



# **Universidad Nacional de Rosario**

## **Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas**

### **Programa de la Asignatura**

### **Garantía de Calidad de Medicamentos**

### **Carrera de Farmacia**

### **Plan 2006**

**Profesor Responsable: Dr. Teodoro S. Kaufman**

## Programa de la Asignatura Garantía de Calidad de Medicamentos

*Importancia de la asignatura Garantía de Calidad de Medicamentos en la Carrera de Farmacia.*

*Ubicación curricular y correlación con otras asignaturas. Objetivos y contenidos*

### Marco General y Fundamentación

Las Ciencias Farmacéuticas constituyen una combinación especial de un amplio conjunto de disciplinas científicas que son claves para el descubrimiento, desarrollo, evaluación, administración, control y regulación de nuevas sustancias bioactivas y terapias farmacológicas. En el concierto de la Facultades del país que dictan la Carrera de Farmacia, la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas de la UNR es la única que enfatiza desde su propia denominación su interés y objetivo de formación en “Ciencias Farmacéuticas”.

Las incumbencias y el perfil profesional del Farmacéutico, según fueran establecidas por la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, señalan que el Farmacéutico es un profesional cuya formación es tal que puede actuar como experto en la búsqueda, desarrollo, producción y control de principios activos de interés farmacéutico, en la elaboración y dispensación de las diversas formas farmacéuticas destinadas a la preservación y mantenimiento de la salud de los seres vivos y al diagnóstico y la prevención de enfermedades y otras condiciones, como así también en la generación, el manejo y la difusión de conocimientos e información asociados a los medicamentos. El Farmacéutico también puede desempeñarse en otros quehaceres no menos importantes, cuales son las actividades regulatorias y las relacionadas con el patentamiento y la protección patentaria de nuevo conocimiento.

El ciclo profesional de la Carrera de Farmacia tiene como función diferenciadora capacitar al futuro egresado en el manejo integral del medicamento entendido como pieza clave de la salud pública, desde el diseño estructural de sus principios activos, su formulación y comprensión del accionar dentro del organismo (incluyendo posología, indicaciones, contraindicaciones e interacciones) hasta la evaluación de sus cualidades analíticas y funcionales bajo la observancia de las buenas prácticas que deben regir su manufactura y control. Por lo tanto, el Farmacéutico debe ser integralmente formado teniendo en cuenta estas premisas.

Por su función, los productos de interés farmacéutico son un preciado bien social, cuya calidad está conformada por un conjunto único de parámetros tales que aseguran su identidad o autenticidad, potencia, seguridad y efectividad, por lo cual esa calidad debe ser establecida, mantenida y verificada o controlada en diversas etapas de la elaboración de dichos productos, en todos los casos bajo el imperio de buenas prácticas de trabajo.

Ninguna industria se encuentra tan sujeta a regulaciones como la industria farmacéutica, y ninguna como ella está atada a reglamentos y requisitos tan estrictos. Es que la salud de seres vivos se encuentra en juego. Por ello, el aseguramiento de la calidad de principios activos y medicamentos y su rama de control analítico deben ser conceptos omnipresentes en las actividades del Farmacéutico independientemente del ámbito donde desempeñe su profesión. Por ello, el mantenimiento de la calidad en los productos de interés farmacéutico debe ser tema de constante preocupación para el profesional Farmacéutico, quien debe reconocer su importancia para poder observarlo, proyectarlo y transmitirlo.

La Garantía de Calidad farmacéutica es un término muy amplio, que se identifica modernamente con el conjunto de acciones que deben llevarse a cabo para lograr las metas de establecer, mantener, controlar y verificar la calidad de los productos de interés farmacéutico. Puesto que la calidad de dichos productos puede ser definida como la resultante de un conjunto de variables preestablecidas capaces de ser medidas y sobre las que se puede ejercer control, el Control de Calidad de Medicamentos se convierte en una herramienta importante de la garantía de calidad, cuya finalidad es asegurar la calidad de los productos, principalmente mediante actividades de inspección o verificación, propias del Análisis Farmacéutico.

La necesidad de la inclusión de un curso de Garantía de Calidad de Medicamentos con actividades teóricas y prácticas en el ciclo profesional de la Carrera de Farmacia, presenta un doble fundamento. Por una parte, proveer las bases de formación específica y la red conceptual necesarias para el correcto desenvolvimiento de la asignatura optativa relacionada Control de Calidad de Medicamentos Avanzado. Por otra, aportar los elementos imprescindibles para que el egresado esté en condiciones de realizar mínimas operaciones de garantía y control de calidad y tomar las decisiones finales correctas. Esta última faceta incluye entender, respetar y difundir las

acciones tendientes a la dispensación de un producto seguro, confiable y efectivo adoptando las actitudes y acciones profesionales pertinentes, como así también la comprensión de la filosofía farmacopeica y de entes regulatorios internacionales, como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), en cuanto al empleo de principios analíticos en el aseguramiento y control de calidad.

Como parte integrante del ciclo profesional que caracteriza el último año de la Carrera de Farmacia, la Asignatura Garantía de Calidad de Medicamentos cumple el rol de exponer de manera teórica y experimental a los alumnos a la problemática referida al Análisis Farmacéutico como herramienta para proveer las seguridades necesarias en relación a la calidad de un producto de interés farmacéutico o para verificar esa calidad. Asimismo, la Asignatura expone al alumno a la problemática del conjunto de actividades de organización, documentación y autorización que deben realizarse en conjunto con las funciones analíticas con el objeto de asegurar la calidad de los productos de interés farmacéutico.

