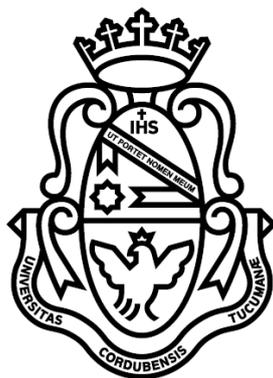


Diciembre 2012



**JARABE DE HIDRATO DE CLORAL  
AL 7%:  
ESTUDIO DE LA ESTABILIDAD PARA LA  
NORMALIZACIÓN DE LA FORMULACIÓN  
MAGISTRAL**

**Escuela de Posgrado  
Facultad de Ciencias Químicas  
Universidad Nacional de Córdoba**

**Trabajo Integrador Final para optar al grado de  
ESPECIALISTA EN FARMACIA HOSPITALARIA  
FARM. CAROLINA BUSTOS FIERRO**



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)



Este documento se encuentra disponible en el Repositorio Digital de la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

<https://rdu.unc.edu.ar/>



**ESPECIALIZACIÓN EN FARMACIA HOSPITALARIA**

**ESCUELA DE POSGRADO  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA**

**JARABE DE HIDRATO DE CLORAL AL 7%:  
ESTUDIO DE LA ESTABILIDAD PARA LA  
NORMALIZACIÓN DE LA FORMULACIÓN MAGISTRAL**

**COMISIÓN DEL TRABAJO INTEGRADOR FINAL:**

Coordinadora:	Dra. María Eugenia Olivera
Docentes:	Dr. Álvaro Jiménez Kairuz
	Dra. Marcela Longhi

Por:  
Farm. BUSTOS FIERRO CAROLINA



## AGRADECIMIENTOS

Haber tenido la posibilidad, después de tantos años, de volver a la Facultad de Ciencias Químicas, fue una experiencia muy importante, no solo por la formación y capacitación que me ha brindado, por lo cual el agradecimiento es inmenso, sino también por la posibilidad de interactuar con colegas profesionales del ámbito hospitalario en un momento tan particular de mi profesión, en el que me estaba haciendo cargo de la dirección técnica del servicio de Farmacia Central del Hospital Nacional de Clínicas.

Esta gran oportunidad que se me presentó, no hubiera sido posible aprovecharla, sin el apoyo de varias personas, que con su contribución permitieron que este sueño se hiciera realidad. Las detallo a continuación:

A todos los docentes de la especialidad, en especial a la Dra. María Eugenia Olivera, Directora de la Especialidad, asesora de mi trabajo de investigación y coordinadora del presente Trabajo Integrador Final, por brindarme la posibilidad de capacitarme y por su apoyo incondicional en todo momento, siempre con la mejor de las predisposiciones. Al Dr. Alvaro Jimenez Kairuz por su importante colaboración en el desarrollo del trabajo de investigación como supervisor y en el presente trabajo, brindándose con las mejores de las intenciones siempre en pos de mi formación y de la mejora del servicio de la farmacia hospitalaria.

A mis compañeras de la especialidad, con las cuales he intercambiado vivencias, problemáticas similares, y a la vez creado lazos de amistad que perdurarán en el tiempo. Quedarán guardados en mi memoria, los hermosos momentos compartidos con este gran grupo de Farmacéuticas Hospitalarias, momentos que estuvieron llenos de anécdotas, de risas, de dormidas y de comentarios oportunos vividos durante estos años.

A mis compañeras farmacéuticas de la Farmacia Central del Hospital Nacional de Clínicas, siempre apoyándome y acompañándome en el proceso de formación, tanto personal, como del propio servicio, ya que siempre estuvieron muy dispuestas a los cambios propuestos, a pesar del trabajo que podía significar, en pos de la mejora de la calidad del servicio. Entre ellas debo destacar a Maria Emilia Gavelli con la cual compartí esta especialidad como compañera, creando fuertes lazos profesionales y personales.

A mis hijos, Florencia y Santiago, por entender y comprender a su mamá estudiando, para lo cual fue necesario repartir tiempos, computadoras, esfuerzos y tantas cosas más. A mis padres, por brindarme siempre su apoyo incondicional y por ceder parte de su tiempo para el cuidado de mis hijos, permitiéndome sentir la tranquilidad de dejarlos en buenas manos.

El final me lo reservo para agradecerle a una persona muy especial, Pablo Manzo, mi esposo. Él ha sido el promotor e impulsor de que hiciera esta especialidad, a sabiendas de lo que implicaba, como resignar momentos compartidos para dedicárselos al estudio, situación que a veces no contemplaba días ni horarios. Ha sido mi apoyo incondicional durante todo el desarrollo de la carrera y debo resaltar su colaboración en la última etapa, en la cual no solo recibí contención sino también conocimientos de su parte. A él le doy mi eterno agradecimiento.

A todos les digo MUCHAS GRACIAS !!!

*Carolina*

## INDICE GENERAL

ABREVIATURAS Y SIGLAS .....	10
PRÓLOGO .....	11
RESUMEN .....	13
ABSTRACT .....	15
<b>CAPÍTULO 1</b>	
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>17</b>
<b>A. HIDRATO DE CLORAL .....</b>	<b>19</b>
A.1. Historia y usos	
A.2. Propiedades Farmacológicas	
A.3. Vías de administración y dosis	
A.4. Reacciones adversas asociadas a su uso terapéutico	
A.5. Contraindicaciones y precauciones	
A.6. Características Químicas	
<b>B. FARMACOTECNIA HOSPITALARIA .....</b>	<b>24</b>
B.1. Importancia	
B.2. Formulaciones magistrales y Normalizadas	
B.3. Preparación de las Formulaciones Magistrales y Normalizadas	
B.4. Aseguramiento de la calidad en la elaboración de Formulaciones Magistrales	
B.5. Aseguramiento de la calidad en la elaboración de Formulaciones Normalizadas	
<b>C. NECESIDAD DE ELABORACION DE FORMULACIONES MAGISTRALES EN PEDIATRÍA .....</b>	<b>28</b>
<b>D. DIAGNOSTICO DE SITUACION .....</b>	<b>30</b>
<b>E. OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECIFICOS .....</b>	<b>33</b>
<b>CAPÍTULO 2</b>	
<b>MATERIALES Y METODOLOGÍA</b>	
<b>A. MATERIALES .....</b>	<b>35</b>
A.1. Materia primas para la elaboración del JHC	

A.2. Reactivos para el control de calidad del JHC

A.3. Materiales de vidrio

A.4. Equipamientos

A.5. Planillas de registro

**B. METODOLOGÍA ..... 37**

B.1. Diseño y elaboración de Documentos

B.2. Pureza del Hidrato de Cloral (materia prima)

B.3. Preparación del Jarabe de Hidrato de Cloral

B.4. Evaluación de la estabilidad

B.4.1. Evaluación de los parámetros físicos

B.4.2. Evaluación de los parámetros químicos

B.4.3. Evaluación de los parámetros microbiológicos

**CAPÍTULO 3**

**RESULTADOS y DISCUSIÓN ..... 41**

**CAPÍTULO 4**

**CONCLUSIÓN ..... 53**

**CAPÍTULO 5**

**BIBLIOGRAFÍA ..... 55**

**ANEXOS ..... 61**

**A. DEFINICIONES**

**B. ESPECIFICACIONES: MATERIAS PRIMAS**

Agua Destilada

Alcohol 96°

Azúcar Blanco Refinado

Extracto Fluido de Naranja Amarga

Hidrato de Cloral

**C. ESPECIFICACIONES: SOLUCIONES REACTIVAS**

Ácido Sulfúrico 1,0 N

Fenolftaleína

Hidróxido de Sodio 1,0 N

**D. ESPECIFICACIONES: PRODUCTOS INTERMEDIOS**

Alcoholatura de Naranja Amarga

Jarabe Simple

**E. ESPECIFICACIONES: PRODUCTO FINAL**

Jarabe de Hidrato de Cloral

**F. PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS ESTANDAR DE ELABORACIÓN**

Alcoholatura de Naranja Amarga

Fenolftaleína 1%

Jarabe de Hidrato de Cloral

Jarabe Simple

**G. PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS ESTANDAR DE CONTROL DE CALIDAD**

Hidrato de Cloral (materia prima)

Jarabe de Hidrato de Cloral

**H. PLANILLAS DE REGISTRO**

## ABREVIATURAS Y SIGLAS

FC:	Farmacia Central (HNC).
HNC:	Hospital Nacional de Clínicas (UNC).
UNC:	Universidad Nacional de Córdoba.
ANMAT:	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.
FA:	Farmacopea Argentina.
USP:	Farmacopea de Estados Unidos.
POEs:	Procedimiento Operativo Estándar equivalente a Protocolo Normalizado de Trabajo.

## PRÓLOGO

El presente trabajo de tesis, que tuvo como ámbito de realización la Farmacia Central del Hospital Nacional de Clínicas (HNC) de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC), aborda de manera integral, el estudio de estabilidad del Hidrato de Cloral, como una formulación magistral pediátrica, considerando, no solo los aspectos analíticos necesarios para su efectivo control, sino también la estandarización del proceso de elaboración y, el desarrollo de toda la documentación de soporte necesaria, para la implementación y puesta en funcionamiento de un sistema de buenas prácticas de manufactura.

Es destacable, como el amalgamamiento de todos estos elementos, en este caso particular, se traduce en una mejora significativa e integral, que impacta específicamente en la calidad de elaboración, dispensación y control de un medicamento de importancia clínica comprobada en el tratamiento de pacientes pediátricos, resolviendo de manera paralela, una situación de carencia, no solo del propio HNC, sino también en otros centros de salud regionales. Sin embargo, considerar solamente los aspectos técnicos de este trabajo de tesis, implicaría simplificar de una manera extrema, las connotaciones positivas que todo trayecto de posgrado tuvo, muchas de ellas de carácter concluyente y definitivo, tanto para la formación académica de la autora, como también para el desarrollo de su ámbito laboral y profesional.

El HNC, hoy próximo a cumplir su centenario, emplazado en Córdoba en el barrio que posteriormente tomaría su nombre, como un reflejo de la percepción positiva por parte de la sociedad cordobesa, fue expresamente diseñado para constituirse en hospital escuela polivalente universitario, y ha logrado mantener su vigencia fundamentalmente en torno a los dos ejes principales: prestación asistencial médica y docencia universitaria de grado y posgrado. Como aspecto particular, el HNC, es utilizado desde hace muchos años, por estudiantes avanzados de la carrera de Farmacia, quienes ejecutan parte de sus prácticas profesionales en la Farmacia Central del mencionado centro de salud, en una muestra de articulación transversal entre dos unidades académicas de la UNC. Sin embargo, por distintos motivos, a nivel de trabajos de investigación colaborativos, como también a nivel de docencia de posgrado, la potencialidad de la relación entre la Facultad de Ciencias Médicas y la Facultad de Ciencias Químicas no ha sido totalmente explorada y formalizada. La implementación del trayecto de posgrado “Especialidad en Farmacia Hospitalaria”, por parte de la

Facultad de Ciencias Químicas de la UNC, es un avance claro en este sentido, que tiene actualmente en este trabajo, y seguramente también los tendrá en casos futuros, ejemplos cabales en donde se entrelazan, beneficios académicos e institucionales concretos, que son indudablemente el preludio de relaciones colaborativas de mayor envergadura.

Por todas estas razones, destaco de manera especial la importancia del presente trabajo y remarco en última instancia, el evidente proceso de crecimiento académico de la autora, a lo largo de este trayecto, logrando consolidar de manera armónica, objetivos personales, profesionales e institucionales en torno a su ámbito laboral, que también es parte de nuestra querida universidad pública.

P.G.M.

## RESUMEN

**Introducción:** El Hidrato de Cloral es un principio activo que tiene propiedades sedantes y es ampliamente utilizado en pacientes pediátricos, especialmente en procedimientos de diagnósticos por imágenes que requieren la inmovilidad del paciente, tales como tomografía axial computarizada y resonancia magnética. También se lo utiliza en unidades de cuidados intensivos y servicios de urgencias pediátricas.

En la actualidad no hay formulaciones líquidas comercialmente disponibles de Hidrato de Cloral, por lo que se lo considera un medicamento huérfano. Esa carencia es suplida en el ámbito hospitalario, a través de formulaciones magistrales.

**Objetivo:** Evaluar la estabilidad de una preparación extemporánea de Jarabe de Hidrato de Cloral al 7% en diferentes condiciones de almacenamiento y dispensación.

**Métodos:** Se prepararon tres lotes de Jarabe de Hidrato de Cloral al 7%. Cada lote se almacenó en 50 recipientes de vidrio, resistentes a la luz, de 60 mL, con tapas y virolas de seguridad; y en dos botellas de 1000 mL, para simular dos formas de dispensación, mono y multidosis, respectivamente. Veinticinco frascos monodosis y un frasco de dosis múltiples de cada lote, se almacenaron en condiciones ambientales ( $20 \pm 1$  ° C) y el resto de las muestras se almacenó en el refrigerador ( $5 \pm 2$  ° C). Se evaluaron parámetros físicos, químicos y microbiológicos durante un periodo de 180 días, en orden a establecer una fecha de vencimiento para la mencionada formulación. Se consideró la estabilidad como una combinación de: i) la retención de al menos 95% de la concentración inicial de Hidrato de Cloral, ii) la ausencia de cambios aparentes tales como presencia de partículas, cambios de color y olor, y iii) el cumplimiento de atributos microbiológicos para productos farmacéuticos no estériles.

**Resultados:** Al menos el 98% de la concentración inicial de Hidrato de Cloral se mantuvo durante todo el período de estudio en todos los lotes analizados. No hubo cambios detectables en color, olor, densidad; tampoco en el pH y en los parámetros microbiológicos. No hubo diferencias significativas para los distintos lotes, en relación a las condiciones de almacenamiento (temperatura ambiente o refrigeración), o por la apertura y cierre frecuente, en el caso de recipientes de dosis múltiples.

**Conclusiones:** la preparación extemporánea de Jarabe de Hidrato de Cloral al 7% permanece estable durante al menos 180 días cuando se la almacena en frascos de

vidrio mono o multidosis resistentes a la luz, tanto a temperatura ambiente como en condiciones de refrigeración.

*Palabras claves: Jarabe de Hidrato de Cloral, sedación, descomposición, pediatría, estabilidad*

**Abstract**

**Introduction:** Chloral hydrate is an active pharmaceutical ingredient that has sedative widely used in pediatrics, especially in diagnostic procedures that require immobility, such as computed tomography and magnetic resonance. It is also used in intensive care units and pediatric emergency departments.

Currently there are no commercially available liquid formulations of Chloral Hydrate, so it is considered a drug not available. This lack is supplied in the hospital setting, through master formulations.

**Purpose:** to evaluate the stability of an extemporaneously prepared 7% chloral hydrate syrup under different conditions of storage and dispensation.

**Methods:** Three batches of 7% chloral hydrate syrup were prepared. Each batch was stored in 50 light-resistant glass containers of 60 ml with child-resistant caps and in two bottles of 1000 mL to simulate two forms of dispensation, mono and multi-dose, respectively. Twenty five mono-dose bottles and a multi-dose bottle of each batch were stored under room conditions ( $20\pm 1^{\circ}\text{C}$ ) and the rest of the samples were stored in the fridge ( $5\pm 2^{\circ}\text{C}$ ). We assessed physical, chemical and microbiological for a period of 180 days in order to establish a due date for the above formulation. Stability was considered as a combination of: i) retaining at least 95% of the initial concentration of chloral hydrate, ii) the absence of apparent changes such as the presence of particles, changes in color and smell, and iii) compliance with microbiological attributes nonsterile pharmaceuticals.

**Results:** At least 98% of the initial chloral hydrate concentration remained throughout the 180-day study period. There were no detectable changes in color, odor, specific gravity and pH and no visible microbial growth. These results were not affected by storage, room or refrigeration conditions or by the frequent opening or closing of the multi-dose containers.

**Conclusions:** Extemporaneously compounded 7% chloral hydrate syrup was stable for at least 180 days when stored in mono or multi-dose light-resistant glass containers at room temperature and under refrigeration.

*Keywords: chloral hydrate syrup, sedation, compounding, pediatrics, stability*



# CAPÍTULO 1:

## INTRODUCCIÓN

A pesar que en la actualidad, la elaboración de medicamentos ha quedado mayormente en manos de los laboratorios farmacéuticos, existen numerosas situaciones, las que serán desglosadas más adelante, en que se justifica que el farmacéutico hospitalario asuma tal función.

La Farmacia Central (FC) del Hospital Nacional de Clínicas (HNC) cuenta con un área adecuada para la elaboración de Formulaciones Farmacéuticas (FF), en la cual elabora más de 70 productos catalogados como Medicamentos no Disponibles y/o huérfanos, siendo de suma importancia su elaboración para brindar asistencia a los pacientes que los necesitan.

Tal importancia se ve reflejada en la ley nacional 26.688 de Salud Pública, en la cual se declara de interés nacional la investigación y producción pública de medicamentos, materias primas para la producción de medicamentos, vacunas y productos médicos. La misma, en el artículo 6º inciso e), tiene entre sus objetivos la de promover la investigación, desarrollo y producción de medicamentos huérfanos; y en el artículo 10º, la presente normativa contempla la elaboración en farmacias hospitalarias bajo el control de las respectivas jurisdicciones.

Dentro de las mencionadas FF, se encuentra el Jarabe de Hidrato de Cloral (JHC), el cual es usado para la sedación de pacientes pediátricos que van a ser sometidos a procedimientos de diagnóstico, o para la sedación de niños que se encuentran internados en terapia intensiva en hospitales, clínicas y sanatorios de la provincia de Córdoba. Debido a que el HNC no posee internación de pediatría, el JHC que es elaborado en la FC solo es utilizado en otros centros de salud, por lo que no se le puede hacer un seguimiento de su uso y conservación.

La solución oral de Hidrato de Cloral (HC) al 10% es codificada por la USP<sup>1</sup>, mientras que el JHC al 7% es codificado por FA 6 Ed<sup>2</sup>, por lo que el mismo es considerado un "medicamento oficial". Es conocido que la formulación de HC como jarabe, mejora la aceptabilidad por parte de los pacientes pediátricos ya, que enmascara más eficazmente el mal sabor del fármaco y aporta mejor textura y palatabilidad del producto,

gracias a la mayor viscosidad y a la utilización de saborizantes y edulcorantes<sup>3</sup>. Existen antecedentes de elaboración del JHC como una formulación extemporánea en farmacias hospitalarias<sup>4</sup>.

## **A. HIDRATO DE CLORAL**

### **A.1. Historia y usos**

Entre todas las sustancias medicinales clásicas, quizá sea el **Hidrato de Cloral (HC)** una de las que conserva mayor vigencia, ya que se sigue utilizando para la preparación de formulaciones en las farmacias de los hospitales<sup>5</sup>.

El HC puede considerarse como el más antiguo de los hipnóticos. Se sintetizó hace más de ciento cincuenta años, pero no se usó en la clínica hasta 1869, cuando Liebreich empezó a administrarlo como sedante en Berlín. Sin embargo, el descubrimiento de su efecto se debe a Trachtenberg, un investigador de la Universidad de Tartu, en Estonia, que observó como el HC en sangre alcalina se disociaba en ácido clorhídrico y ácido fórmico. Así, decidió estudiar los efectos que producía este compuesto administrándose primero él mismo y después a sus pacientes. Concluyó que 8 gr de HC, distribuidos en dosis de 4 gr, producían un efecto hipnótico<sup>5, 6</sup>. Hasta mediados del siglo XX, el HC como sedante, se usó especialmente en ancianos como medicamento para dormir, debido a las escasas reacciones paradójicas como excitación o confusión, que produce<sup>5</sup>.

En la actualidad se usa, principalmente, **en pediatría** como **sedante** en niños menores de 4 años, previo a la realización de procedimientos de diagnóstico como: i) tomografía axial computarizada y ii) en resonancia magnética nuclear, con el fin de mantener inmovilizados a los niños durante la realización de las mismas; iii) en pruebas de función pulmonar, debido a que no afecta significativamente los parámetros respiratorios, iv) en electrocardiografía y v) en electroencefalografía. Además, es utilizado en unidades de cuidados intensivos para disminuir el estrés y la ansiedad que se puede presentar en los niños hospitalizados debido a los procedimientos tecnológicos, niveles de luz y sonido y presencia de personas extrañas; y en servicios de urgencias pediátricas, ya que favorece la cooperación del paciente. Es muy útil, además, en cirugía dental y oftalmología pediátrica<sup>5</sup>.

Se ha demostrado que el HC es más efectivo que el midazolam como inductor del sueño para realizar electroencefalograma a niños de uno a cinco años, logrando además, un nivel significativamente más profundo de la sedación, permitiendo que los niños estén más propensos a recibir una evaluación ecocardiográfica. A los beneficios antes nombrados se le puede agregar que es un fármaco eficaz, seguro, económico, de fácil manejo y administración para la realización de nasofibroscopía en pacientes de uno a cuatro años<sup>7-9,10</sup>.

Otros usos menos frecuentes del HC en adultos, pueden ser para el tratamiento a corto plazo del insomnio, para aliviar la ansiedad e inducir el sueño antes de una operación quirúrgica y para tratar los síntomas de la abstinencia del alcohol u otras drogas como opiáceos y barbitúricos<sup>11-13</sup>.

### **A.2. Propiedades farmacológicas:**

Luego de su administración oral, el HC se absorbe rápidamente y se metaboliza en hígado, eritrocitos y riñones siendo sus metabolitos resultantes, tricloroetanol (metabolito activo) y ácido tricloroacético (metabolito inactivo). La unión a proteínas del metabolito activo es del 70-80% y la vida media de cuatro a doce horas. El tricloroetanol y su derivado glucuronizado (cuando se conjuga con el ácido glucurónico) junto con el tricloroacético, se excretan en su mayor parte por la orina y, en menor grado, por la bilis<sup>5, 12, 14</sup>.

La rapidez con la que el HC induce el sueño (de 30 a 60 minutos) se atribuye al propio compuesto, mientras que la duración prolongada de la acción (cuatro a ocho horas) se debe a su metabolito activo. Se trata de un hipnótico que raramente ocasiona excitación o resaca y que produce ligera depresión del sistema nervioso central, quietud y sueño con una mínima alteración de la fase REM (rapid eye movement). A dosis sedantes prácticamente no ejerce efecto sobre la respiración y la tensión sanguínea, y los reflejos solo se deprimen ligeramente, por lo que el paciente puede despertarse completamente despabilado<sup>5, 12</sup>.

### **A.3. Vías de administración y dosis:**

El HC se administra por vía oral como líquido o cápsulas de gelatina, diluidas con abundante leche o agua para minimizar la irritación gástrica y el sabor desagradable, y por vía rectal, como supositorio o enema<sup>5, 7, 14, 15</sup>.

Las dosis utilizadas en pediatría son de 50 a 100 mg por kilogramo de peso. Sin embargo, con estas dosis la sedación es inadecuada en el 30-40% de los pacientes, por lo que puede ser necesario aumentarlas, pero se deberá tener presente que ni la toma única ni las dosis diarias totales podrán exceder los 2 g, y poniendo especial precaución al administrarse a niños con problemas neuromusculares, ya que produce una relajación muscular extrema<sup>5, 6, 14, 16</sup>.

El HC es bien tolerado cuando se usa a dosis recomendadas y durante un período corto de tiempo. Con dosis repetidas o sobredosis aguda, se observa depresión del SNC, depresión respiratoria y miocárdica, arritmias cardíacas, íleo y atonía vesical. La

toxicidad de este compuesto se ha asociado con concentraciones plasmáticas de 30-100 µg/ml de tricloroetanol y cuando se superan los 100-200 µg/ml, se puede producir un estado de coma o la muerte<sup>5, 14, 16</sup>.

#### **A.4. Reacciones adversas asociadas a su uso terapéutico:**

- ✓ **Efectos digestivos:** son los más frecuentes. Entre ellos se encuentran irritación de la mucosa que provoca náuseas, vómitos y diarrea, que en general aparecen inmediatamente después de la ingestión. Además, se pueden presentar casos de estenosis esofágica en absorción masiva, flatulencias, sabor desagradable, elevaciones de transaminasas, hiperbilirrubinemia indirecta en relación a la competición por la conjugación hepática del tricloroetanol con la bilirrubina y, rara vez, hepatitis<sup>5, 7, 12, 14, 16</sup>.

Otros efectos pero menos frecuentes son:

- ✓ **Efectos cardíacos:** alteraciones del ritmo, disminución del período refractario y contractilidad miocárdica<sup>7, 12</sup>.
- ✓ **Efectos dermatológicos:** exantema eritematoso, urticaria angioedema, púrpura, eccema, lesiones ampollares y eritema multiforme, en ocasiones con fiebre<sup>7, 12, 14</sup>.
- ✓ **Efectos neuropsiquiátricos:** sedación residual (poco frecuente en dosis habituales); en ocasiones, sonambulismo, desorientación e incoherencia con conducta paranoide, excitación delirium, somnolencia, ataxia, dislopía, vértigo, mareo, cefalea, pesadillas, confusión mental, alucinaciones<sup>12</sup>.
- ✓ **Otros:** más raramente se ha descrito la aparición de conjuntivitis, eosinofilia y leucopenia, cetonuria, precipitación de ataques de porfiria aguda intermitente, lesiones del parénquima renal y albuminuria<sup>12, 14</sup>.

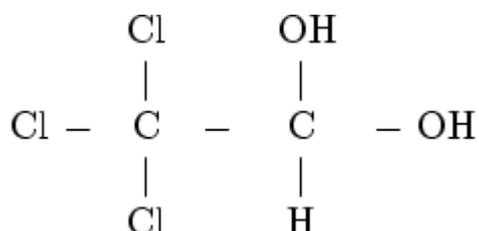
#### **A.5. Contraindicaciones y precauciones:**

No es recomendable administrarlo a pacientes con marcado deterioro hepático o renal, asma o insuficiencia respiratoria. Además, debe evitarse su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca grave<sup>5, 14</sup>.

La vía oral está contraindicada en caso de esofagitis, gastritis y úlcera gástrica y duodenal. Debe administrarse con precaución en casos de antecedentes de abuso de sustancias, posible afectación de la concentración mental o coordinación motora por su efecto sedativo (atención al manejo de maquinarias). Debe evitarse su uso prolongado y su retirada brusca por el riesgo de aparición del síndrome de abstinencia<sup>12</sup>.

**A.6. Características Químicas:**

El HC, 2,2,2 triclora 1,1-etanoldiol (Figura N°1), en su valoración debe contener no menos de 99,5% y no más de 102,5% de C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, calculado sobre la sustancia seca<sup>17</sup>.



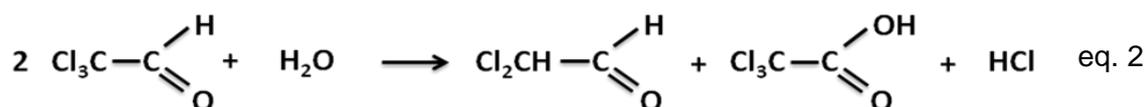
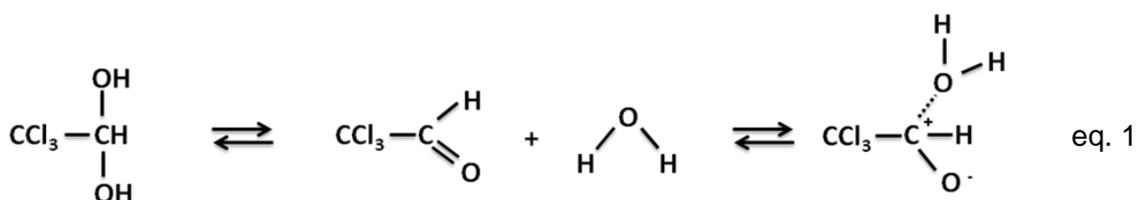
**Figura N°1.** Fórmula estructural del HC: 2,2,2 triclora 1,1-etanoldiol

Se obtiene por la adición de una molécula de agua al grupo carbonilo del cloral (2,2,2 tricloraacetaldehído)<sup>17</sup>.

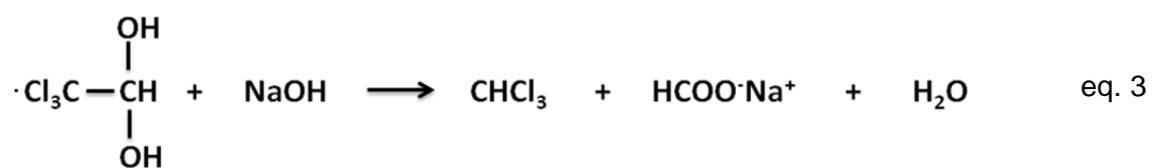
Caracteres Generales: cristales incoloros, transparentes o blancos. Funde aproximadamente a 55°C y se volatiliza lentamente cuando se expone al aire.

Muy soluble en agua y en aceites fijos; fácilmente soluble en alcohol, cloroformo y éter<sup>17</sup>.

Descomposición: Desde el punto de vista químico, el HC es un gemdiol, que en solución acuosa se encuentra en equilibrio con tricloraetanol (eq. 1). Se ha propuesto que en soluciones acuosas neutras o ligeramente ácidas, HC se descompone mediante un proceso de oxidación-reducción con la formación de dicloraacetaldehído, ácido tricloroacético y ácido clorhídrico (eq. 2). Esta degradación puede ser acelerada en presencia de luz y calor<sup>18</sup>.



