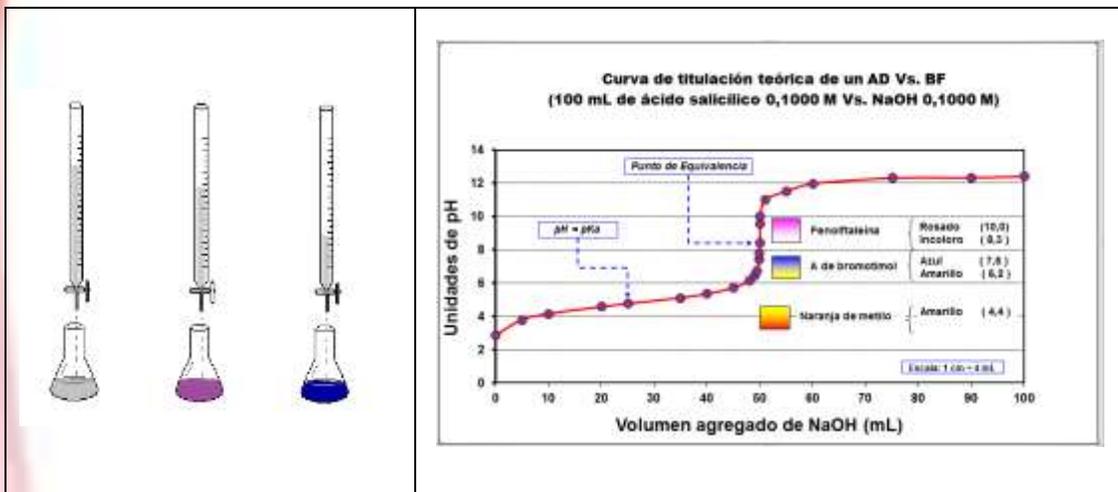


ANÁLISIS FARMACÉUTICO

FUNDAMENTOS DE LA VOLUMETRÍA



JOSÉ F OVALLES D.

Módulo N° 3

Este módulo instruccional es un material didáctico que contiene varios elementos que ayudarán y complementarán el aprendizaje de conceptos y destrezas en la resolución de ejercicios al ritmo del estudiante, sin la presencia del profesor.

NB. Módulo en proceso de redacción y corrección

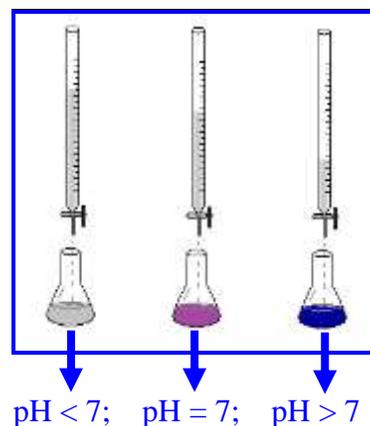
► PRÓLOGO

La volumetría es una técnica de la química analítica clásica, basada en reacciones químicas. El análisis se utiliza para determinar la concentración desconocida de un analito en una muestra. El término volumetría (medida de volumen) también se le conoce como “valoración” y “titulometría” (medida de título). Un reactivo en solución llamado *valorante*, *titulador* o *titulante* de concentración conocida se utiliza para que reaccione con una solución que contiene la especie química o analito de concentración desconocida. Al titulante en este caso se le conoce como solución estándar o solución patrón [Ovalles 2017].

Utilizando una bureta calibrada para añadir el valorante es posible determinar la cantidad exacta que se ha consumido cuando se alcanza el punto final. El *punto final* es el punto en el que finaliza la valoración, y se determina mediante el uso de un *indicador*. Idealmente el volumen experimental requerido en la titulación es igual al volumen teórico requerido en el punto de equivalencia o *punto estequiométrico*; en este caso, el número de equivalentes del titulante añadido es igual al número de equivalentes del analito, cualquier diferencia es conocida como *error de titulación* [Ovalles 2017].

En la valoración clásica de un ácido fuerte con una base fuerte, el punto final de la valoración es el punto en el que el producto de la reacción (una sal neutra) muestra $\text{pH} = 7$ unidades. El procedimiento para determinar ese momento o punto en la gráfica de titulación es detectando un cambio de color en la solución. En este caso, el

indicador debe presentar diferentes colores dependiendo del valor de pH del medio. El indicador es una especie química orgánica que se comporta como ácido o como base. Si es una especie orgánica ácida (Ar-COOH), cuando está en un medio ácido (H_3O^+) predomina su forma no ionizada (Ar-COOH) con un color característico. Si por el contrario, el medio es alcalino, el indicador se ioniza (Ar-COO^-), presentando un color característico diferente al no ionizado. Si el indicador es una especie orgánica básica presentará un comportamiento opuesto al descrito para el indicador ácido, como se expondrá gráficamente más adelante.



En el punto de equivalencia, $\text{pH} = 7$, el número de equivalentes del titulante (solución de la bureta) es igual al número de equivalentes del analito (solución del Erlenmeyer):

Equivalentes de la base (Bureta) =
Equivalentes del ácido (Erlenmeyer)

Equivalentes del Titulante (base) =
Equivalentes del Analito (ácido)

...puede substituirse por la fórmula:

$$(Volumen) \times (Normalidad) \text{ de la base} = \frac{\text{masa del ácido}}{\text{peso equivalente del ácido}}$$

...y en términos de unidades:

$$(L) \times \left(\frac{Eq}{L}\right) \text{ de la base} = \frac{\frac{g}{Eq}}{\frac{g}{Eq}} \text{ del ácido}$$

...retornando a la igualdad

$$Eq \text{ de la base} = Eq \text{ del ácido}$$

...o en términos de unidades “milimétricas”

$$\left[(mL) \times \left(\frac{mEq}{mL}\right)\right] \text{ de la base} = \left[\frac{\frac{mg}{mEq}}{\frac{mg}{mEq}}\right] \text{ del ácido}$$

$$mEq \text{ base} = mEq \text{ ácido}$$

▶ OBJETIVOS

1. Adquirir conocimientos sobre los fundamentos en los cuáles se basa la volumetría y sus implicaciones.
2. Relacionar las especies químicas en estudio, por ejemplo: ácido, base o sal con el mundo que lo rodea.
3. Introducir los fundamentos para realizar titulaciones.
4. Dominar la terminología apropiada relacionada con la técnica de volumetría:
 - a. Titulante
 - b. Analito
 - c. Indicador
 - d. Punto de equivalencia o estequiométrico
 - e. Punto final
 - f. Patrón primario
 - g. Solución estándar
 - h. Título
 - i. Error de titulación

► INSTRUCCIONES

Luego de recibir la clase introductoria, el estudiante dispondrá del presente módulo acompañado del módulo de aplicación referente a la volumetría de neutralización con la finalidad de complementar los conocimientos y adquirir destrezas en la resolución de ejercicios. Al final de cada sección o método se añaden ejercicios “tipo examen” y modelos de pruebas teóricas. Este módulo estará disponible en un correo electrónico de libre acceso a todos los estudiantes de la asignatura. Hoy en día la situación de las bibliotecas ha cambiado y la dotación de éstas con libros actualizados desafortunadamente cesó, razón por la cual este módulo pretende satisfacer en parte esta falencia. No obstante, tampoco pretende abolir la consulta de textos u otras fuentes de referencia.

► ACTIVIDADES FORMATIVAS

1. Clases presenciales teóricas: 2 horas

Lecciones magistrales donde se explicarán los fundamentos de la volumetría de neutralización.

2. Talleres: 0 horas

3. Trabajos dirigidos: 2 horas

Consulta de la página Web del Profesor

4. Preparaduría: 0 horas

5. Trabajo y estudio personal del alumno: 4 horas

6. Evaluación: 0,10 horas

► Sistema de evaluación

Para obtener la calificación final de la Unidad III se efectuará un examen de los conocimientos adquiridos en las clases teóricas. Así mismo, se evaluará el trabajo desarrollado en los talleres y trabajos prácticos. La asistencia a las clases teóricas no es obligatoria, pero la asistencia a los talleres y trabajos prácticos será obligatoria y se realizará un control de asistencia del alumno y una valoración de su actitud. La pérdida de 2 trabajos prácticos sin justificación, es motivo suficiente para reprobación de la asignatura de acuerdo al estatuto interno de la Facultad de Farmacia. Además se valorará el trabajo personal dirigido.

- El examen consistirá en preguntas cortas y resolución de ejercicios para una ponderación final del 25% de la nota final.

- El trabajo realizado en los talleres y trabajos prácticos representará el 2,5% de la nota final, por cada trabajo práctico.

Los resultados obtenidos por el alumno se calificarán de acuerdo a la siguiente escala numérica de 0 a 20, con expresión de un decimal, excepto la nota definitiva de la asignatura. No se asignará su correspondiente calificación cualitativa, por ejemplo “eximido” ya que no existe la figura de examen final.

► CONTENIDO

1.- Generalidades

2.- Aspectos históricos

3.- Fundamentos

4.- Apéndice

1.- Generalidades

La **volumetría** es una técnica que, basándose en una reacción química,



→ ... se mide experimentalmente el volumen requerido de una solución de una sustancia de concentración conocida,

→ ... para determinar la concentración de un analito en una muestra que se encuentra en otra disolución.

