TEMED) Tetrametiletilenodiamina <sup>(5)</sup>	0,001	0,002	0,003	0,004	0,005	0,006	0,008	0,01

(1) Solución de acrilamida: acrilamida/bisacrilamida(29:1) a 30% (p/v) SR.

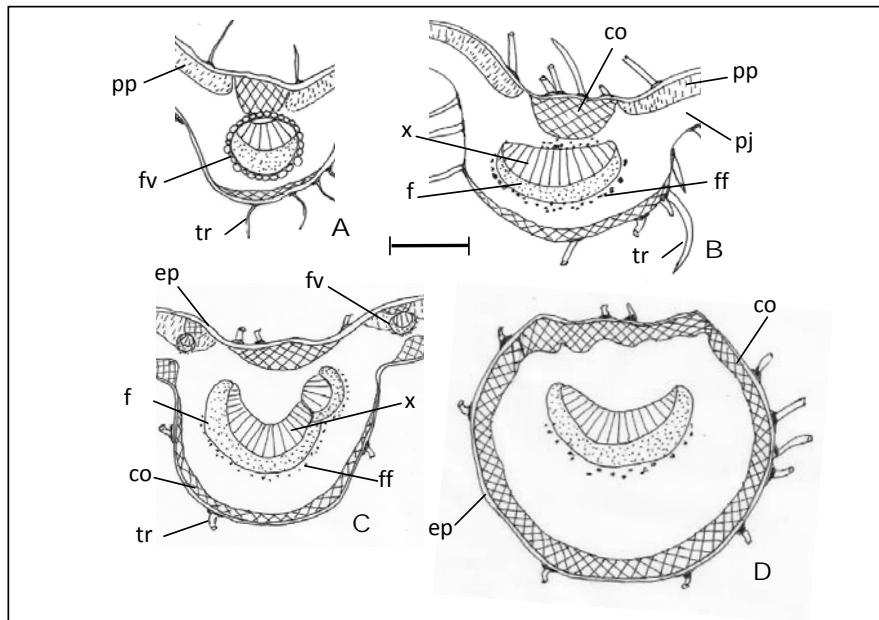
(2) Tris M pH 6,8: tampão de triscloridrato M de pH 6,8.

(3) DSS 100 g/L: solução de dodecilsulfato de sódio a 10% (p/v).

(4) PSA 100 g/L: solução de persulfato de amônia a 10% (p/v). O persulfato de amônia fornece os radicais livres que induzem a polimerização da acrilamida e da bisacrilamida. A solução de persulfato de amônia decompõe-se, lentamente, e é renovada toda a semana.

(5) TEMED: N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina.

Las figuras deben tener marcos, siendo las referencias colocadas bajo el mismo. En las leyendas de las figuras se aplican las mismas indicaciones establecidas anteriormente para las tablas, como se muestra en el ejemplo siguiente:



**Figura 3 - Diagramas de distribución de los tejidos en la hoja y en pecíolo, en secciones transversales, en *Crataegus* spp.**

Las escalas correspondem en **A, B, C e D** a 250  $\mu\text{m}$ . **A** – region apical de la nervura principal: parenquima paliçádico (pp); feixe vascular (fv); tricoma (tr). **B** –região mediana da nervura principal: xilema (x); floema (f); colênquima (co); parênquima paliçádico (pp); parênquima esponjoso (pj); fibras do floema (ff); tricoma (tr). **C** – região basal da nervura principal: epiderme (ep); feixe vascular (fv); xilema (x); floema (f); colênquima (co); fibras do floema (ff); tricoma (tr). **D** – região mediana do pecíolo: colênquima (co); epiderme (ep).

## 2.7 Reactivos y soluciones

Para la realización de todos los ensayos y valoraciones descritas en ésta Farmacopea, se deberán emplear los reactivos y soluciones incluidas en la sección *Reactivos y Soluciones*.

Esta sección describe el grado y pureza necesaria de los reactivos para desarrollar los procedimientos establecidos en las monografías.

### 2.7.1 Reactivos

Cuando un reactivo no se encuentre detallado en esa sección y solo indique “*emplear uno de grado analítico apropiado*”, deberá emplearse un reactivo que cumpla con normas de calidad reconocidas internacionalmente y es suficiente mencionar el nombre de los reactivos, el CAS y su fórmula. No debe colocarse la letra R tras el nombre del reactivo.

Cuando la calidad de un reactivo tiene características que son particulares o especiales para el uso propuesto, debe ser definido en la monografía correspondiente.

No deben ser incluidos nombres comerciales en la designación de los reactivos.

Cuando el reactivo a emplearse corresponda a una sustancia cuyas especificaciones se encuentran en una monografía en particular, se empleará la sustancia que cumpla con las especificaciones establecidas en la mencionada monografía y se indicará el nombre tal cual es el título de ese documento. Por ejemplo: Emplear *Agua para Inyectables*.

Ejemplos



Ácido sulfúrico; éter etílico; cloruro de metileno; dioxano; *Alcohol*; *Alcohol Absoluto*; Acetonitrilo.

### 2.7.2 Soluciones

La expresión *porcentaje* empleada sin otro calificativo significa: porcentaje peso en peso para mezclas de sólidos y semisólidos, porcentaje peso en volumen para soluciones o suspensiones de sólidos en líquidos, porcentaje volumen en volumen para soluciones de líquidos en líquidos y porcentaje peso en volumen para soluciones de gases en líquidos. **(Incluir también esta definición en Glosario de definiciones)**

Se empleará la notación SR, a continuación del nombre de una solución cuando se debe emplear una solución reactivo; las mismas corresponden a soluciones de reactivos en solventes y con concentraciones definidas.

Se empleará la notación SV, a continuación del nombre de una solución cuando se debe emplear una solución volumétrica; las mismas corresponden a soluciones de reactivos en solventes y con una concentración establecida específicamente dado que se empleará para determinaciones volumétricas.

Se empleara la notación SC, a continuación del nombre de una solución cuando se debe emplear una solución colorimétrica; las mismas corresponden a soluciones de reactivos en solventes, empleadas en la preparación de estándares colorimétricos para comparación.

Se empleara la notación SL, a continuación del nombre de una solución cuando se debe emplear una solución para ensayos límites; las mismas corresponden a soluciones de reactivos en solventes, con una concentración conocida dado que se empleará para determinaciones ensayos limite.

Se utilizará la notación SI, a continuación del nombre de una solución cuando se debe emplear una solución indicadora.

Se utilizará la notación “*solución reguladora de...*” cuando se debe emplear una solución que se resiste a los cambios de pH ante el agregado de pequeñas cantidades de sustancias o soluciones que tengan carácter ácido o básico.

Cuando una solución no se encuentre descrita en el apartado “Reactivos y Soluciones”, su preparación deberá constar en la monografía individual antes de ser mencionada por primera vez.

Ejemplos de como citar las soluciones en las monografías individuales.

Hidróxido de sodio al 8 %; Tetróxido de ósmio SR; Sulfato cérico amoniacal 0,1 M SV; Sulfato cúprico SC; Solución estándar de plomo 20 ppm SL; *Ferroína* SI; **Solución reguladora** de acetato pH 3,5.

Ejemplos de redacción en capítulos de preparación de soluciones.

#### **Solución reactivo:**

Tetróxido de ósmio SR: disolver 0,25 g de tetróxido de ósmio en ácido sulfúrico 0,05 M y completar a 100 mL con el mismo solvente. Conservar en envases bien cerrados.

#### **Soluciones volumétricas:**

##### **Sulfato cérico amoniacal 0,1 M SV**

Preparación: disolver 65 g de sulfato cérico amoniacal en una mezcla de 500 mL de agua y 30 mL de ácido sulfúrico. Enfriar a temperatura ambiente y diluir a 1 L con agua.

Valoración: pesar exactamente alrededor de 0,7 g de sulfato ferroso amoniacal hexahidratado, de pureza conocida. Disolver en una mezcla de 50 mL de agua y 20 mL de ácido sulfúrico M. Adicionar dos gotas de

ortofenantrolina SI y titular inmediatamente con sulfato cérico amoniacal 0,1 M SV hasta viraje de rojo-naranja a verde pálido. Cada mL de sulfato cérico amoniacal 0,1 M SV equivale a 39,214 mg de sulfato ferroso amoniacal hexahidratado.

Conservación: en envases bien cerrados

#### **Solución colorimétrica:**

**Sulfato cúprico SC:** disolver 12.5 g de sulfato cúprico en agua para obtener 100 mL.

#### **Solución límite:**

**Solución Estándar** de Plomo SL

Preparación: En el día de uso diluir con agua 10,0 mL de Solución madre de Nitrato de Plomo hasta 100,0 mL. Cada mL de la **Solución Estándar** de Plomo contiene el equivalente a 10,0 ug de plomo.

#### **Soluciones indicadores:**

Ferroína SI: disolver 0,7 g de sulfato ferroso heptahidratado y 1,49 g de 1,10-fenantrolina en 70 mL de agua y completar a volumen para 100 mL con el mismo solvente.