Por otro lado, se ha descrito que HC en soluciones acuosas de hidróxido de sodio se descompone a cloroformo, formiato de sodio y agua (eq. 3), mediante una cinética de primer orden catalizada por iones oxhidrilos<sup>19</sup>.



Los compuestos que contienen cloral pueden ser valorados mediante el agregado de hidróxido de sodio patrón, titulando el exceso de base con ácido sulfúrico patrón<sup>18</sup>.

## **B. FARMACOTECNIA HOSPITALARIA**

### **B.1. Importancia**

A pesar de los profundos cambios que se han producido en los últimos años en el ámbito y en el modo de elaboración de las formas farmacéuticas, la sección de farmacotecnia sigue constituyendo una parte fundamental del servicio de farmacia de un hospital. Con su actividad se persigue conseguir el importante objetivo de proporcionar, en cualquier momento y con independencia de las disponibilidades del mercado, formas de dosificación adecuadas a las necesidades específicas del hospital, o de determinados pacientes, manteniendo un nivel de calidad apropiado<sup>20,21</sup>.

Hasta no hace muchos años, atender este objetivo suponía afrontar la elaboración de la totalidad de los preparados farmacéuticos administrados. En la actualidad, el desarrollo de la tecnología farmacéutica y, sobre todo, el rigor creciente en cuanto a requerimientos de calidad, ha tenido como consecuencia que la razón de ser de esta sección se circunscriba esencialmente a la preparación de fórmulas no disponibles en el comercio. Además, se suma la necesidad de manipulación, en condiciones que garanticen su correcta utilización, de formulaciones suministradas por la industria, para adaptarlas a las necesidades particulares de cada paciente. En consecuencia, las actividades actuales de la sección de farmacotecnia en una farmacia hospitalaria, se circunscriben a la elaboración y control de una serie de formulaciones normalizadas y extemporáneas y la preparación de mezclas intravenosas y de nutrición parenteral<sup>20</sup>.

Por lo antes mencionado es que existen tres razones principales por las cuales todo servicio farmacéutico hospitalario, que cuente por lo menos con un profesional a cargo, ofrezca este servicio a la comunidad hospitalaria<sup>21</sup>:

1. Para efectuar adaptaciones de formas farmacéuticas o dosis de medicamentos disponibles comercialmente, a los fines de atender requerimientos específicos de pacientes, en relación a su patología, edad o dificultad en la aplicación de la presentación original.
2. Por necesidad del paciente de que le suministre una formulación no disponible comercialmente pero descrita en farmacopeas y/o bibliografía especializada, o a través del desarrollo de nuevas formulaciones por la actividad de I+D propia del servicio interno.

3. Por razones de costo, en algunos casos, es conveniente elaborar medicamentos de uso generalizado, aunque estos estén disponibles comercialmente para ser utilizados exclusivamente en pacientes del hospital.

Por lo tanto, entre las funciones del farmacéutico hospitalario se encuentra la elaboración de formulaciones extemporáneas, su correcta conservación, su dispensación y su vigilancia. Estas formulaciones pueden ser magistrales o normalizadas<sup>22</sup>.

## **B.2. Formulaciones Magistrales y Normalizadas**

Las **formulaciones magistrales** se elaboran para un paciente individualizado por el farmacéutico en el laboratorio de su farmacia, según prescripción facultativa y detallando en el rótulo de la misma, la composición cuali y cuantitativa de los principios activos, la forma farmacéutica y la vía de administración. Deben ser dispensadas en la farmacia y con la debida información al paciente y no se preparan de forma rutinaria<sup>21-24</sup>.

Las principales causas que revalorizan su desarrollo son<sup>21</sup>:

- Permiten la elaboración de medicamentos recién investigados que la industria aún no ha registrado, así como los que han dejado de prepararse temporal o definitivamente.
- Permiten asociar en una misma fórmula varios fármacos a dosis personalizadas.
- Posibilitan la dilución de fármacos en vehículos adecuados, bajo dosificaciones no comercializadas, hecho que ocurre frecuentemente en pediatría y geriatría.
- Permiten la elaboración de preparados de corta estabilidad para uso extemporáneo como citostáticos, mezclas intravenosas y nutriciones parenterales.
- Admiten el re-embudo de preparados comerciales para la dispensación en dosis unitarias.
- Si existen problemas de sensibilización a un determinado componente, permite la preparación de nuevas formulaciones, en las cuales se puede prescindir de los excipientes.
- Posibilitan la elaboración de medicación placebo.

Los preparados magistrales se realizan para una administración a plazo definido y corto, por lo que deben poseer fechas de vencimiento asignadas acordes al período de tratamiento<sup>17</sup>.

En cambio, las **formulaciones normalizadas**, son preparaciones realizadas en el laboratorio de la farmacia hospitalaria, que se encuentran en la guía Farmacoterapéutica (GFT) del hospital y sustentadas por la experiencia y por la relación médico-paciente-farmacéutico. Se preparan según farmacopeas o formularios vigentes y de acuerdo a lo determinado en los protocolos de elaboración correspondientes. Se dispensan mediante la presentación de la receta y se elaboran de manera rutinaria<sup>21, 23</sup>.

Estas formulaciones podrán ser elaboradas anticipadamente a la prescripción, siempre y cuando se lleven a cabo las Buenas Prácticas de Elaboración, y exista además, documentación respaldatoria de la estabilidad del preparado, lo que permitirá programar su elaboración, resultando en la obtención de lotes con un número reducido de unidades, el cual estará siempre cubierto y será establecido acorde a las necesidades terapéutico-sanitarias de la zona de acción del establecimiento o del hospital en cada momento<sup>21, 23</sup>.

### **B.3. Preparación de las formulaciones magistrales y normalizadas**

Para la preparación de cada formulación magistral y normalizada es necesario contar con la receta correspondiente, la preparación debe registrarse en el libro recetario y debe estar adecuadamente rotulada. Por la propia naturaleza de estos medicamentos y el conocimiento específico que dispone el farmacéutico que lo prepara, es de su competencia proveer al paciente la información necesaria para su correcta utilización y conservación<sup>17, 24</sup>.

Su elaboración debe hacerse en una zona de trabajo limpia y libre de cualquier producto, material o documento ajeno a la preparación, debiendo estar asegurada previamente la provisión de todos los elementos y documentación necesarios, como así la limpieza y el adecuado funcionamiento de los equipos a utilizar. La elaboración incluye todas las operaciones que intervienen, desde la recepción de las materias primas, pasando por el proceso de elaboración, envasado, etiquetado y verificado final como producto acabado<sup>17, 20- 24</sup>.

### **B.4. Aseguramiento de calidad en la elaboración de formulaciones magistrales**

Se debe poner especial énfasis en asegurar la calidad de todos los pasos de la preparación, documentando apropiadamente cada uno. Para las formas farmacéuticas: soluciones, suspensiones y emulsiones (orales y tópicas); se exigen los siguientes ensayos<sup>17</sup>:

- Aspecto (caracteres organolépticos)
- pH
- Hermeticidad del cierre
- Control de contenido.

### **B.5. Aseguramiento de calidad en la elaboración de formulaciones normalizadas**

Se deben llevar a cabo los ensayos descritos para las formulaciones magistrales, pero además, se le debe realizar un estudio de estabilidad que deberá contar con parámetros físicos, químicos y/o microbiológicos según el tipo de preparación y su indicación de uso. Tal estudio permitirá determinar su fecha de caducidad, la cual, es de suma necesidad para programar la elaboración y determinar el stock que se deberá disponer de cada formulación para satisfacer las necesidades de los pacientes, como así también elaborar formulaciones con seguridad<sup>23, 24</sup>.

### **C. NECESIDAD DE ELABORACIÓN DE FORMULACIONES MAGISTRALES EN PEDIATRÍA**<sup>25</sup>

Los medicamentos producidos a nivel industrial, antes de ser comercializados, son regulados para aportar una información completa que demuestre su seguridad, eficacia y confiabilidad. Esto proporciona garantías de calidad a los pacientes consumidores, pero por otra parte, la industria farmacéutica funciona bajo las leyes del libre mercado, lo que conduce a situaciones particulares como es el caso de ciertas formas farmacéuticas pediátricas, especialmente las de administración por vía oral, donde existe una problemática relacionada a la rentabilidad de su producción. Este hecho conduce a que las mismas no se encuentren disponibles en el mercado.

La carencia de formulaciones farmacéuticas de administración oral con dosis pediátricas, de fármacos de probada acción terapéutica, no deja de ser una preocupación importante tanto para los profesionales de la salud como para padres y/o tutores de pacientes pediátricos. Para cubrir este vacío terapéutico es necesario acudir a la formulación magistral, haciendo hincapié en facilitar la administración de medicamentos a pacientes prematuros, recién nacidos y niños pequeños.

La elaboración de una fórmula magistral no está exenta de riesgos, ya que cualquier error en la preparación, puede tener serias consecuencias, debido a que las soluciones por su naturaleza, son fácilmente contaminables y existe posibilidad de errores en la dosificación. Ello hace imprescindible la generación de un estándar o protocolo para cada uno de los procesos implicados en la preparación, que contemple la aplicación de criterios de calidad en todas y cada una de las operaciones necesarias, esto incluye el registro de los ingredientes utilizados en cada preparación, sus cantidades y los respectivos controles de calidad.

La utilización de ingredientes farmacéuticos activos codificados según farmacopea, permite la elaboración de formulaciones magistrales seguras, eficaces y de calidad. Procesos previos a la elaboración de una fórmula magistral incluyen la determinación de la calidad de las materias primas, la estabilidad y los periodos de caducidad de las preparaciones y a continuación es necesario establecer el proceso de producción y las condiciones de almacenamiento y utilización del producto acabado. Los estudios físicos, químicos y microbiológicos actúan como parámetros de control de calidad en la preparación de fórmulas magistrales con la seguridad requerida.

El diseño de formulaciones orales acuosas de medicamentos destinados a pacientes pediátricos (prematuros, neonatos y lactantes), acompañadas de una adecuada información en el momento de su dispensación, facilita significativamente su administración y aumenta la seguridad en los pacientes receptores.

La forma farmacéutica “ideal” o al menos la más conveniente, para la población pediátrica, asumiendo que el vehículo acuoso es el vehículo de elección para una administración oral en esos pacientes, es aquella que puede prepararse fácilmente en la concentración y en el volumen adecuados para ser administrada con exactitud. Muchos autores añaden que a estas características se debe sumar el “buen sabor” para mejorar la aceptabilidad de las mismas, por los pacientes pediátricos.

## D. DIAGNÓSTICO DE SITUACIÓN

En nuestra institución el JHC es preparado al 7% como una preparación extemporánea (magistral) y, almacenado en frascos de vidrio color ámbar con tapa y precinto de seguridad. Las presentaciones son en envases multidosis de 100 mL, 250 mL, 500 mL y 1000 mL. La variedad de volúmenes de almacenamiento depende de la cantidad de JHC al 7% solicitada por los diferentes centros de salud para ser administrado a sus pacientes internados.

Es conocido que la apertura frecuente de los frascos multidosis, durante el período de utilización, puede aumentar la concentración de azúcar y de HC, debido a la evaporación del agua. Se sabe, por otra parte, que el HC volatiliza en la exposición al aire, con lo cual la apertura frecuente de los frascos podría conducir a una reducción en la concentración. Además, el HC en solución acuosa produce un pH de 3,5-4,4<sup>26</sup> que puede conducir a la hidrólisis de sacarosa, con la consiguiente pérdida de la consistencia del jarabe y la posibilidad de fermentación de microorganismos.

En el año 2011, la cantidad de mililitros elaborados y dispensados por parte de la FC ha sido significativamente superior a los años anteriores (Tabla N°1).

**Tabla N°1:** Cantidades (expresadas en litros) de JHC elaborados y dispensados por parte de la FC del HNC.

<b>AÑO</b>	<b>Litros de JHC elaborados en la FC del HNC</b>
<b>2009</b>	<b>6,85</b>
<b>2010</b>	<b>5,90</b>
<b>2011</b>	<b>19,75</b>

Son pocos los estudios de estabilidad de las formulaciones líquidas de HC que se han llevado a cabo<sup>4,26</sup> y estos muestran diferencias con respecto al periodo de caducidad y modo de conservación. Además estos estudios no han sido diseñados para asignarles una fecha de vencimiento o para definir las condiciones óptimas de almacenamiento, aunque en uno de los casos se propuso que la disminución en el pH de las formulaciones de HC se puede utilizar como un indicador de la degradación del principio activo<sup>26</sup>.

Lo anteriormente expuesto, justifica la necesidad de llevar a cabo un estudio de estabilidad para asignarle fecha de vencimiento y establecer el modo de conservación

adecuado a la formulación de JHC al 7% elaborado en la FC del HNC, con el objetivo de hacer de la misma una formulación normalizada. A tales fines es necesario, además, cumplir con otro requisito indispensable como lo es su inclusión en la GFT del HNC, por parte de un Comité de Farmacia y Terapéutica (CFT) para su uso general en el hospital.

“EL CFT es un órgano de asesoramiento, consulta, coordinación e información relacionada con los medicamentos en el hospital. Tiene como principal función la selección de medicamentos que deberían formar la GFT del hospital. Asimismo, debe constituirse como una asesoría que, tanto de forma pasiva (respuesta a solicitudes de inclusión/exclusión de medicamentos de la GFT) como de forma activa (criterios explícitos de utilización de medicamentos; boletines de difusión periódica sobre información de medicamentos) incremente la calidad del uso de los medicamentos y del conocimiento de los mismos por parte de los profesionales sanitarios de un centro hospitalario”<sup>27</sup>.

Dado que el HNC no cuenta aún con el mencionado comité, es necesario promover la conformación del mismo mediante la presentación de un proyecto a las autoridades de la institución, a los fines de que se expida en torno a la normalización de la mencionada formulación.

Otro requisito a cumplimentar, es adecuar el registro de las actividades llevadas a cabo en el laboratorio cumpliendo con las Buenas Prácticas de Fabricación, para lo cual es necesario contar con documentación que permita la trazabilidad del medicamento elaborado, muy importante para garantizarle al paciente la calidad y seguridad de los medicamentos a los que expone el cuidado de su salud, de tal manera que sea posible detectar todas aquellas anomalías que pueden presentarse en el tránsito del medicamento desde su origen hasta su dispensación.

Por lo tanto, es necesario diseñar y desarrollar los “Procedimientos Operativos Estándar” (POEs), tanto de elaboración como de control de calidad del JHC al 7% y de esta manera contribuir a la mejora continua en el laboratorio de la farmacia hospitalaria, respondiendo a estándares de calidad.

Los POEs son procedimientos escritos y aprobados que describen de forma específica las actividades que se llevan a cabo en la elaboración de preparados farmacéuticos, así como en su control de calidad. El objetivo que persiguen es saber lo que se tiene que

hacer, cuándo y cómo. Su redacción debe ser clara y concisa con el fin de evitar equivocaciones y dudas<sup>28</sup>.

Por lo anteriormente expuesto, resulta necesario para que la formulación magistral de JHC al 7% elaborada en la FC del HNC sea una formulación normalizada, contar con un estudio de estabilidad que respalde su tiempo de caducidad y su modo de conservación, además deberá ser elaborada siguiendo protocolos de elaboración que permitan la trazabilidad del mismo y por último, ser incluida en la GFT del hospital. Por tales motivos es que se lleva a cabo el siguiente trabajo.

## **E. OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

El **objetivo general** del presente trabajo es contribuir a la farmacoterapia de medicamentos no disponibles comercialmente mediante la producción individualizada de los mismos y cumpliendo con las buenas prácticas de elaboración.

### **Objetivos específicos:**

- Preparar y evaluar la estabilidad del JHC al 7% en distintas condiciones de almacenamiento y dispensación, mediante el seguimiento de parámetros físicos, químicos y microbiológicos para asignarle una fecha de vencimiento y determinar su modo de conservación.
- Contribuir a la implementación de normas de calidad en el laboratorio de la Farmacia Central del Hospital Nacional de Clínicas a través del desarrollo de documentos que garanticen una correcta elaboración de las formulaciones farmacéuticas, como así también los protocolos de control de calidad de los medicamentos producidos.
- Promover la conformación del Comité de Farmacia y Terapéutica del HNC mediante la presentación del proyecto de su formación, para hacer del JHC al 7% una formulación normalizada.



# CAPÍTULO 2:

# MATERIALES Y

# METODOLOGÍA

## A. MATERIALES

### A.1. Materias primas para la elaboración del JHC:

Las materias primas utilizadas para la elaboración del JHC AL 7% son: **Hidrato de Cloral**, ( $C_2H_3Cl_3O_2$ ), grado USP, Parafarm®, Bs. As. Argentina. **Alcoholatura de naranja amarga**, preparada a partir de: extracto fluido de naranja amarga marca Parafarm, lote: H9269 001105/008 vto: 09/12; alcohol puro 96°: marca Porta, lote: C81120979- 281011T2 A; y agua destilada. **Jarabe simple** elaborado según F.A. 6 ed. a partir de azúcar blanco refinado marca Fronterita, lote: 09/11 vto: 2013 y agua destilada. **Agua destilada** marca Regondi ad/10 producida 24/10/11.

### A.2. Reactivos para el control de calidad del JHC:

Las soluciones reactivos utilizadas para la evaluación de los parámetros químicos del JHC al 7% son: soluciones certificadas marca Anedra® de: **hidróxido de sodio 1,0 N** y **ácido sulfúrico 1,0 N**. Solución de **hidróxido de sodio 0,1 N** preparada a partir de hidróxido de sodio 1,0 N y agua destilada (medido con una ball pipeta de 10 mL y enrasado a volumen final en un matraz de 100 mL). **Soluciones buffers** de referencia marca HACH® de **pH 4,01 y 7,00**. Solución alcohólica de **fenoltaleína al 1%**, elaborada según FA 8 Ed.

### A.3. Materiales de vidrio:

Los materiales de vidrio utilizados para la preparación y evaluación de los parámetros físicos y químicos del JHC al 7% son: probeta de 25 mL, picnómetro de 25 mL, matraz aforado de 100 mL, erlenmeyers de 50 y 100 mL, ball pipetas de 10 mL, ball pipetas de 25 mL, bureta de 25 mL (precisión 0,1 mL), microbureta de 5 mL (precisión 0,01 mL), varilla de vidrio y vasos de precipitación de 50, 100 y 200 mL.

**A.4. Equipamientos:**

Los equipos utilizados fueron: Termohigrómetro digital para el control de la temperatura de almacenamiento (ambiente y en refrigerador), picnómetro de 25 mL calibrado para medir la densidad del JHC. pHmetro marca ADWA AD 8000 y balanza OHAUS Adventurer con capacidad de 0,01g a 3100g SN: E2311218310018 para pesar el JHC.

**A.5. Planillas de registro:**

Se diseñaron planillas de registro para el control físico-químico, densidad y pH de cada día de ensayo y para el registro de cada lote con su tipo de envase y temperatura de conservación (ver planillas en anexos).

Se utilizó el programa Microsoft Excel versión 2007 para el registro de los datos de los ensayos y el libro recetario de la FC del HNC para la obtención de información sobre la dispensación del JHC.

## **B. METODOLOGÍA:**

El estudio experimental y prospectivo del control de calidad del JHC al 7%, se llevó a cabo en la Farmacia Central del Hospital Nacional de Clínicas, excepto el estudio microbiológico que fue realizado por el Centro de Química Aplicada (Cequimap) de la Facultad de Ciencias Químicas de la UNC. El período de estudio abarcó desde 20 de diciembre de 2011 hasta el 20 de junio de 2012.

### **B.1. Diseño y determinación de los documentos a elaborar:**

Se determinaron los documentos a desarrollar, necesarios para respaldar la formulación elaborada, basados en modelos de documentos ya existentes en la FC. Entre ellos se encuentran:

- las especificaciones de materias primas, productos intermedios, producto final y soluciones reactivos (encabezado y pie de página de fondo color celeste) y
- los POEs de elaboración de productos intermedios, soluciones reactivas y de producto final JHC al 7% (encabezado y pie de página de fondo color amarillo).

Además, se diseñaron y determinaron los POEs de Control de Calidad a desarrollar. Para su diseño, se tuvieron en cuenta las características de formato, apartados, redacción, distribución, revisión y control de cambios de los POEs de elaboración de la FC del HNC, teniendo en cuenta las particularidades propias de los ensayos de control de calidad y además, un color diferente en el encabezado para su rápida identificación (encabezado y pie de página de fondo color verde). Entre ellos se encuentran:

- POEs de Control de Calidad de HC (materia prima) y
- POEs de Control de Calidad de JHC.

### **B.2. Pureza del HC (materia prima):**

Previo a la elaboración de las formulaciones, el HC fue valorado mediante una titulación ácido-base de acuerdo con la metodología de la FA 8 ed <sup>17</sup>. Las determinaciones se realizaron por quintuplicado, observándose una pureza de  $100.6 \pm 0.4$  % expresada como [HC]  $\pm$  SD.

### **B.3. Preparación del JHC:**

Se prepararon tres lotes de JHC al 7% (5 litros cada uno), según monografía de elaboración basada en la F.A. 6 Ed. La fórmula contiene los siguientes componentes:

- Hidrato de Cloral 70 g
- Agua destilada 25 mL
- Alcoholatura de naranja amarga 10 gotas
- Jarabe simple c.s.p. 1000 mL (ver POEs en anexo F, pág. 84)

Cada lote fue envasado en: i) 50 frascos de 60 mL de vidrio color ámbar con tapa a rosca con virola de seguridad y ii) dos envases de 1000 mL, con las mismas características de los anteriores; para simular dos modalidades de dispensación, monodosis y multidosis, respectivamente.

#### **B.4. Evaluación de la estabilidad:**

Todas las muestras objeto del presente estudio se rotularon y se almacenaron durante 180 días, 25 frascos monodosis y un frasco multidosis de cada lote fueron almacenados en una habitación con aire acondicionado y el resto de las muestras fueron almacenadas en el refrigerador. La temperatura en ambas condiciones fue monitoreada mediante un termohigrómetro digital registrando valores de  $20\pm 1^{\circ}\text{C}$  y  $5\pm 2^{\circ}\text{C}$ , respectivamente.

Para cada conjunto de ensayos físicos y químicos se utilizó un frasco monodosis de 60 mL y 35 mL extraídos de los frascos multidosis, de cada lote de JHC almacenado en las condiciones mencionadas. La frecuencia de los ensayos fue a 0, 7, 15, 30, 45, 60, 75, 90 y 180 días.

**B.4.1. Evaluación de los parámetros físicos:** en cada punto de tiempo, se efectuó un examen visual en búsqueda de impurezas sólidas y se determinó la densidad según USP <841> método 1 usando un picnómetro 25-mL calibrado<sup>17</sup>. El cumplimiento de los parámetros físicos se estableció según las especificaciones de la USP: gravedad específica ( $> 1,30 \text{ g / ml}$ ) con ausencia de partículas visibles y cambios de color y/u olor.

**B.4.2. Evaluación de los parámetros químicos:** La estabilidad química se evaluó mediante el seguimiento de la concentración de principio activo en los ítems de ensayo. De manera complementaria se determinó el pH de cada una de las muestras como posible parámetro de correlación.

Dado que la FA no tiene el ensayo para las FF a base de HC, las concentraciones del mismo se determinaron siguiendo la técnica de la U.S.Pharmacopeia30-NF para una solución oral de HC al 10%, pero adaptada a la solución oral de jarabe al 7%.

La adaptación llevada a cabo fue necesaria no sólo debido a las diferencias en las concentraciones de las soluciones, sino también a la viscosidad de las mismas.

Esta técnica difiere de la USP en el tiempo requerido para producir la reacción entre el HC y el hidróxido de sodio, establecido en 10 minutos en lugar de los 2 minutos descritos para la solución oral al 10%. Además, el jarabe no se midió volumétricamente sino que se pesó para evitar errores inducidos por su alta viscosidad.

Mediante esta metodología se realizó un ensayo de repetibilidad obteniendo un coeficiente de variación de 0,47% para 10 titulaciones, lo que sugeriría que es una técnica comparable y robusta.

Para las determinaciones de pH, las muestras fueron termostalizadas a 25°C. Los valores de pH se registraron con el pHmetro previamente calibrado a la misma temperatura con soluciones tampón comerciales de referencia de pH 4,01 y 7,00 (HACH®, EE.UU.).

A los fines de utilizar la medición de pH como indicador complementario a la medición de la concentración de principio activo, se simularon condiciones de degradación (eq. 1) adicionando ácido clorhídrico a tres muestras de 100 ml de jarabe de hidrato de cloral 7%, para obtener concentraciones de HCl equivalentes al 1% y 5% de la degradación de hidrato de cloral, de acuerdo con la reacción mostrada en la eq. 5.



Los valores de pH resultantes fueron  $2,50 \pm 0,09$  y  $2,05 \pm 0,09$ , para concentraciones de HCl equivalentes a 1% y 5% de la degradación de HC respectivamente.

El criterio de estabilidad fue establecido como la retención de no menos de 95% y no más de 110% de la cantidad inicial establecida de HC, con un valor complementario de pH no inferior a 2,05. Los resultados se determinaron como la media de los ensayos de los tres lotes, en cada una de las condiciones de almacenamiento.

**B.4.3. Evaluación de los parámetros microbiológicos:** La evaluación microbiológica del JHC, sólo fue llevada a cabo en las muestras almacenadas en las condiciones más desfavorables (envases multidosis a temperatura ambiente), se realizó en los días 0, 30, 60, 90 y 180. Las muestras se sometieron a la evaluación microbiológica con el fin de determinar si cumplen con los atributos microbiológicos de productos farmacéuticos no estériles, que tienen los siguientes parámetros de referencia:

- Recuento total de microorganismos aerobios  $<10^2$ cfu / mL,
- Mohos y levaduras totales combinados menos de 2ufc / mL
- ausencia de *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Salmonella spp.*

Los límites en el contenido de microorganismos se realizaron de acuerdo a la USP <1111><sup>1</sup> y disposición de ANMAT N° 7667<sup>29</sup>.

Los recuentos de microorganismos aerobios mesófilos, enterobacterias y moho y levaduras, fueron realizados utilizando las metodologías descritas en: Bacteriological Analytical Manual<sup>30</sup>, AOAC International; Compendium of Methods for the Microbiological Examination of Foods<sup>31</sup> y en Compendium of Methods for the Microbiological Examination of Foods<sup>32</sup>.

# CAPÍTULO 3:

## RESULTADOS y DISCUSIÓN

### RESULTADOS

#### Diseño y elaboración de documentos:

El presente trabajo se inició con el desarrollo de las especificaciones de las materias primas necesarias para la elaboración del JHC, en las cuales se definen los parámetros de identificación, pureza y valoración que deben cumplir previo a su utilización. Las especificaciones desarrolladas fueron: agua destilada, alcohol 96°, azúcar blanco refinado, extracto fluido de naranja amarga e hidrato de cloral. Se continuó con las especificaciones de los productos intermedios encontrándose entre ellos el jarabe simple y la alcoholatura de naranja amarga. Se prosiguió con las de las soluciones reactivos como el ácido sulfúrico 1,0 N; hidróxido de sodio 1,0 N y fenolftaleína 1%. Por último se realizaron las especificaciones de la formulación farmacéutica JHC al 7% (ver anexo B, C, D, E, página 67 a 80).

**Figura N°2.** Imagen de una Especificación de una Solución Reactivo, correspondiente al Ácido Sulfúrico (ver anexo C, pág. 75).

 <b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA		Análisis y Control de Calidad de MATERIA PRIMA Exp N°: E/FC/CC/MP002
<b>Especificaciones ACIDO SULFÚRICO 1N (SV)</b>		FECHA: 01/10/2011 SUSTITUYE A: -
<b>DEFINICIÓN:</b> SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS (SV) Son soluciones de reactivos de concentración conocida empleadas principalmente en determinaciones volumétricas. Las concentraciones se expresan generalmente en función de la normalidad. Se abrevian (SV).		
<b>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub></b> (PM: 98.1) 49,04 g en 1 litro. Agregar lentamente, agitando, 30 ml de ácido sulfúrico a aproximadamente 1.020 ml de agua, dejar enfriar a 25°C y determinar la normalidad titulando contra trometamina según se describe en ácido clorhídrico 1N.		
<b>Descripción en ácido clorhídrico:</b> Pesar exactamente alrededor de 5,0 g de trometamina, previamente secada a 105°C durante 3 horas. Disolver en 50 ml de agua y agregar 2 gotas de verde de bromocresol (SR). Titular con ácido sulfúrico 1N hasta punto final amarillo pálido. Calcular la normalidad. Cada 121,14 mg de trometamina equivalente a 1 ml de ácido sulfúrico 1N.		
<b>Referencia Bibliográfica:</b> Farmacopea Argentina 7ª edición, Volumen I.		
Elaborado por Cecilia Priyos	Revisado por María Emilia Goveili	Aprobado por Carolina Bustos Nieto
Farmacéutica Firma		Página 1 de 1

Una vez concluidas las especificaciones, se desarrollaron los POEs de elaboración de alcoholatura de naranja amarga, fenoltaleína 1% SR, jarabe simple y JHC al 7% (ver anexo F, página 81 a 104).

Figuras N°3. Imágenes de un POEs de Elaboración, correspondiente al Jarabe Simple (ver anexo F, pág. 99).