La **valoración** o **titulación** es la acción, procedimiento o método de cómo se realiza el análisis químico cuantitativo en el laboratorio para determinar la concentración de un analito o reactivo en una muestra que se encuentra en otra disolución. En este caso, mediante la medida de volumen.

La definición de titulación en el diccionario de la real academia de la lengua española es *acción y efecto de valorar o titular* (del vocablo latino *titulāre*). La palabra "titulación" viene del vocablo latino *titulus*, que significa poner a algo nombre, inscripción, título o rótulo. La palabra francesa *titre*, del mismo origen, significa rango o grado. [<https://es.scribd.com/doc/52713313/diferencia-entre-metodo-y-tecnica>]. Resumiendo, el significado desde el punto de vista químico lo podríamos interpretar como encontrar la concentración de una disolución en términos de un analito en particular, por eso podemos decir:

- ✓ “valorar una disolución”
- ✓ “titular una disolución”
- ✓ “titulación o valoración de una disolución” con el fin último de encontrar la concentración de un analito en particular.

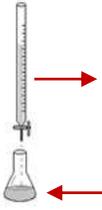
¿Cuál es la
concentración (o título)
de la solución? →

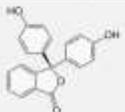
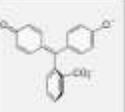


Debido a que las medidas se fundamentan en la **medida de volumen**, a las titulaciones, se les conoce también como *análisis volumétrico*. De igual forma, debido a que las medidas se fundamentan en la determinación de un título o concentración, a las titulaciones, se les conoce también como *análisis titulométrico*.

Un reactivo en solución llamado agente *valorante*, *titulador* o *titulante* de concentración conocida se utiliza para que reaccione con una especie química, reactivo o analito de concentración desconocida en otra disolución. Al titulante, en este caso, se le conoce como solución estándar o solución patrón porque precisamente se le conoce la concentración (por lo general en el orden de milimoles).

Idealmente, el volumen determinado **experimentalmente** en el punto final es el mismo volumen requerido **teóricamente** en el punto de equivalencia: el número de equivalentes de valorante añadido es igual al número de equivalentes de analito presentes en la muestra.

	<p>La cantidad exacta (volumen) del agente titulante que se requiere en la titulación se determina utilizando una bureta. Mientras el analito, el indicador y otros reactivos secundarios se colocan en un Erlenmeyer.</p>	<p>El punto final es el momento en el que finaliza la titulación, y se determina mediante un cambio físico detectable por el ojo humano (suele utilizarse un indicador).</p>	
---	--	--	---

Parámetros	Valor de pH	
	0 - 8,2	8,2 - 12
Estructura		
Condiciones	ácidas o neutra	básicas
Color	incoloro	rosa
Imagen		

Fuente de la figura: Wikipedia de dominio público.

Un **indicador** es una especie química adicional que se incluye en la titulación con la finalidad de detectar el punto de equivalencia. En una titulación o valoración de neutralización en medio acuoso tipo **ácido-base**, puede usarse un reactivo adicional susceptible de cambiar de color dependiendo del pH del medio existente en el Erlenmeyer (indicador de pH).

El ejemplo típico es la especie química orgánica conocida como **fenolftaleína**, que en solución es normalmente **incolora** a pH ácido, neutro y ligeramente alcalino ($\leq 8,2$), pero adquiere color rosa cuando el pH es alcalino (**8,2 – 12,0**).

Un **autoindicador** es cuando la misma especie titulante cambia de color en el punto final dependiendo de la propiedad química predominante durante las etapas de la titulación (antes, durante y después del punto de equivalencia). El ejemplo típico es la especie química inorgánica conocida como permanganato de potasio (**KMnO₄**) que, en solución ácida, como **oxidante** es normalmente **de color violeta**, pero que, en solución ácida, se torna **incoloro** cuando se reduce a **Mn²⁺**.

Asimismo, puede utilizarse otros medios de detección del punto final, por ejemplo, cuando se combina con técnicas instrumentales (espectroscópicas y electroquímicas)

Aunque los métodos titulométricos no instrumentales suelen ser rápidos, también se dispone de múltiples compañías que comercializan equipos titulométricos automatizados (**ver el apéndice de este módulo**).

NB: Nótese bien el uso apropiado de la terminología analizar:
 ... una muestra se analiza, ... mientras que un analito se determina

2.- Aspectos históricos sobre la volumetría

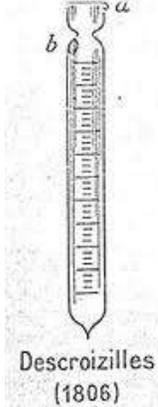
La palabra "titulación" viene del vocablo latino *titulus*, que significa inscripción o título. La palabra francesa *titre*, del mismo origen, significa rango o grado. La titulación es el procedimiento utilizado para determinar el volumen de una solución que es necesario para reaccionar con una cierta cantidad de otra sustancia. Las relaciones establecidas son equilibrio homogéneo o de neutralización entre iones que se producen al estar en contacto con un ácido o con una base para posteriormente obtener una sal.

Una valoración ácido-base (también llamada volumetría ácido-base, titulación ácido-base o valoración de neutralización) es una técnica o procedimiento de análisis cuantitativo muy usada en el análisis de materia prima en los **laboratorios farmacéuticos**, que permite conocer la concentración desconocida de una disolución de una sustancia que pueda actuar como ácido o base, neutralizándolo con una base o ácido de concentración conocida.

Una titulación o valoración de neutralización es la determinación del grado o concentración de una disolución con respecto al pH 7 (que es el pH del H₂O pura en condiciones estándar).

Los orígenes del análisis volumétrico se remontan a la Francia de finales del siglo XVII. François Antoine Henri Descroizilles desarrolló la primera bureta (con aspecto de un cilindro graduado) en 1791. Joseph Louis Gay-Lussac desarrolló una versión mejorada de la bureta que incluía un brazo lateral, y acuñó los términos "pipeta" y "bureta" en un artículo de 1824 sobre la estandarización de disoluciones de índigo (Tinte añil, extraído de esta planta.).

Un gran paso adelante en la metodología y popularización del análisis volumétrico se debe a Karl Friedrich Mohr, que rediseñó la bureta colocando un cierre con pinza y una cánula de vertido en el extremo inferior, y escribió el primer libro sobre su uso, con el título *Manual sobre métodos de titulación en Química Analítica*, publicado en 1855.

	<p>Francisco Descroizilles tratando de perfeccionar el método de Berthollet, construyó la más antigua bureta que se conoce con objeto de controlar mejor la cantidad de cloro. Se trataba de un tubo de vidrio de 20 a 25 centímetros de longitud y de 14 a 16 milímetros de diámetro”, muy similar a una probeta.</p>	
<p>François-Antoine-Henri Descroizilles (1751 - 1825)</p>	<p>Fuente del texto: [http://dicci-eponimos.blogspot.com/2010/07/berthollimetro.html].</p> <p>Fuente de la foto: [https://pootoogoo.wordpress.com/tag/descroizilles/].</p>	<p>Descroizilles (1806)</p>

 <p>Claude Louis Berthollet (1748 - 1822)</p>	<p>Berthollet químico y médico francés que junto a otros científicos concibió un sistema de nomenclatura química que es la base del sistema moderno de denominación de los compuestos químicos. En 1803 publica un libro donde definió por primera vez el concepto de "equilibrio químico".</p> <p>Descubre las propiedades decolorantes del cloro y diseña un procedimiento para blanquear telas utilizando una solución de hipoclorito de sodio, es el inventor de la lejía.</p> <p>Fuente de texto e imagen: [https://es.wikipedia.org/wiki/Claude_Louis_Berthollet]</p>	
 <p>Joseph-Louis Gay-Lussac (1778 - 1850)</p>	<p>Después de la propuesta de Descroizilles, Gay Lussac, físico y químico francés modificará el berthollímetro, y bautizará como bureta, derivado del francés buire (vaso para licores) que a su vez lo hace de la raíz indoeuropea beu (hinchar). Bureta por soplado de líquido.</p> <p>Fuente del texto: [http://www.heurema.com/POFQ-Descroizilles.htm].</p> <p>Fuente del retrato: [http://dicci-eponimos.blogspot.com.es/search?q=gay+Lussac]</p> <p>Fuente de la imagen de la bureta: [https://books.google.co.ve]</p>	
 <p>Karl Friedrich Mohr (1806 - 1879)</p>	<p>Químico y farmacéutico alemán (Coblenza 1806 - Bonn 1879).</p> <p>Mohr incluirá a la bureta la llave con la pinza que lleva su nombre. Bureta en la que la llave ha sido sustituida por un tubo de goma con una bola de vidrio en su interior, que actúa como una válvula. La llave de vidrio aparecerá más tarde.</p> <p>Fuente: [http://dicci-eponimos.blogspot.com/2009/12/bureta-de-mohr.html]</p>	 

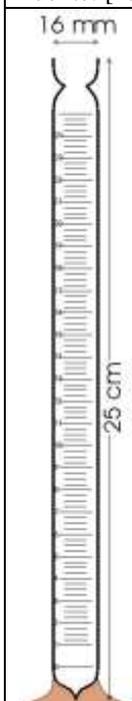
Posiblemente Francisco Descroizilles, sea uno de los personajes más desconocidos en el mundo de la Química, y sin embargo sus procedimientos y los aparatos creados por él, no sólo están en todos los laboratorios sino en todas las casas. Nació en junio de 1751, en la Normandía francesa, noveno de dieciséis hermanos, **de una familia de conocidos farmacéuticos** de la ciudad de Dieppe. En 1787, se examina para **farmacéutico**.