La Garantía de Calidad de Medicamentos debe ser organizada de modo tal de proveer todas las directivas relacionadas a los procedimientos y procesos que redundarán en un producto de calidad y permitirán cumplir la política de la calidad de la empresa farmacéutica. Externamente, la misma debe aportar todas las seguridades de que dichas directivas son llevadas a cabo de manera unívoca y eficiente. Por su parte, el control de calidad debe ser formulado de tal manera que garantice que un producto farmacéutico esté libre de impurezas, sea física y químicamente estable, contenga cuál-cuantitativamente los ingredientes activos declarados en el rótulo, proporcione la liberación óptima de los mismos cuando el producto sea utilizado como corresponde hasta su fecha de vencimiento, y que en esas condiciones sea seguro, potente y eficaz.

En consecuencia, para su desarrollo la Asignatura *Garantía de Calidad de Medicamentos* requiere de conocimientos adquiridos en asignaturas de los ciclos de formación básica y biomédica de la Carrera, como los correspondientes al eje físico-químico-matemático (Química General e Inorgánica, Química Orgánica, Química Analítica, Fisicoquímica, Matemáticas, Estadística y Física), que permiten la comprensión de las propiedades de las moléculas, los fundamentos científicos de la aplicación de los principios analíticos a los problemas relacionados con la calidad farmacéutica y su aseguramiento, y las bases para su cálculo e interpretación.

Requiere asimismo conocimientos correspondientes al eje biológico/bio-químico, en especial Biología, Bioquímica, Farmacología, Química Medicinal y Tecnología Farmacéutica, cuya integración es fundamental para comprender la diversa naturaleza de los requisitos específicos de calidad de los productos formulados en relación con sus vías de administración, potencia, actividad biológica y destino metabólico de los principios activos, como así también la razón de las regulaciones impuestas y la operatoria necesaria para cumplir con las mismas. Por su parte, conocimientos aportados por disciplinas tales como Farmacobotánica, Farmacognosia, Microbiología y Toxicología resultarán importantes, al proveer las bases para comprender las características relevantes del control biológico y microbiológico, como así también las particularidades del control de calidad de productos naturales crudos y sus extractos.

Asimismo, resulta de importancia la integración con la Farmacia Clínica y Farmacia Asistencial, ya que el aseguramiento de la calidad de los medicamentos tiene muy en cuenta en su formulación aspectos clave de las características de los productos de interés farmacéutico relacionadas tanto con los principios activos como con el paciente. Por otra parte, métodos analíticos son también requeridos para el estudio de los principios activos en su interacción con organismos vivientes y resulta obvio indicar que elementos de Informática e Inglés son ingredientes indispensables para el más acabado aprovechamiento y comprensión de la Asignatura.

Por ello, los contenidos seleccionados para el desarrollo de la Asignatura *Garantía de Calidad de Medicamentos* son de carácter eminentemente multidisciplinario e interdisciplinario, convirtiendo a la misma en una materia integradora de conocimientos provenientes de diversos ejes temáticos, a la vez que netamente proveedora de perfil profesional al egresado, al entregar conocimientos específicos básicos pero esenciales para el mejor desempeño profesional.

## Objetivos Académicos

### **Objetivos generales**

Los contenidos de la asignatura están orientados a que el alumno tenga una visión global de la problemática de la calidad de los medicamentos, incluyendo como se genera, mantiene y controla la misma, con especial

Énfasis en la implementación de la garantía de calidad farmacéutica y el control de calidad de materias primas, ingredientes farmacéuticos, productos formulados y sustancias de interés farmacéutico en general.

Los objetivos se lograrán sobre la base de la integración de conocimientos adquiridos previamente, junto a la incorporación de nuevos conceptos e información específica sobre temática de la calidad de los medicamentos y su aseguramiento.

Por ello, se procurará:

- Concientizar sobre la problemática del Aseguramiento de la Calidad Farmacéutica y el Control de Calidad de los principios activos farmacéuticos.
- Desarrollar capacidades exploratorias y experimentales para el Aseguramiento de la Calidad de productos de interés farmacéutico.
- Favorecer actitudes y valores relacionados con los conocimientos científicos referidos al entendimiento y empleo responsable de los lineamientos de buenas prácticas vigentes, como así también de las normas del control de calidad y las especificaciones contenidas en ellas.
- Hacer comprender las bases físicas y químicas de los métodos analíticos que, en general, se aplican a la resolución de problemas propios del análisis farmacéutico y las razones de la elección de dichos métodos.
- Favorecer el entendimiento de la importancia de la normatización de los principios activos de interés farmacéutico y los productos formulados y el valor normativo de las farmacopeas.
- Lograr que se comprenda el rol del análisis farmacéutico en un mundo globalizado y las nuevas exigencias frente al comercio internacional masivo de principios activos y medicamentos.
- Transmitir las responsabilidades e incumbencias de un laboratorio de control de calidad en relación con la empresa farmacéutica y la salud pública.
- Lograr un entendimiento del rol de los procesos separativos como herramientas en la purificación de principios activos con miras a su identificación, calificación o cuantificación.
- Lograr comprender que los medicamentos llegan a la Sociedad luego de un largo proceso que se inicia con el descubrimiento de los principios activos y culmina con la interpretación de resultados analíticos que permiten su liberación al mercado.
- Hacer comprender que la gran mayoría de los medicamentos que nuestra Sociedad emplea en la curación, alivio, prevención y diagnóstico de las enfermedades son de naturaleza orgánica, y que los avances en la teoría estructural, como los principios y métodos analíticos traducidos en técnicas de determinación, separación y cuantificación de estructuras orgánicas están presentes en la gran mayoría de las etapas que conducen a la obtención final de cada producto formulado.
- Demostrar que existe la imperiosa necesidad de asegurar que cada medicamento, al ser dispensado, cumpla rigurosamente con las normas establecidas para el mismo en cuanto a identidad, pureza, dosis, estabilidad, eficacia terapéutica y seguridad, requiriéndose para ello su elaboración en condiciones predeterminadas y la realización de pruebas y ensayos específicos de control.
- Hacer ver que el análisis farmacéutico presenta problemática y complejidad propias, como consecuencia de la disponibilidad de un arsenal terapéutico variado.
- Demostrar que hay necesidad de regulación en el mercado del medicamento, y las tácticas y estrategias involucradas en la elaboración de normas oficiales.
- Poner en evidencia que la normativa farmacopeica y las buenas prácticas de fabricación y control cumplen un rol central en la provisión de medicamentos de calidad y el mantenimiento de la salud pública.
- Hacer comprender que la práctica moderna de la Farmacia requiere del uso de explicaciones científicas y se apoya en las mismas.