*Ensayo de sensibilidad:* a 50 mL de ácido sulfúrico M adicionar 0,15 mL de tetróxido de ósmio SR y 0,1 mL de ferroína SI. Después de la adición de 0,1 mL de sulfato cérico amoniacal 0,1 M SV, el color pasa de rojo-naranja a verde pálido.

*Conservación:* en recipientes bien cerrados.

Ejemplos de Reactivos y soluciones:

**1,10-Fenantrolina** (Ortofenantrolina) [5144-89-8] -  $C_{12}H_8N_2 \cdot H_2O$  – (MM: 198,22)

*Descripción:* polvo blanco cristalino.

*Características físicas:* Solubilidad: poco soluble en agua, soluble en acetona y en etanol. Rango de fusión: 100 °C a 104 °C.

*Categoría:* indicador para sistemas de oxi-reducción; reactivo para colorimetría.

#### **Soluciones Reguladoras:**

**Solución reguladora de acetato pH 3,5**

*Preparación:* disolver 25 g de acetato de amonio en 25 mL de agua, adicionar 38 mL de ácido clorhídrico 7 M, ajustar a pH 3,5 con ácido clorhídrico o hidróxido de amonio 6 M y completar a volumen para 100 mL con agua.

#### **2.8 Prueba en blanco (tambien incluir esta definición en el glosario)**

Las expresiones “prueba en blanco”, “blanco en paralelo”, “ensayo en blanco”, son usadas cuando una determinación es repetida sin la sustancia a ser examinada.

En espectrofotometria, “el blanco” significa una preparación usada para ajustar el cero del instrumento de medida. Cuando el “blanco” es un solvente, se lo cita preferencialmente seguido de la expresión “para ajuste del cero”.

## 2.9 Patrones y Sustancias Químicas de Referencias (SQR) (también incluirlo en el Glosario)-

Sustancia de Referencia: material de uniformidad comprobada, cuyo empleo se reserva a ensayos químicos y físicos específicos en los que se comparan sus propiedades con las de un producto problema y que posee un grado de pureza adecuado para el uso al que se destina. Cuando una Sustancia de Referencia no esté disponible, deberá emplearse aquella equivalente reconocida por esta Farmacopea.

Información de los estándares de referencia está incluida en el capítulo general “Estándares de Referencia” en la Farmacopea MERCOSUR.

Para indicar una sustancia de referencia se utiliza SQR después del nombre de la sustancia química.

Para las sustancias de naturaleza biológica, utilizadas en los ensayos comparativos, utilizar el término patrón.

Ejemplos

Sustancia química: “clorhidrato de lidocaína SQR”, “ampicilina SQR”.

Sustancia biológica: “heparina patrón”.

## 2.10 Organismos vivos

Los nombres sistemáticos de organismos vivos son escritos en itálico. La letra inicial del género en mayúscula y la especie en minúscula. Cuando se escribe por primera vez, debe aparecer por extenso, cuando es repetida, se abrevia el nombre del género conforme a las convenciones habituales.

Ejemplos

*Mycoplasma gallisepticum* y *M. gallisepticum*.

Cuando se trata de microorganismos de cepa conocida, debe ser declarada la procedencia.

Ejemplo

*Staphylococcus aureus* ATCC 6538 P.

Cuando se trata de un vegetal, el nombre científico de la planta debe ser escrito con letra itálica, siendo la primera letra del nombre científico (referente al género) escrita en mayúscula y las demás letras en minúsculas. Después del nombre científico de la planta debe seguir el nombre del autor, separado apenas por un espacio. El nombre del autor no debe estar en itálica, pudiendo ser abreviado en algunos casos de acuerdo a lo sugerido en las referencias bibliográficas adoptadas por la Farmacopea MERCOSUR. (Consultar a grupo de drogas vegetales)

Ejemplo

*Atropa belladonna* L.

Los nombres de plantas son escritos con guión cuando están ligados a nombres comunes o a países de origen.

Ejemplos

Canela-de-venado; Canela-de-ceilan; Clavo-de-la-India. Consultar comité de drogas vegetales

## 2.11 Precauciones

Cuando una identificación, ensayo o dosificación necesita ser efectuada al abrigo de la luz o con otras condiciones especiales, se coloca la precaución al inicio del texto y en itálica.

Ejemplo

Precaución: proteger de la luz.

### 3 REDACCIÓN DE MONOGRAFÍAS DE INGREDIENTES FARMACÉUTICOS (ACTIVOS Y ADJUVANTES)

Las monografías están basadas en el establecimiento de especificaciones para sustancias utilizadas en productos medicinales aprobados por los estados miembros de MERCOSUR.

Las monografías deben incluir: nombre, especificaciones (para ensayos universales y específicos cuando corresponda) y otros requerimientos (envase, almacenamiento, rotulación).

Cuando se va a insertar una nueva monografía de una sustancia similar o de un grupo ya existente en esta Farmacopea, es importante seguir el mismo estilo de la existente salvo que exista una razón justificada para su desviación.

Cuando el ingrediente farmacéutico activo sea dañino para la salud (por ejemplo: citostático) deberá indicarse mediante un ítem de precaución.

#### 3.1 Título de la monografía

El título de la monografía debe estar centrado, ser escrito con letras mayúsculas y en negrita. En el cuerpo del texto, el nombre oficial debe ser escrito en minúscula con la primera letra en mayúsculas.

Debajo del título se escribe la denominación propuesta por la INN – *International Non-Proprietary Names* (Nombres Genéricos Internacionales de la Organización Mundial de la Salud) o cualquier otra denominación internacional, con la primera letra en mayúscula y el resto en minúsculas.

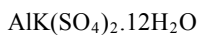
#### 3.2 Fórmula estructural

Esta solo se incluye cuando se trata de compuestos orgánicos. SOFTWARE??

#### 3.3 Fórmula molecular

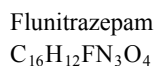
Para los compuestos inorgánicos, los cationes se escriben antes de los aniones. Si hubieran varios cationes, se escriben en orden alfabético (excepto el hidrógeno, que se debe escribir siempre inmediatamente antes de los aniones). El agua de cristalización se escribe a continuación de la fórmula molecular, separados por punto (sin espacios).

Ejemplo



Para los compuestos orgánicos, el orden debe ser: carbono, hidrógeno y otros elementos en orden alfabético. Lo mismo se aplica a sales orgánicas de sodio, potasio, etc. Para otras sales de fármacos, las fórmulas de la base y del ácido están separados por punto con la fórmula molecular del fármaco presentado primero.

Ejemplos



Cefazolina sódica  
 $C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$

Cloridrato de difenhidramina  
 $C_{17}H_{21}NO.HCl$

Maleato de dexclorfeniramina  
 $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$

Benzilpenicilina procaína  
 $C_{16}H_{18}N_2O_4S.C_{13}H_{20}N_2O_2.H_2O$

### 3.4 Masa molecular

Se calcula utilizando los valores de masas atómicas que se encuentran en la Tabla Internacional de masas atómicas relativas. El resultado se expresa con dos cifras decimales y se redondea teniendo en cuenta el tercer dígito decimal. Si este dígito es menor de cinco se elimina sin cambiar el dígito que lo precede. Si este dígito es igual o mayor a cinco se elimina y el dígito que lo precede se aumenta en uno.

En el caso de que la materia prima se pueda presentar como anhidra o presente varios grados de hidratación se incluyen las correspondientes fórmulas y masas moleculares.

### 3.5 Nombre químico

Se seguirán las reglas establecidas por la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) y la International Union of Biochemistry.

Los nombres químicos deben ser traducidos al idioma oficial del país de la región.

Se debe establecer en la fórmula en forma clara e inequívoca la existencia de isómeros.

Para indicar la isomería se debe usar las letras griegas  $\alpha$ ,  $\beta$  en itálica. D o L escrito con tipo normal. (*R*) y (*S*) en itálico y entre paréntesis; *o*, *m*, *p* en itálica para indicar orto, meta y para; *n*, *ter*, *sec*, *ter*, *eritro*, *cis*, *trans*, *bis*, etc en itálica. En todos los casos se seguirán con un guión, cuando el nombre tenga símbolos químicos, estos deben ser escritos en itálica.

La primera letra del nombre químico debe ser escrita en mayúsculas. En el caso de ácidos, bases, contraiones de sales también la primera letra debe ir en mayúsculas.

Ejemplo

Ácido 5-alil-5-*sec*-butilbarbitúrico

### 3.6 Número del Chemical Abstract Service (CAS)

El número debe ser colocado entre corchetes y en itálico.

### 3.7 Especificación de potencia

A continuación se debe incluir los límites de la especificación de pureza o potencia de la sustancia seguidos de la fórmula molecular bajo la cual esta expresada la potencia y dichos límites deben estar seguidos de las unidades correspondientes. También se debe indicar si la sustancia esta tal cual, seca o anhidra en donde queda sobreentendida la corrección por solventes residuales.

Se debe especificar si la materia prima es de origen sintético, semisintético, biológico natural o derivado de un producto de fermentación, etc.

Los valores de pureza o potencia se deben expresar con una cifra decimal en el caso de ser valores porcentuales y como valores enteros en el caso de valores de potencia (UI, µg/mg, etc).