Hechos trascendentales desde el punto de vista químico que dieron origen a la **bureta**. En 1783, el **farmacéutico sueco Scheele**, publica el descubrimiento del cloro que había efectuado dos años antes. Poco después el francés Berthollet, descubre la aplicación fundamental, el cloro disuelto en agua era capaz de blanquear las telas, que antes solo se lograba con la exposición solar. Un alumno de éste, el inglés Watt, regresa a Inglaterra llevándose las

primicias del descubrimiento y su aplicación. En [Glasgow](#), consigue blanquear 500 piezas de tela en muy poco tiempo. Las fábricas de textiles británicas estaban de enhorabuena, pero enseguida se vio que existía un problema; el agua de cloro que recibía el nombre de berthollet, deterioraba los tejidos, que se estropeaban enseguida. Había que determinar la cantidad de cloro mínima para que blanquease sin deteriorar. [En este momento va a nacer el análisis volumétrico, acompañado del utensilio elemental; la bureta.](#)

Nuestro protagonista, Descroizilles, crea un dispositivo para medir la cantidad de berthollet necesaria para decolorar el índigo usado como indicador. Lo hace con un tubo de vidrio de unos 25 cm de largo y 14 o 16 mm de diámetro, sobre el cual hace 24 divisiones, cada una con 4 subdivisiones. Aproximadamente cada división recogía un volumen de 2 mililitros. Debajo de la primera división había un espacio igual a una división, destinado al 0 de la escala, donde se pondría el berthollet a valorar. [Había nacido la primera bureta que llama berthollímetro y también clorómetro según el esquema de la figura.](#) Como se puede observar no se parece en nada a las buretas actuales, más bien sería un tubo graduado o probeta

Fuente: [<http://www.heurema.com/POFQ-Descroizilles.htm>].



La receta de la solución bertholimétrica que preparó Descroizilles para valorar el agua de cloro, era:

“8g. de índigo (colorante natural de color azul violeta) en 66 partes de sulfúrico concentrado, se le agrega un poco de agua caliente y se calienta durante una hora. Una vez fría se le agrega 800 mL de agua destilada. La disolución se guarda fuera de la luz en un recipiente de vidrio bien cerrado”.

El número de divisiones de licor de índigo que podía ser decolorado al agregar un volumen fijo de berthollet, se denominó grado de Descroizilles, o grado clorimétrico. Para ser efectivo y no estropear las telas de algodón, la solución bertholliana debería marcar 5 grados en la escala del bertollímetro.

Pasadas las turbulencias revolucionarias, regresó a París, donde publica “Noticias sobre la alcalimetría”. Descroizilles basándose en el berthollímetro, crea el alcalímetro. Con una graduación mayor y capacidad de 80 mL, y después un acetímetro, necesario para estudiar la acidez de los vinos de Borgoña, a lo que se dedicó en 1818. [Así surgió el análisis volumétrico.](#)

Fuentes:

[<http://www.heurema.com/POFQ-Descroizilles.htm>].

[Clement Duval (1951). Francois Descroizilles, el inventor del análisis volumétrico. Journal of Chemical Education 28(10):508. DOI: 10.1021/ed028p508]

3.- Fundamentos prácticos y analíticos de la volumetría

En una titulación o valoración, tanto la sustancia patrón como el analito deben estar en fase líquida (o en disolución). Si la muestra no es un líquido o una disolución, debe ser disuelta. Si el analito está muy concentrado en la muestra a analizar, suele diluirse. Aunque la amplia mayoría de las titulaciones se llevan a cabo en disolución acuosa, pueden usarse otros disolventes como ácido acético o etanol con igual finalidad, para determinados análisis.

Una cantidad medida de muestra se coloca en un frasco donde se disuelve y se diluye si es necesario. El resultado matemático de la valoración puede calcularse directamente mediante la cantidad de valorante medida. Cuando la muestra ha sido disuelta o diluida previamente a la valoración, la cantidad de disolvente utilizado para disolver o diluir debe ser bien conocida (generalmente es un coeficiente entero) para poder considerarlo en el resultado matemático de la valoración de la muestra original.

Muchas valoraciones requieren un cierto control del pH de la reacción. Para ello, se usan disoluciones amortiguadoras añadidas en el frasco de la disolución a analizar para mantener el pH de la solución. En otros casos se debe enmascarar un cierto ion: esto es necesario cuando hay dos reactivos en la muestra que pueden reaccionar con la sustancia patrón y solo queremos valorar uno de ellos, o bien cuando la reacción puede ser inhibida o alterada por la presencia de ese ion. Se procede añadiendo otra disolución a la muestra para enmascarar o secuestrar el ion no deseado, mediante la formación de un enlace débil con él o incluso formando una sustancia insoluble.

Procedimiento

Una titulación o valoración comienza con la medición de un volumen (o masa) de la muestra a analizar, la cual se coloca en un vaso de precipitados o un matraz Erlenmeyer junto con cualquier reactivo secundario requerido en la titulación (ejemplos: disolvente, buffer, catalizador, indicador, entre otros). A esta solución (**A**) se le agrega gota a gota la disolución titulante (solución estándar **T**) que se coloca en una bureta justo arriba de la disolución a titular [Ovalles].

Controlando cuidadosamente la cantidad añadida, es posible detectar el punto en el que el indicador cambia de color. Si el indicador ha sido elegido correctamente, este debería ser también el punto de equivalencia de los dos reactivos (neutralización en las titulaciones ácido-base de electrolitos fuertes). Leyendo en la escala de la bureta sabremos con precisión el volumen de disolución añadida. Como la concentración de la disolución estándar y el volumen añadido son conocidos, podemos calcular el número de equivalentes de esa sustancia:

$$\begin{aligned}
 \text{Eq de } \mathbf{T} &= \text{Eq de } \mathbf{A} \\
 \mathbf{V} \times \mathbf{N} &= \mathbf{V} \times \mathbf{N} && \text{o también} \\
 \mathbf{V} \times \mathbf{N} &= \text{masa} / \text{PEq}
 \end{aligned}$$

Luego, a partir de la ecuación química que representa el proceso que tiene lugar, podremos calcular el número de equivalentes de la sustancia a analizar presentes en la muestra. Finalmente,

dividiendo el número de equivalentes de reactivo por su volumen, conoceremos la concentración buscada, o cualquiera de los parámetros de las fórmulas dadas arriba, ya que la equivalencia se transforma en una **fórmula mágica**, denominada así porque permite calcular cualquiera de las cuatro variables involucradas:

$$\text{Masa} = V \times N \times P_{Eq}$$

Para llevar a cabo un análisis titulométrico se necesita:

- Disponer de una disolución de concentración conocida del reactivo valorante (solución patrón o estándar).
- Un sistema indicador (generalmente un reactivo adicional) que señale cuando se ha añadido la cantidad de **T** equivalente a **A**.
- Un equipo volumétrico (Erlenmeyer, bureta y pipeta) adecuado para llevar a cabo la medida del volumen.
- Un equipo gravimétrico (balanza analítica) para llevar a cabo la medida de la masa en caso de ser necesario.

Ventajas del análisis volumétrico:

- Simple.
- Económico (incluso puede miniaturizarse para disminuir el costo de reactivos).
- Puede automatizarse para disminuir errores por parte del operador y para aumentar el número de muestras analizadas en función del tiempo.
- Es útil en el análisis de materia prima de medicamentos.
- Es útil en la determinación cuantitativa del principio activo de algunos medicamentos.