#### **Objetivos específicos**

- Incorporar racionalmente herramientas que permitan resolver cuestiones relativas a la garantía de calidad y el control de calidad de productos de interés farmacéutico.
- Se espera que al cabo del cursado de la asignatura, el alumno haya logrado además un conjunto complejo y variado de conocimientos, habilidades y actitudes, como los que se desglosan a continuación, que le permitan un mejor y más adecuado desempeño como profesional:

En el área de los *conocimientos*, se espera que haya adquirido la comprensión de:

- Las bases y fundamentos de la garantía de calidad de los medicamentos.
- Los principios de la aplicación de métodos analíticos a los problemas de control de calidad farmacéutico y la filosofía particular de su implementación.

- La importancia de la normativa farmacéutica en relación con el ejercicio del aseguramiento de calidad de materias primas, productos formulados y, en general, de sustancias de interés farmacéutico.
- La necesidad de la garantía de calidad farmacéutica y del control de calidad farmacéutico como resguardo de la salud pública.
- La problemática del análisis farmacéutico, con el criterio suficiente como para opinar y aconsejar ante situaciones puntuales referidas a la garantía de calidad y el control de calidad farmacéutico.

En el área de las *habilidades*, la expectativa es que adquiera:

- Capacitación apropiada en el uso y aplicación de materiales, equipos e instrumental de laboratorio como los empleados en los trabajos experimentales.
- Entrenamiento adecuado en las técnicas analíticas empleadas en los trabajos prácticos.
- Capacidad analítica y sintética para resolver problemas similares a los desarrollados en los trabajos prácticos.
- Criterio analítico clave para la interpretación de problemas asociados al control de calidad farmacéutico.
- Capacidad de conocer, entender y manejar la bibliografía básica asociada a la garantía de calidad farmacéutica.
- Capacidad, información y criterio para plantear y resolver nuevos problemas relacionados con la garantía de calidad farmacéutica.
- Capacidad de seleccionar información a partir de bibliografía diversa, como Farmacopeas, publicaciones periódicas textos y protocolos de análisis.
- Criterio y capacidad de planificar investigaciones exploratorias en calidad farmacéutica.
- Entrenamiento para diseñar y ejecutar experiencias de laboratorio en las que se desarrollen habilidades psicomotoras centradas en el manejo de instrumental.
- Capacidad y entendimiento para elaborar correctamente protocolos e informes.
- Capacidad de identificar relaciones con la información disponible.
- Capacidad para entender las técnicas analíticas básicas discutidas y analizadas en el curso y su uso característico en análisis farmacéutico.
- Capacidad para resolver problemas gráficos y numéricos, de aplicación en el análisis farmacéutico.
- Capacidad para articular los contenidos de la asignatura con otras, relacionando aspectos de la elaboración, propiedades físicas y químicas, como así también farmacológicas de los principios activos con la normativa farmacopeica.
- Maduración del razonamiento analítico y cuantitativo.

En la esfera de las *actitudes*, se espera que el alumno desarrolle y acreciente:

- Una conducta participativa, de colaboración y respeto hacia sus compañeros y docentes.
- La capacidad para aplicar los conocimientos adquiridos y poder autoevaluar su aprendizaje.
- El sentido de la responsabilidad para poder llevar a cabo su trabajo profesional según sus calificaciones.
- El interés y la curiosidad por la problemática asociada a la garantía de calidad farmacéutica.
- La reflexión crítica, abierta y flexible, que le permita evaluar sus propios resultados y progreso, y trabajar en equipos multi e interdisciplinarios.
- La autodisciplina y la conciencia de la necesidad de mantener una actualización profesional constante.
- Aprecio por el arsenal farmacéutico disponible y sentido de responsabilidad por su uso apropiado, su conservación y mejoramiento cuali y cuantitativo.
- Interés por la influencia de la globalización en la disponibilidad y calidad de los medicamentos, su control y normalización.
- Capacidad para apreciar los cambios a los que está sujeta la disciplina de la garantía de calidad de medicamentos y la continua necesidad de actualización y revisión de normas y métodos.
- Capacidad para entender la complejidad de la práctica del análisis farmacéutico y las responsabilidades del analista farmacéutico.
- Aprecio por el papel del análisis farmacéutico como factor determinante del aseguramiento de una mejor calidad de vida.

## Enunciación de Contenidos Teóricos - Unidades Temáticas

- **Unidad I: Calidad farmacéutica y su aseguramiento**

Introducción. Calidad. Conceptos de calidad y principios básicos. Calidad farmacéutica. Aptitud para el uso en el contexto de productos medicinales. Ejemplos de déficits de calidad. Sistemas de calidad. Circuito de la calidad y control de calidad de medicamentos. Necesidad del análisis farmacéutico. Fundamento y alcance del análisis farmacéutico. Tipos de problemas que se presentan y naturaleza de los materiales a analizar.

Garantía de Calidad de Medicamentos. Bases racionales y niveles de aseguramiento. Aseguramiento a nivel nacional. Organización y funciones de un sistema de calidad nacional. Bases legales, elementos regulatorios y técnicos. Registro y habilitación de medicamentos.