FARMACIA CENTRAL HOSPITAL NACIONAL DE CLINICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA		ELABORACIÓN PRODUCTO INTERMEDIO POEs N°: POE/FC/EL/P/002	
ELABORACIÓN DE "JARABE SIMPLE"		FECHA: 01/09/2011	VIGENCIA: 01/09/2012
		VERSION: 1/0	
<b>ÁREA DE FARMACIA CENTRAL</b>			
<b>PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDAR</b>			
<b>Elaboración "JARABE SIMPLE"</b>			
Elaborado por	Revisado por	Aprobado por	
Farmacéutica Cecilia Freytes	Maria Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro	
Firma			
Fecha	20/09/11	25/09/11	01/10/11
Página 1 de 6			

FARMACIA CENTRAL HOSPITAL NACIONAL DE CLINICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA		ELABORACIÓN PRODUCTO INTERMEDIO POEs N°: POE/FC/EL/P/002	
ELABORACIÓN DE "JARABE SIMPLE"		FECHA: 01/09/2011	VIGENCIA: 01/09/2012
		VERSION: 1/0	
<b>ÍNDICE:</b>			
1. Objetivo			
2. Alcance			
3. Fundamento			
4. Definiciones			
5. Abreviaturas			
6. Seguridad e higiene			
7. Composición			
8. Materiales y Equipos			
9. Procedimiento de Elaboración y envasado			
10. Rotulado			
11. Limpieza de los materiales y equipos ya utilizados			
12. Espacio Físico			
13. Número de copias			
14. Observaciones			
16. Control de Calidad			
16. Modelo de Registro			
Elaborado por	Revisado por	Aprobado por	
Farmacéutica Cecilia Freytes	Maria Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro	
Firma			
Fecha	20/09/11	25/09/11	01/10/11
Página 2 de 6			

FARMACIA CENTRAL HOSPITAL NACIONAL DE CLINICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA		ELABORACIÓN PRODUCTO INTERMEDIO POEs N°: POE/FC/EL/P/002	
ELABORACIÓN DE "JARABE SIMPLE"		FECHA: 01/09/2011	VIGENCIA: 01/09/2012
		VERSION: 1/0	
<b>1. Objetivo:</b> Elaboración de Jarabe Simple siguiendo Procedimiento Operativo estándar, para cumplir con las Buenas Prácticas de Elaboración y Control y así asegurar "Calidad".			
<b>2. Alcance:</b> Dirigido a los farmacéuticos y/ o alumnos de la carrera de Farmacia de la FCQ, de la UNC que se desempeñan en el Departamento Elaboración de Formulaciones Farmacéuticas, y que participen en la elaboración de Jarabe Simple.			
<b>3. Fundamento:</b> Es una solución de sacarosa en agua al punto de saturación. Es utilizado como vehículo para la preparación de soluciones orales con alta concentración de sacarosa (jarabes).			
<b>4. Definiciones:</b>			
4.1. <b>Solución:</b> son preparados líquidos que contienen una o varias sustancias disueltas en un solvente o una mezcla apropiada de solventes miscibles entre sí. Según su vía de administración puede ser orales y tópicos.			
4.2. <b>Disolución:</b> mezclar en forma homogénea un sólido en un líquido.			
4.3. <b>Trasvasar:</b> pasar un líquido de un recipiente, o de un lugar, a otro.			
4.4. <b>Solubilizar:</b> es una medida de la capacidad de disolverse una determinada sustancia (sólido) en un determinado medio (solvente).			
<b>5. Abreviaturas:</b>			
5.1. lts.: litros			
5.2. mL.: mililitros			
5.3. g.: gramos			
5.4. c.s.p.: cantidad suficiente para			
<b>6. Seguridad e Higiene:</b> La vestimenta adecuada del personal encargado de la elaboración debe constar de:			
6.1. Bata			
6.2. Cofia			
6.3. Guantes de látex			
6.4. Barbijo			
<b>7. Composición:</b>			
7.1. Azúcar blanco refinado 8500 g (Según E/FC/CC/MP/005)			
7.2. Agua destilada c.s.p. 10000 mL (Según E/FC/CC/MP/003)			
<b>8. Materiales y Equipos:</b>			
8.1. Una olla de acero inoxidable capacidad para 10 lts.			
8.2. Algodón, gasa y alcohol de 96°			
8.3. Una cápsula de acero inoxidable.			
8.4. Erlenmeyer de 4000 mL.			
Elaborado por	Revisado por	Aprobado por	
Farmacéutica Cecilia Freytes	Maria Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro	
Firma			
Fecha	20/09/11	25/09/11	01/10/11
Página 3 de 6			

FARMACIA CENTRAL HOSPITAL NACIONAL DE CLINICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA		ELABORACIÓN PRODUCTO INTERMEDIO POEs N°: POE/FC/EL/P/002													
ELABORACIÓN DE "JARABE SIMPLE"		FECHA: 01/09/2011	VIGENCIA: 01/09/2012												
		VERSION: 1/0													
8.5. Jarra de plástico.															
8.6. Fuente de calor.															
8.7. Una balanza (según PNT/FC/UE/001).															
8.8. Una heladera (según PNT/FC/UE/002).															
<b>9. Procedimiento de Elaboración y envasado: (según F.A. 6° Ed.)</b>															
9.1. Realizar la asepsia sobre la zona de las mesadas a ocupar, con gasa y alcohol de 96°. Tener presente que el trozo de gasa se debe doblar de manera que los bordes queden hacia el interior de la misma para que no desprendan hilos al realizar la asepsia.															
9.2. Buscar los materiales y reactivos necesarios.															
9.3. Realizar la asepsia de los materiales. (Según POE/FC/LIM/001).															
9.4. En una cápsula de acero inoxidable pesar el azúcar.															
9.5. Medir 4000 mL de agua destilada con un erlenmeyer de 4000 mL, y trasvasar el volumen de agua a la olla de acero inoxidable.															
9.6. Agregar el azúcar pesado a la olla con el agua destilada y colocarla sobre el fuego para su disolución completa.															
9.7. Una vez disuelto, completar a volumen final de 10.000 mL con agua destilada y filtrar el jarabe obtenido por gasa (según POE/FC/PI/001), trasvasándolo con una jarra, a la vez que se va llenando el bidón (según POE/FC/EN/001).															
9.8. tapar el bidón y guardar en heladera.															
<b>10. Rotulado:</b>															
10.1. Realizar la asepsia del envase (Según POE/FC/LIM/002).															
10.2. El rótulo se deberá colocar en el centro del envase equidistante del borde superior e inferior (según POE/FC/RO/001).															
10.3. Modelo de Rótulo:															
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">HOSPITAL NACIONAL DE CLINICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA FARMACIA CENTRAL</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">JARABE SIMPLE PRODUCTO INTERMEDIO</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Conservar en heladera protegido de la luz</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Contenido: _____</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Fecha de Elab.: _____ Fecha de venc.: _____</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">DT: Farm. Bustos Fierro Carolina MP: 2006</td> </tr> </table>				HOSPITAL NACIONAL DE CLINICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA FARMACIA CENTRAL		JARABE SIMPLE PRODUCTO INTERMEDIO		Conservar en heladera protegido de la luz		Contenido: _____		Fecha de Elab.: _____ Fecha de venc.: _____		DT: Farm. Bustos Fierro Carolina MP: 2006	
HOSPITAL NACIONAL DE CLINICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA FARMACIA CENTRAL															
JARABE SIMPLE PRODUCTO INTERMEDIO															
Conservar en heladera protegido de la luz															
Contenido: _____															
Fecha de Elab.: _____ Fecha de venc.: _____															
DT: Farm. Bustos Fierro Carolina MP: 2006															
<b>11. Limpieza de los materiales y equipos ya utilizados:</b>															
11.1. Los materiales aceros con reactivos acuosos, se deben lavar en la piletta con detergente.															
11.2. Una vez lavados y enjuagados con agua de la canilla, se los deja al lado de la piletta apoyados sobre un trozo de gasa tubular recién cortada y boca abajo.															
<b>12. Espacio Físico:</b>															
12.1. La elaboración, envasado y rotulado, se deben llevar a cabo en la mesada N° 3															
Elaborado por	Revisado por	Aprobado por													
Farmacéutica Cecilia Freytes	Maria Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro													
Firma															
Fecha	20/09/11	25/09/11	01/10/11												
Página 4 de 6															

 <b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA	<b>ELABORACIÓN PRODUCTO INTERMEDIO</b> POE N°: POE/FC/EL/PI/002 FECHA: 01/09/2011 VIGENCIA: 01/09/2012 VERSIÓN: 1.0													
<b>ELABORACIÓN DE "JARABE SIMPLE"</b>														
12.2. El registro de la preparación se debe llevar a cabo en la misma mesada (según POE/FC/FF/RE/001)														
13. <b>Número de copias:</b> Tres copias 13.1. Una en la Dirección de la Farmacia Central 13.2. Una en el Departamento de Elaboración de Formulaciones Farmacéuticas 13.3. Una en la División de Elaboración de Formulaciones Galénicas														
14. <b>Observaciones:</b> Una vez terminado el procedimiento, se debe almacenar el Jarabe Simple en la heladera del Laboratorio de Control de Calidad hasta que pueda ser utilizada para la preparación de Formulaciones Farmacéuticas o no según los resultados de los ensayos de control de calidad correspondientes al jarabe simple (según E/FC/CC/PI/001)														
15. <b>Control de Calidad:</b> Los especificaciones a tener en cuenta son: 15.1. Olor: inoloro 15.2. Aspecto: homogéneo. 15.3. Color: transparente amarillento. 15.4. pH: aprox. 5 15.5. Densidad: 1,32 g/mL.														
16. <b>Modelo de Registro:</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 60%; text-align: center;"> <b>Modelo de encabezado:</b>                        FARMACIA CENTRAL                      HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS                      UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA                 </td> <td style="width: 40%;">                     N° de LOTE:                      FECHA:                      Cantidad de Unidades a preparar:                 </td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">                     Registro de: <b>ELABORACIÓN DE JARABE SIMPLE</b> </td> </tr> </table>			<b>Modelo de encabezado:</b>  FARMACIA CENTRAL HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA	N° de LOTE: FECHA: Cantidad de Unidades a preparar:	Registro de: <b>ELABORACIÓN DE JARABE SIMPLE</b>									
<b>Modelo de encabezado:</b>  FARMACIA CENTRAL HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA	N° de LOTE: FECHA: Cantidad de Unidades a preparar:													
Registro de: <b>ELABORACIÓN DE JARABE SIMPLE</b>														
1. <b>Pesado y medida:</b> (Según PNT/FC/LI/E/001) y (Según PNT/FC/LI/E/003) <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <thead> <tr> <th>Componentes</th> <th>Cantidad</th> <th>Volumen Real</th> <th>N° lote Materia Prima</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Azúcar Blanco Refinado</td> <td>8500 g</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Agua Destilada c.s.p.</td> <td>10.000 mL</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Componentes	Cantidad	Volumen Real	N° lote Materia Prima	Azúcar Blanco Refinado	8500 g			Agua Destilada c.s.p.	10.000 mL		
Componentes	Cantidad	Volumen Real	N° lote Materia Prima											
Azúcar Blanco Refinado	8500 g													
Agua Destilada c.s.p.	10.000 mL													
2. <b>Preparación:</b> (Según POE/FC/EL/PI/002) <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <thead> <tr> <th>Elaborado por</th> <th>Revisado por</th> <th>Aprobado por</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cecilia Freytes</td> <td>María Emilia Gavelli</td> <td>Carolina Bustos Fierro</td> </tr> <tr> <td>Fecha: 20/09/11</td> <td>25/09/11</td> <td>01/10/11</td> </tr> </tbody> </table>			Elaborado por	Revisado por	Aprobado por	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro	Fecha: 20/09/11	25/09/11	01/10/11			
Elaborado por	Revisado por	Aprobado por												
Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro												
Fecha: 20/09/11	25/09/11	01/10/11												

 <b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA	<b>ELABORACIÓN PRODUCTO INTERMEDIO</b> POE N°: POE/FC/EL/PI/002 FECHA: 01/09/2011 VIGENCIA: 01/09/2012 VERSIÓN: 1.0																	
<b>ELABORACIÓN DE "JARABE SIMPLE"</b>																		
2.1.8. Una heladera (según PNT/FC/LI/E/002)																		
2.2. Realizar la asepsia sobre la zona de las mesadas a ocupar, con gasa y alcohol de 96°. Tener presente que el trozo de gasa se debe doblar de manera que los bordes queden hacia el interior de la misma para que no despidan hilos al realizar la asepsia.																		
2.3. Basilar los materiales y reactivos necesarios.																		
2.4. Realizar la asepsia de los materiales. (Según POE/FC/LI/M/001)																		
2.5. En una capsula de acero inoxidable pesar el azúcar.																		
2.6. Medir 4000 mL de agua destilada con un erlenmeyer de 4000 mL y trasvasar el volumen de agua a la olla de acero inoxidable.																		
2.7. Agregar el azúcar pesado a la olla con el agua destilada y colocarla sobre el fuego para su disolución completa.																		
2.8. Una vez disuelto, completar a volumen final de 10.000 mL con agua destilada y filtrar el jarabe obtenido por gasa (según POE/FC/PI/001), trasvasándolo con una jarra, a la vez que se va llenando el bidón (según POE/FC/EN/001).																		
2.9. Tapar el bidón y guardar en heladera.																		
Hora de inicio: ..... Hora de fin: ..... Nombre del Farmacéutico elaborador: ..... Firma: ..... Observaciones: .....																		
2. <b>Envasado:</b> La asepsia del envase a utilizar debe ser: Según POE/FC/LI/M/002 El envase a utilizar debe ser: Según POE/FC/EN/001 El rótulo a utilizar y su modo de colocación debe ser: Según POE/FC/RO/001																		
3. <b>Control:</b> <table style="width: 100%; margin-top: 5px;"> <tr> <td>4.1. Olor: (inoloro) .....</td> </tr> <tr> <td>4.2. Aspecto: (homogéneo) .....</td> </tr> <tr> <td>4.3. Color: (transparente-amarillento) .....</td> </tr> <tr> <td>4.4. pH: (aprox. 5) .....</td> </tr> <tr> <td>4.5. Densidad: (1,32 g/mL) .....</td> </tr> <tr> <td>4.6. Firma Farmacéutico responsable Control de Calidad:</td> </tr> </table>			4.1. Olor: (inoloro) .....	4.2. Aspecto: (homogéneo) .....	4.3. Color: (transparente-amarillento) .....	4.4. pH: (aprox. 5) .....	4.5. Densidad: (1,32 g/mL) .....	4.6. Firma Farmacéutico responsable Control de Calidad:										
4.1. Olor: (inoloro) .....																		
4.2. Aspecto: (homogéneo) .....																		
4.3. Color: (transparente-amarillento) .....																		
4.4. pH: (aprox. 5) .....																		
4.5. Densidad: (1,32 g/mL) .....																		
4.6. Firma Farmacéutico responsable Control de Calidad:																		
5. <b>Aceptación o rechazo:</b> Firma y sello del DT 6 responsable del Dpto. de Elaboración:																		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Elaborado por</th> <th>Revisado por</th> <th>Aprobado por</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Farmacéutica</td> <td>Cecilia Freytes</td> <td>María Emilia Gavelli</td> <td>Carolina Bustos Fierro</td> </tr> <tr> <td>Firma</td> <td>20/09/11</td> <td>25/09/11</td> <td>01/10/11</td> </tr> <tr> <td>Fecha</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				Elaborado por	Revisado por	Aprobado por	Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro	Firma	20/09/11	25/09/11	01/10/11	Fecha			
	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por															
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro															
Firma	20/09/11	25/09/11	01/10/11															
Fecha																		

Por último se diseñaron y elaboraron los POEs de control de calidad, tanto del principio activo "HC" como también de la formulación farmacéutica "JHC al 7%" (ver anexo G, página 105 a 118).

El modelo de POEs de control de calidad de la FC del HNC quedó determinado de la siguiente manera:

- Encabezado y pie de página con fondo de color verde con los siguientes datos: nombre de la farmacia y de la institución a la que pertenece, título y número del POEs, fecha, vigencia, versión, nombre y firma de las farmacéuticas involucradas en la elaboración, revisión y aprobación; y por último, el número de páginas.
- Portada con el título del POEs y nombre de la farmacia.
- En las páginas siguientes, se detalló el índice y el desarrollo de cada uno de los apartados nombrados en el mismo.

**Figuras N°4.** Imágenes de un POEs de Control de Calidad, correspondiente al Jarabe de Hidrato de Cloral (ver anexo G, pág. 111).

<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA		Control de Calidad FORMULACIONES FARMACÉUTICAS POE: N° POE-F-C-CCFF-001
Control de Calidad <b>JARABE de HIDRATO DE CLORAL</b>		FECHA: 2002/012 VIGENCIA: 2002/013 VERSION: 03
<b>ÁREA DE FARMACIA CENTRAL</b>  <b>PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDAR</b>  <b>Control de Calidad</b> <b>“JARABE de HIDRATO de CLORAL”</b>		
Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Pharmaceutica Cecilia Frutos	Maria Elena Gomez	Cecilia Frutos Frutos
Fecha	15/02/12	15/02/12
		Liliana L. de A.

→ Encabezado

→ Portada

→ Pie de página

<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA		Control de Calidad FORMULACIONES FARMACÉUTICAS POE: N° POE-F-C-CCFF-001
Control de Calidad <b>JARABE de HIDRATO DE CLORAL</b>		FECHA: 2002/012 VIGENCIA: 2002/013 VERSION: 03
<b>INDICE</b>  1. Objetivo 2. Alcance 3. Fundamento 4. Definiciones 5. Metodología de valoración 6. Abreviaturas 7. Seguridad e higiene 8. Materiales, Equipos y Reactivos 9. Evaluación de la estabilidad 9.1. Evaluación de los parámetros químicos 9.2. Evaluación de los parámetros físicos 9.3. Evaluación de los parámetros microbiológicos 10. Limpieza de los materiales y equipos ya utilizados 11. Espacio Físico 12. Número de copias 13. Observaciones 14. Modelo de Registro		
Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Pharmaceutica Cecilia Frutos	Maria Elena Gomez	Cecilia Frutos Frutos
Fecha	15/02/12	15/02/12
		Liliana L. de A.

→ Índice

<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA		Control de Calidad FORMULACIONES FARMACÉUTICAS POE: N° POE-F-C-CCFF-001
Control de Calidad <b>JARABE de HIDRATO DE CLORAL</b>		FECHA: 2002/012 VIGENCIA: 2002/013 VERSION: 03
<b>1. Objetivo:</b> Valorar la concentración de Hidrato de Cloral en el jarabe siguiendo Procedimiento Operativo Estándar, para cumplir con las Especificaciones requeridas por USP.		
<b>2. Alcance:</b> Dirigido a los farmacéuticos y/o alumnos de la carrera de Farmacia de la FQD. de la UNC que se desempeñan en el Departamento Elaboración de Formulaciones Farmacéuticas, y que participen en el control de calidad de Jarabe de Hidrato de Cloral.		
<b>3. Fundamento:</b> El hidrato de cloral es un sedante ampliamente utilizado en pediatría, especialmente en procedimientos de diagnóstico que requieren la inmovilidad del paciente, tales como tomografía axial computarizada y resonancia magnética. También se lo utiliza en unidades de cuidados intensivos y servicios de urgencias pediátricas. En la actualidad no hay formulaciones líquidas comercialmente disponibles de Hidrato de Cloral, por lo que se lo considera un medicamento no disponible. Esa carencia es suplida en el ámbito hospitalario, a través de formulaciones magistrales, generalmente en forma de jarabe.		
<b>4. Definiciones:</b> <b>4.1. Jarabe:</b> son soluciones orales que contienen concentraciones altas de sacarosa u otros azúcares. Una solución de sacarosa en agua corcama al punto de saturación, se denomina Jarabe o jarabe Simple. <b>4.2. Estabilidad química del JHC:</b> se considera estable si la solución oral de Hidrato de Cloral contiene no menos de 95% y no más de 110% de la cantidad declarada de Hidrato de Cloral y un valor pH no inferior a 2,00. <b>4.3. Estabilidad física del JHC:</b> se define como el cumplimiento de la gravedad específica de acuerdo con las especificaciones de la USP ( $> 1,30 \text{ mg / ml}$ ) y la ausencia de cualquiera de las partículas visibles, o el color y / o cambios de olor. <b>4.4. Estabilidad microbiológica del JHC:</b> producto farmacéutico no está si se establece: ✓ recuento total de microorganismos aerobios: $10^4 \text{ cfu / mL}$ ✓ Mohos y levaduras totales: controlados menos de $2 \text{ UFC / mL}$ ✓ ausencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> y <i>Salmonella</i> spp.		
<b>4.5. Caracteres Generales:</b> ✓ Olor: inodoro ✓ Aspecto: homogéneo ✓ Color: transparente amarillento		
Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Pharmaceutica Cecilia Frutos	Maria Elena Gomez	Cecilia Frutos Frutos
Fecha	15/02/12	15/02/12
		Liliana L. de A.

→ Desarrollo de los apartados

Los apartados con los que cuenta el POEs de control de calidad del HC son: objetivo; alcance; fundamento; definiciones; metodología de valoración; abreviaturas; seguridad e higiene; materiales, equipos y reactivos; valoración; limpieza de los materiales y equipos utilizados; espacio físico; número de copias; observaciones y modelo de registro.

En cambio, los apartados con los que cuenta el POEs de control de calidad del JHC son: objetivo; alcance; fundamento; definiciones; metodología de valoración; abreviaturas; seguridad e higiene; materiales, equipos y reactivos; evaluación de la estabilidad química, física y microbiológica; limpieza de los materiales y equipos utilizados; espacio físico; número de copias; observaciones y modelo de registro.

**Estudio de estabilidad del JHC:**

Una vez creados los documentos que aseguran la calidad de los pasos intermedios de preparación, fundamentalmente en lo que se refiere a la idoneidad de las materias primas, al correcto seguimiento de la técnica de preparación y al control de calidad de la formulación elaborada por el farmacéutico, lo cual constituye un verdadero respaldo para la calidad final, se continuó con el estudio de estabilidad propiamente dicho.

El estudio de estabilidad se inició con la determinación de los parámetros físicos, químicos y microbiológicos para los tres lotes sometidos a ensayos de JHC al 7% (ver Tabla N°2). Estas determinaciones fueron realizadas para establecer la variabilidad de las distintas técnicas analíticas y proporcionar los valores de referencia para el resto del estudio. Como puede observarse (Tabla N°2) no hay diferencias significativas en los parámetros analizados para los tres lotes preparados.

**Tabla N°2:** Características iniciales de los tres lotes de JHC al 7%.

Lote	Hidrato de Cloral (% ± SD) <sup>a</sup>	Densidad <sup>b</sup> (g/mL ± SD)	pH ± SD <sup>b</sup>	Desarrollo Microbiano
1	6.92 ± 0.09	1.3259 ± 0.0001	3.06 ± 0.02	(-)
2	7.01 ± 0.09	1.3244 ± 0.0004	2.97 ± 0.04	(-)
3	6.98 ± 0.09	1.3240 ± 0.0004	2.93 ± 0.04	(-)

<sup>a</sup> El ensayo se realizó por duplicado.

<sup>b</sup> El ensayo se realizó por quintuplicado.

Los resultados del estudio de estabilidad están detallados en la Tabla N°3 y en las Figuras N° 5 a, b y c.

**Tabla N°3:** Parámetros físicos y químicos del JHC al 7%, obtenidos durante el estudio de estabilidad

Tipos de envases	Temperatura de almacenamiento (°C)	Parámetros	Días de muestreo <sup>a</sup>							
			7	15	30	45	60	75	90	180
Monodosis	5	Hidrato de Cloral (% ± SD) <sup>b</sup>	99.7 ± 0.1	98.9 ± 0.2	99.2 ± 0.7	98.5 ± 0.3	98.2 ± 0.1	98.4 ± 0.8	98.1 ± 0.2	98.9 ± 0.6
		pH ± SD	3.03 ± 0.04	3.04 ± 0.02	3.04 ± 0.02	3.03 ± 0.04	3.03 ± 0.04	3.04 ± 0.02	3.09 ± 0.05	3.19 ± 0.05
		Densidad (gr/mL ± SD)	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.324 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001
	20	Hidrato de Cloral (% ± SD) <sup>b</sup>	99.3 ± 0.7	98.9 ± 0.4	99.6 ± 0.1	98.1 ± 0.1	98.2 ± 0.1	98.4 ± 0.2	98.7 ± 0.6	99.0 ± 0.6
		pH ± SD	3.02 ± 0.06	3.03 ± 0.02	3.04 ± 0.02	3.03 ± 0.03	3.01 ± 0.03	2.99 ± 0.02	3.01 ± 0.03	3.05 ± 0.02
		Densidad (gr/mL ± SD)	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.326 ± 0.001	1.327 ± 0.001	1.327 ± 0.001
Multidosis	5	Hidrato de Cloral (% ± SD) <sup>b</sup>	99.0 ± 0.7	98.8 ± 0.4	99.4 ± 0.3	98.2 ± 0.1	98.5 ± 0.3	98.7 ± 0.7	98.2 ± 0.1	98.3 ± 0.1
		pH ± SD	2.99 ± 0.06	3.04 ± 0.03	3.03 ± 0.01	3.03 ± 0.03	3.04 ± 0.04	3.03 ± 0.03	3.07 ± 0.02	3.18 ± 0.02
		Densidad (gr/mL ± SD)	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.326 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001
	20	Hidrato de Cloral (% ± SD) <sup>b</sup>	99.7 ± 0.6	99.1 ± 0.7	99.6 ± 0.1	98.6 ± 0.3	98.5 ± 0.4	98.4 ± 0.6	98.3 ± 0.1	99.0 ± 0.1
		pH ± SD	3.02 ± 0.05	3.02 ± 0.03	3.02 ± 0.03	3.00 ± 0.05	2.99 ± 0.04	2.97 ± 0.04	2.98 ± 0.03	3.01 ± 0.05
		Densidad (gr/mL ± SD)	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.327 ± 0.001	1.327 ± 0.001	1.329 ± 0.001

SD: desviación estándar

<sup>a</sup> Valores medios de los tres lotes

<sup>b</sup> Expresado como % de la concentración inicial de hidrato de cloral

Figura N°5 a

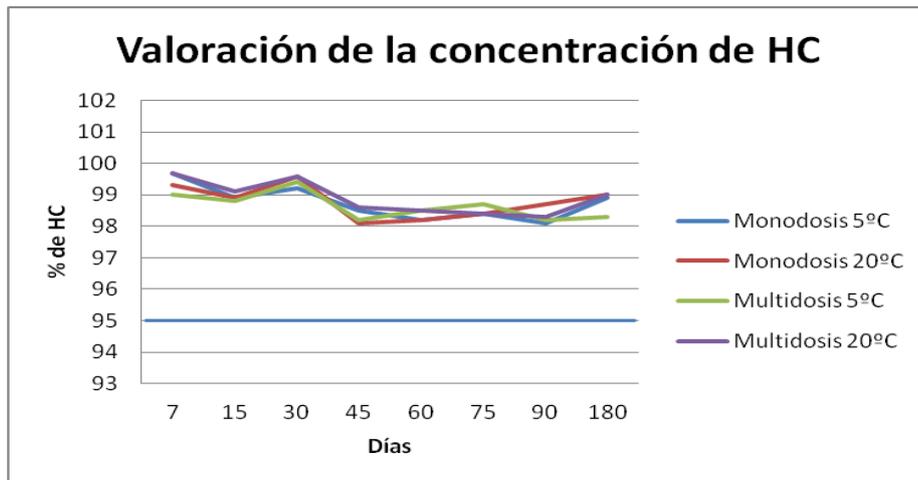


Figura N°5 b

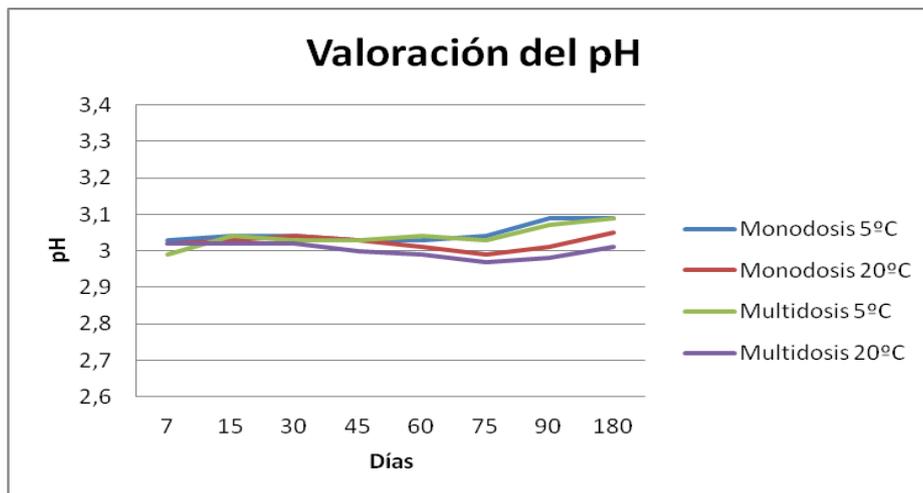
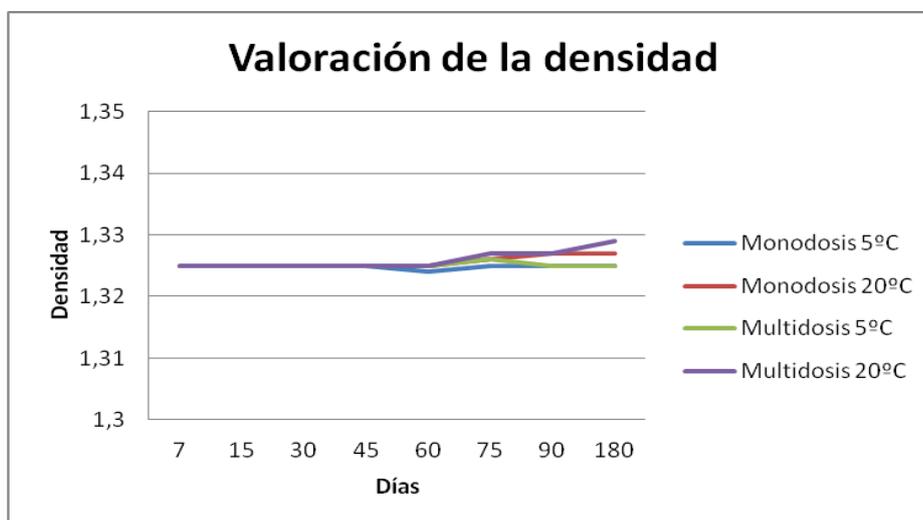


Figura N°5 c



Todos los ítems de los ensayos se mantuvieron prácticamente incoloros y libres de partículas visibles durante todo el estudio. No hay diferencias significativas para la concentración del HC en las muestras analizadas bajo las diferentes condiciones objeto del presente estudio. Además, no se apreciaron cambios significativos en el pH de las muestras ensayadas, los valores se mantuvieron dentro del rango de 2.97 a 3.09. Los valores de densidad, luego de los 6 meses de almacenamiento (periodo máximo del estudio), tanto en las muestras conservadas a temperatura ambiente, como las conservadas bajo refrigeración cumplieron con las especificaciones de la USP, es decir no se registraron valores por debajo de 1.3 gr/mL. En consecuencia, ningún aumento de la concentración de HC debido a la evaporación del vehículo es esperable, aun en los recipientes de dosis múltiples, incluso después de 6 meses de almacenamiento con repetidas aperturas para el muestreo.