En los casos en que en la monografía de la sustancia no se describe un ensayo de dosificación, se omite la especificación de pureza o potencia.

En el caso de isómeros es necesario establecer el o los isómeros a los que se refiere la monografía o si se trata de una mezcla de isómeros se debe establecer la relación entre ellos.

En el caso de materias primas de origen natural y de sustancias producidas por fermentación que no puedan ser fácilmente separadas de las sustancias relacionadas se debe establecer claramente dentro de la definición su composición. Se pueden encontrar varios casos:

- un producto químico obtenido con un alto grado de pureza y que puede ser ensayado por un método fisicoquímico, en este caso se la define de la misma manera que una materia prima de origen sintético;
- una sustancia acompañada de una cierta proporción de sustancias relacionadas, en este caso solo se suministra una definición exacta del componente principal;
- una mezcla de varios componentes que suele dificultar la definición, en este caso de incluye una descripción global que puede ser suficiente.

Ejemplo

Debe contener no menos de XX,X % y no más de XXX,X % de (fórmula molecular), calculado sobre la sustancia seca/anhidra.

Ejemplos

Para los ensayos físicos y químicos y cromatográficos:

"Contiene no menos que 98,0 % y no mas que 102,0 % de (fórmula molecular), para la sustancia seca, o anhidra o incinerada, o exenta solvente".

"Contiene no menos que 927 µg y no más que 970 µg de "nombre de la sustancia" o (fórmula molecular) por miligramo, en relación a la sustancia seca".

Para los ensayos microbiológicos, biológicos, iodométricos y cromatográficos de antibióticos:

“potencia de no menos que 900 UI y no más que 1.050 UI "nombre de la sustancia"(fórmula molecular) por miligramo, referido a la sustancia anhidra."

“potencia de no menos que 900 µg y no más que 1.050 µg "nombre de la sustancia" (fórmula molecular) por miligramo, referido a la sustancia anhidra."

La expresión "en relación a la sustancia seca" requiere la descripción en la monografía, del ensayo pérdida por desecado y probar la sustancia que se ha secado en las condiciones descritas.

La expresión "en sustancia anhidra" requiere la determinación de agua por el método volumétrico y debe estar descrito en la monografía.

La expresión "en relación con la sustancia incinerada" requiere que la sustancia sea incinerada en las condiciones descritas en la monografía (por ejemplo, prueba de cenizas sulfatadas).

La expresión "sobre la sustancia libre de solvente" requiere el ensayo de solventes orgánicos volátiles descritos en la monografía.

Son excepciones al ejemplo general:

a) algunos antibióticos sin fórmula molecular definida.

Ejemplo

"La nistatina es una sustancia o una mezcla de dos o más sustancias producidas por *Streptomyces noursei* Brown *et al.* (Streptomycetaceae). Presenta una potencia de no menos que 4.400 UI por mg de nistatina".

b) cuando la especificación se refiere a más de un componente de la sustancia, la masa atómica de cada componente se escribe entre paréntesis a continuación del nombre.

Ejemplo

Pantotenato de calcio es la sal de calcio del isómero dextrógiro del ácido pantoténico y contiene no menos que 8,2 % y no más que 8,6 % de calcio (40,08) y no menos que 5,7 %, y no más que 6,0 % de nitrógeno (14,01), referido a la sustancia seca".

c) cuando la especificación se refiere a una mezcla o combinación de sustancias, la fórmula molecular y masa molecular se dan para cada componente entre paréntesis a continuación del nombre.

Ejemplo

"La aminofilina es una combinación de teofilina y etilendiamina que contiene no menos que 84,0 % y no mas que 87,4 % de teofilina (C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 180,21) y no menos que 13,5 % y no mas que 15,0 % de etilendiamina (C<sub>2</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>, 60,10) en relación a la sustancia anhidra".

### 3.8 Descripción

En esta sección son descritas las características físicas, la solubilidad y las constantes fisico-químicas de la sustancia. No deben ser interpretadas en forma estricta y no constituyen un requerimiento de cumplimiento obligatorio.

Los ítems principales que pueden ser referidos bajo este título son:

#### 3.8.1 Características físicas

Esta descripción normalmente incluye la forma física y el color.

Términos usados para líquidos: cáustico, denso, fumante, inflamable, irritante, límpido, oleoso, viscoso, volátil.

Términos usados para sólidos (una descripción de un sólido o polvo descrito antes de los cristales): Polvo (amorfo, homogéneo, suelto, fino, liviano, denso, cristalino, granuloso, untuoso al tacto); cristales (escamas,

placas, agujas, cubicos, suave al tacto, lustrosos, quebradizos); masa (untuosa al tacto, cristalina, eflorescente, delicuescente, higroscópica, grasosa al tacto, aceitosa, pegajosa al tacto, irritante para la piel y mucosas).

Cuando fuera el caso, incluir, al final de la descripción la frase: “presenta polimorfismo”.

### **3.8.2 Color**

Términos descriptivos usados para el color: anaranjado, amarillo, azul, blanco, marrón, ceniza, negro, rosa, verde, rojo, violeta e incoloro.

Nota: el término “blanco” no es empleado sin calificación ya que si es comparado contra un estándar de material blanco, muy pocos materiales farmacéuticos son realmente blancos. Es conveniente establecer las palabras “casi blanco”.

Son usadas algunas veces, palabras compuestas: azul-verdoso, marrón-amarillento, marrón-rojizo, verde-azulado. El color dominante se menciona en primer lugar.

Deben ser evitadas expresiones como amarillo limón, rosa salmón así como también no usar adjetivos como florescente, intenso, pálido.

Es importante destacar que los colores permitidos y sus combinaciones también se pueden aplicar a la descripción de cambio de color de los indicadores en las valoraciones volumétricas.

### **3.8.3 Olor**

En general no hacer referencia al olor en aquellos materiales que pueden constituir un riesgo para la salud si son inhalados. Cuando se menciona el olor en otros casos debe ser justificado.

En aquellos casos que este justificado la descripción del olor, los términos descriptivos usados serán: aromático, desagradable, dulce, característico, inodoro. La intensidad debe ser calificada como leve o acentuada.

### **3.8.4 Sabor**

No indicar características relacionadas al sabor a fin de desalentar que las sustancias sean probadas.

### **3.8.5 Miscibilidad y Solubilidad**

- Miscibilidad: el término miscible se emplea para describir un líquido que produce una mezcla homogénea al mezclarse en cualquier proporción con el solvente indicado.

- Solubilidad: la solubilidad de una sustancia en un solvente se determina empleando la tabla “Términos descriptivos de solubilidad y sus significados” en la sección: “Descripción y solubilidad” en el capítulo “Consideraciones Generales” de la Farmacopea MERCOSUR.

La solubilidad indicada no debe ser tomada en el sentido estricto de constante física, sino que complementa con los demás ensayos, pudiendo tener un valor definitivo en caso de que la sustancia no presente la solubilidad mínima exigida, principalmente en el solvente agua.

La solubilidad acuosa se describe primero, seguida de otros solventes en orden decreciente de solubilidad. La solubilidad en soluciones ácidas o alcalinas se describe en una frase separada.

Usualmente la solubilidad se informa en solventes comunes como agua, metanol, alcohol anhidro, acetona y éter. Otros solventes pueden ser empleados si es necesario. Dentro de lo posible, no utilizar solventes potencialmente tóxicos.



La expresión *partes* se refiere al número de mililitros de solvente por gramo de sólido a disolver.

Las indicaciones sobre la solubilidad a la cual se hace referencia son realizadas a la temperatura de  $(25 \pm 5) ^\circ\text{C}$ .

Ejemplo

Polvo cristalino blanco o casi blanco. Inodoro. Moderadamente soluble en agua; poco soluble en alcohol; muy poco soluble en acetonitrilo. Soluble en soluciones de hidróxidos alcalinos.

### 3.9 Identificación

El propósito de los ensayos de identificación en las monografías tiene únicamente la finalidad de identificación de la sustancia. No confundir la finalidad de este ensayo con la determinación de su pureza o potencia, a pesar de que muchas veces algunos de los ensayos de pureza pueden ser adecuados para la identificación.

Se debe seleccionar siempre que sea posible un procedimiento específico para la identificación de la sustancia, por ejemplo: Espectroscopia infrarroja (IR) es mejor opción que un ensayo químico por vía húmeda o un ensayo colorimétrico ya que los ensayos por IR proveen generalmente una identificación concluyente. Sin embargo, bajo ciertas circunstancias un procedimiento espectroscópico puede no ser suficiente para una identificación inequívoca porque en algunos casos puede no diferenciar entre dos sustancias químicas estrechamente relacionadas desde el punto de vista estructural. En estos casos, puede ser necesario más de un método. Cuando sea apropiado los ensayos de identificación deben también incluir ensayos que identifiquen el estado físico de la sustancia (por ejemplo, polimorfismo).

En los ensayos de identificación serán considerados los métodos espectroscópicos, cromatográficos, químicos y biológicos. Los ensayos son descritos por la secuencia **A.**, **B.**, **C.**, etc.

Se deben establecer los ensayos de identificación de cumplimiento obligatorio que aseguren la identidad certera de la materia prima.