- **Unidad II: Aseguramiento de la calidad de productos nacionales y extranjeros**

Sistemas regulatorios. Su necesidad y función. Organismos fiscalizadores nacionales e internacionales. Calidad en la industria farmacéutica. Su aseguramiento y manejo. Relación con la política de la calidad y el control de calidad. Responsabilidades de las funciones de calidad. Establecimiento de programas de aseguramiento de la calidad. Elementos y objetivos. Comité de aseguramiento de la calidad. Evaluación de relaciones costo-beneficio. Manual de la calidad. Aseguramiento de la calidad en farmacias oficiales y hospitalarias.

Globalización y sistemas regulatorios. Armonización internacional. ICH. Hacia un sistema regulatorio común. Globalización y análisis farmacéutico. Rol de la OMS en el control de productos farmacéuticos y biológicos. Disposiciones de la OMS para ingredientes farmacéuticos activos que intervienen en comercio internacional. Documentación e información analítica requeridas.

- **Unidad III: Buenas prácticas de Fabricación y Control y el Laboratorio de Control de Calidad**

Buenas prácticas de fabricación y control (BPFC) y sus aspectos relacionados con el aseguramiento de la calidad y el análisis farmacéutico. Objetivos y resultados esperados. Legislación referente a principios activos y medicamentos. BPFC para controles de Laboratorio. Aplicaciones prácticas.

El Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos. Funciones. Relaciones con el Área de Producción. Controles en proceso. Acreditación de laboratorios.

- **Unidad IV: Garantía de calidad de los resultados**

Garantía de calidad de los resultados. Validación. Conceptos y tipos de validación. Validación analítica. Criterios y parámetros. Noción sobre otras validaciones. Validación de limpieza. Validación de sistemas de datos. Validación de procesos. Validación de equipos. Calificaciones: de diseño, instalación, operacional y funcional. Validación en el tiempo: retrospectiva, prospectiva y concurrente.

Documentación. Necesidad y características. Establecimiento de procedimientos operativos normalizados. Firma de documentos. Corrección de errores.

- **Unidad V: Codificación farmacéutica. Normas de calidad**

Introducción al Control de Calidad oficial. Normalización de ingredientes farmacéuticos activos y sus formas farmacéuticas. Codificación farmacéutica. Farmacopeas. Organización y su relación con el control de calidad farmacéutico. Monografías oficiales. Estructura y función. Relación con el Control de Calidad. Comparación entre diversas farmacopeas. Otras fuentes. Fuentes de información primarias y secundarias. Textos, Farmacopeas, publicaciones periódicas, patentes e Internet. Uso de la literatura.

- **Unidad VI: Obtención de materiales para análisis. Muestreo**

Muestreo en comparación con inspección total: ventajas y desventajas. Tipos de materiales. Buenas prácticas de muestreo. Procedimiento de muestreo. Plan de muestreo: objetivos, analitos y métodos, lugar de muestreo, toma de muestra, equipos, personal y seguridad. Implementación del Plan de muestreo. Métodos probabilísticos de muestreo: muestreo simple al azar, muestreo estratificado, muestreo sistemático y muestreo por conglomerados.

- **Unidad VII: Identificación con fines farmacéuticos**

Definición de identificación farmacéutica. Requisitos, alcances y objetivos. Criterios de la OMS. Casos que se presentan. Recursos oficiales. Propiedades organolépticas y propiedades físicas. Uso de propiedades químicas. Análisis cromatográfico y espectroscópico. Selectividad de los recursos. Estrategias oficiales. Ejemplos. Comparación entre Farmacopeas.

- **Unidad VIII: Impurezas en productos de interés farmacéutico**

Pureza química con fines farmacéuticos. Calidad de ingredientes farmacéuticos activos. Terminología oficial. Regulaciones y requisitos de pureza. Criterios para el establecimiento de límites. Calidad Farmacopea. Impurezas y su relación con la seguridad, eficacia terapéutica y costo de la purificación. Peligros y desventajas de los contaminantes. Impurezas tóxicas, mutagénicas, generadoras de alteraciones, etc. Origen de las impurezas de los productos químicos farmacéuticos. Materia prima - impurezas de síntesis. Impurezas relacionadas con los

procesos de elaboración. Efectos de auxiliares farmacéuticos sobre la estabilidad del ingrediente activo. Solventes y envases como fuente de impurezas. Otras fuentes de impurezas y su control; contaminación cruzada y BPFC. Impurezas propias de la inestabilidad de los ingredientes farmacéuticos activos. Reacciones hidrolíticas, de oxidación y fotoquímicas. Reacciones catalizadas por impurezas. Métodos indicadores de estabilidad. Relación con los métodos cuantitativos. Aislamiento y caracterización de impurezas. Impurezas extraíbles e impurezas cromatografiables. Estudio de casos. Criterios de clasificación de las impurezas. Impurezas comunes y específicas. Clasificación de las impurezas en artículos oficiales. Clasificación armonizada de impurezas según su naturaleza. Criterios para reportar y controlar impurezas orgánicas, inorgánicas y solventes. Criterios y métodos para identificar y cuantificar impurezas. Métodos semicuantitativos de comparación.

- **Unidad IX: Análisis farmacéutico de impurezas**

Control de la pureza química. Pruebas límites oficiales. Especificidad, selectividad y sensibilidad. Pruebas de pureza para excluir contaminación excesiva. Pruebas límites típicas, generales y específicos. Pruebas límites para impurezas metálicas. Pruebas semicuantitativas y cuantitativas de plomo y arsénico. Límite de hierro. Límite de metales pesados. Límite de otros metales. Pruebas límite de radicales ácidos. Límite de cloruros. Límite de sulfatos. Otros radicales ácidos. Pruebas límite de impurezas no metálicas (boro, selenio, etc.). Casos de aplicación. Pruebas límites generales para impurezas no específicas: Límite de materia insoluble, solventes residuales, claridad y color de una solución. Límite de materia soluble. Residuo de ignición. Sustancias fácilmente carbonizables. Cenizas. Cenizas sulfatadas. Acuametría. Agua como impureza. Metodología de control espectroscópica y separativa.