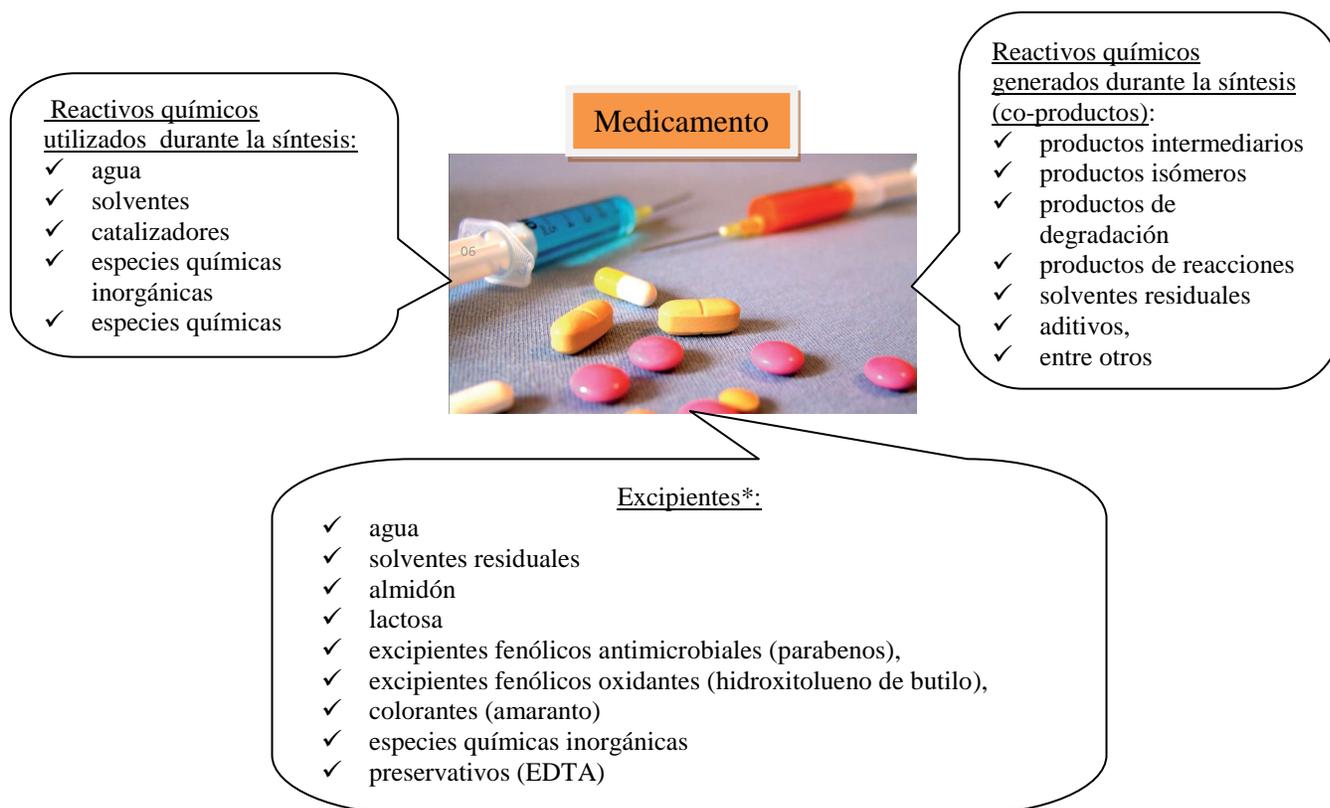
Desventajas:

- La exactitud y precisión depende de la selección apropiada del indicador, el patrón y la habilidad del operador.
- El límite de detección y cuantificación se encuentra en el orden de los milimoles (mM)
- La especificidad es probablemente la mayor limitación de los métodos titulométricos ya que la cuantificación está basada en el tipo de reacción que ocurre en la solución (neutralización, oxidación-reducción, formación de precipitados y formación de complejos).

Aspectos involucrados en el análisis de un medicamento

- Naturaleza de la muestra: suponiendo que es un medicamento, en forma farmacéutica de tabletas, que contiene un analito orgánico de naturaleza básica (**Ar-NH₂**).

- 2) La creación del analito (**Ar-NH₂**) podría haber sido a partir de síntesis; lo cual involucra una serie de reactivos químicos de partida, además de los generados como co-productos después de la síntesis (ver diagrama).
- 3) Adicionalmente el principio activo farmacéutico es necesario incorporarlo a un vehículo o excipiente para poderlo administrar al paciente.



*Ref. [Giorgio Pifferi & Patrizia Restani (2003). The safety of pharmaceutical excipients. II Farmaco 58:541-550].

Tal como podrá inferirse, la composición de un medicamento oscila desde lo más sencillo hasta lo más complejo.

¿Qué problema representa la composición de un medicamento para su análisis?

Fundamentalmente, la **especificidad**, ya que un agente titulante ácido será capaz de neutralizar el analito básico, pero también neutralizará cualquier otra especie de naturaleza alcalina. Para un fármaco alcalino es probable que alguna de las sustancias estructuralmente relacionadas sea también alcalina. Por lo tanto, la titulación con un ácido será un indicativo de:

- la cantidad total del fármaco,
- de las impurezas estructuralmente relacionadas y

- otras impurezas alcalinas.

Esta es la razón por la cual, las titulaciones son muy útiles en la determinación de la pureza de la materia prima (prácticamente es una sustancia que no posee otros reactivos). El análisis de medicamentos requerirá conocer la composición de los excipientes para descartar cualquier especie secundaria que pueda reaccionar con el agente titulante [Ovalles].

Punto de Equivalencia

Es el momento en el cual el N° de equivalentes del agente titulante (**T**) agregado es igual al N° de equivalentes del analito (**A**). Ejemplo:

	T = HCl
	mEq HCl = 20,00 mL x 0,2500 N
	A = NaOH
	mEq NaOH = masa / PmEq

Analito = es la especie que se titula y a la cual se le determina la concentración (si es solución) o pureza (si es sólido).

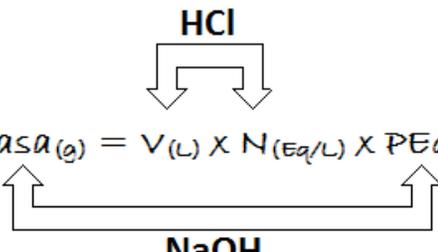
$$\begin{aligned} \text{mEq HCl} &= 20,00 \text{ mL} \times 0,2500 \text{ N} = 5,0000 \text{ mEq} \\ \text{mEq NaOH} &= \text{mEq NaOH} = 5,0000 \text{ mEq} \end{aligned}$$

mEq	HCl	+	NaOH	→	NaCl	H ₂ O
Reaccionantes	5,0000		¿?		0	constante
Finales	0		0		5,0000	constante

¿? = se determinan con la titulación mediante equivalencia con el ácido.

Con aplicación del principio de equivalencia también se podría calcular la masa de NaOH con la fórmula mágica:

$$\text{Masa}_{(g)} = V_{(L)} \times N_{(Eq/L)} \times \text{PEq}_{(g/Eq)}$$



¿Cómo se detecta el punto de equivalencia?

Con un indicador, en realidad lo que se mide es el punto final.

¿Qué es punto final?

Es la determinación experimental del punto de equivalencia. Es el momento en que ocurre un cambio brusco visible en las proximidades del punto de equivalencia producto de un cambio químico que ocurre en la solución.

¿Cuáles son esos cambios que se pueden percibir en el punto final?

Son cambios en una propiedad física o química de uno los reactantes o de un indicador. Los más usuales son observar el cambio de:

1. color de la solución usando un indicador,
2. turbiedad en la solución,
3. absorbancia (es necesario un espectrofotómetro),
4. potencial (es necesario un potenciómetro),
5. pH con un pH-metro (es necesario un potenciómetro o pH-metro),
6. conductividad (es necesario un conductímetro).

¿A qué factor se debe el cambio brusco?

A la rápida desaparición del analito o aparición (exceso) del titulante en el punto de equivalencia. En el caso de la neutralización, se debe al cambio de pH de la solución que ocurre justo cuando desaparece el analito o cuando el titulante se agrega ligeramente en exceso.

¿Qué es un indicador?

Es una especie química (por lo general orgánica y compleja) que posee una propiedad física (generalmente el color) que cambia bruscamente en las proximidades del punto de equivalencia debido a la rápida desaparición del analito o aparición del titulante (lo que ocasiona un cambio físico o químico en la solución). De acuerdo a la naturaleza de la reacción química que se lleva a cabo existen diferentes tipos:

1. Indicador ácido-base (volumetría de neutralización),
2. Indicador de precipitación (volumetría de formación de precipitados),
3. Indicador de iones metálicos (volumetría de formación de complejos) e
4. Indicador de oxidación o reducción (volumetría redox).

¿Qué nombre recibe la diferencia entre el punto de equivalencia y el punto final?

¿Es posible estimar el error de titulación?

¿Qué es la titulación de un blanco o testigo?

¿De qué depende la validez de un método titulométrico?**¿Qué es un reactivo patrón primario?****¿Cuáles son las condiciones que debe reunir un reactivo patrón primario?**

1. Pureza ($\geq 99,98\%$)
2. Estable en condiciones normales de almacenamiento
3. Estable durante el secado
4. Estable en solución
5. Elevado peso equivalente

¿Qué es una solución estándar o patrón?

1. la que se prepara por pesada directa del reactivo patrón primario y
2. la que se estandariza o normaliza

¿A que se denomina estandarización o normalización?

En la mayoría de los casos no se dispone de un estándar primario como reactivo titulante o resulta muy costoso para tal uso. En su lugar,

1. se utiliza un reactivo de menor calidad \Rightarrow
2. se prepara una solución de concentración aproximada \Rightarrow
3. con ésta última se titula una pequeña cantidad del reactivo patrón primario exactamente pesado \Rightarrow
4. y se determina la concentración exacta de la solución que va utilizarse en el análisis de una muestra problema.

¿Cuáles son las precauciones para conservar las soluciones patrón?