Ejemplo

“El ensayo de identificación **A.** puede ser omitido si se realizan los ensayos **B.** y **C.**”

#### **Priorizar la siguiente secuencia de ensayos de identificación:**

- espectro en la región infrarroja.
- espectro en la región ultravioleta.
- cromatografía en capa delgada (capa fina) o en papel.
- cromatografía líquida de alta eficiencia o cromatografía de gases.
- reacciones químicas características para grupos funcionales.
- reacciones para iones.

Si el ensayo de pureza o un ensayo de valoración sirven para la identificación, hacer referencia al mismo en la sección identificación de la monografía. El procedimiento detallado debe estar incluido en los ensayos de pureza de la monografía.

En el caso en que se lleve a cabo la identificación por el espectro infrarrojo y sea necesario realizar el secado de la muestra, este se realizara siguiendo lo establecido en el ensayo de perdida por secado de la monografía correspondiente.

### 3.9.1 Por métodos espectrofotométricos

#### 3.9.1.1 Espectro de absorción infrarrojo

Debe constar en la descripción del ensayo de identificación, la expresión “Espectrofotometría de absorción Infrarrojo” seguida de la indicación del método general (entre los símbolos <xxx>), del tratamiento previo de la muestra (cuando fuera necesario), de la técnica utilizada en la preparación de la muestra (dispersión en bromuro de potasio, aceite mineral, cloruro de sodio etc.)

Este método siempre requiere de una sustancia de referencia o de un espectro de referencia.

Ejemplo

- A. Espectrofotometría Infrarrojo <xxx> en fase sólida/líquida/ en suspensión.

#### 3.9.1.2 Espectro de absorción ultravioleta

Debe constar en la descripción del ensayo de identificación, la expresión “Espectrofotometría de Absorción Ultravioleta” seguida de la indicación del método general (entre los símbolos < xxx >) y del tratamiento previo de la muestra (cuando fuera necesario). Incluir el solvente a ser utilizado y la concentración final de la solución en unidades (p/v). La concentración de la solución a ser examinada debe ser tal que asegure valores de absorbancia preferentemente entre 0,5 y 1,5 medido en celdas de 1 cm. Se debe establecer el rango de longitudes de onda. Las especificaciones referentes a las longitudes de onda de los máximos y mínimos bien definidos, deben ser indicadas por un número arábico sin decimales y una variabilidad de  $\pm 2$  nm mientras que en el caso de la presencia de hombros el término “próximo a xxx nm” puede ser utilizado. Cuando no están indicadas longitudes de onda, se lleva a cabo la evaluación de todo el espectro en el rango de medida especificado comparándolo con el espectro de la sustancia química de referencia correspondiente.

Varias situaciones son posibles:

- Utilizando una solución de referencia para comparación.

Ejemplo

- A. Espectrofotometría de Absorción Ultravioleta <xxx>

El espectro de absorción en el ultravioleta entre 200 a 400 nm, de una solución 20 µg por mL en etanol, debe presentar máximos a las mismas longitudes de onda de una solución de “Nombre de la Sustancias” SQR preparada de la misma manera.

**HASTA AQUÍ SE LLEGO EN LA REVISIÓN DE LA REUNIÓN PRESENCIAL MARZO 2016**

- Mencionando la longitud de onda(s) del máximo observado(s) y, cuando corresponda, el rango de absorbancia esperado.

Ejemplo

- B. Espectrofotometría de Absorción Ultravioleta < xxx >

El espectro de absorción ultravioleta entre 230 a 350 nm, de una solución 10 µg por mL en etanol, debe exhibir un máximo a 290 nm. La absorbancia en el mismo debe encontrarse entre 0,610 a 0,640.

B. Espectrofotometría de Absorción Ultravioleta <XXX>

El espectro de absorción ultravioleta entre 220 a 320 nm, de una solución 10 µg por mL en hidróxido de sodio 0.1 M, debe exhibir máximos a 228 y a 271 nm. La absorbancia a 271 nm debe ser de 0.595 aproximadamente.

3- Utilizando relación entre absorbancias **con o sin empleo de estándar de referencia SQR**

**Ejemplo**

**B** Espectrofotometría de Absorción Ultravioleta <XXX>

El espectro de absorción en el ultravioleta entre 220 y 350 nm de una solución de concentración 10 µg por mL en metanol, exhibe máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que una solución de "Nombre de la Sustancia" SQR. La relación entre los valores de absorbancia medidos en 343 nm y 329 nm debe estar comprendida entre 1,00 y 1.15.

4- Cuando la preparación de las soluciones es idéntica al procedimiento establecido en el ensayo de valoración.

**Ejemplo**

B. Espectrofotometría de Absorción Ultravioleta <XXX>

El espectro de absorción en el ultravioleta entre 200 y 500 nm de la *Solución muestra* obtenida en el ensayo de *Valoración* debe presentar máximos a 212 nm y 392 nm, idénticos a los observados en el espectro de la *Solución estándar* preparada como se indica en dicho ensayo.

**Pendiente la numeración** Por métodos cromatográficos

**Pendiente la numeración** **Cromatografía en capa fina**

A los efectos de esta Farmacopea, cromatografía en capa fina se considera equivalente a cromatografía en capa delgada. En este capítulo los términos "cromatografía en capa fina" y "cromatografía en capa delgada" son sinónimos. (Elevado al grupo ejecutivo por Argentina para que resuelva, 13 agosto 2015)

Esta identificación requiere el empleo de sustancias de referencia. La selectividad puede ser mejorada por combinación de cromatografía en capa fina seguida de un revelado con un reactivo en donde ocurre una reacción química in situ. La cromatografía en capa fina no es en sí misma criterio inequívoco de identificación; por lo cual este ensayo siempre debe ir acompañado de un ensayo adicional de identidad.

Varias situaciones son posibles:

1- Cromatografía destinada solamente a la identificación de la sustancia.

Debe constar de una descripción expresa. Proceder según se indica en XXX (número de método general) Cromatografía. “Aplicar la siguiente técnica cromatográfica”, acompañada del soporte (ejemplo sílica-gel G; sílica-gel GF<sub>254</sub>), fase móvil y condiciones de la cámara, el volumen a ser aplicado, la preparación de las soluciones, el método de secado y el revelado. Cuando corresponda también incluir ensayo de adecuabilidad de sistema. La especificación del ensayo debe ir a continuación del procedimiento. Las soluciones deben estar identificadas por letras mayúsculas y las concentraciones expresadas en mg/mL o µg/mL. Procedimientos diferentes de aquellos descritos en el método general deben ser descritos en la monografía correspondiente. En el caso de que sean citados valores de retención R<sub>f</sub> se debe especificar el espesor de la capa fina.

### Ejemplo

C Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

*Fase estacionaria* - Emplear una placa para cromatografía en capa fina (ver xxx. 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 SQR 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 una probeta de 100 mL, agregar 50 mL de solución de yoduro de potasio (2 en 25) y 20 mL de ácido acético glacial, diluir a 100 mL 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. Rociar la placa con *Revelador 1*, dejar secar al aire durante 2 minutos y rociar con *Revelador 2*. Secar al aire durante 5 minutos y localizar las manchas marrones sobre un fondo amarillo pálido: el valor de R<sub>f</sub> de la mancha principal obtenida a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el obtenido a partir de la *Solución estándar*.

C Cromatografía destinada a la identificación general de una clase de compuestos.

Ejemplo

C. Proceder según se indica en XXX Identificación de XXX.

C Cromatografía destinada a la identificación cuando en la monografía del ingrediente farmacéutico activo, el ensayo de Sustancias relacionadas también se utiliza para identificar.

Ejemplo

C.Examinar los cromatogramas obtenidos en *Pureza cromatográfica*. La mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de Solución muestra se debe corresponder en tamaño, forma, color e intensidad con la obtenida con la Solución estándar.

#### **Pendiente la numeración** Cromatografía en papel

Proceder como se describió anteriormente para Cromatografía en capa fina, haciendo las adaptaciones pertinentes.

#### **Pendiente la numeración** Cromatografía líquida de alta eficiencia o cromatografía de gases.

Los métodos de cromatografía líquida de alta eficiencia y cromatografía de gases son procedimientos raramente utilizados solo con fines de identificación. Cuando son aplicados con este fin es por referencia al ensayo de valoración y/o pureza o sustancias relacionadas. Estos métodos no son empleados como único ensayo de identificación.

#### **Ejemplos**

D.Examinar los cromatogramas obtenidos en el ensayo de *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.Examinar los cromatogramas obtenidos en el ensayo de *Valoración*. La relación entre los tiempos de retención del pico principal y el pico de estándar interno en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con la relación obtenida entre los tiempos de retención del pico principal y el pico de estándar interno en la *Preparación estándar*.

#### **(Pendiente la numeración)** Reacciones químicas.

Describir las reacciones en el siguiente orden: reacciones de grupo y funciones no específicas, específicas, aniones y cationes. Cuando las reacciones estuvieran descritas en un método general indicar empleando los símbolos <math>\diamond</math> y en negrito el número del método. En caso contrario describir la técnica seguida de la especificación correspondiente. La reacción química elegida debe demostrar la presencia de una parte diferente de la molécula a ser identificada. En el ensayo de identificación deben de estar establecidos las cantidades de material a identificar y/o los volúmenes de las soluciones a emplear.