- **Unidad X: Patrones de referencia**

Criterios para determinar la necesidad de establecer sustancias químicas de referencia. Evaluación de sustancias de referencia. Métodos físicos y químicos. Mantenimiento y distribución de las sustancias de referencia. Materiales de referencia calibrados contra sustancias químicas de referencia internacional.

Análisis de solubilidad de fase. Usos y aplicaciones en análisis farmacéutico. Bases teóricas. Diagramas de solubilidad en ausencia de interacciones entre componentes. Efectos de interacciones de componentes en los diagramas de solubilidad. Procedimientos experimentales. Solventes: selección y características. Muestras y contenedores. Equilibración. Análisis de las muestras. Evaluación de pureza. Ventajas y limitaciones.

- **Unidad XI: Procedimientos analíticos aplicables a materias primas, productos intermedios y terminados. Métodos de control. Análisis mediante reacciones con desarrollo de color**

Reacciones químicas con desarrollo de color. Atributos y características. Sensibilidad y selectividad. Análisis colorimétrico de grupos funcionales. Aplicaciones en el análisis farmacéutico. Detección de compuestos de interés, pruebas de identidad y pureza. Límite de impurezas. Pruebas colorimétricas. Determinaciones (semi)cuantitativas de productos coloreados.

Estrategias analíticas generales para el reconocimiento de alcoholes y fenoles. Reacciones de fenoles y catecolos con sales de hierro. Formación de complejos coloreados. Acoplamiento oxidativo de fenoles con 2,6-dibromo quinona clorimina. Compuestos carbonílicos y aminas. Reacciones de diazotación y copulación. Ejemplos. Reacción de Bratton-Marshall. Fundamento y aplicaciones. Formación de bases de Schiff.

Reacción de los compuestos de cianógeno. Reacción de Zwikker para barbitúricos y compuestos relacionados. Reacción de las xantinas. Reacciones de nitrosación. Límite de morfina en fosfato de codeína. Investigación de 3-aminofenol en para-aminosalicilato de sodio.

- **Unidad XII: Procedimientos analíticos aplicables a materias primas, productos intermedios y terminados. Métodos de control. Técnicas separativas sencillas en análisis farmacéutico. Extracción con solventes**

Separación de principios activos. Técnicas separativas. Extracción con solventes. Extracción sólido-líquido. Extracción líquido-líquido. Fundamento y procedimientos. Ley de distribución. Solubilidad diferencial. Efecto y control del pH en operaciones de extracción. Efecto salino y extracción de solutos inertes. Control de la formación de emulsiones. Separación de ingredientes farmacéuticos activos de sus excipientes. Efectos de asociación. Formación de pares iónicos y otros equilibrios químicos. Ejemplos y aplicaciones de separaciones de principios activos constituyentes de formas farmacéuticas para ser sometidos a Pruebas de identidad o cuantificación. Ejemplos. Casos que involucran separaciones de mezclas por métodos extractivos.

- **Unidad XIII: Procedimientos analíticos aplicables a materias primas, productos intermedios y terminados. Métodos de control. Técnicas separativas sencillas en análisis farmacéutico. Cromatografía en capa delgada**

Breve repaso de fundamentos. Adsorción y partición. Aplicaciones farmacéuticas de diferentes clases de cromatografía. Cromatografía en capa delgada. Fundamento y ventajas. Aplicaciones en el control de calidad de sustancias farmacéuticas. Aplicaciones cualitativas. Pruebas de identificación de ingredientes farmacéuticos activos. Métodos con dos y tres siembras. Ejemplos. Identificación de fenotiazinas, barbituratos, esteroides y tetraciclinas. Identificación de impurezas y productos de degradación. Degrado de los ingredientes farmacéuticos activos para su identificación. Aplicaciones semicuantitativas. Pruebas de pureza de ingredientes farmacéuticos activos. Pruebas límites con y sin patrones de referencia de los contaminantes. Sustancias relacionadas en fenotiazinas. Sustancias relacionadas en barbituratos. Prueba de impurezas en esteroides. Sistemas con siembras múltiples. Ejemplos. Sustancias relacionadas en sulfonamidas. Evaluación de los cromatogramas. Criterios. Ejemplos. Control de productos de descomposición en comprimidos de diazepam. Aplicaciones cuantitativas. Resolución de problemas relacionados con la identificación de ingredientes farmacéuticos activos y el control oficial de impurezas por cromatografía en capa delgada.

• **Unidad XIV: Procedimientos analíticos aplicables a materias primas, productos intermedios y terminados.**

*Métodos de control. Pruebas básicas para el análisis farmacéutico de ingredientes farmacéuticos activos*  
Necesidad, objetivos, alcances y limitaciones. Rol de la OMS en la elaboración y difusión de las “Pruebas básicas”. Función de las “pruebas básicas”. Utilización de Pruebas con desarrollo de color, reacciones con formación de precipitados y empleo de los caracteres organolépticos para la identificación de ingredientes farmacéuticos activos de interés farmacéutico. Las pruebas de pureza entre las “pruebas básicas”. Punto de fusión y pruebas básicas. Eutécticos y puntos de fusión mezcla en análisis farmacéuticos.

• **Unidad XV: Procedimientos analíticos aplicables a materias primas, productos intermedios y terminados.**

*Métodos de control. Volumetría y análisis farmacéutico*  
Análisis volumétrico de ingredientes farmacéuticos activos de interés farmacéutico y productos formulados. Valoraciones acido-básicas en medio acuoso. Valoraciones directas y por retorno. Valoraciones por métodos directos e indirectos. Ejemplos y casos de aplicación. Valoraciones en medios no acuosos. Fundamento. Ejemplos. Selección del medio no acuoso. Factores determinantes. Indicadores y su funcionamiento. Electrodos indicadores. Cuantificación de halohidratos. Método de Pifer-Woolish. Valoraciones complejométricas de uso oficial, directas y por retorno. Fundamento. Sistemas catión-indicador. Aplicaciones y ejemplos. Valoraciones por diazotación. Nitritovolumetría. Fundamento y aplicaciones. Ejemplos. Valoraciones redox y con formación de precipitados. Aplicaciones oficiales. Selección de estrategias de valoración volumétrica basadas en la estructura química del analito. Resolución de cuestiones numéricas.