1. Cerrar herméticamente los envases ¿Por qué ?
2. Antes de usar agitar ¿Por qué ?
3. Desechar la porciones restantes ¿Por qué ?
4. Evitar humedecer las tapas de vidrio con la solución ¿Por qué ?
5. Proteger de los gases atmosféricos ¿Por qué ?
6. Proteger de los efectos catalíticos de la luz ¿Por qué ?
7. Evitar el crecimiento bacteriano en la solución ¿Por qué ?
8. Las soluciones alcalinas deben almacenarse en envases de plástico ¿Por qué?

Tipos de volumetría**Titulación Directa**

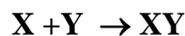
	Titulante = B	El Reactivo Titulante se añade a la solución que contiene el analito hasta que la reacción química finaliza.
	Analito = A Producto = C	El indicador señala la finalización de la titulación. El analito se convierte enteramente en producto.

Titulación Indirecta

	Titulante = C	Primero se hace reaccionar el analito (A) con un reactivo agregado en exceso (B). Y luego el remanente de este reactivo se titula con un segundo reactivo (C) hasta que la reacción se completa.
	Analito = A Reactivo_(exceso) = B Producto = D	El indicador señala la finalización de la titulación. El analito se convierte enteramente en producto.

¿Cuál es la finalidad de llevar a cabo titulaciones indirectas?

1. Para mejorar la detección del punto final.
2. Para que el analito reaccione completamente.
3. Para efectuar reacciones en cadena en la misma solución que se titula:



Pureza de los reactivos titulantes

Los reactivos químicos empleados para la preparación de soluciones valorantes tienen que ser de calidad elevada. En sentido estricto, una especie química se considera pura cuando carece de otras especies químicas que conforman el reactivo.

Un reactivo químico se considera puro cuando no se puede detectar o separar de él ninguna fracción que tenga propiedades diferentes. No obstante, la pureza queda vinculada a la técnica analítica utilizada para categorizarla, y puede ocurrir que una sustancia que consideramos pura no lo sea cuando se utilizan técnicas de separación o específicas con límites de cuantificación ínfimos (μg o menos).

Los reactivos químicos se fabrican con varios grados de pureza, y ésta se indica en la etiqueta del frasco que lo contiene. En la práctica, el grado de pureza se suele describir como (de menor a mayor):

- i. Comercial (o técnico) utilizados procesos industriales a gran escala.
- ii. Puro (realmente podría contener ciertas impurezas para un fin determinado).
- iii. Químicamente puro.
- iv. Reactivo para análisis (o analítico) cumple con las especificaciones establecidas por el Comité sobre reactivos analíticos de la Sociedad Química Americana. En la etiqueta de estos reactivos, por lo general, se proporciona información con respecto a los porcentajes reales de diversas impurezas (límite máximo).
- v. Reactivos especiales o con denominaciones de grados de pureza dependiendo de la técnica en la cual será utilizado:
 - a. "cromatográficamente puro", cuando da una sola banda cromatográfica,
 - b. "espectroscópicamente puro", cuando presenta una sola especie en la espectroscopia.
 - c. "grado HPLC", cuando son de elevada pureza para usar en cromatografía cromatografía en fase líquida de alta eficiencia de separación.

Solución patrón

La disolución de cualquier especie química cuya pureza se conozca exactamente se denomina disolución patrón. La preparación de disoluciones de concentración exactamente conocida puede llevarse a cabo a partir de sustancias (solutos) tipo primario (patrones primarios) o secundario (patrones secundarios).

Patrón primario

Es una especie química o sustancia que reúne los requisitos suficientes para preparar disoluciones de concentración conocida por pesada directa. Para ello deben cumplirse los siguientes requisitos:

- I. Elevada Pureza (99,99 % – 99,98 %).
- II. Pureza menos elevada (97% - 98 %), siempre que las impurezas sean consideradas inertes de acuerdo a la técnica y método seleccionado para el análisis.
- III. Inalterable por las condiciones del medio ambiente. La sustancia debe ser estable, fácil de secar, no higroscópica, no deliquescente, no oxidable por el aire ni alterable por el CO₂
- IV. Peso equivalente preferiblemente elevado con el objeto de que sea necesario pesar cantidades relativamente grandes, para que de esa forma el error relativo de la pesada sea lo menos posible. Por ejemplo asumiendo que la balanza causa un error de 0,0002 g, el Error relativo será = $[(0,0002)/(masa reactivo)]$; a mayor masa pesable, menor error.
- V. Detección de impurezas con relativa facilidad; existen dos tipos de impurezas:

- a. **las activas**, que son aquellas que participan en la reacción con un peso equivalente distinto al del patrón. Así, por ejemplo, el KCl es una impureza activa del NaCl cuando este último se usa para valorar una solución de AgNO₃. Otro ejemplo, el NaHCO₃ es una impureza activa del Na₂CO₃ cuando este último se usa para valorar una solución de HCl, si ese fuese el caso; y
- b. **las inertes**, son las que no toman parte en la reacción en la que participa el patrón*, por ejemplo,
 - i. el medio disolvente en el cual se lleva a cabo la reacción química, tal como el agua; o
 - ii. también la presencia de una sal neutra (NaCl) en una base (NaHCO₃) que se titula con un ácido; o
 - iii. la presencia de Na₂CO₃ y/o NaHCO₃ con bicarbonato en el oxalato sódico cuando se emplea para valorar permanganato, las dos son inertes, pero son activas cuando se utiliza para la valoración de ácidos.

Patrón secundario

Es una disolución de concentración fácilmente determinable, pero que no es adecuada para prepararla por pesada directa o medida de volumen ya que la pureza declarada del reactivo es aproximada o cambia inmediatamente después que entra en contacto con el medio ambiente.

Ejemplos:

- a) Los ácidos diluidos preparados a partir de ácido clorhídrico y sulfúrico concentrados.
- b) Las bases diluidas preparadas a partir de solutos de elevada pureza . Las soluciones suelen ser inestables, por ejemplo, NaOH.
- c) Las soluciones redox preparadas a partir de reactivos eflorescentes, tales como el Na₂S₂O₃·5H₂O
- d) Las soluciones redox preparadas a partir de reactivos oxidantes fuertes, tales como el KMnO₇, ya que el radical oxida a cualquier vestigio de materia orgánica, incluso oxida el medio disolvente (H₂O).
- e) Las soluciones redox preparadas a partir de reactivos inestables, tales como el KI, ya que el I⁻ se oxida a yodo molecular.

Aspectos prácticos en la preparación de soluciones patrones

Patrones primarios

Materiales:

- a) balanza analítica (precisión $\pm 0,0001$ g),
- b) matraz aforado,
- c) pipetas volumétricas (opcional),

d) Erlenmeyer (opcional).

Procedimiento:

- 1) el soluto se pulveriza en un mortero,
- 2) se calcula la cantidad necesaria a pesar y se procede a **pesar por adición** del soluto sobre un pesa sustancias (o en su defecto, un vidrio de reloj) previamente tarado; la pesada también puede realizarse por **diferencia** (proceso de pesar un recipiente con la muestra al que se le resta el peso del recipiente vacío),
- 3) el sólido se transfiere cuantitativamente al matraz aforado,
- 4) el pesa sustancia se lava con el disolvente y cada porción de lavado debe transferirse al matraz aforado (en ocasiones es necesario usar un vaso de precipitados para disolver el reactivo con ayuda de calor; en cuyo caso debe mantenerse la idea de transferir cuantitativamente todo el reactivo al matraz aforado, utilizando varios lavados del vaso de precipitados y embudo si fue requerido en el procedimiento),
- 5) se añade una porción adicional del disolvente al matraz aforado para proceder a la disolución total,
- 6) se completa con más disolvente hasta alcanzar la línea de aforo, y
- 7) finalmente se agita por inversión para homogeneizar la solución.

La solución final, dependiendo de la estabilidad del reactivo en solución, por lo general, se debe resguardar de la luz solar y mantener bajo refrigeración.

Patrones secundarios

- 1) La disolución se prepara por medida aproximada del peso (o volumen si es el caso), incluso se pueden usar balanzas granatarias y probetas.
- 2) El volumen final de la disolución también se puede preparar con medida aproximada.
- 3) Una alícuota de la solución patrón secundario se somete a estandarización o normalización, esto es, una titulación con un patrón primario (pesado en balanza analítica) o una solución patrón primario (preparada empleando balanza analítica, pipeta volumétrica y matraz aforado).

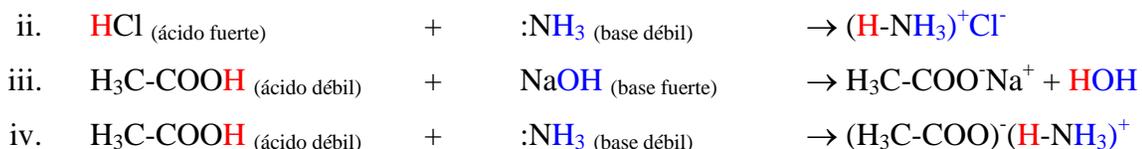
Reacciones químicas en las cuales se basan las titulaciones

1) Neutralización

- i. Métodos basados en reacciones entre ácido y bases.
- ii. Se fundamentan en el intercambio de iones H^+ y OH^- .
- iii. Se pueden realizar en medio acuoso y en medio anhidro (no acuoso).