En el caso de iones o grupos habitualmente encontrados en las monografías es necesario hacer referencia al capítulo general de identificación <xxx> en la Farmacopea Mercosur.

En el caso de la diferenciación de sustancias pertenecientes a una misma familia que difieren por el grado de condensación o la longitud de cadenas hidrocarbonadas (ejemplo, ácidos grasos), es necesario hacer una referencia cruzada con los ensayos de pureza en donde son determinados valores (ejemplo, valor de iodo, valor de saponificación).

El criterio para el reconocimiento a través del gusto o del olor debe ser evitado.

Ejemplos

E. Disolver 0,5 g de ácido cítrico en 5 mL de agua y neutralizar con hidróxido de sodio *M*. *pendiente para próxima reunión si M va en cursiva* Adicionar 10 mL de cloruro de calcio SR y calentar hasta ebullición. Se forma un precipitado blanco.

E. Disolver 0,1 g de la muestra en 10 mL de agua y adicionar 1 mL de sulfato cúprico pentahidratado al 10%. Adicionar 1 mL de hidróxido de sodio *M*. Se produce una coloración azul.

E. A 5 mL de una solución de Xxxx 1 en 100 agregar 1 mL de agua de bromo (SR): debe desaparecer el color del bromo.

E. Debe responder a las reacciones de *Cloruro* <XXX> (*pendiente la numeración*).

*Pendiente de la numeración* <XXX> Por métodos biológicos

Se debe describir con detalladamente el procedimiento necesario para la identificación de la sustancia.

*Pendiente la numeración* Ensayos de pureza

Quando se emplea un método general sin modificaciones indicar su nombre, empleando los símbolos (<>) y en negrita el respectivo número del método general, seguido del límite y/o la especificación correspondiente. La ausencia de un método general o cuando sea necesario escribir el nombre del ensayo, se debe describir el procedimiento expresando siempre que sea posible las concentraciones en porcentaje. La especificación del ensayo debe ir a continuación del procedimiento. En caso de que se trate de un ensayo límite, expresar el resultado en porcentaje con dos cifras decimales si el límite de impureza está por debajo de 1,0% (Ej. 0,05%, 0,14%) y con una cifra decimal si el límite está por encima de 1,0% (Ej. 1,2%), seguido de las correspondientes partes por millón (ppm) entre paréntesis. En el caso de impurezas orgánicas e inorgánicas específicas, el nombre del ensayo será “Límite de (sustancia en estudio)”.

**La intención esencial con la monografía en esta Farmacopea es asegurar la pureza adecuada teniendo en cuenta el interés de la salud pública, no es el propósito de la farmacopea imponer requerimientos excesivos que restrinjan innecesariamente a los productos provenientes de diferentes rutas de síntesis. Queda pendiente para resolver el GE**

Siempre que sea posible en la monografía la impureza debe estar indicada con un título y debe estar establecida la especificación de la misma. (Ej. Límite de Ácido oxálico, Límite de Cloruro, Límite de Metales pesados, etc).

Los ensayos incluidos en este ítem serán presentados en el siguiente orden:

- **Aspecto de la solución.** Este ensayo posibilita determinar la pureza general de una materia prima por medio de la detección de las impurezas insolubles o coloreadas en el solvente seleccionado. (incluir en ese ítem: "Método general para apariencia de la solución" <xxx> y "Claridad y grado de opalescencia de líquidos" <xxx>).

**No está escrito aun el método general: "Claridad y grado de opalescencia de líquidos" <xxx>.**

Ejemplo

Aspecto de la solución<xxx> disolver 1 g de la muestra en 10 mL de hidróxido de sodio M. La preparación obtenida no debe presentar una opalescencia superior a la de la suspensión de referencia, ni más coloreada que la de la solución de referencia de color SCX.

- **pH y acidez o alcalinidad** (dos métodos son utilizados para determinar impurezas protolíticas: la acidez o alcalinidad o determinación de pH. (incluir en ese ítem: "Determinación de pH" <xxx> y "acidez o alcalinidad." <xxx>).

No esta escrito aun el método general: acidez o alcalinidad." <xxx>).

La acidez o alcalinidad se lleva a cabo con una titulación semi-cuantitativa con indicador o con un método electrométrico para definir los límites de la medida del pH.

La medida del pH se recomienda emplear cuando el material en estudio presenta propiedades buffer, se debe establecer la concentración de la solución y el disolvente a emplear.

La acidez o alcalinidad posibilita la limitación de impurezas ácidas o alcalinas, que puedan provenir del método de preparación o purificación o que puedan surgir de la degradación de la sustancia (por ej. por un almacenamiento inapropiado).

Ejemplos

**pH** <xxx>. Entre 3,5 y 4,5, determinado sobre una solución acuosa al 2% (p/v).

**pH** <xxx>. Entre 4,5 y 6,0, determinado sobre la solución obtenida en el ensayo de aspecto de la solución.

**Acidez o alcalinidad** <xxx>. Pesar exactamente 2 g de la muestra añadir 100 mL de agua, agitar durante 15 minutos y filtrar. Se debe consumir como máximo 0,1 mL de hidróxido de sodio 0,02 M para neutralizar 20 mL del filtrado empleando una solución de rojo de metilo **SI** como indicador. Se debe consumir como máximo 0,1 mL de ácido clorhídrico 0,02 M para neutralizar 20 mL del filtrado empleando el mismo indicador.

- Espectrofotometría ultravioleta y visible (puede ser utilizado como ensayo de pureza, o como un ensayo límite para ciertas impurezas. Este ensayo puede ser llevado a cabo de dos maneras: una de ellas por medida directa de la solución en donde la determinación se lleva a cabo en el máximo de absorbancia o en un rango de éstas; o mediante una reacción química, en donde reacciona la impureza o la sustancia en estudio y absorbe a una determinada longitud de onda con un valor de absorbancia máximo establecido en la monografía). (incluir en ese ítem: "Espectrofotometría ultravioleta y visible" <xxx>).

Ejemplo

**Absorción Ultravioleta** <xxx>. La absorbancia de una solución de concentración 0,04% p/v en ácido clorhídrico 0,01 M, medida a 263 nm debe estar entre 0,53 y 0,58.

- Rotación óptica (es empleado algunas veces con fines de identificación pero su principal aplicación es como ensayo de pureza).

Ejemplo

**Rotación óptica** <xxx>. Entre  $-0,05^\circ$  y  $+0,05^\circ$ , determinado sobre una solución al 2,5% p/v (paréntesis?) en metanol.

- **Índices de grasas y aceites fijos <xxx>**. (los siguientes ensayos se aplican a grasas, aceites fijos, ceras, resinas, bálsamos y sustancias similares; y en los casos en donde sean necesarios la determinación de más de un índice, se mencionarán en orden alfabético)

- Índice de acidez
- Índice de ésteres
- Índice de hidroxilo
- Índice de yodo
- Índice de peróxido
- Índice de saponificación
- Materia insaponificable.

No está escrito aun el método general: “Índices de grasas de aceites fijos” <xxx>).

Ejemplo

Índice de acidez <xxx>. Entre 200 y 212.

- **Sustancias relacionadas** (cuando se incluye en la monografía de una materia prima más de un ensayo de sustancias relacionadas se debe utilizar números arábigos para numerarlos).

#### Ejemplo FB artemeter

- **Impurezas orgánicas específicas** (cuando el ensayo no establece un valor máximo permitido indicar directamente el nombre de la sustancia. Cuando en el ensayo se establece un límite máximo permitido, utilizar “Límite de” mas “el nombre de la sustancia”).

Ejemplos.

**Fenol.** Disolver 0,5 g de muestra en 10 mL de carbonato de sodio SR, agitar con 10 mL de éter etílico y dejar en reposo hasta la separación de fases. Secar la fase orgánica filtrando a través de sulfato de sodio anhidro. Se hace una toma de 5 mL de filtrado y se evapora. El residuo debe ser menor a 0.01 g. Disolver el residuo en agua caliente, agregar hidróxido de amonio y unas gotas de hipoclorito de sodio SR. Se desarrolla una coloración azul.

**Límite de hipoxantina.** Proceder según lo descrito en valoración. Preparar una solución de hipoxantina como se describe a continuación.

Solución de hipoxantina SR **patron**: Preparar una solución de concentración 10 ug/mL de hipoxantina en hidróxido de sodio 0,1 M. Transferir 1 mL a un matraz aforado de 100 mL y llevar a volumen con la fase móvil.

Procedimiento: inyectar 20 uL de la solución de hipoxantina SR **patron** y 20 uL de la solución muestra, registrar los cromatogramas y medir las áreas de los picos. El área del pico relativo a hipoxantina obtenido con la solución muestra debe ser menor o igual al área del pico principal obtenido con la solución de hipoxantina. Debe ser menor a 0,1%.

- **Impurezas inorgánicas específicas <xxx>**. (los siguientes ensayos se aplican para determinar las impurezas de origen inorgánico; y en los casos en donde sean necesarios la determinación de más de una impureza, se mencionarán en orden alfabético). (Ej. Aluminio; Bario; Bromuro; etc.)