• **Unidad XVI: Procedimientos analíticos aplicables a materias primas, productos intermedios y terminados.**

*Métodos espectroscópicos de control. Espectroscopía ultravioleta-visible. Aplicaciones farmacéuticas*  
Revisión de conceptos básicos. Factores estructurales y del medio que afectan la absorción. Ley de Beer. Formación de derivados. Ventajas y desventajas de la técnica analítica en relación al análisis farmacéutico. Interferencias y su remoción. Espectroscopía de derivadas.

Análisis cualitativo. Características de los espectros, datos consignados en las monografías oficiales y requisitos de las pruebas. Uso de patrones de referencia y técnicas de identificación sin patrones de referencia. Evaluación de las pruebas y ensayos. Ejemplos oficiales.

Análisis cuantitativo: Calificación del instrumento. Control del ancho de banda y la escala de longitudes de onda. Cuantificación de principios activos en ingredientes farmacéuticos activos puros y productos formulados. Uso de métodos unipuntuales y con curva de calibración. Requisitos previos y evaluación de los resultados. Determinación de analitos en muestras multicomponentes. Formación de derivados coloreados.

• **Unidad XVII: Procedimientos analíticos aplicables a materias primas, productos intermedios y terminados. Métodos espectroscópicos de control de calidad farmacéutico. Espectroscopía en el infrarrojo y sus aplicaciones en análisis farmacéutico**

Revisión de contenidos elementales. Características útiles del espectro infrarrojo. Interpretación del espectro. Aplicaciones cualitativas: elucidación de estructuras, identificación de sustancias. Preparación de muestras. Diferentes técnicas y su relación con el polimorfismo. Eliminación de polimorfismo como interferencia. Calificación del instrumento. Registro de los espectros. Uso de patrones y espectros de referencia. Prueba de identificación. Análisis de casos de las Farmacopeas.

• **Unidad XVIII: Procedimientos analíticos aplicables a materias primas, productos intermedios y terminados. Métodos cromatográficos de control. Cromatografía de gases. Aplicaciones farmacéuticas**

Fundamentos. Requisitos de las muestras y su preparación. Formación de derivados. Análisis cuali y cuantitativo. Métodos generales para la determinación cuali-cuantitativa de impurezas orgánicas volátiles. Pruebas límite de solventes residuales. Ejemplos oficiales.

- **Unidad XIX: Procedimientos analíticos aplicables a materias primas, productos intermedios y terminados. Métodos cromatográficos de control. Cromatografía de líquidos de alta eficiencia. Aplicaciones farmacéuticas**

Fundamentos. Análisis cualitativo. Parámetros indicadores de identidad. Análisis cuantitativo por medio de CLAE. Estrategias analíticas. Ejemplos oficiales.

- **Unidad XX: Estabilidad de medicamentos**

Estabilidad física y química: condiciones para su evaluación. Requisitos de la ICH. Rutas de degradación química. Envejecimiento acelerado. Ejemplos. Técnicas y metodologías analíticas para la evaluación de la estabilidad de ingredientes farmacéuticos activos y productos formulados. Requisitos de selectividad. Métodos indicadores de estabilidad. Determinaciones selectivas de ingredientes farmacéuticos activos intactos. Determinación selectiva de productos de degradación. Degrado de hidroclorotiazida y aspirina. Selección de métodos para estudios de degradación. Fecha de vencimiento.

- **Unidad XXI: Interpretación y análisis crítico de monografías de materias primas y productos formulados.** Posición comparativa de diferentes Farmacopeas (FA, BP, EP, USP, etc.) frente al problema analítico. Materia prima. Productos formulados. Evolución de estándares.

- **Unidad XXII: Sanidad de ingredientes farmacéuticos activos, medicamentos y compuestos químicos**

Fuentes de contaminación biológica de medicamentos, cosméticos y productos relacionados. Factores que regulan la clase y el número de microorganismos contaminantes. Microorganismos patógenos y oportunistas que pueden ser transmitidos a través de medicamentos, cosméticos y material biomédico: *Escherichia coli*, *Salmonella* spp, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, anaerobios sulfito-reductores y otros microorganismos requeridos por la legislación vigente. Clasificación sanitaria de los medicamentos. Controles higiénico-sanitarios. Compuestos utilizados como conservadores. Compuestos con actividad genotóxica en aditivos, fármacos y conservadores. Prevención y controles. Controles de establecimiento. Controles sanitarios en los establecimientos destinados a la elaboración, depósito, transporte y expendio de medicamentos. Determinaciones en ambientes, utensilios, materias primas, personal, cadenas de frío, etc.

- **Unidad XXIII: Control de calidad biológico y microbiológico. Pruebas biológicas y microbiológicas**

Control de calidad biológico. Ejemplos. Uso de métodos analíticos instrumentales. Controles sobre animales. Control de calidad microbiológico. Control ambiental en áreas de producción. Endotoxinas bacterianas. Control microbiológico de aguas. Prueba de esterilidad. Eficacia de conservadores antimicrobianos. Prueba de antibióticos.

- **Unidad XXIV: Aspectos del control de calidad de productos formulados**

Aspectos generales y especiales del control de calidad de productos formulados. Pruebas generales. Pruebas propias de la forma farmacéutica. Pruebas requeridas por la vía de administración. Intercambiabilidad de productos.