Las pruebas microbiológicas, sobre los tres lotes analizados, dieron en todos los casos ausencia de microorganismos, esto garantiza que el producto cumple con las especificaciones de la farmacopea, incluso con 6 meses de almacenamiento.

#### **Proyecto de formación del Comité de Farmacia y Terapéutica:**

Para que la formulación farmacéutica de JHC al 7% pueda constituirse en una formulación normalizada, no basta contar con el estudio de estabilidad, es necesario además, que el CFT de la institución analice y estudie la factibilidad de incorporarlo en la GFT. Para cumplir con tal requisito se elaboró y se presentó ante el Director General del HNC, el proyecto para la conformación del CFT, junto con la nómina de integrantes dispuestos a participar del mismo, con el fin de incluir en la GFT del HNC a la formulación en cuestión.

## **DISCUSIÓN**

Los datos emergentes del presente trabajo demuestran que la formulación de JHC al 7%, en las condiciones analizadas, se puede almacenar durante al menos 180 días conservando su estabilidad. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en un trabajo anterior, que informó de que tanto el HC en solución acuosa como el jarabe, no mostraron cambios significativos después de 3 meses de almacenamiento tanto a temperatura ambiente como a 60° C<sup>26</sup>.

Sin embargo, contrastan con lo expresado, en materia de caducidad y conservación, con otro estudio en el cual se tuvieron en cuenta solo parámetros físicos para evaluar la

estabilidad, asignándole un período de caducidad de 15 días, siendo que el efecto farmacológico del HC fue óptimo durante los días que duró el mismo<sup>4</sup>. Además, varios centros hospitalarios (ver Tabla N°4) declaran una fecha de caducidad entre 15 y 30 días para formulaciones extemporáneas similares a las analizadas en el presente estudio (concentraciones entre 2,5 y 10%)<sup>22, 33-36</sup>.

**Tabla N°4:** Caducidad declarada en distintos centros de salud en torno a las formulaciones de HC.

Institución	Fecha	Caducidad	Conservación
Hospital Regional Universitario Carlos Haya Málaga	2010	15 días	En la nevera y protegido de la luz (en frascos de vidrio topacio)
Álvarez Rabanal. Palma de Mallorca	1991	15 días	En la nevera y protegido de la luz (en frascos de vidrio topacio)
Formulario Nacional. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid	2003	15 días	A temperatura ambiente y protegido de la luz(en frascos de vidrio topacio)
Juan del Arco. Director del Centro de Información del Medicamento. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Bizkaia		30 días	En la nevera y protegido de la luz
Alberto Herrero de Tejada. Farmacia del Hospital 12 de octubre, Madrid. España.	1997	7 días	En la nevera y protegido de la luz (en frascos de vidrio topacio)

Está claro que estos períodos declarados no están sustentados en estudios de estabilidad y probablemente sean determinados por referencia de valores citados en farmacopeas, o bien pueden ser valores mínimos en relación a criterios propios de seguridad.

El disponer de un tiempo de caducidad de 180 días le otorga al JHC al 7%, las ventajas tradicionales de una formulación normalizada, es decir permite organizar y programar la elaboración y contar con un stock, que posibilita responder de manera efectiva a los requerimientos de los centros de salud demandantes.

En la actualidad, en nuestro país y en particular en nuestra provincia, se dispone de las siguientes normativas que regulan la actividad farmacéutica en las farmacias asistenciales. Entre ellas se encuentran:

### **Normativas nacionales:**

- Resolución del Ministerio de Salud de la Nación N°641/2000, apruébanse las Normas de Organización y Funcionamiento de Farmacias en Establecimientos Asistenciales.
- Disposición ANMAT 2819/2004, apruébanse los lineamientos generales de Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores/Exportadores de medicamentos. Tiene en cuenta la elaboración de medicamentos en hospitales pero solo a gran escala, comparativo a un laboratorio.
- Resolución del Ministerio de Salud de la Nación N°1023/2012, apruébase la directriz de organización y funcionamiento de Farmacias Hospitalarias de Establecimientos Asistenciales con Internación.
- Textos de Información General de Farmacopeas Argentinas.

### **Normativas provinciales:**

- Resolución del Ministerio de Salud de la provincia de Córdoba N°1326/2010. Apruébase la Guía de Buenas Prácticas de la Actividad Farmacéutica-Elaboración de Productos Sanitarios Oficiales.
- Resolución del Ministerio de Salud de la provincia de Córdoba N°152/2012. Apruébase el Formulario Provincial de Productos Sanitarios Oficiales Normalizados.
- Resolución del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba N°166/2012. Apruébanse las directivas para Farmacias en Establecimientos Asistenciales.

Además de las mencionadas resoluciones, las cuales son de carácter obligatorio, se dispone de un conjunto de Normas de Calidad relacionadas con la actividad farmacéutica provistas por el Instituto Argentino de Normalización y Certificación (IRAM) que van desde la 9800-1 a la 9800-11. Actualmente se encuentran vigentes las normas 9800-1, 9800-2, 9800-3 y 9800-4; en estudio la 9800-5, 9800-8 y 9800-9 y el resto está

a la espera de su estudio. La certificación de las mismas es de manera opcional pero su implementación otorga garantía de calidad a la producción de los medicamentos elaborados en la farmacia hospitalaria, además contribuye al desarrollo tecnológico, genera un mejor posicionamiento dentro del propio hospital y con respecto a las farmacias hospitalarias del medio y facilita la apertura de nuevos mercados.

Tanto en las disposiciones de carácter obligatorio, como así también en las normativas de carácter opcional, se detallan como requisito indispensable, la presencia de manuales de procedimientos operativos escritos de las actividades que se llevan a cabo en la farmacia.

Por tal motivo, el haber diseñado y desarrollado los POEs de control de calidad, generó nuevas herramientas para el laboratorio de control de calidad de la FC y su implementación se constituye en un aporte fundamental al sistema de gestión de calidad del Departamento de Formulaciones Farmacéuticas de la FC del HNC. De esta manera puede disponerse de información útil y necesaria para brindar a los pacientes y a los centros de salud.

Dada la importancia del cumplimiento de las disposiciones vigentes, como así también la necesidad de implementar normas de calidad en la FC del HNC, y contando con la posibilidad de poder participar en diferentes ámbitos, los cuales permiten enriquecer la importante misión de conducir y guiar un servicio de farmacia hospitalaria hacia su excelencia, es que se participa en diferentes comisiones como son:

- ✓ Grupo de Trabajo **Buenas Prácticas Farmacéuticas Regional Córdoba** del IRAM para la revisión y corrección del grupo de normas 9800.
- ✓ **Comisión permanente de Buenas Prácticas de Elaboración de Productos Sanitarios Oficinales**, con sede en el Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Córdoba, en la cual se desarrolló el Formulario Provincial de Productos Sanitarios Oficinales Normalizados y se lleva a cabo en la actualidad la corrección de la Guía de Buenas Prácticas de la Actividad Farmacéutica.



# CAPÍTULO 4:

## CONCLUSIÓN

Este estudio proporciona información concluyente sobre el período y las condiciones de almacenamiento en las que se puede utilizar JHC al 7% como sedante en pediatría. Los tres lotes estudiados a 20°C y 5°C, prácticamente no exhibieron ninguna pérdida en la concentración de HC. Los valores de pH, relacionados a los niveles de HCl como producto de degradación y control de estabilidad complementario, fueron consistentes con los valores de concentración de HC. Todos estos aspectos conducen a la conclusión que, al menos por 180 días, el JHC al 7% es química, física y microbiológicamente estable, tanto en condiciones de refrigeración como a temperatura ambiente. Además, la apertura frecuente de los recipientes de dosis múltiples, no ocasiona alteraciones sobre en la mencionada forma farmacéutica. Por lo tanto, las farmacias hospitalarias, pueden establecer una fecha de caducidad de 6 meses para el JHC al 7% elaborado según las condiciones del presente trabajo.

Complementariamente se diseñaron y desarrollaron los documentos necesarios para cumplir con las buenas prácticas de elaboración, que contempla las etapas que van desde el origen de la materia prima hasta la dispensación del producto final. Entre ellos se encuentran las Especificaciones, los POEs de elaboración y los POEs de control de calidad, constituyéndose estos últimos, en los primeros en la materia y su aporte es de gran importancia, para contribuir a la implementación de un sistema integral de Gestión de Calidad en la elaboración de medicamentos magistrales, en la FC del HNC.

Se elaboró y presentó ante las autoridades del hospital, el proyecto para la formación del CFT, el cual una vez conformado, evaluará la inclusión en la GFT del HNC a la formulación farmacéutica JHC al 7%, lo que permitirá categorizarla como una formulación normalizada. Como respuesta a lo solicitado se obtuvo la aceptación del mencionado comité por parte del Director del hospital, el cual lo presentará ante el Consejo Directivo del HNC para su aprobación final.

El presente trabajo se constituye en la primera experiencia formal sobre la implementación de controles de calidad y normalización, de las FF elaboradas en la FC del HNC. Esto le permitirá al servicio de FC, llevar a cabo la importante misión de contribuir a la farmacoterapia de medicamentos no disponibles comercialmente, mediante la producción individualizada de los mismos, cumpliendo con buenas prácticas de elaboración, otorgando seguridad y garantía de calidad a los medicamentos elaborados.

# CAPÍTULO 5:

## BIBLIOGRAFÍA

1. USP30-NF25. 2007. The United States Pharmacopeia-The National Formulary. Rockville MD. The United States Pharmacopeial Convention, Inc.
2. Farmacopea Argentina 6<sup>ta</sup> Edición. 1978. Comisión Permanente para la Farmacopea Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina.
3. Parasrampur J. Liquid Oral Preparations. In: Swarbrick J, ed. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 2<sup>nd</sup> edition, New York: Marcel Dekker Inc; 2002:1674-1685.
4. Taguchi M, Horiuchi T, Mimura Y, Adachi I. Studies on Hospital Preparation, "Chloral Hydrate Syrup". Jap J Hosp Pharm.1999; 25:546-551.
5. Campo Angora M, Albiñana Perez MS, Ferrari Piquero JM, Herreros de Tejada López-Coterilla A, López-Coterilla A. Utilización del hidrato de cloral en pediatría. Usos clínicos, preparaciones galénicas y experiencia en un hospital. Farm Hosp. 1999; 23:170-5.
6. Lopez-Munoz F, Alamo C. Tratado de Psicopatología. La revolución de la Psicopatología: sobre el descubrimiento y desarrollo de los psicofármacos. En: Lopez-Munoz F, Alamo C, Sourkes TL. Sedantes e hipnóticos (I). La historia psiquiátrica de los bromuros y del hidrato de Cloral. 2<sup>a</sup> ed. España: Editorial Médica Panamericana; 2007. Tomo II. Cap 38 p. 833-842.
7. López ME, Lopez I, Troncoso L, Avaria MA, Novoa F. Hidrato de cloral y midazolam en sedación para electroencefalograma en niños de 1 a 5 años. Rev Chil Pediatr. 1995; 66: 204-208.
8. D'Agostino J, Terndrup TE. Chloral hydrate versus midazolam for sedation of children for neuroimaging: a randomized clinical trial. Pediatr Emerg Care. 2000; 16:1-4.
9. Patrocinio JA, Patrocinio LG. Nasofibroscopía en los niños: dificultades y como facilitar su realización. En: Sih T, Chinski A, Eavey R, editores. IV Manual de Otorrinolaringología Pediátrica de la IAPO (Interamerican Association of Pediatric

- Otorhinolaryngology). SP, Brazil: Lis Gráfica & Editora; 2006;135-140 [citado 07-06-2012]. Disponible en: <http://www.iapo.org.br/manuals/23-5.pdf>.
10. Wheeler DS; Jensen RA; Poss WB. A randomized, blinded comparison of chloral hydrate and midazolam sedation in children undergoing echocardiography. Evidence portal, Virtual Health Library, Bireme – PAHO – WHO, 2001. [citado 02-05-2012]. Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/evidences/resources/CN-00373455>.
  11. Open database: Medline Plus. Hidrato de Cloral [citado 07-06-2012]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a682201-es.html>.
  12. Remington Farmacia. Gennaro AR. Sedantes e hipnóticos varios. 20ª Ed. Buenos Aires (Argentina): Editorial Médica Panamericana; 2003. Tomo 2, p. 1683-1684.
  13. Salazar M, Peralta C, Pastor FJ. Tratado de Psicopatología. Bases y aplicación clínica. En: Salazar M, Peralta C, Pastor FJ, Ugarte Arostegui L, Goienetxea Laiuno B, Otegui Rotaeché A. Hidrato de Cloral. 2ª ed. España: Editorial Médica Panamericana; 2007. Tomo II. Cap 30 p. 429-432.
  14. Sociedad Argentina de Pediatría. Cloral, Hidrato de [citado 18-06-2012]. Disponible en: [http://www.sap.org.ar/staticfiles/cd\\_neo/drogas/c/c8.htm](http://www.sap.org.ar/staticfiles/cd_neo/drogas/c/c8.htm)
  15. Real Farmacopea Española. 2da. Edición. 1ra reimpresión corregida, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, España; 2003.
  16. Uberos Fernández J. Sedación y Radiología. Sociedad Española de Pediatría Extra-hospitalaria y Atención Primaria [citado 07-06-2012]. Disponible en: <http://www.sepeap.org/archivos/revisiones/radiologia/sedacion.htm>
  17. Farmacopea Argentina. 8ª Edición. 2012. Comisión Permanente para la Farmacopea Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina [citado 14-05-2012]. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/octava\\_edicion/Segundo\\_Volumen.pdf](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/octava_edicion/Segundo_Volumen.pdf).
  18. Remington Farmacia. Gennaro AR. Reacciones ácido-base. Titulación residual del exceso de base después de la interacción con ácido. 20ª Ed. Buenos Aires (Argentina): Editorial Médica Panamericana; 2003. Tomo 1, p. 563-564.

19. Fairbrother JE. Chloral hydrate. In: Florey K, ed. Analytical profiles of drugs substances. Vol. 2. New York: Academic Press Editorial; 1973:85-143.
20. Arias I., Paradela A., Concheiro Á., Martínez R., Regueira A., Vila J.L. Farmacotecnia: formas farmacéuticas no estériles. Acceso: 13/09/11. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap271.pdf>
21. Herrero de Tejada A. Guía para el desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios. Formulaciones Magistrales. 12 de Octubre, Madrid, España. Octubre 1997. <http://www.paho.org/spanish/Hsp/HSE/doc191.pdf>
22. Valdivia Heredia, M.L. Farmacotecnia. Hospital Universitario Virgen del Rocio (Sevilla) pag: 131 a 138.
23. Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos Magistrales y Oficiales. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Ministerio de Salud de la Nación, Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos, Buenos Aires, Argentina (2005). Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/fna/BP\\_Preparacion\\_magistrales\\_Oficiales.pdf](http://www.anmat.gov.ar/fna/BP_Preparacion_magistrales_Oficiales.pdf)
24. Revista de la O.F.I.L. Publicación oficial de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos. Vol 18. Número 2- 2008. Acceso: 13/06/12. Disponible en: <http://www.revistadelaofil.org/PDFs/OFILn182.pdf>
25. WHO-The International Pharmacopoeia. 2<sup>nd</sup> Supplement of Fourth Edition. 2011 [citado 14-08-2012]. Disponible en: <http://apps.who.int/phint/en/p/docf/>
26. Kakehi K, Nakano M, Nishiura S, Tachibana S, Ishida S, Taneda M. Examination of the stability of chloral hydrate and its preparation by capillary electrophoresis. Yakugaku Zasshi. 1999; 119:410-6.
27. Ordovás JP, Climente M, Poveda JL. Selección de medicamentos y Guía Farmacoterapéutica. Acceso: 13/09/11. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap1311.pdf>
28. Mc Graw-Hill. Interamericana de España, SL. Documentación del Laboratorio Galénico. Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT). Unidad Nº 5. España. [citado 15-05-2012]. Disponible en: <http://www.mcgraw-hill.es/bcv/guide/capitulo/8448170911.pdf>

29. Disposición Nacional: Calidad microbiológica de los productos farmacéuticos no obligatoriamente estériles. Disposición no. 7667, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Ministerio de Salud de la Nación, Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos, Buenos Aires, Argentina (2010). Disponible en:  
[www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/octubre\\_2010/Dispo\\_7667-10.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2010/Dispo_7667-10.pdf).
30. Bacteriological Analytical Manual, FDA-BAM. Cap. 3. 8th Edition.
31. AOAC International; Compendium of Methods for the Microbiological Examination of Foods. CMMEF-APHA. Cap. 24.23. 3th Edition. 1992
32. Compendium of Methods for the Microbiological Examination of Foods. CMMEF-APHA. Cap. 16.51. 3th Edition. 1992.
33. Farmacia Hospitalaria. Hospital Materno-Infantil Carlos Haya. Catálogo de fórmulas no estériles. 3<sup>th</sup> Versión; Málaga, España. 2010 [citado 15-05-2012]. Disponible en:  
[www.carloshaya.net/LinkClick.aspx?fileticket=ZGNkhfjbhml%3D&tabid=435](http://www.carloshaya.net/LinkClick.aspx?fileticket=ZGNkhfjbhml%3D&tabid=435).
34. Álvarez Rabanal V. Cuadernos de Formulación Magistral. Fichas de Formulación. Palma de Mallorca, España [citado 15-05-2012]. Disponible en:  
<http://usuarios.multimania.es/magistralia/HIDRATODECLORAL100mgmljarabe.html>.
35. Ministerio de Sanidad y Consumo. Formulario Nacional. Hidrato de Cloral Oral Indicaciones. Madrid, España [citado 15-05-2012]. Disponible en:  
[www.sefh.es/ficherospediatria/Hidratodecloral100mgmljarabe.doc](http://www.sefh.es/ficherospediatria/Hidratodecloral100mgmljarabe.doc).
36. Del Arco J. Centro de Información del Medicamento. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Bizkaia, España [citado 15-05-2012]. Disponible en:  
<http://www.svnp.es/Documen/formumagis.pdf>.
37. Guía de Buenas Prácticas de la Actividad Farmacéutica. Elaboración de Productos Sanitarios Oficiales. Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba. Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Córdoba. Versión 001/11. 2011.
38. Helman J. Farmacotecnia teórica y práctica. Ciencia Farmacéutica y práctica profesional. México: Cía Editorial Continental, S.A. DE C.V., 1982. Tomo I, p, 54.

39. Fontana D. Estudios farmacoepidemiológicos de medicamentos no disponibles en Argentina. Universidad Nacional de Córdoba. 2011.
  
40. Fonzo C. Kuntheavy C. Ing R. Stabilité et conservation des médicaments. Pharmacie des Hopitaux Universitaires de Genève. 2005 [en línea] Acceso: 01/10/11. Disponible en: [http://pharmacie.hugge.ch/ens/conferences/cf\\_stabilite\\_stockage\\_bloc\\_op.pdf](http://pharmacie.hugge.ch/ens/conferences/cf_stabilite_stockage_bloc_op.pdf)
  
41. Travería Casanova J, Gili Bigatá T, Tivera Luján J. Tratamiento del dolor agudo en el niño: analgesia y sedación. Servicio de pediatría. Hospital de Sabadell. Protocolos diagnostico-terapéuticos de Urgencias Pediátricas SEUP-AEP. [citado 02-05-2012]. Disponible en: [http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/trat\\_dolor\\_agudo.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/trat_dolor_agudo.pdf)
  
42. Instituto Argentino de Normalización y Certificación. IRAM, normas que mejoran tu vida. [en línea] Acceso: 01/06/12. Disponible en: <http://www.iram.org.ar/seccion.php?ID=2&IDS=12>
  
43. Resolución Nacional: Implementación de un sistema de trazabilidad. Resolución N° 435/2011, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Ministerio de Salud de la Nación, Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos, Buenos Aires, Argentina (2011). Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Resolucion\\_435-2011.pdf](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Resolucion_435-2011.pdf)



# ANEXOS

## A. DEFINICIONES

- ✓ **Materia Prima:** cualquier sustancia utilizada en la elaboración de un producto farmacéutico, excluyendo los materiales de acondicionamiento<sup>17</sup>.
- ✓ **Principio o ingrediente farmacéutico activo:** es toda sustancia química o mezcla de sustancias relacionadas, de origen natural o sintético, que poseyendo un efecto farmacológico específico, se emplea para la salud de los seres vivos<sup>37</sup>.
- ✓ **Farmacotecnia:** estudia las diversas manipulaciones a que deben someterse las materias primas, con el objetivo de darles las formas adecuadas, que han de aplicarse al enfermo, según dosis e indicaciones prescriptas por el médico o preestablecidas por la experimentación clínica. Es decir que la finalidad de esta rama farmacológica, es el estudio de las técnicas u operaciones de orden mecánico, físico o químico, que utiliza el farmacéutico para convertir las drogas en medicamentos, con sus formas y dosis adecuadas para su correcta administración al enfermo. La farmacotecnia ha evolucionado al presente, estableciéndose una perfecta unidad entre las “operaciones farmacéuticas” oficiniales e industriales, de tal manera que se considera hoy materia sinónima de la tecnología farmacéutica<sup>38</sup>.
- ✓ **Buenas prácticas de elaboración de Medicamentos Magistrales:** es el conjunto de normas y procedimientos que contribuyen a asegurar la calidad de los medicamentos magistrales<sup>17</sup>.
- ✓ **Buenas prácticas de elaboración de Productos Sanitarios Oficiniales:** es el conjunto de normas que establecen los procedimientos y procesos considerados pertinentes y adecuados para la elaboración de productos sanitarios dentro del ámbito de la farmacia<sup>37</sup>.
- ✓ **Formulación Magistral:** es todo medicamento prescrito en una receta magistral para un paciente individualizado, posteriormente preparado, envasado y rotulado por un Farmacéutico en el laboratorio de su Farmacia y dispensado en la misma<sup>17</sup>.
- ✓ **Formulación Normalizada:** son aquellas aprobadas por la Comisión de Farmacia y Terapéutica para su uso general en el hospital y que se preparan de forma rutinaria.

Debe existir un stock mínimo de fórmulas normalizadas, que estará siempre cubierto, y será establecido dependiendo de las necesidades del hospital en cada momento<sup>21</sup>.

- ✓ **Medicamento Oficial:** corresponde a los medicamentos que se encuentran listados en la Farmacopea Argentina y elaborados en base a sus indicaciones<sup>37</sup>.
- ✓ **Producto Sanitario Oficial:** es toda preparación que por su necesidad sanitaria en la población, sus características farmacotécnicas, sus exigencias de calidad y sus variables de estabilidad; es posible de ser elaborada en el ámbito de la Farmacia Oficial o la Farmacia Asistencial, en un sector específico destinado a tal fin, denominado genéricamente laboratorio<sup>37</sup>.
- ✓ **Medicamento no Disponible:** son medicamentos avalados científicamente como de utilidad terapéutica reconocida o hipótesis validada de investigación pero que, por diferentes causas y/o circunstancias, no se comercializan, no se elaboran, ni distribuyen dejando a los pacientes sin el tratamiento necesario, cualquiera fuese su problema de salud, por falta de disponibilidad en el ámbito nacional<sup>39</sup>.
- ✓ **Medicamento huérfano:** son aquellos destinados al diagnóstico, prevención y tratamiento de las enfermedades raras o de baja incidencia. Usualmente la industria farmacéutica no se interesa en estos productos por la escasa perspectiva de recuperación de los costos de inversión en investigación y desarrollo<sup>39</sup>.
- ✓ **Estabilidad<sup>40</sup>:** Una droga es considerada estable, cuando en un período de un momento dado, sus propiedades esenciales no cambian o no se modifican en la mayoría de las proporciones tolerables. Se entiende que la droga se debe mantener en las condiciones adecuadas y prescriptas de temperatura, humedad y exposición a la luz y en un recipiente adecuado.

Tipos de estabilidad:

- Químico: contenido químico del ingrediente activo (95 a 105%)
- Apariencia física, el gusto
- Contaminación microbiológica
- Terapia: terapéutica sin cambios
- Toxicología: no hay aumento de toxicidad (productos de degradación)

Factores de inestabilidad y degradación:

- Microorganismo: contaminación
- El agua, humedad: hidrólisis
- Luz: fotodegradación
- Oxígeno del aire: oxidación
- Temperatura (alta o baja): catalizador.

- ✓ **Estudios de estabilidad**<sup>17</sup>: se efectúan para determinar el período de tiempo y las condiciones de almacenamiento en las cuales las materias primas y las preparaciones oficiales se mantienen dentro de las especificaciones sobre identidad, potencia, calidad y pureza, establecidas en las monografías.

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

Por lo tanto el propósito de un estudio de estabilidad es establecer el período de tiempo en el cual las propiedades de las sustancias y/o productos farmacéuticos se mantienen dentro de sus especificaciones bajo la influencia de una variedad de factores ambientales tales como temperatura, humedad y luz, los demás componentes de la formulación y sus envases, permitiendo determinar las condiciones de almacenamiento, períodos de reanálisis y un período de vida útil.

- **Estudio de larga duración**: es un estudio en tiempo real, diseñado para la evaluación de las características de estabilidad física, química, biológica y microbiológica de un producto farmacéutico o una sustancia bajo las condiciones de almacenamiento recomendadas, que cubre todo el período de vida útil o el período de re-análisis propuesto<sup>11</sup>.

- ✓ **Fecha de vencimiento**: es la fecha límite luego de la cual un producto sanitario no debe ser utilizado. Si la fecha se establece solo con mes y año, se entenderá que es hasta el último día del mes indicado. La fecha de vencimiento se establecerá tras un estudio de estabilidad del producto sanitario en cuestión, el cual buscará conocer el período de vida útil, establecido mediante métodos y cálculos analíticos apropiados<sup>17</sup>.

Las condiciones bajo las que se ha fijado la fecha de vencimiento deben figurar en el rótulo. Estas condiciones de almacenamiento deben mantenerse durante la

distribución de las sustancia o producto farmacéutico, es decir desde el momento de la entrega por parte del elaborador hasta la fecha de vencimiento.

- ✓ **Condiciones de almacenamiento:** el almacenamiento de productos debe ser realizado en condiciones adecuadas de temperatura, humedad e iluminación de acuerdo con las instrucciones del fabricante, de manera de no afectar adversamente de manera directa o indirecta, la calidad de los mismos. Este concepto debe extenderse a la distribución y transporte<sup>17</sup>.
- ✓ **pH:** es un índice numérico que se emplea para expresar el grado de acidez o de alcalinidad de una solución. La determinación del pH se realiza empleando un medidor del pH, calibrado y capaz de reproducir valores de pH con variaciones menores a 0,02 unidades de pH, empleando un electrodo indicador sensible a la actividad del ión hidrógeno, como el electrodo de vidrio, y un electrodo de referencia apropiado, como por ej., calomel o plata-cloruro de plata. La determinación del pH se realiza mediante la medición de la diferencia de potencial entre el par de electrodos. Las mediciones se hacen a  $25 \pm 2$  °C, a menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente<sup>17</sup>.
- ✓ **Titulación Residual o Titulación por retorno:** consiste en agregar un volumen medido de un titulante, mayor al necesario para reaccionar con la muestra. El exceso de esta solución es titulado posteriormente con un segundo titulante. La cantidad de muestra titulada se calcula a partir de la diferencia entre el volumen de titulante original agregado y el volumen consumido por el segundo titulante en la titulación por retorno, las normalidades o los factores de molaridad y el factor de equivalencia especificado en la monografía correspondiente<sup>17</sup>.
- ✓ **Soluciones orales**<sup>17</sup>: son preparados líquidos, destinados para la administración oral, que contienen uno o varios principios activos con o sin aromatizantes, endulzantes, o colorantes disueltos en agua o en mezclas de agua y co-solventes.
  - **Jarabes:** Las soluciones orales que contienen concentraciones altas de sacarosa u otros azúcares tradicionalmente se han denominado como Jarabes. Una solución de sacarosa en agua cercana al punto de saturación, se denomina Jarabe o jarabe Simple.