Ejemplo

Aluminio. **Pesar exactamente** alrededor de 20 g de la muestra y proceder conforme a lo descrito en el “Ensayo de Limite de Aluminio”, utilizando 40 mL de solución patrón 2 ppm. Puede contener una cantidad menor o igual a 0,00002% (2 ppm), cuando el ácido cítrico va a ser usado en soluciones para diálisis.

**Esta monografía creemos que aun no esta escrita “Ensayo de Limite de Aluminio”.**

- **Ensayos límite.** (en los casos en donde sean necesarios más de un ensayo límite, se mencionarán en orden alfabético).

- Agua
- Cenizas insolubles en ácido
- Cenizas totales
- Metales pesados
- Pérdida por secado
- Residuo ignición (Cenizas sulfatadas)
- Residuo por evaporación

Ejemplos.

**Agua <xxx>**. Máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas <xxx>**. Determinar en 1 g de muestra. Debe ser menor o igual a 0,2%.

**Metales pesados <xxx>**. Utilizar el método II, máximo 0,02% (20 ppm).

**Pérdida por secado <xxx>**. Determinar en 2 g de muestra. Secar en la estufa a 60 °C, a presión reducida, por 2 h. Debe ser menor o igual a 2,0%.

#### **(Pendiente la numeración) Ensayos de seguridad biológica**

Cuando una sustancia va a ser destinada a la producción de una preparación parenteral, indicar en la monografía correspondiente, con un subtítulo antes de los respectivos ensayos: “Nombre de la sustancia destinada a producción de preparación parenteral”, seguido de la frase “debe cumplir con los siguientes ensayos adicionales”. Escribir en párrafo siguiente, el nombre del ensayo, el número del método general <xxx> en negrita, seguida de la expresión “cumple con el ensayo”. Cuando sea el caso, después de una expresión “cumple con el ensayo” describir la preparación de la solución, el volumen a ser inyectado por unidad de peso y la vía de administración en caso de ser necesario. Cuando se establezca el límite para el ensayo, omitir la expresión “cumple con el ensayo” e incluir el límite especificado. En caso de patógenos específicos, nombrar el microorganismo seguido de la frase “Ausencia de Nombre del microorganismo”.

Cuando es indicado en el rótulo que una sustancia es estéril, se deben especificar en la monografía de la sustancia los ensayos adicionales que debe cumplir en estos casos (ensayos de esterilidad, endotoxinas bacterianas, ensayos de pirógenos, etc.). En los casos en donde sean necesarios más de un ensayo, se mencionarán en orden alfabético.

- Búsqueda de microorganismos patógenos;
- Contenido del número total de microorganismos mesófilos;
- Endotoxinas bacterianas;
- Esterilidad;
- Histamina;
- Pirogenos.

Ejemplos.

Cloruro de Sodio destinada a producción de preparación parenteral. Debe cumplir con los siguientes ensayos adicionales.

**Endotoxinas bacterianas <xxx>**. Máximo 5,0 UE/g de cloruro de sodio.

Ejemplos de otros ensayos.

**Esterilidad <xxx>**. Cumple con el ensayo.

**Pirogenos <xxx>**. Cumple con el ensayo. Por kg de peso de conejo, inyectar 10 mL de una solución recientemente preparada en *Agua para inyectables*, conteniendo 10,0 mg/mL de la sustancia a ser examinada y 7,5 mg/mL de **cloruro de calcio** libre de pirógenos.

**Contenido del número total de microorganismos mesófilos <xxx>**. Bacterias aerobias **totales**: máximo **10<sup>2</sup> UFC/g**. Hongos y levaduras: máximo **10<sup>3</sup> UFC/g**.

*Escherichia coli*. Ausencia de *Escherichia coli*.

#### (Pendiente la numeración) Valoración

En el caso de los **productos naturales (drogas vegetales)**, productos biológicos y radiofármacos cuando sean indicados más de un método, identificarlos con las letras **A., B.**, etc, en negrita y mayúscula.

Se pueden plantear las siguientes situaciones:

- 3 En los casos en que exista un ensayo de valoración obligatorio y esté más de un método de valoración descrito, la determinación obligatoria debe ser establecida en el ítem **A.**, seguido de la siguiente frase en itálica “*El método de valoración A. es obligatorio. Utilizar los otros métodos alternativamente*”.
- 4 En los casos donde no esté establecido un método de cumplimiento obligatorio, antes de numerar los ítems debe colocarse la siguiente frase en itálica “*Emplear al menos uno de los ensayos descritos a seguir*”
- 5 En los casos en los cuales todos los métodos sean de cumplimiento obligatorio, no es necesario realizar ninguna aclaración.

Cuando todos los ensayos son de cumplimiento obligatorio o son alternativos, deben ser mencionados en orden alfabético. (Recordar que cuando exista un método de cumplimiento obligatorio, éste debe ser el **A.**)

- 6 Cromatografía de gases;
- 7 Cromatografía líquida de alta eficiencia;
- 8 Determinación microbiológica de la potencia;

- 9 Ensayo iodométrico;
- 10 Espectrofotometría de absorción atómica;
- 11 Espectrofotometría de fluorescencia;
- 12 Espectrofotometría UV;
- 13 Espectrofotometría Visible;
- 14 Fotometría de llama;
- 15 Gravimetría;
- 16 Polarimetría;
- 17 Volumetría.

Describir directamente aquellos ensayos que no estén especificados en las monografías generales. Cuando un ensayo ya está descrito en los Métodos Generales, iniciar con la frase “Proceder conforme a lo descrito en *“nombre del método”* (<XXX> (en negrita))”.

Ejemplo.

**Valoración.** “Proceder conforme a lo descrito en “*Antibióticos- Ensayo microbiológico*” <XXX>”.

Cuando un **insumo farmacéutico** se trata de una mezcla o una combinación de sustancias, mencionar las sustancias (en negrita) por separadas después del título “**Valoración**”.

Ejemplo.

**Valoración.**

#### **Etilendiamina**

Disolver 0,25 g de la muestra en 30 mL de agua. Titular con ácido clorhídrico con 0,1 M SV utilizando 0,1 mL de verde de bromocresol SI como indicador, hasta viraje a color verde. Cada mL de ácido clorhídrico 0,1 M SV equivale a 3,005 mg de etilendiamina (**C<sub>2</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>**).

#### **Teofilina**

Proceder conforme a lo descrito en “*Cromatografía líquida de alta eficiencia*” <XXX>. Utilizar ...

**(Pendiente la numeración) Gravimetría**

Luego de la descripción del procedimiento, colocar la equivalencia entre 1 g de residuo o precipitado y la masa de la sustancia en análisis, expresada en gramos, con cuatro cifras decimales, seguido del nombre y la fórmula molecular de la sustancia a determinar.

Ejemplo

Cada g de residuo equivale a 0,3382 g de piperazina fosfato (**C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>.H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>**).

**(Pendiente la numeración) Volumetría**

Luego de la descripción del procedimiento, colocar la equivalencia entre 1 mL de la solución volumétrica y la masa de la sustancia en análisis, expresada en miligramos, con tres cifras decimales, seguido del nombre y la fórmula molecular de la sustancia a determinar.

Ejemplo.

Cada mL de iodo 0,05 M SV equivale a 9,008 mg de glucosa ( $C_6H_{12}O_6$ ) y a 9,909 mg de glucosa monohidrato ( $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ ).

Cuando el procedimiento está descrito en un método general, indicar el número del método general <xxx> en negrita y cuando fuera el caso, las modificaciones. Si ese fuera el único método indicado iniciar con la frase “Proceder conforme a lo descrito en *Nombre del Método*” seguido del número <xxx> en negrita.

Cuando en el procedimiento se emplea una solución indicadora del punto final de la titulación, se debe indicar el viraje de color.

Ejemplos.

- a) Cuando se tiene solo un método de valoración descrito con detalle en el método general.

Proceder conforme a lo descrito en *Titulación por diazotación* <xxx>, Método **II o 2???**. Utilizar 0,25 g de muestra. Cada mL de nitrito de sodio 0,1 M SV equivale a 25,028 mg de Sulfadiazina ( $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ ).

Proceder conforme a lo descrito en *Titulación en medio no acuoso* <xxx>. Disolver 0,15 g de la muestra en 30 mL de ácido acético glacial y titular con ácido perclórico 0,1 M SV determinando el punto final potenciométricamente o utilizando cristal violeta SI hasta viraje de color azul a verde esmeralda. Realizar el ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 20,130 mg de Tiabendazol ( $C_{10}H_7N_3S$ ).

- b) Cuando se tiene un método de valoración no descrito con detalle en el método general, describir el procedimiento directamente.

Pesar exactamente alrededor de 0,3 g de muestra, transferir para Erlenmeyer de 250 mL y disolver en 100 mL de agua. Adicionar 10 mL de ácido sulfúrico a 10% (v/v), 1 g de yoduro de potasio y 1 mL de almidón SI. Titular con yoduro de potasio 0,015 M SV hasta la aparición de un color azul. Cada mL de yoduro de potasio 0,015 M SV equivale a 19,560 mg de Captopril ( $C_9H_{15}NO_3S$ ).