### Presupuesto de Tiempo

Unidad N°	Nº de sesiones	Unidad N°	Nº de sesiones	Unidad N°	Nº de sesiones
I	3	IX	3	XVII	1
II	3	X	2	XVIII	1
III	3	XI	1	XIX	1
IV	1	XII	1	XX	2
V	1	XIII	1	XXI	2
VI	1	XIV	1	XXII	1
VII	2	XV	1	XXIII	2
VIII	2	XVI	2	XXIV	2
<b>Consultas pre-parcial</b>	<b>3</b>				

## Listado Detallado de Trabajos Experimentales

### **Trabajo práctico Nº 1 - Bibliografía**

Manejo de la bibliografía y búsquedas bibliográficas en Farmacopeas y textos de apoyo. FA VII, USP, Farmacopea Europea, Farmacopea Británica, Farmacopea Brasilera, Farmacopea Mejicana y Farmacopea Internacional. Atlas, complendios y enciclopedias, guías BPM, ISO e ICH, publicaciones periódicas, bases de datos y páginas web de interés.

### **Trabajo práctico Nº 2 - Preparación de Reactivos**

Preparación y manejo de reactivos utilizados en las Farmacopeas. Preparación de reactivos que impliquen manipulaciones, cuidados o precauciones especiales o calidad determinada de sus constituyentes, para ser usados en las distintas pruebas y ensayos de los trabajos prácticos siguientes.

### **Trabajos prácticos Nº 3 – Pruebas de pureza. Parte I**

Determinación de impurezas. Prueba límite de sulfatos (aspirina, furosemida, clorhidrato de lidocaína, glucosa). Prueba límite de cloruros (aspirina, furosemida, glucosa). Prueba límite de hierro. Prueba límite de metales pesados (aspirina, clorhidrato de lidocaína, glucosa).

### **Trabajo práctico Nº 4 - Pruebas de pureza. Parte II**

Determinación de impurezas. Acuametría: Determinación de agua por destilación azeotrópica en pasta dental. Prueba de pérdida por secado (aspirina, glucosa, furosemida, paracetamol) y cuantificación volumétrica de Karl-Fischer (clorhidrato de lidocaína).

### **Trabajos prácticos Nº 5 - Control de calidad de materia prima. Aspirina**

Pruebas de identificación: Reacción química con desarrollo de color. Pruebas de pureza: Prueba de sustancias fácilmente carbonizables, determinación de residuo de ignición, sustancias insolubles en carbonato de sodio, límite de sulfatos, límite de ácido salicílico libre. Valoración: Volumetría ácido-base por retorno.

### **Trabajo práctico Nº 6 - Control de calidad de materia prima. Furosemida**

Pruebas de identificación. Reacción química con desarrollo de color y espectrofotometría UV-Visible. Pruebas de impurezas: Determinación de residuo de ignición, límite de metales pesados. Valoración: Volumetría ácido-base directa.

### **Trabajo práctico Nº 7 - Control de calidad de materia prima. Clorhidrato de lidocaína**

Pruebas de identificación: Reacción química con desarrollo de color, Prueba para cloruro y punto de fusión. Pruebas de impurezas: Residuo de ignición, prueba límite de 2,6-dimetilanilina. Valoración: Volumetría directa en medio no acuoso. Aplicación del método de Pifer-Woolish.

### **Trabajo práctico Nº 8 - Control de calidad de materia prima. Glucosa**

Pruebas de identificación: Cromatografía en capa delgada, reacción química con desarrollo de color. Pruebas de impurezas: acidez y alcalinidad, determinación de la rotación óptica, azúcares extraños, almidón soluble y dextrinas, límite de sulfitos, límite de bario, límite de calcio, residuo de ignición.

### **Trabajo práctico Nº 9 - Control de calidad de materia prima. Gluconato de calcio**

Pruebas de identificación: Prueba de calcio. Prueba por cromatografía en capa delgada. Pruebas de impurezas: Sustancias reductoras. Pérdida por secado. Valoración: Volumetría por formación de complejos. Estandarización del titulante.

### **Trabajo práctico Nº 10 - Control de calidad de materia prima. Ingredientes farmacéuticos activos sulfato**

Pruebas de identificación: Espectroscopía IR en fase sólida. Cromatografía en capa delgada. Pruebas de pureza: Acidez. Determinación de residuo de ignición. Sustancias Relacionadas. Pérdida por secado. Valoración: Nitrito-volumetría con indicador externo.

### **Trabajo práctico Nº 11**

*Práctico de integración:* Discusión y análisis estadístico de los resultados. Integración de todos los prácticos.

## Carga Horaria

### *Carga horaria semanal y total por alumno:*

- Duración del cuatrimestre: 15 semanas.
- Actividades teóricas: Tres clases de dos horas cada una por semana. Total: 45 sesiones (90 horas).
- Actividades prácticas: Diez trabajos experimentales de 4 horas cada uno. Total: 11 sesiones (44 horas).
- Clases de consulta de teoría: Disponibilidad de dos sesiones de aproximadamente una hora cada una por semana (turnos mañana y tarde). Actividad anual. Total: 60 sesiones (120 horas).
- Clases de consulta de trabajos prácticos: Dos sesiones de aproximadamente una hora cada una por semana (turnos mañana y tarde). Actividad anual. Total: 60 sesiones (120 horas).
- Exámenes parciales: Un examen parcial de cuatro horas, con su correspondiente recuperatorio de 4 horas de duración. Los exámenes son de tipo teórico-experimental (8 horas).
- Exámenes finales: Exámenes finales de periodicidad aproximadamente mensual de tres horas, según calendario académico. Total: 14 sesiones (42 horas).

## Modalidades de Dictado y Experiencias de Aprendizaje

### *Clases teóricas:*

- Actividad no obligatoria
  - Metodología de trabajo:
    - Exposición.
    - Análisis de casos y evaluación de ejemplos.
    - Razonamiento guiado.