Tipos:





2) Formación de precipitados

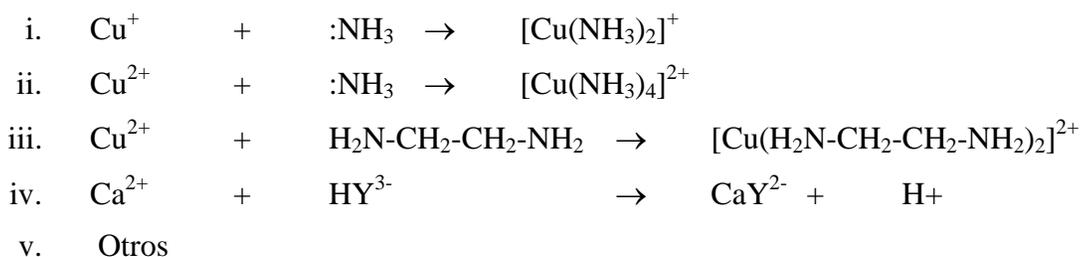
i. El fundamenta en la formación de especies químicas poco solubles:



3) Formación de complejos

- Consiste en la formación de especies química complejas porque utilizan enlaces covalentes coordinados y enlaces iónicos, resultando en productos denominados compuestos de coordinación.
- Algunos forman complejos acíclicos.
- Otros forman complejos cíclicos denominados quelatos
- Las especies donadores de pares de electrones (bases y moléculas) se escriben entre paréntesis y el complejo entre corchetes acompañado de la especie química que neutraliza la carga.
- Para entender la formación de complejos es necesario repasar la teoría de orbitales, hibridación y formación de enlaces covalentes coordinados.

Tipos (para comprender en el momento que se curse el tema):

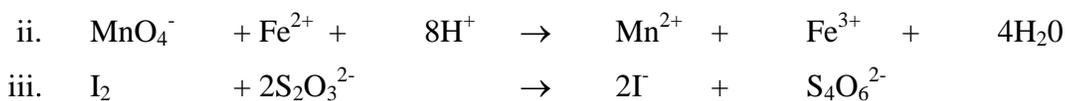


4) Redox

- Son métodos basados en la transferencia de electrones entre las especies oxidantes y reductoras
- Puede implicar ganancia de protones
- Puede implicar ganancia de oxígenos

Tipos





5) Otras o misceláneos

- a) Por lo general reacciones químicas en las que están involucradas especies químicas orgánicas.

Condiciones que deben cumplir las reacciones químicas para que resulten útiles en el análisis volumétrico

Estas condiciones no es necesario memorizarlas en este momento, pero es necesario entenderlas a medida que se aplica alguno de los tipos de titulación.

1) Reacción química estequiométrica.

- a. La reacción debe ocurrir de acuerdo a una ecuación química definida.
- b. Los productos de la reacción deben ser conocidos y permanecer inalterados al variar las condiciones experimentales del medio.
- c. No deben producirse reacciones secundarias porque alterarían la estequiometría y harían imposible el cálculo de los resultados.

2) Constante de equilibrio elevada.

- a. Esto quiere decir que la reacción debe transcurrir prácticamente hasta completarse.

3) Velocidad de reacción rápida.

- a. Es necesario que la reacción sea rápida para que la adición de reactivo titulante sea práctico.
- b. Cuando este requerimiento no se cumple se recurre a un medio que acelere la velocidad de reacción, como por ejemplo, operar a temperatura elevada, o en presencia de un catalizador.
- c. En ocasiones se recurre a un artificio práctico, llevando a cabo la titulación por retroceso (es como una valoración indirecta).

4) Posibilidad de utilizar un medio que detecte cuando se ha completado la reacción química.

- a. Uso de un indicador, el cual es un compuesto que posee una propiedad física (normalmente el color) que cambia bruscamente en las proximidades del punto de equivalencia. El cambio se debe a la desaparición del analito o aparición del exceso de reactivo valorante (comprender en el momento que se construya una curva de titulación).
- b. El punto de equivalencia es aquél en el que la cantidad de equivalentes del reactivo valorante añadido es igual a la cantidad de equivalentes requerida por el analito (punto estequiométrico). La equivalencia es en número de equivalentes (esto quiere decir, que las masas no tienen que ser iguales, sino proporcionales estequiométricamente).
- c. Encontrar este punto es el ideal del análisis volumétrico, porque, en realidad, lo que se determina es el punto final, esto es, el punto en el que se observa experimentalmente

un cambio brusco en una propiedad física o química de la disolución (esta observación se entiende con el uso de una curva de titulación, ver más adelante en volumetría de neutralización).

- d. La diferencia entre el volumen requerido teóricamente para alcanzar el punto de equivalencia y el correspondiente para alcanzar el punto final representa el error de titulación. Éste puede resultar positivo o negativo, pero en cualquier caso, preferiblemente despreciable (cero), o en su defecto se selecciona otro que si cumpla con las condiciones esperadas con un error de titulación prácticamente despreciable.

5) Interferencias.

- a) El resto de las especies químicas presentes en la disolución no deben reaccionar con la reacción principal.
- b) El resto de las especies químicas presentes en la disolución no deben interferir con la reacción principal. En ocasiones uno de los productos se adsorbe sobre un precipitado de la reacción causando interferencia y es necesario proceder a artificios no estequiométricos siempre y cuando sean reproducibles de titulación en titulación.
- c) La interferencia de los componentes de la atmósfera deben ser considerados ya que, por una parte el CO_2 puede acidificar una solución ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$), y por otra, el O_2 es un potencial oxidante (una solución incolora de KI en presencia de O_2 se torna de color marrón debido a la oxidación de I^- a I_2).

4.- Aplicaciones del análisis volumétrico

Aplicaciones del análisis volumétrico en la industria

Tipo de industria	Tipo de titulación	Aplicación (muestra)	Analito	Titulante	Observaciones
Farmacéutica	Ácido-base	Aspirina	Ácido acetilsalicílico	NaOH	-
	Ácido-base	Materia prima	Acetato de sodio	HClO ₄ Na[B(C ₆ H ₅) ₄]	Disolvente no acuoso
	Ácido-base	Materia prima	Cloruro de benzetonio	HClO ₄ Na[B(C ₆ H ₅) ₄]	Disolvente no acuoso
	Ácido-base	Productos	Ácido bórico	NaOH	
	Quelatometría	Solución diálisis	Ca y Mg	EDTA	
	Precipitometría	Solución fisiológica	cloruro	AgNO ₃	Aplica a otros productos farm.
Alimentos	Ácido-base	Acidez de las bebidas	H ₃ O ⁺	NaOH	-
	Redox	Vitamina C	Ácido ascórbico	Indofenol	Otros agentes titulantes
	Ácido-base	Alcalinidad de bebidas	OH ⁻ , Na ₂ CO ₃ , NaHCO ₃	HCl	
	Quelatometría	Agua mineral	Ca y Mg	EDTA	
	Redox	Grasas y aceites	Valor de peróxido	Na ₂ S ₂ O ₃	
	Ácido-base	Grasas y aceites	Valor de acidez	KOH	
	Ácido-base	Grasas y aceites	Valor de saponificación	HCl	
	Ácido-base	Grasas y aceites	Valor de hidróxido	KOH	
	Precipitometría	Salinidad en aderezos	cloruro	AgNO ₃	Aplica a productos farm.
Agua potable e industrial	Ácido-base	Agua	acidez	NaOH	-
	Redox	Agua	Materia orgánica	KMnO ₄	Autoindicador
	Ácido-base	Agua	alcalinidad	HCl	
	Quelatometría	Agua	Dureza	EDTA	

	Redox	Agua	Cloro (NaClO)	Yodometría	
	Redox	Agua piscinas	CuSO ₄	Yodometría	
	Precipitometría	Agua	cloruro	AgNO ₃	
Productos cosméticos y detergentes	Coloidal	Detergentes	Surfactante aniónico	Hiamina	-
	Coloidal	Detergentes	Surfactante catiónico	SDS	
	Redox	Blanqueador	NaClO	Yodometría	
Sustancias químicas controladas	Ácido-base	Químicos	Isocianato	HCl	-
	Redox	Materiales de polietileno	Monómeros residuales	Na ₂ S ₂ O ₃	
	Ácido-base	Materiales resinosos PET	Grupo carboxilo	KOH	
	Ácido-base	Químicos	NaOH	HCl	
	Ácido-base	Químicos	Pureza de ácido acrílico	KOH	

Tomado y modificado de: **KYOTO ELECTRONICS MANUFACTURING CO.,LTD.**
 Overseas Division: 8-3 Niban-cho Chiyoda-ku TOKYO 102-0084, JAPAN.
 URL : <http://www.kyoto-kem.com>

Ventajas y desventajas de los métodos de ensayo titulométricos en el análisis farmacéutico

La definición de ensayo de acuerdo a los documentos de la Conferencia Internacional en armonización (ICH, por sus siglas en inglés) es la siguiente: “es el método destinado a proporcionar un resultado exacto que permita una declaración exacta del contenido o potencia del analito en una muestra” [ICH Topic Q2 (R1). Validation of Analytical Procedures. CPMP/ICH/381/95, 1995].