- ✓ **Sedación<sup>41</sup>**: es un estado de disminución de la conciencia del entorno, conservando o no los reflejos protectores de las vía aérea, la capacidad para mantenerla permeable, la ventilación espontánea y la percepción del dolor:
  - **Sedación mínima o ansiólisis**: Es un estado inducido farmacológicamente, durante el cual el paciente responde normalmente a estímulos verbales. Aunque la función cognitiva y la coordinación pueden estar disminuidas, las funciones respiratorias y circulatorias están intactas.
  - **Sedación/analgesia moderada (sedación consciente)**: Es un estado de depresión del nivel de conciencia inducido farmacológicamente, durante el cual el paciente responde a los estímulos verbales sólo, o acompañados de un estímulo táctil ligero. La vía aérea está permeable, la ventilación es adecuada y la función cardiovascular habitualmente es normal. Estos niños generalmente sólo requieren observación y valoración de vez en cuando de su nivel de sedación. Si este nivel de sedación es traspasado, deberá vigilarse como en el siguiente nivel de sedación.
  - **Sedación/analgesia profunda**: Es un estado de depresión del nivel de conciencia inducido farmacológicamente durante el cual el paciente no puede ser despertado fácilmente, pero responde a estímulos vigorosos o a estímulos dolorosos. Puede estar alterada la capacidad de mantener la vía aérea permeable y la ventilación espontánea. La función circulatoria habitualmente está bien. Precisa de monitorización cardiorrespiratoria, espacio adecuado y de personal entrenado en soporte vital básico y avanzado.
  - **Anestesia general**: Es un estado de inconsciencia inducido farmacológicamente durante el cual el paciente está inconsciente, pero puede responder a estímulos dolorosos. La habilidad de mantener la función respiratoria espontánea puede estar alterada. Los pacientes requieren con frecuencia ayuda para mantener la vía aérea permeable, y pueden requerir ventilación con presión positiva al estar deprimida la ventilación espontánea o la función neuromuscular. La función cardiovascular puede estar alterada.
  
- ✓ **Procedimientos Normalizados de Trabajo o Procedimiento Operativo Estándar<sup>28</sup>**: en el laboratorio galénico, se define procedimiento como el conjunto de

operaciones que deben realizarse, precauciones que han de tomarse y medidas que tienen que aplicarse relacionadas, directa o indirectamente, con la preparación y el control de calidad de un preparado farmacéutico elaborado en una oficina de farmacia o farmacia hospitalaria. Los Procedimientos Normalizados de Trabajo describen en forma específica las actividades que se llevan a cabo en la elaboración de preparados farmacéuticos, así como su control de calidad. Con esta documentación se busca:

- Que todo el personal involucrado en estas tareas sepa lo que tiene que hacer, cuando y como. Es decir, que todo el personal posea la información necesaria para un correcto proceder.
  - Si se producen fallos en alguna de las etapas de los procedimientos, que estos puedan ser localizados, identificados y, en adelante, se pueda aprender de ellos.
- ✓ **Norma:** es un documento que establece, por consenso y aprobado por un organismo reconocido, reglas y criterios para usos comunes y repetidos. Es decir, establece las condiciones mínimas que deben reunir un producto o servicio para que sirva al uso al que está destinado<sup>42</sup>.
- ✓ **Trazabilidad:** es el seguimiento de las distintas etapas que atraviesa un medicamento hasta llegar al usuario o paciente<sup>43</sup>.

**B. ESPECIFICACIONES: MATERIAS PRIMAS**

	<p align="center"><b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA</p>	<p><b>Análisis y Control de Calidad de MATERIA PRIMA</b> Esp N°: E/FC/CC/MP/002</p>
<p align="center"><b>Especificaciones AGUA DESTILADA</b></p>		<p>FECHA: 01/10/2011 SUSTITUYE A: -</p>

H<sub>2</sub>O PM: 18,02

**Definición:** Es el producto de la destilación del agua potable, recogiendo únicamente las porciones que respondan a los ensayos de pureza indicados más abajo.

Si el agua a destilar tuviera mucho carbonato, se le añadirá una cierta cantidad de lechada de cal. Si tuviera mucho amoníaco o sales de amonio, se le añadirá 0.10 gr de sulfato de aluminio por litro.

**Caracteres generales:** Líquido límpido, incoloro, inodoro e insípido.

**CONSERVACIÓN:**  
En recipientes de material insoluble, de cierre perfecto.

**ENSAYOS de pureza:**

- Mézclense 10 ml de agua destilada con dos gotas de solución de rojo de metilo: no deberá producirse coloración anaranjada o roja, indicando un pH no menor de 5,8
- Mézclense 10 ml de agua destilada con cinco gotas de solución de azul de bromotimol: no deberá producirse coloración azul, indicando un pH no mayor a 7.
- Evapórense 100 ml de agua destilada en BM y luego caliéntese el residuo a 100° hasta peso constante: no deberá dejar un residuo mayor de 0,0005 gramos.
- Porciones separadas de 100 ml cada una de agua destilada no producirán turbiedad ni opalescencia por adición de solución de cloruro de bario (**sulfatos**); solución de nitrato de plata (**cloruros**), o solución de oxalato de amonio (**calcio**); ni tampoco se oscurecerán o precipitarán por adición de hidrogeno sulfurado o de solución de sulfuro de sodio (**metales pesados**).
- Una porción de 100 ml no deberá producir coloración amarilla por adición de 1 ml de solución alcalina de ioduro de mercurio y de potasio (**amoníaco**).
- Hiérvanse 100 ml de agua destilada durante 10 minutos, con 3 ml de ácido sulfúrico y 1 ml de solución 0,01 N de permanganato de potasio; no deberá decolorarse totalmente (**materias orgánicas y reductoras**).
- Una mezcla de 25 ml de agua destilada y 50 ml de agua de cal deberá permanecer límpida y clara durante 10 minutos por lo menos (**anhidrido carbónico**)

**Rango de pH a 25°C:** 6,5 a 7,0  
Contenido de sólidos en mg/lit < 0,1  
Conductividad a 25°C < 1,0 Micromhos/cm

**Referencia Bibliográfica:** Farmacopea Argentina 5ª edición. Informe de laboratorio productor: REGONDI.

Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli
Firma		Carolina Bustos Fierro

Página 1 de 1

	<p align="center"><b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA</p>	<p align="center"><b>Análisis y Control de Calidad</b> <b>de MATERIA PRIMA</b> Esp N°: E/FC/CC/MP/008</p>
	<p align="center"><b>Especificaciones ALCOHOL 96°</b></p>	<p>FECHA: 01/10/2011 SUSTITUYE A: --</p>

C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O

PM: 46,1

**Definición:**

Alcohol es Etanol. Debe contener no menos de 92,3 por ciento y no más de 93,8 por ciento en peso, correspondiente a no menos de 94,9 por ciento y no más de 96,0 por ciento en volumen de C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH a 15 °C.

**Caracteres generales:**

Líquido incoloro, transparente, volátil, inflamable, higroscópico. Posee un olor característico. Hierve a 78 °C aproximadamente. Miscible con agua y prácticamente con todos los solventes orgánicos.

**CONSERVACIÓN:**

En envases de cierre perfecto, en sitio fresco, lejos del fuego.

**ENSAYOS:**

- **Identificación**

Añádanse a 10 gotas de alcohol, dos gotas de solución de hidróxido de potasio y unas gotas de solución de yoduro de potasio hasta coloración amarilla, y caliéntese la mezcla suavemente: se producirá olor y precipitado de yodoformo.

- **Determinación de la densidad relativa <160>**

Entre 0,812 y 0,816 a 15 °C, correspondiendo a no menos de 92,3 y 93,8 % en peso o entre 94,9 y 96,0 % en volumen de C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH.

- **Acidez o alcalinidad**

A 20 ml de Alcohol agregar 20 ml de agua libre de dióxido de carbono y 0,1 ml de fenolftaleína (SR): la solución debe ser incolora. Agregar 1 ml de hidróxido de sodio 0,01 N (SV): la solución debe ser de color rosa (30 ppm expresada como ácido acético).

- **Determinación del residuo por evaporación**

	<b>Elaborado por</b>	<b>Revisado por</b>	<b>Aprobado por</b>
<b>Farmacéutica</b>	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
<b>Firma</b>			

	<p align="center"><b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA</p>	<p><b>Análisis y Control de Calidad de MATERIA PRIMA</b> Esp N°: E/FC/CC/MP/008</p>
<p align="center"><b>Especificaciones ALCOHOL 96°</b></p>		<p>FECHA: 01/10/2011 SUSTITUYE A: --</p>

Evaporar 100 ml de Alcohol hasta sequedad en un baño de agua y secar entre 100 y 105 °C durante 1 hora: el residuo no debe pesar más de 2,5 mg (25 ppm):

**Determinaciones efectuadas por el laboratorio productor (PORTA)**

- Masa volúmica absoluta a 20 °C (Kg/m<sup>3</sup>): 807,82
- Masa volúmica comercial a 20 °C (Kg/l): 0,8067
- Alcohol % vol a 20 °C: 95,9
- Acidez total en ácido acético g/l: 0,019g
- Aldehídos en acetaldehído g/l: 0,019
- Esteres en acetato de etilo g/l: 0,005
- Alcoholes superiores como sumatoria de los mismos g/l: 0,014
- Furfural g/l: no contiene
- Coeficiente de congéneres g /l: 0,031
- Metanol ml/l: 0,011
- Benceno: no contiene
- Desnaturalizantes: no contiene
- Materia colorante: no contiene
- Apariencia: límpida
- Caracteres organolépticos: característicos
- Tiempo de reducción del permanganato: 9 minutos
- Infectantes: no contiene
- Observaciones: solubilidad total al mezclar con agua

**Referencia Bibliográfica:** Farmacopea Argentina 8ª y 6ª edición, informe de laboratorio productor: PORTA.

	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			

Página 2 de 2

	<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA	<b>Análisis y Control de Calidad</b> de <b>MATERIA PRIMA</b> Esp N°: E/FC/CC/MP/005
<b>Especificaciones AZÚCAR BLANCO</b> <b>REFINADO</b>		FECHA: 01/10/2011 SUSTITUYE A: --

**Sinonimia:** Azúcar de caña. Azúcar de remolacha. Sacarosa

**DEFINICIÓN:**

Se denomina **azúcar** a la **sacarosa**, cuya fórmula química es  $C_{12}H_{22}O_{11}$ , también llamado azúcar común o azúcar de mesa. La sacarosa es un disacárido formado por una molécula de glucosa y una de fructosa, que se obtiene principalmente de la caña de azúcar o de la remolacha.

Con el nombre de **Azúcar**, se identifica entonces a la sacarosa natural. Se la extrae de vegetales como: caña de azúcar (género Saccharum y sus variedades), remolacha azucarera (Beta vulgaris L., variedad rapa), sorgo azucarero (Sorghum saccharatum Pers.), Arce de Canadá (Acer saccharinum Wang).

"Se entiende por Azúcar blanco, la sacarosa purificada y cristalizada".

Responderá, según su calidad, a las siguientes exigencias:

Refinado:

- ✓ Polarización: Mín 99,9°S
- ✓ Azúcar invertido: Máx 0,02% en peso
- ✓ Cenizas, por conductividad: Máx 0,02% en peso
- ✓ Pérdida por desec ac (3 h a 105°C): Máx 0,04 % en peso
- ✓ Color (ICUMSA): Máx 60 unidades
- ✓ Anhídrido sulf uroso total: Máx 2 mg/kg.

La denominación de refinado se aplicará única y exclusivamente al azúcar blanco que, además de reunir las condiciones precedentemente establecidas, haya sido obtenido por refundición de azúcar y tratamiento físico químico de clarificación, de coloración, filtración y recristalización.

El azúcar Blanco Refinado no contendrá más de:

- 1 mg/kg de arsénico, como As
- 0,5 mg/kg de plomo, como Pb y
- 2 mg/kg de cobre, como Cu.

**Caracteres generales:**

Se presenta en grandes cristales anhidros, prismas, monoclinicos, transparentes, duros, inalterables al aire (azúcar cande), o más generalmente en polvo, panes, gránulos o trozos irregulares, cristalinos, blancos, secos, sin olor, y de sabor dulce característico. Soluble en la mitad de su peso de agua destilada fría y en 0.2 partes de agua destilada hirviendo; en 106 partes de alcohol de 90°; muy poco soluble en glicerina y alcohol absoluto; insoluble en éter y cloroformo.

**CONSERVACIÓN:**

En lugar seco y a temperatura ambiente.

	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			

	<p align="center"><b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA</p>		<p><b>Análisis y Control de Calidad</b> <b>de MATERIA PRIMA</b> Esp N°: E/FC/CC/MP/005</p>
	<p align="center"><b>Especificaciones AZÚCAR BLANCO</b> <b>REFINADO</b></p>		<p>FECHA: 01/10/2011 SUSTITUYE A: --</p>

**Ensayos de identificación y de pureza:**

El azúcar calentado, funde a 160° dando un líquido incoloro y espeso, que por enfriamiento se transforma en una masa vítrea, amarilla, clara e higroscópica; entre 200° y 220°, pierde agua dando olor propio de caramelo y transformándose en una materia pardusca e higroscópica, sin sabor dulce. Si se prolonga la acción del calor, queda un residuo carbonoso de gran volumen.

Por incineración no debe dejar más de 0.05 ori cuebri de resudyi,

La rotación específica a 20°, en solución acuosa al 10%, P/V, no es menor de +66°, ni mayor de +66.7°.

La solución acuosa de azúcar al 10%, P/V, debe ser neutra al tornasol; no debe alterarse por la acción del hidrógeno sulfurado ® (metales pesados), de la solución de oxalato de amonio ® (calcio, estroncio, bario), de la solución de nitrato de plata ® (cloruros) y de la solución de cloruro de bario ® (sulfatos)

Límite de arsénico: 1 parte por millón

Diez gramos de azúcar, disueltos en 20 cc de agua destilada caliente, no deben producir olor desagradable cuando se le añade 1 cc de ácido hipofosforoso diluido y se deja en contacto durante una hora (azul ultramarino).

Diez gr de azúcar, disueltos en 20 cc de agua destilada y calentada la solución a 82° cib 5 cc de solución cupritartárica alcalina ®, no debe dar más que trazas de precipitado rojo o amarillo (azúcares reductores)

La solución acuosa, 1 en 1, es inodora, límpida, incolora o a lo sumo, muy débilmente amarilla, cuando se observa horizontalmente a través de una probeta de vidrio incoloro y de un diámetro interno de 25 mm, contra una superficie blanca. Conservada en frascos grandes, bien cerrados y completamente llenos, no debe depositar sedimento por reposo prolongado (sales insolubles, azul de Prusia).

**INFORMACIÓN NUTRICIONAL:**

**Porción: 5 g (una cucharada de té)**

- ✓ **Valor energético:** 20 Kcal=84 KJ
- ✓ **Carbohidratos (g):** 5
- ✓ **Proteínas (g):** 0
- ✓ **Grasas Totales (g):** 0
- ✓ **Grasas Saturadas (g):** 0
- ✓ **Grasas Trans. (g):** 0
- ✓ **Fibra alimentaria (g):** 0
- ✓ **Sodio (g):** 0

**Referencia Bibliográfica:**

- ✓ Farmacopea Argentina 3ª edición
- ✓ [http://www.anmat.gov.ar/alimentos/codigoa/Capitulo\\_X.pdf](http://www.anmat.gov.ar/alimentos/codigoa/Capitulo_X.pdf)
- ✓ Azúcar Fronterita

	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			

Página 2 de 2



**FARMACIA CENTRAL**  
HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA

**Análisis y Control de Calidad**  
**de MATERIA PRIMA**  
Esp N°: E/FC/CC/MP/023

**Especificaciones EXTRACTO FLUIDO DE**  
**CÁSCARA DE NARANJA AMARGA**

FECHA: 01/10/2011  
SUSTITUYE A: --

**Sinonimia:** Extractum corticis citri aurantium fluidum

**Preparación:** se debe llevar a cabo una lixiviación fraccionada (procedimiento tipo C) por contener principios activos volátiles o que se alteran por el calor. Luego con 1000 gramos de cáscara de naranjas amargas, en polvo grueso, empleando una mezcla hecha con 3 volúmenes de alcohol y 1 volumen de agua destilada, como menstro; macerando veinticuatro horas y lixiviando moderadamente. Después de mezclar las tres porciones separadas y completar el volumen de 1.000 mililitros, déjese en reposo no menos de dos días y filtre. El contenido alcohólico debe ser de 55 a 60 por ciento, v/v, de C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH.

**Referencia Bibliográfica:** Farmacopea Argentina 7ª edición, Volumen I.

	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			

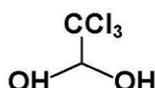


FARMACIA CENTRAL  
HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA

Análisis y Control de Calidad  
de MATERIA PRIMA  
Esp N°: E/FC/CC/MP/010

### Especificaciones HIDRATO DE CLORAL

FECHA: 01/10/2011  
SUSTITUYE A: --



$\text{C}_2\text{H}_3\text{Cl}_3\text{O}_2$

PM: 165,4

**Definición:** Hidrato de Cloral es 2,2,2-triclorol-1,1-etanodiol. Debe contener no menos de 99,5% y no más de 102,5% de  $\text{C}_2\text{H}_3\text{Cl}_3\text{O}_2$ , calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales:** cristales incoloros, transparentes o blancos. Funde aproximadamente a 55 °C y se volatiliza lentamente cuando se expone al aire. Muy soluble en agua y aceites fijos; fácilmente soluble en alcohol, cloroformo y éter.

**CONSERVACIÓN:**

En envases de cierre perfecto.

**ENSAYOS:**

- **Identificación:** preparar una solución de Hidrato de Cloral de aproximadamente 1 mg por ml. Transferir 1 ml de esta solución a un erlenmeyer de 125 ml y diluir a aproximadamente 10 ml con agua. Agregar 10 ml de solución de yoduro de 1-etilquinaldinio 15 en 1000, previamente filtrada. Agregar 60 ml de alcohol isopropílico, 5 ml de solución de monoetanolamina 0,1 M y 15 ml de agua. Mezclar y calentar en un baño de agua a 60 °C durante 15 minutos: se debe producir una coloración azul.
- **Acidez:** una solución 1 en 20 de Hidrato de Cloral no debe enrojecer inmediatamente el papel de tornasol azul humedecido.
- **Determinación del residuo de ignición:** no más de 0,1%.
- **Límite de cloruro y sulfato:**
  - Cloruro:** a una solución 1 en 10 de Hidrato de Cloral en alcohol, agregar unas gotas de nitrato de plata (SR): cualquier opalescencia producida no debe ser mayor que la que corresponde a 0,10 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (0,007%).
- **Ensayo de sustancias fácilmente carbonizables:** agitar 500 mg de Hidrato de Cloral con 5 ml de ácido sulfúrico (SR) a intervalos de 5 minutos durante 1 hora, en una probeta con tapón de vidrio previamente enjuagada con ácido sulfúrico (SR) y transferir la mezcla a un tubo de Nessler: el color de la solución no debe ser más intenso que el de la *Solución de Comparación P*.
- **Impurezas orgánicas volátiles:** *Método I*

**VALORACIÓN:**

Pesar exactamente alrededor de 4,0 g de Hidrato de Cloral, disolver en 10 ml de agua, agregar 30,0 ml de Hidróxido de Sodio 1N (SV) y dejar la mezcla en reposo durante 2 minutos. Agregar

	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			
Página 1 de 2			

	<p align="center"><b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA</p>	<p align="center"><b>Análisis y Control de Calidad de MATERIA PRIMA</b> Esp N°: E/FC/CC/MP/010</p>
<p align="center"><b>Especificaciones HIDRATO DE CLORAL</b></p>		<p>FECHA: 01/10/2011 SUSTITUYE A: --</p>

unas gotas de fenoltaleína (SR) y titular el álcalis residual inmediatamente con ácido sulfúrico 1N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias.  
Cada ml de hidróxido de sodio 1N equivale a 165,4 mg de  $C_2H_3Cl_3O_2$ .

**Referencia Bibliográfica:** Farmacopea Argentina 8ª edición

	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			

**C. ESPECIFICACIONES: SOLUCIONES REACTIVAS**

	<p align="center"><b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA</p>	<p align="center"><b>Análisis y Control de Calidad</b> de <b>MATERIA PRIMA</b> Esp N°: E/FC/CC/MP/002</p>									
<p align="center"><b>Especificaciones ACIDO SULFÚRICO 1N</b> <b>(SV)</b></p>		<p>FECHA: 01/10/2011 SUSTITUYE A: -</p>									
<p><b>DEFINICIÓN:</b> SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS (SV) Son soluciones de reactivos de concentración conocida empleadas principalmente en determinaciones volumétricas. Las concentraciones se expresan generalmente en función de la normalidad. Se abrevian (SV).</p> <p><b>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub></b> (PM: 98,1) 49,04 g en 1 litro. Agregar lentamente, agitando, 30 ml de ácido sulfúrico a aproximadamente 1.020 ml de agua, dejar enfriar a 25°C y determinar la normalidad titulando contra trometamina según se describe en ácido clorhídrico 1N.</p> <p><b>Descripción en ácido clorhídrico:</b> Pesar exactamente alrededor de 5,0 g de trometamina, previamente secada a 105°C durante 3 horas. Disolver en 50 ml de agua y agregar 2 gotas de verde de bromocresol (SR). Titular con ácido sulfúrico 1N hasta punto final amarillo pálido. Calcular la normalidad. Cada 121,14 mg de trometamina equivalente a 1 ml de ácido sulfúrico 1N.</p> <p><b>Referencia Bibliográfica:</b> Farmacopea Argentina 7ª edición, Volumen I.</p>											
<table border="1"> <tr> <td>Farmacéutica</td> <td>Elaborado por</td> <td>Revisado por</td> <td>Aprobado por</td> </tr> <tr> <td>Firma</td> <td>Cecilia Freytes</td> <td>María Emilia Gavelli</td> <td>Carolina Bustos Fierro</td> </tr> </table>	Farmacéutica	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por	Firma	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro			
Farmacéutica	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por								
Firma	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro								
			<p align="right">Página 1 de 1</p>								

	<p align="center"><b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA</p>	<p align="center"><b>Análisis y Control de Calidad de MATERIA PRIMA</b> Esp N°: E/FC/CC/MP/007</p>
<p align="center"><b>Especificaciones FENOLFTALEÍNA</b></p>		<p>FECHA: 01/10/2011 SUSTITUYE A: --</p>

**SOLUCIONES DE REACTIVOS (SR):** están destinadas a emplearse como indicadores en el análisis volumétrico ácido-base.

**Indicadores:** son reactivos empleados para determinar el punto final en una reacción química, para medir la concentración de ion hidrógeno (pH) o para indicar un cambio de pH.

**DEFINICIÓN:**

Polvo blanco o débilmente amarillento blanco, cristalino. Insoluble en agua; soluble en alcohol. Intervalo de transición: de pH 8,0 a 10,0. Cambio de color: de incoloro a rojo.

**Preparación:** disolver 1 g de fenolftaleína en 100 mL de alcohol.

**Referencia Bibliográfica:** Farmacopea Argentina 7ª edición. Volumen I.

	<b>Elaborado por</b>	<b>Revisado por</b>	<b>Aprobado por</b>
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			

	<p align="center"><b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA</p>	<p align="center"><b>Análisis y Control de Calidad de MATERIA PRIMA</b> Esp N°: E/FC/CC/MP/012</p>
<p align="center"><b>Especificaciones HIDRÓXIDO DE SODIO 1N (SV)</b></p>		<p>FECHA: 01/10/2011 SUSTITUYE A: --</p>

**DEFINICIÓN:**  
SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS (SV)  
Son soluciones de reactivos de concentración conocida empleadas principalmente en determinaciones volumétricas. Las concentraciones se expresan generalmente en función de la normalidad. Se abrevian (SV).

**NaOH** (PM: 40,0)  
40 gr en 1 litro.  
Disolver 162 gr de Hidróxido de sodio en 150 ml de agua, enfriar la solución a temperatura ambiente y filtrar a través de papel de filtro endurecido. Transferir 54,5 ml del filtrado transparente a un envase de poliolefina (plástico) de cierre perfecto y diluir con agua hasta obtener un litro. Pesar exactamente alrededor de 2 g de biftalato de potasio, previamente triturado y secado a 120 °C durante 2 horas, y disolver en 75 ml de agua. Agregar 2 gotas de fenoltaleína (SR) y titular con la solución de Hidróxido de Sodio hasta la producción de color rosado permanente. Cada 204,2 mg de biftalato de potasio equivale a 1 ml de hidróxido de sodio 1N.

Nota: las soluciones de hidróxidos alcalinos absorben dióxido de carbono cuando se exponen al aire. Deben conservarse en botellas perfectamente cerradas con tapones apropiados conectados con un tubo lleno con una mezcla de hidróxido de sodio y cal (tubo de soda cáustica) para que el aire que penetra en el envase deba pasar a través de este tubo, que absorberá el dióxido de carbono.

**Referencia Bibliográfica:** Farmacopea Argentina 8ª edición

	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			
			Página 1 de 1

## D. ESPECIFICACIONES: PRODUCTOS INTERMEDIOS

	<p align="center"><b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA</p>	<p><b>Análisis y Control de Calidad</b> <b>de PRODUCTO</b> <b>INTERMEDIO</b> Esp N°: E/FC/CC/PI/003</p>
<p align="center"><b>Especificaciones ALCOHOLATURA DE</b> <b>NARANJA AMARGA</b></p>		<p>FECHA: 14/10/2011 SUSTITUYE A: --</p>

**Definición:** es un extracto medicinal en una solución de alcohol al 30%.

**Conservación y almacenamiento:** conservar en recipientes herméticos.

**Caracteres generales:** solución alcohólica de tonalidad anaranjada.

**Usos:** saborizante de soluciones orales.

**ENSAYOS:**

**Organolépticos:**  
 Aspecto: Se visualizan como una sola fase, homogénea y sin grumos.  
 Olor: característico del alcohol  
 Color: transparente o anaranjado transparente.

**pH:** entre 6 y 7

**Hermeticidad de cierre**

**Control de contenido**

**Referencia Bibliográfica:** Farmacopea Argentina 6ª Edición.

	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Roxana Badesso	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			

Página 1 de 1

	<p align="center"><b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA</p>	<p align="center"><b>Análisis y Control de Calidad de PRODUCTO INTERMEDIO</b> Esp N°: E/FC/CC/PI/001</p>
		<p>FECHA: 01/10/2011 SUSTITUYE A: -</p>
<p align="center"><b>Especificaciones JARABE SIMPLE</b></p>		

**Sinonimia:** jarabe; jarabe de azúcar.

**Definición:**

El jarabe es una forma farmacéutica líquida, de consistencia viscosa característica, constituida por una solución concentrada de azúcar en agua destilada, y correspondiendo a un peso específico medio a 15° de 1,32, con el densímetro. Es una solución de sacarosa en agua al punto de saturación. Es utilizado como vehículo para la preparación de soluciones orales con alta concentración de sacarosa (jarabes).

Azúcar ..... 850 gramos  
 Agua Destilada c.s.p. .... 1000 mililitros

**Caracteres generales:**

Líquido límpido, inodoro, incoloro o transparente amarillento, de aspecto homogéneo y con sabor dulce. Densidad es 1,32 g/mL.

**Ensayos de Identificación y de Pureza.**

- Peso específico a 15°; alrededor de 1,32; desviación polarimétrica: no menor de +56° ni mayor de +59°.
- Agítense 10 mililitros de jarabe con 10 mililitros de alcohol; la mezcla deberá ser límpida (*dextrina*).
- Mézclense 2 mililitros de solución cupritartárica alcalina (R) con 3 mililitros de jarabe y manténgase la mezcla durante 5 minutos a la temperatura ordinaria: a lo sumo, la mezcla se coloreará de verde (*azúcares reductores*).
- Dilúyanse 2 mililitros de jarabe hasta 20 mililitros con agua destilada y trátense a distintas porciones, de 5 mililitros cada una, con solución de oxalato de amonio (R); solución de cloruro de bario (R) y solución de nitrato de plata (R); no deberá producirse turbiedad ni precipitado (*sales de calcio, sulfatos, cloruros, agua potable*).

**Referencia bibliográfica:** Farmacopea Argentina 6ª Edición.

	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			
			Página 1 de 1

**E. ESPECIFICACIONES: PRODUCTO FINAL**

	<p align="center"><b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA</p>	<p><b>Análisis y Control de Calidad de FORMULACIONES FARMACÉUTICAS</b> Esp N°: E/FC/CC/MP/004</p>
<p align="center"><b>Especificaciones JARABE HIDRATO DE CLORAL</b></p>		<p>FECHA: 01/10/2011 SUSTITUYE A: --</p>

**DEFINICIÓN:**

Es una solución de uso oral con que contiene una concentración alta de sacarosa cercana al punto de saturación, indicado como sedante en pediatría antes de procedimientos como tomografía axial computarizada, resonancia magnética, etc.; y en unidades de cuidados intensivos, servicios de urgencias pediátricas, cirugía dental entre otros. Además es utilizado para el tratamiento a corto plazo del insomnio y para aliviar la ansiedad e inducir el sueño antes de una operación quirúrgica.