- c) Cuando se tiene más de un método de valoración, empezar con la frase en itálica “*Emplear al menos uno de los ensayos descritos a seguir*” e identificarlos con las letras **A.**, **B.**, etc,

*Emplear al menos uno de los ensayos descritos a seguir*

**A.** Pesar exactamente alrededor de 0,24 g de la muestra y disolver en 30 mL de acetona. Titular con hidróxido de sodio 0,01 M SV, determinando el punto final potenciométricamente. Cada mL de hidróxido de sodio 0,01 M SV equivale a 30,831 mg de Nimesulida ( $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ ).

**B.** Proceder conforme a lo descrito en *Espectrofotometría de absorción ultravioleta* <xxx>. Pesar exactamente alrededor de 0,1 g de muestra y transferir a un matraz aforado de 100 mL, disolver y llevar a volumen con hidróxido de sodio 0,01 M. Realizar las diluciones necesarias con el mismo solvente, hasta llegar a una concentración de 0,002% (p/v). Preparación una **solución de referencia** a la misma concentración, empleando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones finales a 392 nm, utilizando hidróxido de sodio 0,01 M como blanco. Calcular el contenido de Nimesulida ( $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ ) en la muestra a partir de las lecturas obtenidas.

**(Pendiente la numeración)** Espectrofotometría de absorción ultravioleta, visible y de fluorescencia.

Comenzar con la frase “Proceder conforme a lo descrito en *Espectrofotometría de absorción ultravioleta* <xxx> (o *Espectrofotometría de absorción visible* <xxx> o *Espectrofotometría de fluorescencia* <xxx>)

Las valoraciones pueden ser realizadas en comparación con una **solución de referencia** o utilizando datos de absortividad específica. En la descripción debe detallarse la información en el siguiente orden:

- Preparación detallada de la solución muestra, el solvente utilizado y concentración expresada en % (p/v) para el caso de **espectrofotometría ultravioleta y visible o en µg/mL para fluorescencia**;

- Cuando se emplea una **solución de referencia** para comparación, emplear la frase “Preparar la **solución de referencia** en la misma concentración, empleando los mismos solventes”;

- En espectrofotometría de absorción visible, describir el procedimiento de formación del producto coloreado, cuando fuera el caso.

- Descripción del procedimiento de lectura incluyendo la longitud de onda y la preparación de la solución blanco para ajustar el cero en el espectrofotómetro. En el caso de espectrofotometría de fluorescencia, se debe indicar la longitud de onda de excitación y de emisión.

- Especificar la fórmula de cálculo para obtener la pureza de la sustancia.

**Comentario [B1]:** En espera de opinión de Argentina en cuanto a concentraciones. En la versión original (FB) se indica que fluorescencia y visible deben expresar la concentración en µg/mL

Ejemplos.

Proceder conforme a lo descrito en *Espectrofotometría de absorción ultravioleta* <xxx>. Pesar exactamente alrededor de 50 mg de la muestra y disolver en metanol. Llevar a volumen a 50 mL con el mismo solvente. Realizar las diluciones necesarias con el mismo solvente, hasta llegar a una concentración de 0,001% (p/v). Preparar la **solución de referencia** en la misma concentración, empleando los mismos solventes. Medir concomitantemente las absorbancias de las soluciones resultantes a 285 nm utilizando metanol como solución blanco. Calcular la cantidad de Carbamazepina (**C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O**) en la muestra a partir de las lecturas de absorbancia obtenidas. Realizar los cálculos considerando  $A_{1\%}^{1\text{cm}} = 450$ , a 285 nm en metanol.

**(Pendiente la numeración)** Fotometría de llama

Comenzar con la frase “Proceder conforme a lo descrito en *Fotometría de llama* <xxx>. Lo anteriormente indicado bajo el título “espectrofotometrías de absorción ultravioleta, visible y de fluorescencia”, puede ser usado como modelo para éste método.

Para expresar el resultado final utilizar la siguiente frase:

“Calcular la cantidad de “Nombre de la sustancia **fórmula molecular**” en la muestra a partir de las lecturas obtenidas”

**(Pendiente la numeración)** Espectrofotometría de absorción atómica.

Comenzar con la frase “Proceder conforme a lo descrito en *Espectrofotometría de absorción atómica* <xxx>. Lo anteriormente indicado bajo el título “espectrofotometrías de absorción ultravioleta, visible y de fluorescencia”, puede ser usado como modelo para éste método. Además se debe describir el procedimiento de lectura e incluir: longitud de onda, fuente de radiación, tipo de llama, atomizador o modo de vaporización.

## Ejemplos

Proceder conforme a lo descrito en *Espectrofotometría de absorción atómica* <xxx>, Método I o I ????. Emplear las siguientes condiciones: llama argón-acetileno, longitud de onda 589,6 nm. Pesar exactamente una cantidad equivalente a 25 mg del “ión” y disolver en 50 mL de agua. Diluir 500 veces en forma inmediata con agua. Preparar la **solución de referencia** en agua, con una concentración equivalente a 1 g/L del “ión”. Construir una curva analítica con una **solución de referencia** en las siguientes concentraciones: 0,25 mg/L, 0,5 mg/L, 1,0 mg/L, 2,0 mg/L y 2,5 mg/L, preparar esas soluciones en agua por dilución secuencial a partir de una solución madre. Añadir a la **solución de referencia** y a la solución muestra una cantidad equivalente a 0,5% (v/v) de una solución de cloruro de Cesio de concentración 10 g/L (CsCl). “Calcular la cantidad de “Nombre del ión” en la muestra a partir de las lecturas obtenidas.

Proceder conforme a lo descrito en *Espectrofotometría de absorción atómica* <xxx>, Método I o I ????. Emplear un espectrofotómetro de llama con la mezcla de argón-acetileno, longitud de onda 589,6 nm. Preparar las soluciones descritas a continuación:

Proceder conforme descrito en *Espectrometria de absorção atômica com chama*(5.2.13.1.1), Método I. Utilizar espectrômetro provido de chama alimentada com mistura de ar e acetileno, com fonte emissora de onda a 589,6 nm. Preparar as soluções descritas a seguir.

*Solução amostra*: descrever...

*Solução padrão “ion”*: descrever...

*Procedimento*: construir a curva analítica com a *Solução padrão do “ion”* nas seguintes concentrações: 10 mg/L, 20 mg/L, 30 mg/L, 40 mg/L e 50 mg/L por diluição sequencial em ácido clorídrico 6 M. Calcular o teor do “ion” na amostra a partir das leituras obtidas.

## (Pendiente la numeración) Rotación Óptica

Comenzar con la frase “Proceder conforme a lo descrito en *Rotación óptica* <xxx>. En el procedimiento debe constar la preparación detallada de la solución muestra, el solvente utilizado y la concentración expresada en % (p/v). Describir el procedimiento de lectura y especificar la fórmula de cálculo para obtener la pureza de la sustancia.

## Ejemplo

Proceder conforme a lo descrito en *Rotación óptica* <xxx>. Medir el ángulo de rotación de la solución en un tubo adecuado, utilizando agua destilada como blanco. Calcular la cantidad de Glucosa ( $C_6H_{12}O_6$ ) en la muestra considerando  $[\alpha]_D^{20} = +52,82^\circ$ , o de Glucosa monohidrato ( $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ ), considerando  $[\alpha]_D^{20} = +47,96^\circ$ .

## <xxx> Cromatografía líquida de alta eficiencia

Comenzar con la frase “Proceder conforme a lo descrito en *Cromatografía líquida de alta eficiencia* <xxx>. Utilizar un cromatógrafo equipado con... (describir el detector); longitud y diámetro de la columna cromatográfica, composición de la fase estacionaria, tamaño de partícula, temperatura de la columna y flujo de la fase móvil en mL/minuto”.

Describir en párrafos separados, la preparación de la solución buffer cuando corresponda, la composición de la fase móvil y la preparación de las soluciones necesarias, en el siguiente orden: solución del estándar

interno, solución muestra, **solución de referencia**, solución de resolución. Expresar las concentraciones en mg/mL o µg/mL. Siempre que las soluciones descritas fueran referidas a lo largo del texto, deben ser escritas en letra itálica.

Comenzar el párrafo siguiente con la frase “*Adecuabilidad del sistema*” en itálica, describir los parámetros exigidos o esperados: eficiencia de la columna en número de platos teóricos (por metro o por columna), tiempo de retención aproximado o tiempo de retención relativo, resolución, factor de cola, desviación estándar relativa de las áreas (o de las alturas) de réplicas sobre los picos registrados, etc.

Comenzar el último párrafo, con *Procedimiento* ..... e indicar: volumen de inyección, modo de registro de los picos (área o altura), cálculo teórico de la pureza de la sustancia.

Para expresar el resultado final utilizar la frase siguiente:

“Calcular la cantidad de “Nombre de la sustancia (**fórmula molecular**)” en la muestra a partir de las respuestas obtenidas” con la solución **estándar de referencia** y la solución muestra.