### *Trabajos experimentales:*

- Actividad obligatoria
  - Metodología de trabajo:
    - Exposición.
    - Análisis de muestras.
    - Resolución de problemas (gráficos/numéricos)
    - Análisis de información - planteo de hipótesis.
    - Análisis de documentos y protocolos.
    - Discusión grupal e integración de contenidos.

## Evaluación del Aprendizaje

### *Trabajos prácticos:*

- Para su aprobación se tomarán en cuenta los siguientes criterios mínimos:
  - Manejo de conocimientos previos en relación al tema.
  - Manejo de conocimientos específicos sobre el tema.
  - Integración de conocimientos para la resolución de la actividad planteada.
  - Calidad del informe sobre el trabajo práctico.
  - Resultado de la evaluación de conocimientos específicos.

### *Evaluación parcial:*

- Comprende la evaluación de parte de los contenidos teóricos y prácticos del programa. El alumno será enfrentado a cuestiones que deberá resolver aplicando e integrando conocimientos adquiridos durante el desarrollo del curso, en combinación con otros propios del resto de la Carrera. La evaluación parcial cuenta con su correspondiente examen recuperatorio.

### *Evaluación final:*

- Abarca todos los temas teóricos, teórico-prácticos y prácticos del programa, incluyendo la resolución de problemas de índole gráfica o numérica.
- El diseño de la evaluación final enfrenta al alumno a situaciones, cuestiones y problemas de naturaleza tal que el mismo debe elaborar, aplicar y fundamentalmente integrar los conocimientos adquiridos, lo cual permite verificar efectivamente el grado de aprovechamiento obtenido por el estudiante durante el cursado.
- Las evaluaciones serán preferiblemente escritas, pudiendo optarse por metodologías alternativas según la posibilidad de su implementación.

## Acreditación - Condición a Lograr por el Alumno

La asistencia y aprobación del 85% de los trabajos prácticos y la aprobación del examen parcial otorgan al alumno la condición de Regular. Es alumno Libre el que no cumple con alguno de estos requisitos.

## Bibliografía

1. Farmacopea Argentina VII Edición – Obra publicada.
2. USP 30. Farmacopea de los Estados Unidos de America, Ed. 30. USP Convention, Knoxville, EUA, 2007, y anteriores.
3. Farmacopea Europea, 5º Edición, 2002.
4. Farmacopea Británica del año 2009 y anteriores.
5. Farmacopea Internacional. 3º Edición, Vols. 1-5. OMS, Ginebra, 1983 y posteriores hasta 2004.
6. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 5º Edición.
7. Farmacopea Brasilera, Tercera Edición, 1976 y Cuarta Edición – Obra publicada.
8. Rao, P. S. R. S. “Sampling Methodologies with Applications”, CRC, Boca Raton, EUA, 2000.
9. Ahuja, S. “Impurities Evaluation of Pharmaceuticals”. Marcel Dekker, NY, EUA, 1998.
10. Huxsoll, J. F. “Quality Assurance for Biopharmaceuticals”. Wiley, Chichester, EUA, 1994.
11. Günzler, H. “Accreditation and Quality Assurance in Analytical Chemistry”. Springer, NY, EUA, 1994.
12. Shirmer, R. E. “Modern Methods of Pharmaceutical Analysis”. 2º Ed. CRC Press, Boca Raton, EUA, 1991.
13. OMS. “Quality Assurance of Pharmaceuticals”. Vol. 1, Ginebra, Suiza, 1997.
14. Comité de Expertos de la OMS. Informe Técnico N° 35. “Especificaciones para las preparaciones farmacéuticas”. Ginebra, Suiza, 1999.
15. Pradeau, D. “Análisis Químicos Farmacéuticos de Medicamentos”. Noriega, México, 1998.
16. Weinberg, S. “Good Laboratory Practice Regulations”. 3º Ed., Marcel Dekker, NY, EUA, 2003.
17. “Clarke's Isolation and Identification of Drugs”, 3º Ed., The Pharmaceutical Press, Londres, 2004.
18. OMS. “Pruebas Básicas para Sustancias Farmacéuticas”. Ginebra, Suiza, 1986.
19. OMS. “Pruebas Básicas para Formas Farmacéuticas”. Ginebra, Suiza, 1999.
20. Ballereau, F. V. y Le Quay, L. “Contrôle de Qualité des Médicaments Essentiels dans les Pays en Développement”. GEEP-OMS, Paris, Francia, 1993.
21. Mills, T. y Roberson, J. C. “Instrumental Data for Drug Analysis”. 3º Ed., Elsevier, NY, EUA, 1996.
22. Denyer, S. P. Baird, R. M. “The Guide to Microbiological Control in Pharmaceuticals and Medical Devices”. CRC, Boca Raton, EUA, 2007.
23. Gorog, S. “Identification and Determination of Impurities in Drugs”. Elsevier, NY, EUA, 2000.
24. Pederson, O. “Pharmaceutical Chemical Analysis Methods for Identification and Limit Tests”. CRC, Boca Raton, EUA, 2006.
25. Simpson, N. J. K. “Solid Phase Extraction”. Marcel Dekker, NY, EUA, 2000.
26. Kenyon, A. S. y Layloff, T. P. “Compendium of Unofficial Methods for the Rapid Screening of Pharmaceuticals by TLC”. FDA, EUA.
27. Rydberg, J. “Solvent Extraction: Principles and Practice”. 2º Ed. Marcel Dekker, NY, EUA, 2004.
28. Berry, I. “The Pharmaceutical Regulatory Process”. Marcel Dekker, NY, EUA, 2005.
29. Srodon, S. “Using the Pharmaceutical Literature”. Taylor & Francis, NY, EUA, 2001.
30. Ermer, J. y Miller, J. H. “Method Validation In Pharmaceutical Analysis”. Wiley, NY, EUA, 2005.
31. Jimenez, L. “Microbial Contamination Control in the Pharmaceutical Industry”. Marcel Dekker, NY, EUA, 2004.