Contenido de principio activo farmacéutico = 100 % - % Impurezas

Contenido de PAF = 100% - % ($\Sigma_{\text{impurezas orgánicas}} + \Sigma_{\text{impurezas inorgánicas}} + \Sigma_{\text{impurezas volátiles}}$)

Ventajas

La proporción de diversos métodos analíticos prescritos para el ensayo de materia prima a granel (principio activo farmacéutico) para la elaboración de productos farmacéuticos (medicamentos)

sobrepasa el 25 %, dependiendo de la farmacopea internacional consultada. Por ejemplo, el estudio realizado por Görög (2005) utilizando como referencia las farmacopeas europea y estadounidense refleja que la proporción oscila entre 40 y 70 %.

Método	Proporción (%) por Farmacopea	
	(Ph. Eur. 4)	(USP 27)
Cromatografía en fase líquida de alta eficiencia (HPLC)	15,5	44
Cromatografía en fase gaseosa (GC)	2	2,5
Titulación	69,5	40,5
Acido-base	57,5	29,5
En medio acuoso	21	5,5
Detección con indicador	6,5	4,5
Detección potenciométrica	14,5	1
En medio no acuoso	36,5	24
Detección con indicador	9,5	14
Detección potenciométrica	27	10
Redox (iodometría, nitritometría, etc.)	6,5	5,5
Otros (complexometría, argentometría, etc.)	5,5	5,5
UV-vis espectrofotometría	9,5	8,5
Absorción nativa	8,5	6,5
Colorimetría basada en reacciones químicas	1	2
Ensayos microbiológicos (antibióticos)	3	2,5
Otros (IR , NMR, polarimetría, fluorimetría, espectroscopia de absorción atómica, polarografía, gravimetría , etc.)	0,5	2

NB: Se incluyen en este estudio la materia prima de medicamentos orgánicos ácidos, bases y sus sales. Se excluye la materia prima de los medicamentos inorgánicos, proteínas, enzimas y otras macromoléculas, productos radiofarmacéuticos, preparaciones de sangre, productos de tecnología de ADN recombinante así como la mayoría de los excipientes.

[Sándor Görög (2005). Review. The sacred cow: the questionable role of assay methods in characterizing the quality of bulk pharmaceuticals. [Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis](#). 36(5):931-937].

Desventajas

A pesar del elevado porcentaje de utilidad de los métodos de ensayo titulométricos, éstos no son específicos.

Las farmacopeas establecen que los métodos de ensayo del material farmacéutico a granel (materia prima que se convertirá en el principio activo farmacéutico) pueden ser inespecífico (los volumétricos y espectroscópicos) y específicos (los cromatográficos).

Lo que se puede inferir de los métodos titulométricos (y espectroscópicos), además de que no son específicos es que

- ✓ son rápidos, económicos y precisos,
- ✓ son de exactitud limitada o baja,
- ✓ no cumplen con los criterios establecidos por la ICH descritos en la sección 2.2.1
- ✓ no permiten caracterizar la calidad del principio activo farmacéutico, por tanto, no son de mucha utilidad para garantizar la seguridad de los medicamentos.

[Sándor Görög (2008). Drug safety, drug quality, drug analysis. [Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis](#). 48(2):247-253].

4.- Apéndice

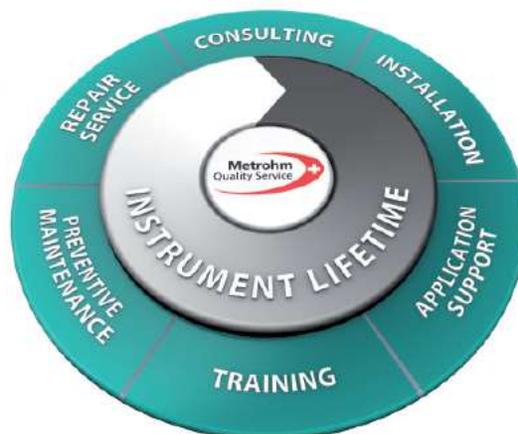
Análisis farmacéutico



Control de calidad de productos farmacéuticos

Gracias al Metrohm Quality Service, usted puede confiar en los resultados de sus análisis durante toda la vida útil de sus instrumentos analíticos.

Nos complace colaborar con usted.



NB: Material tomado y modificado de la Corporación Metrohm solo para fines didácticos y no comerciales.



Metrohm ...

- es el líder global en el campo de la titulación
- es la única empresa que ofrece un surtido completo de equipos para el análisis iónico – titulación, voltamperometría y cromatografía iónica
- es una empresa suiza y fabrica sus productos exclusivamente en Suiza
- otorga una garantía de 3 años para los instrumentos y de 10 años para los supresores químicos empleados para la cromatografía iónica
- pone a su disposición su experiencia y sus conocimientos de aplicación sin igual
- le ofrece gratuitamente más de 1300 aplicaciones
- le apoya con un servicio profesional a través de representantes locales y centros de asistencia regionales
- no cotiza en la bolsa de valores, es propiedad de una fundación
- da prioridad a los intereses de los clientes y consumidores por encima de la maximización de beneficios

Metrohm – análisis a la medida de las necesidades para la industria farmacéutica

03

Las autoridades reguladoras fijan normas estrictas

En lo que se refiere a la calidad y seguridad de los medicamentos, las autoridades en todo el mundo fijan normas muy estrictas a la industria farmacéutica. Estas están documentadas en las farmacopeas, compendios oficiales de normas farmacéuticas reconocidas. Como instrumentos legales de protección de los consumidores, las farmacopeas garantizan el uso seguro de los medicamentos. Solamente a través de los procedimientos de medición y prueba dentro del marco del control de los medicamentos se identifica cada medicamento y se le autoriza o no.

Para asegurar el cumplimiento de estos estrictos requerimientos de calidad y seguridad, es necesario contar con instrumentos y métodos fiables.

Usted puede contar con nosotros

Como fabricante líder de instrumentos para el análisis químico, somos conscientes de los retos a los que usted debe enfrentarse. Por esta razón, Metrohm no solamente le ofrece los instrumentos más modernos, sino también soluciones completas para cada análisis específico. Sus interlocutores en Metrohm son especialistas competentes que desarrollan para usted aplicaciones adaptadas a sus necesidades y le ofrecen una asistencia profesional en todos los asuntos relacionados con el cumplimiento de las normas.

En estas páginas le presentamos las soluciones de Metrohm para el sector farmacéutico en general y para sus necesidades específicas en particular, permitiéndole asegurar la calidad y seguridad de sus productos. Estamos a su servicio para ayudarle.



Análisis químico de productos farmacéuticos

04

La historia de la farmacia

La búsqueda de remedios para curar las enfermedades es tan vieja como la humanidad. Se sabe que las primeras civilizaciones avanzadas (China, India, Mesopotamia, Egipto) ya usaban sustancias de origen vegetal, mineral y animal con fines medicinales. Han llegado hasta nuestros días descripciones sistemáticas de medicamentos que datan de la antigua Grecia (Hipócrates, Teofrasto) y del Imperio Romano (Dioscórides, Galeno). Estos conocimientos fueron adoptados y desarrollados después por sabios árabes como Avicena. Durante mucho tiempo, fueron una base importante de la ciencia farmacéutica. Pero solamente en el siglo XVI, esta comenzó a liberarse de los modelos antiguos. Un representante típico de esta nueva corriente fue Paracelso, quien en 1537 pronunció su frase célebre: «Nada es veneno, todo es veneno: la diferencia está en la dosis» («dosis sola facit venenum»).

El camino que llevó a los medicamentos orgánico-sintéticos

Con el desarrollo de la química orgánica a comienzos del siglo XIX, la ciencia farmacéutica tuvo un avance de valor inestimable. Porque si hasta esa fecha los tratamientos medicinales se limitaban al uso de sustancias naturales y de productos basados en la química inorgánica, entonces se comenzaron a producir medicamentos orgánico-sintéticos sobre la base de sustancias aisladas de las plantas medicinales. El desarrollo sin precedentes de la síntesis farmacéutica permitió contar en muy breve tiempo con un gran número de sustancias activas sintéticas. En este contexto, los investigadores lograron establecer cada vez más una relación entre el efecto de dichas sustancias y su estructura química.



Determinación de sustancias activas, excipientes e impurezas

El análisis farmacéutico nos suministra información sobre la identidad, la pureza, el contenido y la estabilidad de las sustancias básicas, los excipientes y los ingredientes activos farmacéuticos (active pharmaceutical ingredients, API). Se hace una distinción entre el análisis de los ingredientes activos puros utilizados para curar, aliviar, prevenir o identificar enfermedades (análisis de ingredientes activos) y el análisis de los fármacos. Estos últimos pueden existir en las formas más variadas (ungüentos, comprimidos, tinturas, lociones, supositorios, infusiones, gotas, etc.) y se componen de la sustancia farmacéuticamente activa y de por lo menos un excipiente farmacéutico. Las impurezas provienen generalmente de la síntesis de la sustancia activa, y su control se realiza sobre todo de acuerdo con las directivas de la ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) y las farmacopeas.