Ejemplo

Proceder conforme a lo descrito en *Cromatografía líquida de alta eficiencia* <xxx>. Utilizar un cromatógrafo equipado con detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de longitud y 4,6 mm de diámetro interno, empacada con sílica químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a 40 °C; flujo de la *Fase móvil* de 1 mL/minuto.

Buffer pH XX: describir.....

*Fase móvil*: Mezcla de *buffer pH X,X* y acetonitrilo (50:50).

*Solución estándar interno*: describir...

*Solución muestra*: describir...

*Solución **estándar de referencia***: describir...

*Solución de resolución*: describir....

*Adecuabilidad del sistema*: inyectar replicas de 20 µL de la *Solución de resolución*. La eficiencia de la columna debe ser superior a 16000 platos teóricos/metro. Los tiempos de retención relativos deben ser de aproximadamente 0,8 para “nombre de la sustancia” y 1 para “nombre de la sustancia”. El factor de cola debe ser menor que 2,0. La resolución entre “nombre de la sustancia” y “nombre de la sustancia” debe ser mayor que 2,0. La desviación estándar relativa de las replicas de las áreas de los picos registrados debe ser menor que 2,0%.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente 20 µL de la *Solución **estándar de referencia*** y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas sobre los picos.

“Calcular la cantidad de “Nombre de la sustancia (**fórmula molecular**)” en la muestra a partir de las respuestas obtenidas” con la *Solución **estándar de referencia*** y la *Solución muestra*.

En el caso de presencia de patrón interno expresar el resultado de la siguiente forma:

*Procedimiento*: inyectar separadamente replicas de 20 µL de la *Solución **estándar de referencia*** y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas sobre los picos correspondientes a “nombre de la sustancia” y del “estándar interno”. “Calcular la cantidad de “nombre de la sustancia (**fórmula**”

**molecular**” en la muestra a partir de las respuestas obtenidas para la relación “nombre de la sustancia”/“estándar interno” con la **Solución estándar de referencia** y la *Solución muestra*.

En el caso de elución con gradiente, utilizar el siguiente modelo:

*Eluyente A*: ácido trifluoroacético 0,05% (p/v)

*Eluyente B*: acetonitrilo.

Gradiente de la *Fase móvil*: adoptar el sistema de gradiente descrito en la tabla siguiente:

<i>Tiempo (minutos)</i>	<i>Eluyente A (%)</i>	<i>Eluyente B (%)</i>	<i>Elución</i>
0 – 40	80 → 30	20 → 70	gradiente lineal
40 – 45	30	70	isocrático
45 – 47	30 → 80	70 → 20	gradiente lineal
47 – 52	80	20	isocrático

*Solución estándar interno*: describir...

*Solución muestra*: describir...

*Solución estándar de referencia*: describir...

*Solución de resolución*: describir....

*Adecuabilidad del sistema*: inyectar replicas de 20 µL de la *Solución de resolución*. La eficiencia de la columna debe ser superior a 16000 platos teóricos/metro. Los tiempos de retención relativos deben ser de aproximadamente 0,8 para “nombre de la sustancia” y 1,0 para “nombre de la sustancia”. El factor de cola debe ser menor que 2,0. La resolución entre “nombre de la sustancia” y “nombre de la sustancia” debe ser mayor que 2,0. La desviación estándar relativa de las replicas de las áreas de los picos registrados debe ser menor que 2,0%.

*Procedimiento*: inyectar separadamente replicas de 20 µL de la **Solución estándar de referencia** y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas sobre los picos. “Calcular la cantidad de “nombre de la sustancia **fórmula molecular**” en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la **Solución estándar de referencia** y la *Solución muestra*.”

En los casos en que el método cromatográfico sea utilizado para la valoración de antibióticos expresar el resultado de la siguiente forma:

*Procedimiento*: inyectar, separadamente 10 µL de la **Solución estándar de referencia** y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas sobre los picos.

Calcular en µg/mg la cantidad de “Nombre de la sustancia **fórmula molecular**” en la muestra a partir de las respuestas obtenidas” con la **Solución estándar de referencia** y la *Solución muestra*.



<xxx> Cromatografía de gases.

Comenzar con la frase “Proceder conforme a lo descrito en *Cromatografía de gases* <xxx>. Utilizar un cromatógrafo equipado con... (describir el detector); longitud y diámetro de la columna cromatográfica, composición de la fase estacionaria y flujo del gas transportador en mL/minuto”. La programación del sistema, debe contener la temperatura de la columna, del inyector y del detector y debe describirse en una tabla como se muestra a continuación:

	<i>Tiempo (minutos)</i>	<i>Temperatura (°C)</i>
	0 – W	X
Columna	W – X	X → Y
	X – Y	Y → Z
Inyector		X
Detector		X

Describir en párrafos separados, la preparación de las soluciones necesarias, en el siguiente orden: solución del estándar interno, solución muestra, **solución de referencia**.

Comenzar el último párrafo, con *Procedimiento* ..... e indicar: volumen de inyección, modo de registro de los picos (área o altura), cálculo teórico de la pureza de la sustancia. El ejemplo dado para Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia puede ser empleado, con las modificaciones correspondientes.

Ejemplo

Proceder conforme a lo descrito en *Cromatografía de gases* <xxx>. Utilizar un cromatógrafo equipado con detector de ionización de llama, columna capilar de 60 m de longitud y 0,25 mm de diámetro interno, recubierta con polietilenglicol 20 M con espesor de film de 0,25 µm; utilizar Nitrógeno ultra puro como gas transportador a 1,0 mL/minuto. La temperatura del sistema deberá ser ajustada conforme a la tabla siguiente:

	<i>Tiempo (minutos)</i>	<i>Temperatura (°C)</i>
Columna	0 – 10	60
	10 – 75	60 → 190
	75 – 120	190
Inyector		240
Detector		220

### (Pendiente de numeración)-Determinación de la potencia

Incluir los ensayos con animales, preparación de los animales o microorganismos. Comenzar con la frase: “Proceder conforme a lo descrito en “*Nombre del ensayo*” seguido del número del método general en negrita <xxx>. La preparación previa debe estar descrita detalladamente y la concentración debe estar expresada en mg/mL o UI/mL.

Ejemplo

“Proceder conforme a lo descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos por difusión en ágar* <xxx> utilizando cilindros”.

Para expresar el resultado final del método de determinación de potencia, utilizar la frase siguiente:

“Calcular la potencia de la muestra en µg (o UI) de “nombre de la sustancia” por miligramo, a partir de la potencia del **Estándar de referencia** y de las respuestas obtenidas con la **Solución de referencia**” y con la “*Solución muestra*”

Otros ejemplos

Proceder conforme a lo descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos por difusión en ágar* <xxx> utilizando cilindros.

*Microorganismo: Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228.

*Medios de cultivo:* describir ...

*Solución muestra:* describir ...

**Solución de referencia:** describir ...

*Procedimiento:* añadir 20 mL del medio de cultivo n° 11 en cada placa, esperar que solidifique, agregar 5 mL de inóculo al 1% y proceder conforme a lo descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos por difusión en ágar* <xxx> utilizando cilindros. Añadir a los cilindros, 0,2 mL de las soluciones recientemente preparadas. Calcular la potencia de la muestra en µg/mg de ciprofloxacina, a partir de la potencia del **Estándar de referencia** y las respuestas obtenidas con la **Solución estándar** y con la *Solución muestra*.

### (Pendiente de numeración)-Ensayo iodométrico

Incluir la titulación iodométrica de antibióticos, para la cual es demostrada la equivalencia del método microbiológico. Iniciar con la frase “Proceder conforme a lo descrito en *Ensayo iodométrico de antibióticos* <xxx>”. Si la muestra requiriera de alguna preparación no descrita en el método general, describir detalladamente.

Ejemplo.

Proceder conforme a lo descrito en *Ensayo iodométrico de antibióticos* <xxx>. Preparar la **Solución de referencia** con las mismas condiciones que la *Solución muestra*.

(Pendiente de numeración) Empaque y almacenamiento

Utilizar los términos descritos en CAPÍTULO GENERAL <?>, en los ítems Conservación y Material de empaque primario y secundario.

Ejemplos

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

En recipientes herméticos.

(Pendiente de numeración) Etiquetado.

Hacer constar en la monografía la siguiente frase: “Según legislación MERCOSUR vigente”???. Cuando sea el caso, incluir otra información relevante que deba estar incluida en el rótulo de la sustancia.

Ejemplo (A consideración del GE)

Según legislación MERCOSUR vigente???. Cuando una sustancia está destinada a la producción de preparaciones parenterales, en la etiqueta se debe indicar que el producto es estéril o que debe ser esterilizado durante el proceso.

(Pendiente de numeración) Clase o Categoría Terapéutica

Utilizar según el caso: “Clase Terapéutica” para los fármacos” y “Categoría Terapéutica” para excipientes o adyuvantes. Para la Clase Terapéutica emplear cuando sea posible, la clasificación ATC (Se recomienda la creación o internalización de una lista MERCOSUR a la cual referirse)

Ejemplo

CATEGORIA

Materia prima para preparación de estearato de sodio, magnesio, zinc y otros excipientes o adyuvantes farmacotécnicos.

CLASE TERAPÉUTICA

Analgésico y antipirético.

.....