**Especificaciones:**

- ✓ Olor: inoloro
- ✓ Aspecto: homogéneo
- ✓ Color: transparente amarillento
- ✓ pH: entre 3 y 4
- ✓ Densidad: 1,32- 1,33 g/mL

**Referencia Bibliográfica:**

1. Farmacopea Argentina 6<sup>ta</sup> Edición. 1978. Comisión Permanente para la Farmacopea Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina.
2. Campo Angora M, Albiñana Perez MS, Ferrari Piquero JM et al. Utilización del hidrato de cloral en pediatría. Usos clínicos, preparaciones galénicas y experiencia en un hospital. *Farm Hosp.* 1999; 23:170-5.
3. Open database: Medline Plus. Hidrato de Cloral [citado 07-06-2012]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a682201-es.html>.

	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			
Página 1 de 1			

F. PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS ESTANDAR DE ELABORACIÓN

	<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA		<b>ELABORACIÓN</b> <b>PRODUCTOS INTERMEDIOS</b> POEs N°: POE/FC/EL/PI/004
	<b>ELABORACIÓN DE “ ALCOHOLATURA de NARANJA AMARGA ”</b>		FECHA: 14/09/2011 VIGENCIA: 14/09/2012 VERSIÓN: 1/3
<p><b>ÁREA DE FARMACIA CENTRAL</b></p> <p><b>PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDAR</b></p> <p><b>Elaboración</b> <b>“ALCOHOLATURA de NARANJA AMARGA”</b></p>			
	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			
Fecha	14/08/11	01/09/11	11/09/11
			Página 1 de 6

	<p align="center"><b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA</p>	<p align="center"><b>ELABORACIÓN</b> <b>PRODUCTOS INTERMEDIOS</b> <b>POEs N°: POE/FC/EL/PI/004</b></p>	
<p align="center"><b>ELABORACIÓN DE “ ALCOHOLATURA de NARANJA AMARGA ”</b></p>		<p>FECHA: 14/09/2011 VIGENCIA: 14/09/2012 VERSIÓN: 1/3</p>	
<p><b><u>ÍNDICE:</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Objetivo</li> <li>2. Alcance</li> <li>3. Fundamento</li> <li>4. Definiciones</li> <li>5. Abreviaturas</li> <li>6. Seguridad e higiene</li> <li>7. Composición</li> <li>8. Materiales y Equipos</li> <li>9. Procedimiento de Elaboración y envasado</li> <li>10. Rotulado</li> <li>11. Limpieza de los materiales y equipos ya utilizados</li> <li>12. Espacio Físico</li> <li>13. Número de copias</li> <li>14. Observaciones</li> <li>15. Control de Calidad</li> <li>16. Modelo de Registro</li> </ol>			
	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			
Fecha	14/08/11	01/09/11	11/09/11
<p align="right">Página 2 de 6</p>			

	<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA		<b>ELABORACIÓN</b> <b>PRODUCTOS INTERMEDIOS</b> <b>POEs N°: POE/FC/EL/PI/004</b>	
	<b>ELABORACIÓN DE “ ALCOHOLATURA de NARANJA AMARGA ”</b>		FECHA: 14/09/2011 VIGENCIA: 14/09/2012 VERSIÓN: 1/3	
<p><b>1. <u>Objetivo:</u></b> Preparación de Extracto fluido de Naranja Amarga siguiendo Procedimiento Operativo Estándar, establecer las definiciones de antisépticos y desinfectantes, concentraciones e indicaciones.</p> <p><b>2. <u>Alcance:</u></b> Dirigido al/los farmacéutico/s y/ o alumnos de la carrera de Farmacia de la FCQ. de la UNC que se desempeñan en el Departamento Elaboración de Formulaciones Farmacéuticas, pertenecientes al Hospital de Nacional de Clínicas. Como así también a todos aquellos procedimientos que utilicen antisépticos y desinfectantes de uso clínico.</p> <p><b>3. <u>Fundamento:</u></b> Es una solución Reactivo destinada a ser empleada como indicador en el análisis volumétrico ácido-base para el intervalo de transición de pH 8,0 a 10,0. Cambia de color de incoloro a rojo.</p> <p><b>4. <u>Definiciones:</u></b> <b>4.1. <u>Alcoholatura:</u></b> son reactivos empleados para determinar el punto final en una reacción química, para medir la concentración de ion hidrógeno (pH) o para indicar un cambio de pH.</p> <p><b>5. <u>Abreviaturas:</u></b> <b>5.1.</b> c.s.p: cantidad suficiente para <b>5.2.</b> mL: mililitros</p> <p><b>6. <u>Seguridad e Higiene:</u></b> La vestimenta adecuada del personal encargado de la elaboración debe constar de: <b>6.1.</b> Bata <b>6.2.</b> Cofia <b>6.3.</b> Guantes de látex <b>6.4.</b> Barbijo</p> <p><b>7. <u>Composición para 100 mL:</u></b> <b>7.1.</b> Extracto fluido de naranja amarga      30 mL      (Según E/FC/CC/MP/023) <b>7.2.</b> Alcohol 96°      58 mL      (Según E/FC/CC/MP/004) <b>7.3.</b> Agua destilada c.s.p.      100 mL      (Según E/FC/CC/MP/003)</p> <p><b>8. <u>Materiales y Equipos:</u></b> <b>8.1.</b> Un matraz de 100 mL <b>8.2.</b> Dos probeta de 50 mL <b>8.3.</b> Una pipeta de 10 mL <b>8.4.</b> Un frasco de vidrio de color ámbar de 100 mL.</p> <p><b>9. <u>Procedimiento de Elaboración y envasado:</u></b></p>				
	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por	
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro	
Firma				
Fecha	14/08/11	01/09/11	11/09/11	
			Página 3 de 6	

	<p align="center"><b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA</p>	<p align="center"><b>ELABORACIÓN</b> <b>PRODUCTOS INTERMEDIOS</b> POEs N°: POE/FC/EL/PI/004</p>																			
<p align="center"><b>ELABORACIÓN DE “ ALCOHOLATURA de NARANJA AMARGA ”</b></p>		<p>FECHA: 14/09/2011 VIGENCIA: 14/09/2012 VERSIÓN: 1/3</p>																			
<p><b>9.1.</b> Realizar la asepsia sobre la zona de las mesadas a ocupar, con gasa y alcohol de 96°. Tener presente que el trozo de gasa se debe doblar de manera que los bordes queden hacia el interior de la misma para que no desprendan hilos al realizar la asepsia.</p> <p><b>9.2.</b> Buscar los materiales y reactivos necesarios.</p> <p><b>9.3.</b> Realizar la asepsia de los materiales. (Según POE/FC/LIM/001).</p> <p><b>9.4.</b> En una probeta de 50 mL medir los 30 mL de extracto fluido de naranja amarga y verterlos en un matraz de 100 mL.</p> <p><b>9.5.</b> En una probeta de 50 mL medir los 50 mL de alcohol 96° y verterlos en el matraz de 100 mL y agregarle los 8 mL faltantes de alcohol 96° medidos con una pipeta de 10 mL.</p> <p><b>9.6.</b> Agregar agua destilada en el matraz de 100 mL que contiene el extracto fluido de naranja amarga más el alcohol 96° y enrasar a 100 mL.</p> <p><b>9.7.</b> Trasvasar la alcoholatura de naranja amarga a un frasco de vidrio color ámbar de la capacidad para 100 mL (Según POE/FC/EN/001)</p> <p><b>9.8.</b> Registrar.</p> <p><b>10. Rotulado:</b></p> <p><b>10.1.</b> Realizar la asepsia del envase (Según POE/FC/LIM/002).</p> <p><b>10.2.</b> El rótulo se debe colocar en el centro del envase equidistante del borde superior e inferior (según POE/FC/RO/001).</p> <p><b>10.3.</b> Modelo de Rótulo:</p>																					
<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td colspan="2">HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS</td> </tr> <tr> <td colspan="2">UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA</td> </tr> <tr> <td colspan="2">FARMACIA CENTRAL</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>ALCOHOLATURA DE NARANJA AMARGA</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2">PRODUCTO INTERMEDIO</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Conservar en heladera protegido de la luz</td> </tr> <tr> <td>Contenido:.....</td> <td>Lote: .....</td> </tr> <tr> <td>Fecha de Elab:.....</td> <td>Fecha de venc:.....</td> </tr> <tr> <td colspan="2">DT: Farm. Bustos Fierro Carolina      MP: 5076</td> </tr> </table>				HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS		UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA		FARMACIA CENTRAL		<b>ALCOHOLATURA DE NARANJA AMARGA</b>		PRODUCTO INTERMEDIO		Conservar en heladera protegido de la luz		Contenido:.....	Lote: .....	Fecha de Elab:.....	Fecha de venc:.....	DT: Farm. Bustos Fierro Carolina      MP: 5076	
HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS																					
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA																					
FARMACIA CENTRAL																					
<b>ALCOHOLATURA DE NARANJA AMARGA</b>																					
PRODUCTO INTERMEDIO																					
Conservar en heladera protegido de la luz																					
Contenido:.....	Lote: .....																				
Fecha de Elab:.....	Fecha de venc:.....																				
DT: Farm. Bustos Fierro Carolina      MP: 5076																					
<p><b>11. Limpieza de los materiales y equipos ya utilizados:</b></p> <p><b>11.1.</b> Los materiales sucios con reactivos acuosos, se deben lavar en la pileta con detergente.</p> <p><b>11.2.</b> Una vez lavados y enjuagados con agua de la canilla, se los deja al lado de la pileta apoyados sobre un trozo de gasa tubular recién cortada y boca abajo.</p> <p><b>12. Espacio Físico:</b></p> <p><b>12.1.</b> La elaboración, envasado y rotulado, se deben llevar a cabo en la mesada N° 3.</p> <p><b>12.2.</b> El registro de la preparación se debe llevar a cabo en la misma mesada (según POE/FC/RE/FF/001)</p> <p><b>13. Número de copias:</b> Tres copias</p> <p><b>13.1.</b> Una en la Dirección de la Farmacia Central</p> <p><b>13.2.</b> Una en el Departamento de Elaboración de Formulaciones Farmacéuticas</p>																					
	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por																		
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro																		
Firma																					
Fecha	14/08/11	01/09/11	11/09/11																		
<p align="right">Página 4 de 6</p>																					

	<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA	<b>ELABORACIÓN</b> <b>PRODUCTOS INTERMEDIOS</b> POEs N°: POE/FC/EL/PI/004																
<b>ELABORACIÓN DE “ ALCOHOLATURA de NARANJA AMARGA ”</b>		FECHA: 14/09/2011 VIGENCIA: 14/09/2012 VERSIÓN: 1/3																
<p>13.3. Una en la División de Elaboración de Formulaciones Galénicas</p> <p><b>14. Observaciones:</b> Una vez terminado el procedimiento, se debe almacenar la Alcoholatura de Naranja Amarga en el Departamento de elaboración de Formulaciones farmacéuticas para ser usada según necesidad.</p> <p><b>15. Control de Calidad:</b> Las especificaciones a tener en cuenta son:  <b>15.1.</b> Olor: característico  <b>15.2.</b> Aspecto: solución  <b>15.3.</b> Color: naranja transparente</p> <p><b>16. Modelo de Registro:</b></p>																		
<b>Modelo de encabezado:</b>																		
	<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA	N° de LOTE:																
<b>Registro de: ALCOHOLATURA de NARANJA AMARGA</b>		FECHA:																
		Cantidad de Unidades a preparar: .....																
<p><b>1. Pesada y medida:</b> (Según POE/FC/U/E/001) y (Según POE/FC/U/E/003)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th><u>Componentes</u></th> <th><u>Cantidad</u></th> <th><u>Volumen Real</u></th> <th><u>Marca/N° lote /vto de materia Prima</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Extracto Fluido de Naranja amarga</td> <td align="center">30 mL</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Alcohol 96°</td> <td align="center">58 mL</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Agua Destilada c.s.p.</td> <td align="center">100 mL</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			<u>Componentes</u>	<u>Cantidad</u>	<u>Volumen Real</u>	<u>Marca/N° lote /vto de materia Prima</u>	Extracto Fluido de Naranja amarga	30 mL			Alcohol 96°	58 mL			Agua Destilada c.s.p.	100 mL		
<u>Componentes</u>	<u>Cantidad</u>	<u>Volumen Real</u>	<u>Marca/N° lote /vto de materia Prima</u>															
Extracto Fluido de Naranja amarga	30 mL																	
Alcohol 96°	58 mL																	
Agua Destilada c.s.p.	100 mL																	
<p><b>2. Preparación:</b> (Según POE/FC/EL/PI/004)</p> <p>2.1. Materiales y equipos:                  2.1.1. Un matraz de 100 mL                  2.1.2. Dos probetas de 50 mL                  2.1.3. Una pipeta de 10 mL                  2.1.4. Un frasco de vidrio de color ámbar de 100 mL</p> <p>2.2. Realizar la asepsia sobre la zona de las mesadas a ocupar, con gasa y alcohol de 96°. Tener presente que el trozo de gasa se debe doblar de manera que los bordes queden hacia el interior de la misma para que no desprendan hilos al realizar la asepsia.</p> <p>2.3. Buscar los materiales y reactivos necesarios.</p> <p>2.4. Realizar la asepsia de los materiales. (Según POE/FC/LIM/001).</p> <p>2.5. En una probeta de 50 mL medir los 30 mL de extracto fluido de naranja amarga y vertirlos en un matraz de 100 mL.</p> <p>2.6. En una probeta de 50 mL medir los 50 mL de alcohol 96° y vertirlos en el matraz de 100 mL y agregarle los 8 mL faltantes de alcohol 96° medidos con una pipeta de 10 mL.</p> <p>2.7. Agregar agua destilada en el matraz de 100 mL que contiene el extracto fluido de naranja amarga más el alcohol 96° y enrasar a 100 mL.</p> <p>2.8. Trasvasar la alcoholatura de naranja amarga a un frasco de vidrio color ámbar de la capacidad para 100 mL (Según POE/FC/EN/001)</p>																		
	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por															
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro															
Firma																		
Fecha	14/08/11	01/09/11	11/09/11															
			Página 5 de 6															

	<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA	<b>ELABORACIÓN</b> <b>PRODUCTOS INTERMEDIOS</b> <b>POEs N°: POE/FC/EL/PI/004</b>																					
<b>ELABORACIÓN DE “ ALCOHOLATURA de NARANJA AMARGA ”</b>		FECHA: 14/09/2011 VIGENCIA: 14/09/2012 VERSIÓN: 1/3																					
<p>2.9. Registrar.</p> <p><b>Hora de inicio:</b>.....</p> <p><b>Hora de fin:</b>.....</p> <p><b>Nombre del Farmacéutico elaborador:</b>..... <b>Firma:</b>.....</p> <p><b>Observaciones:</b>.....</p> <p>.....</p> <p><b>2. Envasado:</b>                  La asepsia del envase a utilizar debe ser: Según POE/FC/LIM/002                  El envase a utilizar debe ser: Según POE/FC/EN/001                  El rótulo a utilizar y su modo de colocación debe ser: Según POE/FC/RO/001</p> <p><b>3. Control:</b></p> <p>4.1. Olor: (característico) .....</p> <p>4.2. Aspecto: (solución).....</p> <p>4.3. Color (naranja transparente).....</p> <p>4.4. Firma Farmacéutico responsable Control de Calidad:</p> <p><b>5. Aceptación o rechazo:</b>                  Firma y sello del DT ó responsable del Dpto. de Elaboración:</p>																							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;"></th> <th style="width: 25%;">Elaborado por</th> <th style="width: 25%;">Revisado por</th> <th style="width: 25%;">Aprobado por</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Farmacéutica</td> <td>Cecilia Freytes</td> <td>María Emilia Gavelli</td> <td>Carolina Bustos Fierro</td> </tr> <tr> <td>Firma</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fecha</td> <td>14/08/11</td> <td>01/09/11</td> <td>11/09/11</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: right;">Página 6 de 6</td> </tr> </tbody> </table>					Elaborado por	Revisado por	Aprobado por	Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro	Firma				Fecha	14/08/11	01/09/11	11/09/11	Página 6 de 6			
	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por																				
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro																				
Firma																							
Fecha	14/08/11	01/09/11	11/09/11																				
Página 6 de 6																							

	<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA		<b>ELABORACIÓN SOLUCIÓN REACTIVO</b> POEs N°: POE/FC/EL/SR/001	
	<b>ELABORACIÓN DE “FENOLFTALEÍNA 1% SR”</b>		FECHA: 01/09/2011 VIGENCIA: 01/09/2012 VERSIÓN: 1/3	
<p><b>ÁREA DE FARMACIA CENTRAL</b></p> <p><b>PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDAR</b></p> <p><b>Elaboración</b> <b>“FENOLFTALEÍNA 1%”</b></p>				
	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por	
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro	
Firma				
Fecha	20/09/11	25/09/11	01/10/11	
			Página 1 de 6	

	<p align="center"><b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA</p>	<p align="center"><b>ELABORACIÓN SOLUCIÓN REACTIVO</b> POEs N°: POE/FC/EL/SR/001</p>
<p align="center"><b>ELABORACIÓN DE “FENOLFTALEÍNA 1% SR”</b></p>		<p>FECHA: 01/09/2011 VIGENCIA: 01/09/2012 VERSIÓN: 1/3</p>

**ÍNDICE:**

1. Objetivo
2. Alcance
3. Fundamento
4. Definiciones
5. Abreviaturas
6. Seguridad e higiene
7. Composición
8. Materiales y Equipos
9. Procedimiento de Elaboración y envasado
10. Rotulado
11. Limpieza de los materiales y equipos ya utilizados
12. Espacio Físico
13. Número de copias
14. Observaciones
15. Control de Calidad
16. Modelo de Registro

	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	Maria Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			
Fecha	20/09/11	25/09/11	01/10/11
			Página 2 de 6

	<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA		<b>ELABORACIÓN</b> <b>SOLUCIÓN REACTIVO</b> POEs N°: POE/FC/EL/SR/001																	
	<b>ELABORACIÓN DE “FENOLFTALEÍNA 1% SR”</b>			FECHA: 01/09/2011 VIGENCIA: 01/09/2012 VERSIÓN: 1/3																
<p><b>1. Objetivo:</b> Preparación de Fenolftaleína 1% SR siguiendo Procedimiento Operativo Estándar, establecer las definiciones de antisépticos y desinfectantes, concentraciones e indicaciones.</p> <p><b>2. Alcance:</b> Dirigido al/os farmacéutico/s y/ o alumnos de la carrera de Farmacia de la FCQ. de la UNC que se desempeñan en el Departamento Elaboración de Formulaciones Farmacéuticas, pertenecientes al Hospital de Nacional de Clínicas. Como así también a todos aquellos procedimientos que utilicen antisépticos y desinfectantes de uso clínico.</p> <p><b>3. Fundamento:</b> Es una solución Reactivo destinada a ser empleada como indicador en el análisis volumétrico ácido-base para el intervalo de transición de pH 8,0 a 10,0. Cambia de color de incoloro a rojo.</p> <p><b>4. Definiciones:</b>  <b>4.1. Indicadores:</b> son reactivos empleados para determinar el punto final en una reacción química, para medir la concentración de ion hidrógeno (pH) o para indicar un cambio de pH.</p> <p><b>5. Abreviaturas:</b>                  5.1. c.s.p: cantidad suficiente para                  5.2. mL: mililitros</p> <p><b>6. Seguridad e Higiene:</b> La vestimenta adecuada del personal encargado de la elaboración debe constar de:                  6.1. Bata                  6.2. Cofia                  6.3. Guantes de látex                  6.4. Barbijo</p> <p><b>7. Composición para 100 mL:</b>                  7.1. Fenolftaleína 1 g (Según E/FC/CC/MP/007)                  7.2. Alcohol 96° c.s.p. 100 mL (Según E/FC/CC/MP/004)</p> <p><b>8. Materiales, Equipos y Reactivos:</b>                  8.1. Un matraz de 100 mL                  8.2. Un trozo de papel apergaminado                  8.3. Alcohol de 96°.                  8.4. Fenolftaleína.                  8.5. Una balanza (según PNT/FC/U/E/001)                  8.6. Frascos goteros de vidrio de color ámbar con pipetas de vidrio.</p> <p><b>9. Procedimiento de Elaboración y envasado:</b></p>																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Elaborado por</th> <th>Revisado por</th> <th>Aprobado por</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Farmacéutica</td> <td>Cecilia Freytes</td> <td>María Emilia Gavelli</td> <td>Carolina Bustos Fierro</td> </tr> <tr> <td>Firma</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fecha</td> <td>20/09/11</td> <td>25/09/11</td> <td>01/10/11</td> </tr> </tbody> </table>						Elaborado por	Revisado por	Aprobado por	Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro	Firma				Fecha	20/09/11	25/09/11	01/10/11
	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por																	
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro																	
Firma																				
Fecha	20/09/11	25/09/11	01/10/11																	
Página 3 de 6																				

	<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA	<b>ELABORACIÓN</b> <b>SOLUCIONES REACTIVOS</b> POEs N°: POE/FC/EL/SR/001
	<b>ELABORACIÓN DE “ FENOLFTALEÍNA 1% SR ”</b>	FECHA: 14/09/2011 VIGENCIA: 14/09/2012 VERSIÓN: 1/3

- 9.1. Realizar la asepsia sobre la zona de las mesadas a ocupar, con gasa y alcohol de 96°. Tener presente que el trozo de gasa se debe doblar de manera que los bordes queden hacia el interior de la misma para que no desprendan hilos al realizar la asepsia.
- 9.2. Buscar los materiales y reactivos necesarios.
- 9.3. Realizar la asepsia de los materiales. (Según POE/FC/LIM/001).
- 9.4. En un trozo de papel apergaminado, pesar la fenoltaleína y luego transferirla al matraz de 100 mL.
- 9.5. Agregar alcohol de 96° en el matraz hasta enrasar a los 100 mL.
- 9.6. Trasvasar la solución de fenoltaleína a los frascos goteros de la capacidad que se disponga
- 9.7. Registrar.

**10. Rotulado:**

- 10.1. Realizar la asepsia del envase (Según POE/FC/LIM/002).
- 10.2. El rótulo se deberá colocar en el centro del envase equidistante del borde superior e inferior (según POE/FC/RO/FF/001).
- 10.3. Modelo de Rótulo:

HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA FARMACIA CENTRAL	
<b>FENOLFTALEÍNA 1%</b> SOLUCIONES REACTIVAS	
Conservar a temperatura ambiente, protegido de la luz	
Contenido:.....	Lote: .....
Fecha de Elab:.....	Fecha de venc:.....
DT: Farm. Bustos Fierro Carolina      MP: 5076	

**11. Limpieza de los materiales y equipos ya utilizados:**

- 11.1. Los materiales sucios con reactivos acuosos, se deben lavar en la pileta con detergente.
- 11.2. Una vez lavados y enjuagados con agua de la canilla, se los deja al lado de la pileta apoyados sobre un trozo de gasa tubular recién cortada y boca abajo.

**12. Espacio Físico:**

- 12.1. La elaboración, envasado y rotulado, se deben llevar a cabo en la mesada N° 3.
- 12.2. El registro de la preparación se deberá llevar a cabo en la misma mesada (según POE/FC/FF/RE/001)

**13. Número de copias:** Tres copias

- 13.1. Una en la Dirección de la Farmacia Central
- 13.2. Una en el Departamento de Elaboración de Formulaciones Farmacéuticas
- 13.3. Una en la División de Elaboración de Formulaciones Galénicas

**14. Observaciones:**

Una vez terminado el procedimiento, se debe almacenar la solución de Reactivo: Fenoltaleína 1% en el Departamento de elaboración de Formulaciones farmacéuticas para ser usada según necesidad.

	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			
Fecha	14/08/11	01/09/11	11/09/11
			Página 4 de 6

	<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA	<b>ELABORACIÓN SOLUCIÓN REACTIVO</b> POEs N°: POE/FC/EL/SR/001
<b>ELABORACIÓN DE “FENOLFTALEÍNA 1% SR”</b>		FECHA: 01/09/2011 VIGENCIA: 01/09/2012 VERSIÓN: 1/3

Una vez terminado el procedimiento, se debe almacenar la solución de Reactivo: Fenolftaleína 1% en el Departamento de elaboración de Formulaciones farmacéuticas para ser usada según necesidad.

**15. Control de Calidad:**

Las especificaciones a tener en cuenta son:

- 15.1. Olor: característico
- 15.2. Aspecto: homogéneo
- 15.3. Color: transparente

**16. Modelo de Registro:**

**Modelo de encabezado:**

	<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA	N° de LOTE:  FECHA:
<b>Registro de: ELABORACIÓN DE FENOLFTALEÍNA 1% SR</b>		Cantidad de Unidades a preparar: .....

**1. Pesada y medida:** (Según PNT/FC/U/E/001) y (Según PNT/FC/U/E/003)

<u>Componentes</u>	<u>Cantidad</u>	<u>Volumen Real</u>	<u>Marca/N° lote /vto de materia Prima</u>
Fenolftaleína	1 g		
Alcohol 96° c.s.p.	100 mL		

**2. Preparación:** (Según POE/FC/EL/SR/001)

- 2.1. Materiales y equipos:
  - 2.1.1. Un matraz de 100 mL
  - 2.1.2. Un trozo de papel apergaminado
  - 2.1.3. Alcohol 96°
  - 2.1.4. Fenolftaleína
  - 2.1.5. Una balanza (según PNT/FC/U/E/001)
  - 2.1.6. Frascos goteros de vidrio de color ámbar con pipeta de vidrio
- 2.2. Realizar la asepsia sobre la zona de las mesadas a ocupar, con gasa y alcohol de 96°. Tener presente que el trozo de gasa se debe doblar de manera que los bordes queden hacia el interior de la misma para que no desprendan hilos al realizar la asepsia.
- 2.3. Buscar los materiales y reactivos necesarios.
- 2.4. Realizar la asepsia de los materiales. (Según POE/FC/LIM/001).
- 2.5. En un trozo de papel apergaminado, pesar la fenolftaleína y luego transferirla al matraz de 100 mL.
- 2.6. Agregar alcohol de 96° en el matraz hasta enrasar a los 100 mL.
- 2.7. Trasvasar la solución de fenolftaleína a los frascos goteros de la capacidad que se disponga (Según POE/FC/EN/001)
- 2.8. Registrar.

**Hora de inicio:**.....  
**Hora de fin:**.....  
**Nombre del Farmacéutico elaborador:**..... **Firma:**.....  
**Observaciones:**.....  
 .....

	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			
Fecha	20/09/11	25/09/11	01/10/11
			Página 5 de 6

	<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA	<b>ELABORACIÓN</b> <b>SOLUCIÓN REACTIVO</b> POEs N°: POE/FC/EL/SR/001
	<b>ELABORACIÓN DE “FENOLFTALEÍNA 1% SR”</b>	FECHA: 01/09/2011 VIGENCIA: 01/09/2012 VERSIÓN: 1/3

**2. Envasado:**

La asepsia del envase a utilizar debe ser: Según POE/FC/LIM/002

El envase a utilizar debe ser: Según POE/FC/EN/001

El rótulo a utilizar y su modo de colocación debe ser: Según POE/FC/FF/RO/001

**3. Control:**

4.1. Olor: (característico) .....

4.2. Aspecto: (homogéneo).....

4.3. Color (transparente).....

4.4. Firma Farmacéutico responsable Control de Calidad:

**5. Aceptación o rechazo:**

Firma y sello del DT ó responsable del Dpto. de Elaboración:

	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	Maria Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			
Fecha	20/09/11	25/09/11	01/10/11
			Página 6 de 6

	<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA		<b>ELABORACIÓN FF</b> POEs N°: POE/FC/EL/FF/006
	<b>ELABORACIÓN DE “JARABE DE HIDRATO DE CLORAL”</b>		FECHA: 01/09/2011 VIGENCIA: 01/09/2012 VERSIÓN: 1/3
<p><b>ÁREA DE FARMACIA CENTRAL</b></p> <p><b>PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDAR</b></p> <p><b>Elaboración</b></p> <p><b>“JARABE HIDRATO DE CLORAL</b></p> <p><b>AL 7%”</b></p>			
	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			
Fecha	20/09/11	25/09/11	01/10/11
			Página 1 de 6

	<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA		<b>ELABORACIÓN FF</b> <b>POEs N°: POE/FC/EL/FF/006</b>
	<b>ELABORACIÓN DE “JARABE DE HIDRATO DE CLORAL”</b>		FECHA: 01/09/2011 VIGENCIA: 01/09/2012 VERSIÓN: 1/3
<p><b><u>ÍNDICE:</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Objetivo</li> <li>2. Alcance</li> <li>3. Fundamento</li> <li>4. Definiciones</li> <li>5. Abreviaturas</li> <li>6. Seguridad e higiene</li> <li>7. Composición</li> <li>8. Materiales y Equipos</li> <li>9. Procedimiento de Elaboración y envasado</li> <li>10. Rotulado</li> <li>11. Limpieza de los materiales y equipos ya utilizados</li> <li>12. Espacio Físico</li> <li>13. Número de copias</li> <li>14. Observaciones</li> <li>15. Control de Calidad</li> <li>16. Modelo de Registro</li> </ol>			
	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			
Fecha	20/09/11	25/09/11	01/10/11
			Página 2 de 6

	<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA		<b>ELABORACIÓN FF</b> POEs N°: POE/FC/EL/FF/006
	<b>ELABORACIÓN DE “JARABE DE HIDRATO DE CLORAL”</b>		FECHA: 01/09/2011 VIGENCIA: 01/09/2012 VERSIÓN: 1/3
<p><b>1. Objetivo:</b> Elaboración de Jarabe de Hidrato de Cloral siguiendo Procedimiento Operativo estándar, para cumplir con las Buenas Prácticas de Elaboración y Control y así asegurar “Calidad”.</p> <p><b>2. Alcance:</b> Dirigido al/los farmacéutico/s y/ o alumnos de la carrera de Farmacia de la FCQ. de la UNC que se desempeñan en el Departamento Elaboración de Formulaciones Farmacéuticas, y que participen en la elaboración de Jarabe de Hidrato de Cloral.</p> <p><b>3. Fundamento:</b> Es una solución de uso oral que contiene una concentración alta de sacarosa cercana al punto de saturación, indicado como sedante en pediatría antes de procedimientos como tomografía axial computarizada, resonancia magnética, etc.; y en unidades de cuidados intensivos, servicios de urgencias pediátricas, cirugía dental entre otros. Además es utilizado para el tratamiento a corto plazo del insomnio y para aliviar la ansiedad e inducir el sueño antes de una operación quirúrgica.</p> <p><b>4. Definiciones:</b></p> <p>4.1. <u>Solución</u>: son preparados líquidos que contienen una o varias sustancias disueltas en un solvente o una mezcla apropiada de solventes miscibles entre sí. Según su vía de administración puede ser orales y tópicas.</p> <p>4.2. <u>Jarabe simple</u>: solución de sacarosa en agua cercana al punto de saturación.</p> <p>4.3. <u>Disolución</u>: mezclar en forma homogénea un sólido en un líquido.</p> <p>4.4. <u>Trasvasar</u>: pasar un líquido de un recipiente, o de un lugar, a otro.</p> <p>4.5. <u>Enrasar</u>: procedimiento por el cual se lleva el volumen del líquido del material volumétrico al deseado.</p> <p>4.6. <u>Solubilizar</u>: es una medida de la capacidad de disolverse una determinada sustancia (<u>soluto</u>) en un determinado medio (<u>solvente</u>).</p> <p><b>5. Abreviaturas:</b></p> <p>5.1. c.s.p: cantidad suficiente para</p> <p>5.2. mL: mililitros</p> <p>5.3. g: gramos</p> <p>5.4. gts: gotas</p> <p><b>6. Seguridad e Higiene:</b> La vestimenta adecuada del personal encargado de la elaboración debe constar de:</p> <p>6.1. Bata</p> <p>6.2. Cofia</p> <p>6.3. Guantes de látex</p> <p>6.4. Barbijo</p> <p><b>7. Composición:</b></p> <p>7.1. Hidrato de Cloral..... 70 g. (Según E/FC/CC/MP/010)</p> <p>7.2. Agua destilada..... 25 mL. (Según E/FC/CC/MP/003)</p>			
	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			
Fecha	20/09/11	25/09/11	01/10/11
			Página 3 de 6

	<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA	<b>ELABORACIÓN FF</b> POEs N°: POE/FC/EL/FF/006																					
<b>ELABORACIÓN DE “JARABE DE HIDRATO DE CLORAL”</b>		FECHA: 01/09/2011 VIGENCIA: 01/09/2012 VERSIÓN: 1/3																					
<p>7.3. Alcoholatura de naranja amarga..... 10 gts. (Según POE/FC/EL/PI/004)</p> <p>7.4. Jarabe Simple c.s.p..... 1000 mL. (Según POE/FC/EL/PI/002)</p> <p><b>8. Materiales y Equipos:</b></p> <p>8.1. Una plancha de calentamiento.</p> <p>8.2. Un erlenmeyer de 1000 mL.</p> <p>8.3. Una probeta de 25 mL.</p> <p>8.4. Un frasco de vidrio color ámbar capacidad para 1000 mL.</p> <p>8.5. Una tapa de plástico con arandela, para frascos de vidrio color ámbar de 1000 mL.</p> <p>8.6. Algodón, gasa y alcohol de 96°.</p> <p>8.7. Una balanza (según POE/FC/U/E/001).</p> <p>8.8. Una heladera (según POE/FC/U/E/002).</p> <p><b>9. Procedimiento de Elaboración y envasado:</b></p> <p>9.1. Realizar la asepsia sobre la zona de las mesadas a ocupar, con gasa y alcohol de 96°. Tener presente que el trozo de gasa se debe doblar de manera que los bordes queden hacia el interior de la misma para que no desprendan hilos al realizar la asepsia.</p> <p>9.2. Buscar los materiales y reactivos necesarios.</p> <p>9.3. Realizar la asepsia de los materiales. (Según POE/FC/LIM/001).</p> <p>9.4. En un erlenmeyer de 1000mL pesar el Hidrato de Cloral.</p> <p>9.5. En una probeta de 25 mL medir 25 mL de agua destilada y agregarla al erlenmeyer con el Hidrato de Cloral.</p> <p>9.6. Colocar el erlenmeyer sobre una plancha de calentamiento para calentar brevemente el agua y solubilizar el Hidrato de Cloral.</p> <p>9.7. Una vez disuelto el Hidrato de Cloral, agregar Jarabe Simple hasta cerca del volumen final, agregar las gotas de Alcoholatura de naranja amarga y por último completar con Jarabe Simple al volumen final de 1000 mL.</p> <p>9.8. Homogeneizar, agitando enérgicamente y envasar (según POE/FC/EN/001).</p> <p>9.9. Cerrar el frasco con tapa y precinto de seguridad.</p> <p><b>10. Rotulado:</b></p> <p>10.1. Realizar la asepsia del envase (Según POE/FC/LIM/002).</p> <p>10.2. El rótulo se deberá colocar en el centro del envase equidistante del borde superior e inferior (según POE/FC/RO/FF/001).</p> <p>10.3. Modelo de Rótulo:</p>																							
<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td align="center" colspan="3">HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA FARMACIA CENTRAL</td> </tr> <tr> <td align="center" colspan="3"><b>JARABE HIDRATO DE CLORAL</b></td> </tr> <tr> <td align="center" colspan="3"><u>CADA 15 ML CONTIENE APROXIMADAMENTE 1 GR. DE HIDRATO DE CLORAL</u></td> </tr> <tr> <td align="center" colspan="3">Jarabe de Uso Oral</td> </tr> <tr> <td align="center" colspan="3">Conservar a temperatura ambiente, protegido de la luz</td> </tr> <tr> <td align="center">Contenido:.....</td> <td align="center">Lote: .....</td> <td></td> </tr> <tr> <td align="center">Fecha de Elab:.....</td> <td align="center">Fecha de venc:.....</td> <td></td> </tr> </table>			HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA FARMACIA CENTRAL			<b>JARABE HIDRATO DE CLORAL</b>			<u>CADA 15 ML CONTIENE APROXIMADAMENTE 1 GR. DE HIDRATO DE CLORAL</u>			Jarabe de Uso Oral			Conservar a temperatura ambiente, protegido de la luz			Contenido:.....	Lote: .....		Fecha de Elab:.....	Fecha de venc:.....	
HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA FARMACIA CENTRAL																							
<b>JARABE HIDRATO DE CLORAL</b>																							
<u>CADA 15 ML CONTIENE APROXIMADAMENTE 1 GR. DE HIDRATO DE CLORAL</u>																							
Jarabe de Uso Oral																							
Conservar a temperatura ambiente, protegido de la luz																							
Contenido:.....	Lote: .....																						
Fecha de Elab:.....	Fecha de venc:.....																						
	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por																				
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro																				
Firma																							
Fecha	20/09/11	25/09/11	01/10/11																				
			Página 4 de 6																				

	<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA	<b>ELABORACIÓN FF</b> POEs N°: POE/FC/EL/FF/006
	<b>ELABORACIÓN DE “JARABE DE HIDRATO DE CLORAL”</b>	FECHA: 01/09/2011 VIGENCIA: 01/09/2012 VERSIÓN: 1/3

**11. Limpieza de los materiales y equipos ya utilizados:**  
**11.1.** Los materiales sucios con reactivos acuosos, se deben lavar en la pileta con detergente.  
**11.2.** Una vez lavados y enjuagados con agua de la canilla, se los deja al lado de la pileta apoyados sobre un trozo de gasa tubular recién cortada y boca abajo.

**12. Espacio Físico:**  
**12.1.** La elaboración, envasado y rotulado, se deben llevar a cabo en la mesada N° 3  
**12.2.** El registro de la preparación se debe llevar a cabo en la misma mesada (según POE/FC/FF/RE/001)

**13. Número de copias:** Tres copias  
**13.1.** Una en la Dirección de la Farmacia Central  
**13.2.** Una en el Departamento de Elaboración de Formulaciones Farmacéuticas  
**13.3.** Una en la División de Elaboración de Formulaciones Galénicas

**14. Observaciones:**  
 Una vez terminado el procedimiento, se debe almacenar el Jarabe de Hidrato de Cloral en la heladera del Laboratorio de Control de Calidad hasta que pueda ser distribuida o no según los resultados de los ensayos de control de calidad correspondientes al jarabe (según E/FC/CC/FF/004).

**15. Control de Calidad:**  
 Las especificaciones a tener en cuenta son:  
**15.1.** Olor: naranja  
**15.2.** Aspecto: homogéneo.  
**15.3.** Color: transparente amarillento.  
**15.4.** pH: 3,0 a 4,0  
**15.5.** Densidad: 1,32 g/mL

**16. Modelo de Registro:**

**Modelo de encabezado:**

	<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA	<b>N° de LOTE:</b>  <b>FECHA:</b>
	<b>Registro de: ELABORACIÓN DE JARABE DE HIDRATO DE CLORAL</b>	Cantidad de Unidades a preparar: .....

**1. Pesada y Medida:** (Según POE/FC/U/E/001) y (Según POE/FC/U/E/003)

<u>Componentes</u>	<u>Cantidad</u>	<u>Volumen Real</u>	<u>N° lote Materia Prima</u>
Hidrato de Cloral	70 g.		
Agua Destilada	25 mL.		
Alcoholatura de Naranja Amarga	10 gts.		
Jarabe Simple c.s.p.	1000 mL.		

**2. Preparación:** (Según POE/FC/EL/FF/006)

	<u>Elaborado por</u>	<u>Revisado por</u>	<u>Aprobado por</u>
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			
Fecha	20/09/11	25/09/11	01/10/11

Página 5 de 6

	<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA	<b>ELABORACIÓN FF</b> POEs N°: POE/FC/EL/FF/006	
<b>ELABORACIÓN DE “JARABE DE HIDRATO DE CLORAL”</b>		FECHA: 01/09/2011 VIGENCIA: 01/09/2012 VERSIÓN: 1/3	
<p>2.1. Materiales y Equipos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2.1.1. Una plancha de calentamiento.</li> <li>2.1.2. Un erlenmeyer de 1000 mL.</li> <li>2.1.3. Una probeta de 25 mL.</li> <li>2.1.4. Un frasco de vidrio color ámbar capacidad para 1000 mL.</li> <li>2.1.5. Una tapa de plástico con arandela, para frascos de vidrio color ámbar de 1000 mL.</li> <li>2.1.6. Algodón, gasa y alcohol de 96°.</li> <li>2.1.7. Una balanza (según PNT/FC/U/E/001).</li> <li>2.1.8. Una heladera (según PNT/FC/U/E/002).</li> </ul> <p>2.2. Realizar la asepsia sobre la zona de las mesadas a ocupar, con gasa y alcohol de 96°. Tener presente que el trozo de gasa se debe doblar de manera que los bordes queden hacia el interior de la misma para que no desprendan hilos al realizar la asepsia.</p> <p>2.3. Buscar los materiales y reactivos necesarios.</p> <p>2.4. Realizar la asepsia de los materiales. (Según POE/FC/LIM/001).</p> <p>2.5. En un erlenmeyer de 1000mL pesar el Hidrato de Cloral.</p> <p>2.6. En una probeta de 25 mL medir 25 mL de agua destilada y agregarla al beacker con el Hidrato de Cloral.</p> <p>2.7. Colocar el erlenmeyer sobre una tela de amianto y al fuego para calentar brevemente el agua y solubilizar el Hidrato de Cloral.</p> <p>2.8. Una vez disuelto el Hidrato de Cloral, agregar Jarabe Simple hasta cerca del volumen final, agregar las gotas de Alcoholatura de naranja amarga y por último completar con Jarabe Simple al volumen final de 1000 mL.</p> <p>2.9. Homogeneizar y envasar (según POE/FC/EN/001).</p> <p>2.10. Cerrar el frasco con tapa y precinto de seguridad.</p> <p><b>Hora de inicio:</b>.....</p> <p><b>Hora de fin:</b>.....</p> <p><b>Nombre del Farmacéutico elaborador:</b>..... <b>Firma:</b>.....</p> <p><b>Observaciones:</b>.....</p> <p>.....</p> <p><b>2. Envasado:</b> La asepsia del envase a utilizar debe ser: Según POE/FC/LIM/002 El envase a utilizar debe ser: Según POE/FC/EN/001 El rótulo a utilizar y su modo de colocación debe ser: Según POE/FC/RO/FF/001</p> <p><b>3. Control:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>4.1. Olor: (naranja).....</li> <li>4.2. Aspecto: (homogéneo).....</li> <li>4.3. Color: (transparente-amarillento).....</li> <li>4.4. pH: (3,0 a 4,0).....</li> <li>4.5. Densidad: (1,32 g/mL).....</li> <li>4.6. <b>Firma Farmacéutico responsable Control de Calidad:</b></li> </ul> <p><b>5. Aceptación o rechazo:</b> <b>Firma y sello del DT ó responsable del Dpto. de Elaboración:</b></p>			
	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			
Fecha	20/09/11	25/09/11	01/10/11
			Página 6 de 6

	<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA		<b>ELABORACIÓN</b> <b>PRODUCTO INTERMEDIO</b> POEs N°: POE/FC/EL/PI/002	
	<b>ELABORACIÓN DE “JARABE SIMPLE”</b>		FECHA: 01/09/2011 VIGENCIA: 01/09/2012 VERSIÓN: 1/3	
<p><b>ÁREA DE FARMACIA CENTRAL</b></p> <p><b>PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDAR</b></p> <p><b>Elaboración</b> <b>“JARABE SIMPLE”</b></p>				
	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por	
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro	
Firma				
Fecha	20/09/11	25/09/11	01/10/11	
			Página 1 de 6	

	<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA		<b>ELABORACIÓN</b> <b>PRODUCTO INTERMEDIO</b> POEs N°: POE/FC/EL/PI/002
	<b>ELABORACIÓN DE “JARABE SIMPLE”</b>		FECHA: 01/09/2011 VIGENCIA: 01/09/2012 VERSIÓN: 1/3
<p><b><u>ÍNDICE:</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Objetivo</li> <li>2. Alcance</li> <li>3. Fundamento</li> <li>4. Definiciones</li> <li>5. Abreviaturas</li> <li>6. Seguridad e higiene</li> <li>7. Composición</li> <li>8. Materiales y Equipos</li> <li>9. Procedimiento de Elaboración y envasado</li> <li>10. Rotulado</li> <li>11. Limpieza de los materiales y equipos ya utilizados</li> <li>12. Espacio Físico</li> <li>13. Número de copias</li> <li>14. Observaciones</li> <li>15. Control de Calidad</li> <li>16. Modelo de Registro</li> </ol>			
	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			
Fecha	20/09/11	25/09/11	01/10/11
			Página 2 de 6

	<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA		<b>ELABORACIÓN</b> <b>PRODUCTO INTERMEDIO</b> POEs N°: POE/FC/EL/PI/002
	<b>ELABORACIÓN DE “JARABE SIMPLE”</b>		FECHA: 01/09/2011 VIGENCIA: 01/09/2012 VERSIÓN: 1/3
<p><b>1. Objetivo:</b> Elaboración de Jarabe Simple siguiendo Procedimiento Operativo estándar, para cumplir con las Buenas Prácticas de Elaboración y Control y así asegurar “Calidad”.</p> <p><b>2. Alcance:</b> Dirigido al/los farmacéutico/s y/ o alumnos de la carrera de Farmacia de la FCQ. de la UNC que se desempeñan en el Departamento Elaboración de Formulaciones Farmacéuticas, y que participen en la elaboración de Jarabe Simple.</p> <p><b>3. Fundamento:</b> Es una solución de sacarosa en agua al punto de saturación. Es utilizado como vehículo para la preparación de soluciones orales con alta concentración de sacarosa (jarabes).</p> <p><b>4. Definiciones:</b></p> <p>4.1. <u>Solución</u>: son preparados líquidos que contienen una o varias sustancias disueltas en un solvente o una mezcla apropiada de solventes miscibles entre sí. Según su vía de administración puede ser orales y tópicos.</p> <p>4.2. <u>Disolución</u>: mezclar en forma homogénea un sólido en un líquido.</p> <p>4.3. <u>Trasvasar</u>: pasar un líquido de un recipiente, o de un lugar, a otro.</p> <p>4.4. <u>Solubilizar</u>: es una medida de la capacidad de disolverse una determinada sustancia (<u>soluto</u>) en un determinado medio (<u>solvente</u>).</p> <p><b>5. Abreviaturas:</b></p> <p>5.1. lts: litros</p> <p>5.2. mL: mililitros</p> <p>5.3. g: gramos</p> <p>5.4. c.s.p.: cantidad suficiente para</p> <p><b>6. Seguridad e Higiene:</b> La vestimenta adecuada del personal encargado de la elaboración debe constar de:</p> <p>6.1. Bata</p> <p>6.2. Cofia</p> <p>6.3. Guantes de látex</p> <p>6.4. Barbijo</p> <p><b>7. Composición:</b></p> <p>7.1. Azúcar blanco refinado 8500 g (Según E/FC/CC/MP/005)</p> <p>7.2. Agua destilada c.s.p. 10000 mL (Según E/FC/CC/MP/003)</p> <p><b>8. Materiales y Equipos:</b></p> <p>8.1. Una olla de acero inoxidable capacidad para 10 lts.</p> <p>8.2. Algodón, gasa y alcohol de 96°.</p> <p>8.3. Una cápsula de acero inoxidable.</p> <p>8.4. Erlenmeyer de 4000 mL.</p>			
	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			
Fecha	20/09/11	25/09/11	01/10/11
			Página 3 de 6

	<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA	<b>ELABORACIÓN</b> <b>PRODUCTO INTERMEDIO</b> POEs N°: POE/FC/EL/PI/002	
<b>ELABORACIÓN DE “JARABE SIMPLE”</b>		FECHA: 01/09/2011 VIGENCIA: 01/09/2012 VERSIÓN: 1/3	
<p>8.5. Jarra de plástico.</p> <p>8.6. Fuente de calor.</p> <p>8.7. Una balanza (según PNT/FC/U/E/001).</p> <p>8.8. Una heladera (según PNT/FC/U/E/002).</p> <p><b>9. Procedimiento de Elaboración y envasado: (según F.A. 6ª Ed.)</b></p> <p>9.1. Realizar la asepsia sobre la zona de las mesadas a ocupar, con gasa y alcohol de 96°. Tener presente que el trozo de gasa se debe doblar de manera que los bordes queden hacia el interior de la misma para que no desprendan hilos al realizar la asepsia.</p> <p>9.2. Buscar los materiales y reactivos necesarios.</p> <p>9.3. Realizar la asepsia de los materiales. (Según POE/FC/LIM/001).</p> <p>9.4. En una cápsula de acero inoxidable pesar el azúcar.</p> <p>9.5. Medir 4000 mL de agua destilada con un erlenmeyer de 4000 mL y trasvasar el volumen de agua a la olla de acero inoxidable.</p> <p>9.6. Agregar el azúcar pesado a la olla con el agua destilada y colocarla sobre el fuego para su disolución completa.</p> <p>9.7. Una vez disuelto, completar a volumen final de 10.000 mL con agua destilada y filtrar el jarabe obtenido por gasa (según POE/FC/F/001), trasvasándolo con una jarra, a la vez que se va llenando el bidón (según POE/FC/EN//001).</p> <p>9.8. tapar el bidón y guardar en heladera.</p> <p><b>10. Rotulado:</b></p> <p>10.1. Realizar la asepsia del envase (Según POE/FC/LIM/002).</p> <p>10.2. El rótulo se deberá colocar en el centro del envase equidistante del borde superior e inferior (según POE/FC/RO/001).</p> <p>10.3. Modelo de Rótulo:</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px auto; width: fit-content;"> <p align="center">HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA FARMACIA CENTRAL</p> <p align="center"><b>JARABE SIMPLE</b> PRODUCTO INTERMEDIO</p> <p>Conservar en heladera protegido de la luz</p> <p>Contenido:..... Lote: .....</p> <p>Fecha de Elab:..... Fecha de venc:.....</p> <p>DT: Farm. Bustos Fierro Carolina      MP: 5076</p> </div> <p><b>11. Limpieza de los materiales y equipos ya utilizados:</b></p> <p>11.1. Los materiales sucios con reactivos acuosos, se deben lavar en la pileta con detergente.</p> <p>11.2. Una vez lavados y enjuagados con agua de la canilla, se los deja al lado de la pileta apoyados sobre un trozo de gasa tubular recién cortada y boca abajo.</p> <p><b>12. Espacio Físico:</b></p> <p>12.1. La elaboración, envasado y rotulado, se deben llevar a cabo en la mesada N° 3</p>			
	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			
Fecha	20/09/11	25/09/11	01/10/11
			Página 4 de 6

	<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA	<b>ELABORACIÓN PRODUCTO INTERMEDIO</b> POEs N°: POE/FC/EL/PI/002	
	<b>ELABORACIÓN DE “JARABE SIMPLE”</b>	FECHA: 01/09/2011 VIGENCIA: 01/09/2012 VERSIÓN: 1/3	

12.2. El registro de la preparación se debe llevar a cabo en la misma mesada (según POE/FC/FF/RE/001)

13. **Número de copias:** Tres copias

13.1. Una en la Dirección de la Farmacia Central

13.2. Una en el Departamento de Elaboración de Formulaciones Farmacéuticas

13.3. Una en la División de Elaboración de Formulaciones Galénicas

14. **Observaciones:**  
Una vez terminado el procedimiento, se debe almacenar el Jarabe Simple en la heladera del Laboratorio de Control de Calidad hasta que pueda ser utilizada para la preparación de Formulaciones Farmacéuticas o no según los resultados de los ensayos de control de calidad correspondientes al jarabe simple (según E/FC/CC/PI/001)

15. **Control de Calidad:**  
Las especificaciones a tener en cuenta son:

15.1. Olor: inoloro

15.2. Aspecto: homogéneo.

15.3. Color: transparente amarillento.

15.4. pH: aprox. 5

15.5. Densidad: 1,32 g/mL.

16. **Modelo de Registro:**

**Modelo de encabezado:**

	<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA	N° de LOTE:
		FECHA:
<b>Registro de: ELABORACIÓN DE JARABE SIMPLE</b>		Cantidad de Unidades a preparar: .....

1. **Pesada y medida:** (Según PNT/FC/U/E/001) y (Según PNT/FC/U/E/003)

Componentes	Cantidad	Volumen Real	N° lote Materia Prima
Azúcar Blanco Refinado	8500 g		
Agua Destilada c.s.p.	10.000 mL		

2. **Preparación:** (Según POE/FC/EL/PI/002)

2.1. Materiales y Equipos:

2.1.1. Una olla de acero inoxidable capacidad para 10 lts.

2.1.2. Algodón, gasa y alcohol de 96°.

2.1.3. Una cápsula de acero inoxidable.

2.1.4. Un erlenmeyer de 4000 mL.

2.1.5. Una jarra de plástico de capacidad 1 lt.

2.1.6. Fuente de calor.

2.1.7. Una balanza (según PNT/FC/U/E/001).

	<b>Elaborado por</b>	<b>Revisado por</b>	<b>Aprobado por</b>
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			
Fecha	20/09/11	25/09/11	01/10/11
			Página 5 de 6

	<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA	<b>ELABORACIÓN</b> <b>PRODUCTO INTERMEDIO</b> POEs N°: POE/FC/EL/PI/002
<b>ELABORACIÓN DE “JARABE SIMPLE”</b>		FECHA: 01/09/2011 VIGENCIA: 01/09/2012 VERSIÓN: 1/3

- 2.1.8. Una heladera (según PNT/FC/U/E/002).
- 2.2. Realizar la asepsia sobre la zona de las mesadas a ocupar, con gasa y alcohol de 96°. Tener presente que el trozo de gasa se debe doblar de manera que los bordes queden hacia el interior de la misma para que no desprendan hilos al realizar la asepsia.
- 2.3. Buscar los materiales y reactivos necesarios.
- 2.4. Realizar la asepsia de los materiales. (Según POE/FC/LIM/001).
- 2.5. En una cápsula de acero inoxidable pesar el azúcar.
- 2.6. Medir 4000 mL de agua destilada con un erlenmeyer de 4000 mL y trasvasar el volumen de agua a la olla de acero inoxidable.
- 2.7. Agregar el azúcar pesado a la olla con el agua destilada y colocarla sobre el fuego para su disolución completa.
- 2.8. Una vez disuelto, completar a volumen final de 10.000 mL con agua destilada y filtrar el jarabe obtenido por gasa (según POE/FC/F/001), trasvasándolo con una jarra, a la vez que se va llenando el bidón (según POE/FC/EN/001).
- 2.9. Tapar el bidón y guardar en heladera.

**Hora de inicio:**.....  
**Hora de fin:**.....  
**Nombre del Farmacéutico elaborador:**..... **Firma:**.....  
**Observaciones:**.....  
 .....

**2. Envasado:**

La asepsia del envase a utilizar debe ser: Según POE/FC/LIM/002  
 El envase a utilizar debe ser: Según POE/FC/EN/001  
 El rótulo a utilizar y su modo de colocación debe ser: Según POE/FC/RO/001

**3. Control:**

- 4.1. Olor: (inoloro).....  
 4.2. Aspecto: (homogéneo).....  
 4.3. Color: (transparente-amarillento).....  
 4.4. pH: (aprox. 5).....  
 4.5. Densidad: (1,32 g/mL).....  
 4.6. **Firma Farmacéutico responsable Control de Calidad:**

**5. Aceptación o rechazo:**

**Firma y sello del DT ó responsable del Dpto. de Elaboración:**

	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			
Fecha	20/09/11	25/09/11	01/10/11
			Página 6 de 6

**G. PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS ESTANDAR DE CONTROL DE CALIDAD**

	<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA	<b>Control de Calidad</b> <b>MATERIAS PRIMAS</b> <b>POEs N°: POE/FC/CC/MP/001</b>
	<b>Control de Calidad HIDRATO DE CLORAL</b>	FECHA: 15/12/2011 VIGENCIA: 15/12/2012 VERSIÓN: 1/3

**ÁREA DE FARMACIA CENTRAL**

**PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDAR**

**Control de Calidad**  
**“HIDRATO DE CLORAL”**

	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			
Fecha	01/10/11	01/10/11	01/10/11
			Página 1 de 6

	<p align="center"><b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA</p>	<p align="center"><b>Control de Calidad</b> <b>MATERIAS PRIMAS</b> <b>POEs N°: POE/FC/CC/MP/001</b></p>
<p align="center"><b>Control de Calidad HIDRATO DE CLORAL</b></p>		<p>FECHA: 15/12/2011 VIGENCIA: 15/12/2012 VERSIÓN: 1/3</p>

**INDICE:**

1. Objetivo
2. Alcance
3. Fundamento
4. Definiciones
5. Metodología de valoración
6. Abreviaturas
7. Seguridad e higiene
8. Materiales, Equipos y Reactivos
9. Valoración
10. Limpieza de los materiales y equipos ya utilizados
11. Espacio Físico
12. Número de copias
13. Observaciones
14. Modelo de Registro

	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			
Fecha	01/10/11	01/10/11	01/10/11
Página 2 de 6			

	<p align="center"><b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA</p>	<p align="center"><b>Control de Calidad</b> <b>MATERIAS PRIMAS</b> <b>POEs N°: POE/FC/CC/MP/001</b></p>	
<p align="center"><b>Control de Calidad HIDRATO DE CLORAL</b></p>		<p>FECHA: 15/12/2011 VIGENCIA: 15/12/2012 VERSIÓN: 1/3</p>	
<p><b>1. Objetivo:</b></p> <p>Valorar la concentración de Hidrato de Cloral siguiendo Procedimiento Operativo estándar, para cumplir con las Especificaciones requeridas por Farmacopea Argentina.</p>			
<p><b>2. Alcance:</b></p> <p>Dirigido al/os farmacéutico/s y/o alumnos de la carrera de Farmacia de la FCQ. de la UNC que se desempeñan en el Departamento Elaboración de Formulaciones Farmacéuticas, y que participen en el control de calidad de Hidrato de Cloral.</p>			
<p><b>3. Fundamento:</b></p> <p>El Hidrato de Cloral se forma por la adición de una molécula de agua al grupo carbonilo del cloral (2,2,2 tricloroacetaldehído).</p>			
<div style="text-align: center;"> <table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td style="padding: 5px;"> <math display="block">  \begin{array}{ccccccc}  &amp; \text{Cl} &amp; &amp; \text{OH} &amp; &amp; &amp; \\  &amp;   &amp; &amp;   &amp; &amp; &amp; \\  \text{Cl} - &amp; \text{C} &amp; - &amp; \text{C} &amp; - &amp; \text{OH} \\  &amp;   &amp; &amp;   &amp; &amp; &amp; \\  &amp; \text{Cl} &amp; &amp; \text{H} &amp; &amp; &amp;   \end{array}  </math> </td> </tr> </table> <p>2,2,2 tricloro 1,1-etanoldiol</p> </div>			$  \begin{array}{ccccccc}  & \text{Cl} & & \text{OH} & & & \\  &   & &   & & & \\  \text{Cl} - & \text{C} & - & \text{C} & - & \text{OH} \\  &   & &   & & & \\  & \text{Cl} & & \text{H} & & &   \end{array}  $
$  \begin{array}{ccccccc}  & \text{Cl} & & \text{OH} & & & \\  &   & &   & & & \\  \text{Cl} - & \text{C} & - & \text{C} & - & \text{OH} \\  &   & &   & & & \\  & \text{Cl} & & \text{H} & & &   \end{array}  $			
<p><b>4. Definiciones:</b></p>			
<p><b>Hidrato de Cloral (HC)</b> es 2,2,2 tricloro 1,1-etanoldiol. Debe contener no menos de 99,5% y no más de 102,5% de C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>2</sub> calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones:</p>			
<p><b>Caracteres Generales:</b> cristales incoloros, transparentes o blancos. Funde aproximadamente a 55°C y se volatiliza lentamente cuando se expone al aire. Muy soluble en agua y en aceites fijos; fácilmente soluble en alcohol, cloroformo y éter. (FA VIII Ed.)</p>			
<p><b>Descomposición:</b> Desde el punto de vista químico, el HC es un gemdiol que en solución acuosa se encuentra en equilibrio con tricloroetanol (eq. 1). Se ha propuesto que en soluciones acuosas neutras o ligeramente ácidas, HC se descompone mediante un proceso de oxidación-reducción con la formación de dicloroacetaldehído, ácido tricloroacético y ácido clorhídrico (eq. 2). Esta degradación puede ser acelerada en presencia de luz y calor.<sup>8</sup></p>			
<p align="center">CCl<sub>3</sub>CH(OH)<sub>2</sub> ↔ CCl<sub>3</sub>CCHO + H<sub>2</sub>O <span style="float: right;">eq. 1</span></p>			
<p align="center">2 CCl<sub>3</sub>CCHO + H<sub>2</sub>O ↔ CCl<sub>2</sub>CHCHO + CCl<sub>3</sub>COOH + HCl <span style="float: right;">eq. 2</span></p>			
<p>Por otro lado, se ha descrito que Hidrato de Cloral en soluciones acuosas de hidróxido de sodio se descompone a cloroformo y formiato de sodio más agua, mediante una cinética de primer orden catalizada por iones oxhidrilos.</p>			
<p align="center">CCl<sub>3</sub>-CH(OH)<sub>2</sub> + NaOH ↔ CHCl<sub>3</sub> + HCOONa + H<sub>2</sub>O <span style="float: right;">eq. 3</span></p>			
	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			
Fecha	01/10/11	01/10/11	01/10/11
			Página 3 de 6

	<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA	<b>Control de Calidad</b> <b>MATERIAS PRIMAS</b> POEs N°: POE/FC/CC/MP/001
<b>Control de Calidad HIDRATO DE CLORAL</b>		FECHA: 15/12/2011 VIGENCIA: 15/12/2012 VERSIÓN: 1/3

Los compuestos que contienen cloral se tratan con hidróxido de Sodio patrón en exceso. El exceso de base se titula con ácido patrón.

**5. Metodología de valoración:**

**Titulación Residual o Titulación por retorno:** consiste en agregar un volumen medido de un titulante, mayor al necesario para reaccionar con la muestra. El exceso de esta solución es titulado posteriormente con un segundo titulante. La cantidad de muestra titulada se calcula a partir de la diferencia entre el volumen de titulante original agregado y el volumen consumido por el segundo titulante en la titulación por retorno, las normalidades o los factores de molaridad y el factor de equivalencia especificado en la monografía correspondiente. (FA VIII Ed.)

**6. Abreviaturas:**

- 6.1. mL: mililitros
- 6.2. gr: gramos
- 6.3. cm: centímetros

**7. Seguridad e Higiene:**

La vestimenta adecuada del personal encargado del control de calidad debe constar de:

- 7.1. Bata
- 7.2. Cofia
- 7.3. Guantes de látex

**8. Materiales, Equipos y reactivos:**

- 8.1. Una bureta de 25 mL
- 8.2. Un erlenmeyer de 125 mL
- 8.3. Una bols pipeta de 25 mL
- 8.4. Solución de Hidróxido de Sodio® 1N (según especificaciones ES/FC/MP/01)
- 8.5. Solución de Ácido Sulfúrico® 1N (según especificaciones ES/FC/MP/01)
- 8.6. Una balanza (según POE/FC/CC/E/001).
- 8.7. Un reloj
- 8.8. Fenolftaleína 1% (SR)
- 8.9. Agua Destilada

**9. Valoración: (según Farmacopea Argentina VIII ed.)**

Pesar exactamente alrededor de 4,0 g de HC, disolver en 10 ml de agua, agregar 30,0 ml de hidróxido de sodio 1N y dejar la mezcla en reposo durante 2 minutos. Agregar unas gotas de fenolftaleína (SR) y titular el álcalis residual inmediatamente con ácido sulfúrico® 1N. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias.

Cada ml de hidróxido de sodio 1N equivale a 165,4 mg de  $C_2H_3Cl_3O_2$ .

	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			
Fecha	01/10/11	01/10/11	01/10/11
Página 4 de 6			

	<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA	<b>Control de Calidad</b> <b>MATERIAS PRIMAS</b> <b>POEs N°: POE/FC/CC/MP/001</b>
<b>Control de Calidad HIDRATO DE CLORAL</b>		FECHA: 15/12/2011 VIGENCIA: 15/12/2012 VERSIÓN: 1/3

**Nota:** se utiliza un 75% de las cantidades propuestas por Farmacopea (es decir: 3,0 g aprox. HC, 7,5 mL de agua destilada y 5 gotas de fenoltaleína)

**Pasos:**

- 9.1. Cargar la bureta con la solución de ácido sulfúrico @ 1,0 N y enrasar.
- 9.2. Pesar en un erlenmeyer de 125 mL el HC, agregar 7,5 ml de agua destilada, 25 mL de Hidróxido de Sodio @ 1N; agitar y dejar reposar durante 2 minutos.
- 9.3. Agregar 5 gotas de fenoltaleína 1% y titular con ácido sulfúrico @ 1N.
- 9.4. Debo restar a los 25 mL de Hidróxido de Sodio @ 1N agregados inicialmente, los mL gastados de ácido sulfúrico @ 1,0 N y multiplicarlos por el peso molecular del HC.
- 9.5. Luego convertir los miligramos de HC en gramos y realizar la siguiente ecuación:

g realmente pesados de HC (ej: 3,1045) \_\_\_\_\_ 100%  
g obtenidos de la titulación de HC (ej: 3,1095) \_\_\_\_\_ x: 100,16%

**10. Limpieza de los materiales y equipos ya utilizados:**

- 10.1. Los materiales sucios con reactivos acuosos, se deben lavar en la pileta con detergente.
- 10.2. Una vez lavados y enjuagados con agua de la canilla, se los enjuaga con agua destilada y se los deja al lado de la pileta apoyados sobre un trozo de gasa tubular recién cortada y boca abajo.

**11. Espacio Físico:**

- 11.1. El control de Calidad se debe llevar a cabo en la mesada N° 3.

**12. Número de copias:** tres copias

- 12.1. Una en la Dirección de la Farmacia Central
- 12.2. Dos en el Departamento de Elaboración de Formulaciones Farmacéuticas
- 12.3. Cuatro en la División de Control de Calidad

**13. Observaciones:** para informar el resultado del ensayo de control de calidad, se debe colocar la concentración en **porcentaje** del HC.

**14. Modelo de Registro:**

	<b>Modelo de encabezado:</b> <b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA	<b>N° de Control de Calidad:</b>  <b>FECHA:</b>
<b>Registro de Control de Calidad de</b> <b>“HIDRATO DE CLORAL”</b>		Marca: .....

	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			
Fecha	01/10/11	01/10/11	01/10/11
Página 5 de 6			

	<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA	<b>Control de Calidad</b> <b>MATERIAS PRIMAS</b> <b>POEs N°: POE/FC/CC/MP/001</b>
<b>Control de Calidad HIDRATO DE CLORAL</b>		FECHA: 15/12/2011 VIGENCIA: 15/12/2012 VERSIÓN: 1/3

**Datos generales**

1. **Marca:**
2. **Lote/partida:**
3. **N° de Lic. Pública/Concurso de precio/Compra Directa:**

**Ensayo de Control de Calidad**

<u>Reactivos</u>	<u>Cantidad</u>	<u>Volumen Real</u>	<u>N° lote Materia Prima</u>
Agua destilada	7,5 mL		
Hidróxido de Sodio® 1N	25 mL.		
Fenolftaleína 1%	5 gotas		
Ácido Sulfúrico® 1N	--		

Cantidad (en mL) de Ácido Sulfúrico utilizado en la titulación: \_\_\_\_\_

Concentración de HC (en porcentaje): \_\_\_\_\_

**Hora de inicio:**.....

**Hora de fin:**.....

**Nombre operador CC:**..... **Firma:**.....

**Observaciones:**.....  
.....

**Aceptación o rechazo:**

Firma y sello del DT ó responsable del Dpto. de Control de Calidad:

	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			
Fecha	01/10/11	01/10/11	01/10/11
Página 6 de 6			



**FARMACIA CENTRAL**  
HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA

**Control de Calidad**  
**FORMULACIONES**  
**FARMACÉUTICAS**  
**POEs N°: POE/FC/CC/FF/001**

**Control de Calidad JARABE de HIDRATO DE CLORAL**

FECHA: 20/02/2012  
VIGENCIA: 20/02/2013  
VERSIÓN: 1/3

## ÁREA DE FARMACIA CENTRAL

### PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDAR

# Control de Calidad “JARABE de HIDRATO de CLORAL”

	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			
Fecha	01/02/12	15/02/12	18/02/12
			Página 1 de 8

	<p align="center"><b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA</p>	<p align="center"><b>Control de Calidad</b> <b>FORMULACIONES</b> <b>FARMACÉUTICAS</b> <b>POEs N°: POE/FC/CC/FF/001</b></p>
<p align="center"><b>Control de Calidad JARABE de HIDRATO DE CLORAL</b></p>		<p>FECHA: 20/02/2012 VIGENCIA: 20/02/2013 VERSIÓN: 1/3</p>

**INDICE:**

1. Objetivo
2. Alcance
3. Fundamento
4. Definiciones
5. Metodología de valoración
6. Abreviaturas
7. Seguridad e higiene
8. Materiales, Equipos y Reactivos
9. Evaluación de la estabilidad
  - 9.1. Evaluación de los parámetros químicos
  - 9.2. Evaluación de los parámetros físicos
  - 9.3. Evaluación de los parámetros microbiológicos
10. Limpieza de los materiales y equipos ya utilizados
11. Espacio Físico
12. Número de copias
13. Observaciones
14. Modelo de Registro

	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			
Fecha	01/02/12	15/02/12	18/02/12
Página 2 de 8			

	<p align="center"><b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA</p>	<p align="center"><b>Control de Calidad</b> <b>FORMULACIONES</b> <b>FARMACÉUTICAS</b> POEs N°: POE/FC/CC/FF/001</p>
<p align="center"><b>Control de Calidad JARABE de HIDRATO DE CLORAL</b></p>		<p>FECHA: 20/02/2012 VIGENCIA: 20/02/2013 VERSIÓN: 1/3</p>

**1. Objetivo:**

Valorar la concentración de Hidrato de Cloral en el jarabe siguiendo Procedimiento Operativo estándar, para cumplir con las Especificaciones requeridas por USP.

**2. Alcance:**

Dirigido al/os farmacéutico/s y/o alumnos de la carrera de Farmacia de la FCQ. de la UNC que se desempeñan en el Departamento Elaboración de Formulaciones Farmacéuticas, y que participen en el control de calidad de Jarabe de Hidrato de Cloral.

**3. Fundamento:**

El hidrato de cloral es un sedante ampliamente utilizado en pediatría, especialmente en procedimientos de diagnósticos que requieren la inmovilidad del paciente, tales como tomografía axial computarizada y resonancia magnética. También se lo utiliza en unidades de cuidados intensivos y servicios de urgencias pediátricas. En la actualidad no hay formulaciones líquidas comercialmente disponibles de Hidrato de Cloral, por lo que se lo considera un medicamento no disponible. Esa carencia es suplida en el ámbito hospitalario, a través de formulaciones magistrales, generalmente en forma de jarabe.

**4. Definiciones:**

**4.1. Jarabe:** son soluciones orales que contienen concentraciones altas de sacarosa u otros azúcares. Una solución de sacarosa en agua cercana al punto de saturación, se denomina Jarabe o jarabe Simple.

**4.2. Estabilidad química del JHC:** se considera estable si la solución oral de Hidrato de Cloral contiene no menos de 95% y no más de 110% de la cantidad declarada de Hidrato de Cloral y un valor pH no inferior a 2,05.

**4.3. Estabilidad física del JHC:** se define como el cumplimiento de la gravedad específica de acuerdo con las especificaciones de la USP (> 1,30 mg / ml) y la ausencia de cualquiera de las partículas visibles, o el color y / o cambios de olor.

**4.4. Estabilidad microbiológica del JHC:** producto farmacéutico no estéril se establece:

- ✓ recuento total de microorganismos aerobios 10<sup>2</sup>cfu / mL,
- ✓ Mohos y levaduras totales combinados menos de 2 ufc / ml
- ✓ ausencia de *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Salmonella spp.*

**4.5. Caracteres Generales:**

- ✓ Olor: inoloro
- ✓ Aspecto: homogéneo
- ✓ Color: transparente amarillento

	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			
Fecha	01/02/12	15/02/12	18/02/12
			Página 3 de 8

	<p align="center"><b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA</p>	<p align="center"><b>Control de Calidad</b> FORMULACIONES FARMACÉUTICAS POEs N°: POE/FC/CC/FF/001</p>																					
<p align="center"><b>Control de Calidad JARABE de HIDRATO DE CLORAL</b></p>		<p>FECHA: 20/02/2012 VIGENCIA: 20/02/2013 VERSIÓN: 1/3</p>																					
<p>✓ pH: entre 3 y 4 ✓ Densidad: 1,32 g/mL</p>																							
<p><b>4.6. Descomposición:</b> Desde el punto de vista químico, el CH es un gemdiol que en solución acuosa se encuentra en equilibrio con tricloroetanol (eq. 1). Se ha propuesto que en soluciones acuosas neutras o ligeramente ácidas, HC se descompone mediante un proceso de oxidación-reducción con la formación de dicloroacetaldehído, ácido tricloroacético y ácido clorhídrico (eq. 2). Esta degradación puede ser acelerada en presencia de luz y calor.<sup>8</sup></p>																							
<p><math>CCl_3CH(OH)_2 \leftrightarrow CCl_3CCHO + H_2O</math> eq. 1 <math>2 CCl_3CCHO + H_2O \leftrightarrow CCl_2CHCHO + CCl_3COOH + HCl</math> eq. 2</p>																							
<p>Por otro lado, se ha descrito que Hidrato de Cloral en soluciones acuosas de hidróxido de sodio se descompone a cloroformo y formiato de sodio más agua, mediante una cinética de primer orden catalizada por iones oxhidrilos.</p>																							
<p><math>CCl_3-CH(OH)_2 + NaOH \leftrightarrow CHCl_3 + HCOONa + H_2O</math> eq. 3</p>																							
<p>Los compuestos que contienen cloral se tratan con hidróxido de Sodio patrón en exceso. El exceso de base se titula con ácido patrón.</p>																							
<p>Con el jarabe de hidrato de cloral debe hacerse una corrección para la acidez original mediante una titulación preliminar de la muestra con base.</p>																							
<p><b>5. Metodología de valoración:</b></p>																							
<p><b>Titulación Residual o Titulación por retorno:</b> consiste en agregar un volumen medido de un titulante, mayor al necesario para reaccionar con la muestra. El exceso de esta solución es titulado posteriormente con un segundo titulante. La cantidad de muestra titulada se calcula a partir de la diferencia entre el volumen de titulante original agregado y el volumen consumido por el segundo titulante en la titulación por retorno, las normalidades o los factores de molaridad y el factor de equivalencia especificado en la monografía correspondiente. (FA 8 Ed.)</p>																							
<p><b>6. Abreviaturas:</b></p>																							
<p>6.1. JHC: Jarabe de Hidrato de Cloral 6.2. mL: mililitros 6.3. gr: gramos 6.4. cm: centímetros</p>																							
<p><b>7. Seguridad e Higiene:</b></p>																							
<p>La vestimenta adecuada del personal encargado del control de calidad debe constar de:</p>																							
<p>7.1. Bata 7.2. Cofia 7.3. Guantes de látex</p>																							
<table border="1"> <tr> <td></td> <td>Elaborado por</td> <td>Revisado por</td> <td>Aprobado por</td> </tr> <tr> <td>Farmacéutica</td> <td>Cecilia Freytes</td> <td>María Emilia Gavelli</td> <td>Carolina Bustos Fierro</td> </tr> <tr> <td>Firma</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fecha</td> <td>01/02/12</td> <td>15/02/12</td> <td>18/02/12</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Página 4 de 8</td> </tr> </table>					Elaborado por	Revisado por	Aprobado por	Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro	Firma				Fecha	01/02/12	15/02/12	18/02/12				Página 4 de 8
	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por																				
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro																				
Firma																							
Fecha	01/02/12	15/02/12	18/02/12																				
			Página 4 de 8																				

	<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA	<b>Control de Calidad</b> FORMULACIONES FARMACÉUTICAS POEs N°: POE/FC/CC/FF/001
<b>Control de Calidad JARABE de HIDRATO DE CLORAL</b>		FECHA: 20/02/2012 VIGENCIA: 20/02/2013 VERSIÓN: 1/3

**8. Materiales, Equipos y reactivos:**

- 8.1. Una bureta de 25 mL
- 8.2. Una microbureta de 5 mL
- 8.3. Un erlenmeyer de 125 mL
- 8.4. Un erlenmeyer de 50 mL
- 8.5. Una ball pipeta de 25 mL
- 8.6. Una ball pipeta de 10 mL
- 8.7. Un matraz de 100 mL
- 8.8. Una piseta de plástico de 500 mL
- 8.9. Jarabe de Hidrato de Cloral (según POE/FC/EL/FF/006)
- 8.10. Solución de Hidróxido de Sodio® 1,0 N (según E/FC/CC/MP/012)
- 8.11. Solución de Ácido Sulfúrico® 1,0 N (según E/FC/CC/MP/002)
- 8.12. Fenoltaleína 1% (según E/FC/CC/MP/007)
- 8.13. Agua Destilada (según E/FC/CC/MP/003)
- 8.14. Una balanza (según PNT/FC/U/E/001)
- 8.15. Un reloj (según PNT/FC/U/E/004)
- 8.16. Densímetro (según PNT/FC/U/E/005)
- 8.17. pHmetro (según PNT/FC/U/E/006)

**9. Evaluación de la estabilidad:**

**9.1. Evaluación de los parámetros químicos:**

**A. Técnica de Valoración:** (según U.S.Pharmacopeia30-NF adaptada para la valoración de Hidrato de Cloral en Jarabe al 7%):

*Aproximadamente 27,7 g de jarabe de hidrato de cloral 7% se pesaron en un matraz cónico de 250 mL. A continuación, se agregaron 25,0 mL de hidróxido de sodio se mezclaron durante 10 minutos. Finalmente, se añadió 4 gotas de solución fenoltaleína alcohólica al 1%. El exceso de hidróxido de sodio, considerado como (A), se valoró inmediatamente con solución de ácido sulfúrico 1,0 N (Anedra ®, Bs.As., Argentina). Para la segunda valoración, se pesaron 5,55 g del jarabe en un matraz cónico de 100 mL y se valoró con hidróxido de sodio 0,1 N (Anedra ®, Bs.As., Argentina) después se añadió 10 gotas de solución de fenoltaleína alcohólica al 1%. Esta solución fue considerada como (B). El peso en mg de hidrato de cloral en la cantidad de jarabe de hidrato de cloral 7% tomada por la primera valoración se calculó por la fórmula:*

$$165,4 (A-0.5B). eq. 4$$

**Pasos:**

**Titulación 1:**

- 9.1.1. Cargar la bureta con la solución de ácido sulfúrico ® 1,0 N y enrasar.
- 9.1.2. Pesar en un erlenmeyer de 125 mL los 27,7 g de JHC, agregarle un poco de agua destilada, 25 mL Hidróxido de Sodio ® 1,0 N, agitar enérgicamente y dejar reposar durante 10 minutos.

	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			
Fecha	01/02/12	15/02/12	18/02/12
			Página 5 de 8

	<p align="center"><b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA</p>	<p align="center"><b>Control de Calidad</b> FORMULACIONES FARMACÉUTICAS POEs N°: POE/FC/CC/FF/001</p>																				
<p align="center"><b>Control de Calidad JARABE de HIDRATO DE CLORAL</b></p>		<p>FECHA: 20/02/2012 VIGENCIA: 20/02/2013 VERSIÓN: 1/3</p>																				
<p>9.1.3. Luego agregar 4 gotas de fenoltaleína 1% y titular con ácido sulfúrico @ 1,0 N hasta decoloración completa.</p> <p><b>Titulación 2:</b></p> <p>9.1.4. Prepara la solución de Hidróxido de Sodio @ 0,1N a partir de Hidróxido de Sodio @ 1,0 N (10 mL medidos con una ball pipeta de 10 mL) y agua destilada c.s.p. completar el volumen de un matraz de 100 mL.</p> <p>9.1.5. Cargar la microbureta con Hidróxido de Sodio @ 0,1N y enrasar.</p> <p>9.1.6. Pesar en un erlenmeyer de 50 mL los 5,55 g de JHC y agregarle un poco de agua destilada.</p> <p>9.1.7. Luego agregar 10 gotas de fenoltaleína 1% y titular con Hidróxido de Sodio @ 0,1N hasta la aparición de color rosado.</p> <p><b>Cálculos a resolver:</b></p> <p>9.1.8. Realizar la eq. 4 sabiendo que la diferencia entre los 25 mL de Hidróxido de Sodio @ 1,0 N agregados inicialmente y los mL gastados de ácido sulfúrico @ 1,0 N de la primer titulación, corresponden a A y los mL gastados de Hidróxido de Sodio @ 0,1 N en la segunda titulación corresponden a B.</p> <p>9.1.9. Luego convertir los miligramos de HC en gramos y realizar la siguiente ecuación:</p> <p>20,8 mL de muestra de JHC _____ g de HC obtenidos en la eq. 4 (ej: 1,45 g) (en los 27,7 g de JHC, según una densidad de 1,33 g/mL)</p> <p>100 mL de JHC _____ x: 6,96%</p> <p>JHC preparado es al 7% _____ 100% JHC obtenido es al 6,96% _____ x: 99,43%</p> <p><b>B. Medición de pH:</b></p> <p>Medir el pH al JHC siguiendo el PNT/FC/U/E/006</p> <p><b>9.2. Evaluación de los parámetros físicos:</b></p> <p>Calcular la densidad del JHC según USP &lt;841&gt; método 1 usando un picnómetro 25-mL calibrado. Examen visual: debe presentar ausencia de cualquiera de las partículas visibles, o el color y / o cambios de olor.</p> <p><b>9.3. Evaluación de los parámetros microbiológicos:</b></p> <p>Derivar a instituciones reconocidas para realizar los ensayos correspondientes.</p> <p><b>10. Limpieza de los materiales y equipos ya utilizados:</b></p> <p>10.2. Los materiales sucios con reactivos acuosos, se deben lavar en la pileta con detergente.</p> <p>10.3. Una vez lavados y enjuagados con agua de la canilla, se los enjuaga con agua destilada y se los deja al lado de la pileta apoyados sobre un trozo de gasa tubular recién cortada y boca abajo.</p> <p><b>11. Espacio Físico:</b></p> <table border="1" data-bbox="252 1733 1289 1850"> <tr> <td></td> <td>Elaborado por</td> <td>Revisado por</td> <td>Aprobado por</td> </tr> <tr> <td>Farmacéutica</td> <td>Cecilia Freytes</td> <td>María Emilia Gavelli</td> <td>Carolina Bustos Fierro</td> </tr> <tr> <td>Firma</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fecha</td> <td>01/02/12</td> <td>15/02/12</td> <td>18/02/12</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Página 6 de 8</td> </tr> </table>				Elaborado por	Revisado por	Aprobado por	Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro	Firma				Fecha	01/02/12	15/02/12	18/02/12				Página 6 de 8
	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por																			
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro																			
Firma																						
Fecha	01/02/12	15/02/12	18/02/12																			
			Página 6 de 8																			

	<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA	<b>Control de Calidad</b> FORMULACIONES FARMACÉUTICAS POEs N°: POE/FC/CC/FF/001
<b>Control de Calidad JARABE de HIDRATO DE CLORAL</b>		FECHA: 20/02/2012 VIGENCIA: 20/02/2013 VERSIÓN: 1/3

11.2. El control de Calidad se debe llevar a cabo en la mesada N° 3.

12. **Número de copias:** tres copias

- 12.2. Una en la Dirección de la Farmacia Central
- 12.3. Dos en el Departamento de Elaboración de Formulaciones Farmacéuticas
- 12.4. Cuatro en la División de Control de Calidad

13. **Observaciones:** para informar el resultado del ensayo de control de calidad, se debe colocar la concentración en **porcentaje** del HC en el jarabe.

14. **Modelo de Registro:**

**Modelo de encabezado:**

	<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA	<b>N° de Control de Calidad:</b>
<b>Registro de Control de Calidad de</b> “JARABE de HIDRATO DE CLORAL”		<b>FECHA:</b>
		Marca: .....

**Datos generales**

- 1. **Lote/partida:**
- 2. **Día de elaboración:**
- 3. **Profesional elaborador:**

**Ensayo de Control de Calidad**

A. **Ensayos para control de estabilidad química:**

A.1. **Valoración:**

<u>Reactivos</u>	<u>Cantidad</u>	<u>Volumen</u> <u>Real</u>	<u>N° lote Materia Prima</u>
<b>Titulación 1</b>			
JHC	27,7 g		
Hidróxido de Sodio® 1,0 N	25 mL.		
Fenoltaleína 1%	4 gotas		
Ácido Sulfúrico® 1N	--		
Agua destilada	un poco		
<b>Titulación 2</b>			
JHC	5,55 g		
Fenoltaleína 1%	10 gotas		
Hidróxido de Sodio® 0,1 N	--		
Agua destilada	un poco		

	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			
Fecha	01/02/12	15/02/12	18/02/12
			Página 7 de 8

	<b>FARMACIA CENTRAL</b> HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA	<b>Control de Calidad</b> FORMULACIONES FARMACÉUTICAS POEs N°: POE/FC/CC/FF/001
<b>Control de Calidad JARABE de HIDRATO DE CLORAL</b>		FECHA: 20/02/2012 VIGENCIA: 20/02/2013 VERSIÓN: 1/3

Cantidad (en mL) de Ácido Sulfúrico utilizado en la titulación 1: \_\_\_\_\_

Cantidad (en mL) de Hidróxido de Sodio utilizado en la titulación 2: \_\_\_\_\_

**Concentración de HC en el jarabe (en porcentaje):** \_\_\_\_\_

**A.2. Medición de pH:** \_\_\_\_\_

**B. Ensayos para control de estabilidad física:**

B.1. Densidad del JHC: \_\_\_\_\_

B.2. Examen visual: (responder SI/NO)

B.2.1. Presencia de partículas extrañas \_\_\_\_\_

B.2.2. Cambio de color \_\_\_\_\_

B.2.3. Cambio de olor \_\_\_\_\_

**C. Ensayos para control de estabilidad microbiológica:**

**Empresa responsable de los ensayos:** \_\_\_\_\_

Número de ensayo/Informe técnico: \_\_\_\_\_

C.1. Recuento total de microorganismos aerobios (10<sup>2</sup>cfu / mL,) \_\_\_\_\_

C.2. Mohos y levaduras totales combinados menos de (2 ufc / mL) \_\_\_\_\_

C.3. *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Salmonella spp.* (Ausencia) \_\_\_\_\_

**Hora de inicio:**.....

**Hora de fin:**.....

**Nombre operador CC:**..... **Firma:**.....

**Observaciones:**.....

.....

**Aceptación o rechazo:**

**Firma y sello del DT ó responsable del Dpto. de Control de Calidad:**

	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Farmacéutica	Cecilia Freytes	María Emilia Gavelli	Carolina Bustos Fierro
Firma			
Fecha	01/02/12	15/02/12	18/02/12

Página 8 de 8

H. PLANILLAS DE REGISTRO

PLANILLA DE REGISTRO DEL CONTROL DE ESTABILIDAD DEL JHC								
DÍA "7"				Fecha:				
LOTES	Control Físico-químico						Control Densidad	Control pH
	Cantidad de JHC titulación 1	ml. gastados de ACIDO SULFÚRICO	ml. de NaOH 1,0 N consumidos Vol. "A"	Cantidad de JHC titulación 2	ml. de NaOH 0,1N consumidos Vol. "B"	% de HIDRATO DE CLORAL en la muestra	Densidad	pH
Ah cerrado								
Ah abierto								
Ata cerrado								
Ata abierto								
Bh cerrado								
Bh abierto								
Bta cerrado								
Bta abierto								
Ch cerrado								
Ch abierto								
Cta cerrado								
Cta abierto								

REGISTRO DE LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DEL JARABE DE HIDRATO DE CLORAL							
LOTE A h							
DÍA	FECHA	DENSIDAD	pH	CONTROL MICROBIOLÓGICO	HIDRATO DE CLORAL (mg) en el JHC 7%	CONCENTRACIÓN DE HIDRATO DE CLORAL (%)	ACEPTACIÓN
0							
7							
15							
30							
45							
60							
75							
90							
180							