Las farmacopeas garantizan la seguridad de los medicamentos

Las especificaciones y los métodos de prueba para los ingredientes activos y excipientes utilizados más comúnmente se describen detalladamente en farmacopeas en más de 38 países, según las prescripciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Algunos de estos compendios son la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), la Farmacopea Europea (Ph.Eur.) – nacida de la armonización de las especificaciones de varios países europeos – o la Farmacopea Japonesa (JP). Las farmacopeas son compendios oficiales y detallan los requerimientos legales relacionados con la identidad, el contenido, la calidad, la pureza, el embalaje, el almacenamiento y la designación de fármacos y de otros productos de uso terapéutico. Las farmacopeas son imprescindibles para quienes desean producir, probar, controlar o comercializar productos medicinales.





Algunos métodos de control y monografías de la USP-NF

Metrohm es el interlocutor competente para todos los temas relacionados con el análisis químico-farmacéutico y la validación de métodos analíticos. Además de estar en conformidad con un gran número de directivas oficiales, los instrumentos y las aplicaciones de Metrohm cumplen los métodos de prueba para el control de calidad y la autorización de productos que se especifican en las farmacopeas más importantes.

De acuerdo con los esfuerzos de armonización del Pharmacopoeial Discussion Group (PDG), esta publicación – en representación de las farmacopeas no mencionadas aquí – hace referencia a una selección de métodos de

control y monografías de la USP. El National Formulary (NF) es el compendio oficial de estándares para los excipientes y los medicamentos a base de plantas.

La estructura de la USP-NF

Además de la descripción de numerosos métodos de análisis en la parte general de la USP-NF, la sección principal contiene, en forma de monografías, las normas de aplicación general para sustancias activas (USP) y excipientes. Los textos más recientes (desde 1997) también incluyen una lista de las posibles impurezas (transparency list) que se pueden determinar con los métodos de prueba descritos.

Métodos a los que se hace referencia en las monografías de USP-NF (USP 32-NF 27)

Parámetro	Monografía USP	Número de menciones en las monografías	Método de ensayo	Página
Valor pH	USP<791>	En 1328 monografías USP En 68 monografías NF	Medida de pH	6
Conductividad	USP<645>	Agua ultrapura para uso farmacéutico	Medida de la conductividad	6
Diversas sustancias activas Diversos excipientes	USP<541>	En 127 monografías USP En 51 monografías NF	Titulación	7-9
Contenido de agua	USP<921> Method I	En 616 monografías USP En 98 monografías NF	Titulación Karl Fischer	10-11
Diversas sustancias activas Diversos excipientes	USP<621>/USP<1065>	En 27 monografías USP En 3 monografías NF	Cromatografía iónica	16-17
Diversas sustancias activas	USP<801>	En 8 monografías USP	Polarografía	18-19
Timerosal	USP<341>	Determinación de antimicrobióticos	Polarografía	19
Valor pH, conductividad y parámetros que se pueden determinar por titulación y voltamperometría	Especificaciones dependientes del proceso	Varias	Análisis de proceso	20-21





Agua para uso farmacéutico (agua para inyecciones)

Valor pH

El 867 pH Module cuenta con todo lo necesario para medir el valor pH según USP<791>. Con 840 Touch Control, PC Control o *tiamo*TM full, sensores inteligentes y calibración de cinco puntos, cumple las exigencias de la norma 21 CFR Part 11 de la FDA. En combinación con PC Control y con 840 Touch Control permite realizar un test del electrodo. Usando el 856 Conductivity Module junto con el 867 pH Module, las mediciones de pH y conductividad se pueden efectuar en el mismo recipiente.

Conductividad

Reglas particularmente estrictas se aplican a la medición de la conductividad del agua para uso farmacéutico (agua para inyecciones) según USP<645>. Además del más alto nivel de precisión, se deben cumplir todas las exigencias impuestas por la norma 21 CFR Part 11 de la FDA de los Estados Unidos. Esto está garantizado por el 856 Conductivity Module, junto con 840 Touch Control, PC Control o *tiamo*TM full.

Célula de medida de la conductividad (de acero inoxidable) con Pt 1000

Esta célula de medida ha sido desarrollada especialmente para mediciones en aguas con muy baja conductividad. La construcción de acero inoxidable, robusta y de fácil limpieza, es particularmente apta para valores de conductividad < 300 $\mu\text{S}/\text{cm}$ y, por lo tanto, para la medición del agua para uso farmacéutico.



PharmPAC – la experiencia y los conocimientos de expertos en aplicaciones

07

Debido a la sencillez y precisión del procedimiento de titulación, la mayor parte de las determinaciones de contenido descritas en las monografías se realiza mediante esta técnica, por ejemplo, según USP<541>. Teniendo en cuenta los conocimientos de metodología más recientes, Metrohm ha desarrollado cientos de métodos de titulación, con electrodos MetroSensor, basados en las farmacopeas de los Estados Unidos (USP) y de Europa (Ph.Eur.).

Algunos métodos USP más antiguos todavía se basan en pesadas grandes de la muestra, con un alto consumo de reactivo de hasta 50 mL. De acuerdo con las especificaciones de la Ph.Eur, Metrohm ha reducido considerablemente el peso de las muestras y, con ello, el consumo de reactivo a un máximo de 10 mL.

Todos los métodos han sido elaborados para permitir que los usuarios puedan adoptarlos como SOP (Standard Operating Procedures) en sus laboratorios de titulación.

Titulaciones ácido-base de muestras acuosas	Titulaciones con bases o ácidos Titulaciones indirectas (titulaciones por retroceso)
Titulaciones ácido-base de muestras no acuosas	Reactivos alcalinos En etanol con adición de HCl En dimetilformamida (DMF) En acetona En piridina En etanol o metanol En disolventes especiales Reactivos ácidos En ácido acético glacial, con HClO_4 En ácido acético glacial/anhidrido acético, con HClO_4 En ácido acético glacial y acetato de mercurio, con HClO_4 En ácido acético glacial/metiletilcetona, con HClO_4 En ácido fórmico/ácido acético glacial o anhidrido acético, con HClO_4 En otros disolventes o mezclas de disolventes
Titulaciones redox	Yodo/tiosulfato (yodometría) Yodo/arsenito (yodometría) Diazotización con NaNO_2 Cer(IV) (cerimetría) KBrO_3 (bromatometría) KMnO_4 (permanganometría) KIO_3 Azúcares reductores
Titulaciones por precipitación	AgNO_3 (argentometría) Titulaciones de agentes tensioactivos
Titulaciones fotométricas	Titulaciones fotométricas con EDTA (quelatometría/complexometría)
Valores característicos de grasas y aceites	Índice de acidez y ácidos grasos libres (FFA) Número de hidroxilo Índice de yodo Índice de peróxido Índice de saponificación

08

Titrande – el valorador inteligente absolutamente fiable y seguro

Gracias a su concepto modular, el sistema Titrande se puede adaptar óptimamente a cada aplicación. Cumple los requisitos de la norma 21 CFR Part 11 de la FDA, independientemente si se usa el valorador en combinación con 840 Touch Control, PC Control o *tiamo*TM.

Elementos de dosificación inteligentes con certificación

Los elementos de dosificación de Metrohm fijan nuevos estándares en materia de seguridad de funcionamiento. Un chip de datos imperceptible contiene todos los datos que el Titrande necesita para realizar correctamente la titulación: número de serie, número de cilindro, tipo de reactivo, título, última determinación de título, fecha de caducidad y muchos más. Además, el Titrande compara los datos obtenidos con los del método seleccionado y si no coinciden, emite un mensaje de error en texto claro.

iTrodes – electrodos inteligentes

El electrodo empleado para la determinación es el componente más importante de cualquier sistema de titulación. El Titrande con el iConnect y con iTrodes garantiza la completa trazabilidad del resultado analítico en cada uno de los componentes utilizados en el análisis. El chip de memoria integrado en la cabeza del electrodo permite almacenar datos importantes del sensor, tales como los números de artículo y de serie, así como los datos del historial e intervalos de calibración. Todos estos datos son leídos automáticamente cuando el iTrode se conecta al Titrande. Si el tipo de electrodo no se corresponde con el que se ha definido en el método, se informa al usuario.

Titulación STAT con dosificación en tándem

Para determinar la actividad enzimática (lipasa, tripsina, etc.) o la cinética de comprimidos de antácida es necesario contar con un valorador que ajuste rápidamente un valor pH predefinido y lo mantenga constante durante un largo tiempo. Gracias a la dosificación en tándem, ya no es necesario interrumpir la dosificación cuando hay que rellenar la bureta durante la titulación, porque una segunda bureta sigue dosificando. Esto permite vigilar con la máxima precisión las reacciones rápidas con un elevado consumo de reactivo.



Flexibilidad – desde el instrumento individual al sistema completamente automático

Un número cada vez mayor de muestras, diferentes pasos de preparación de las muestras que llevan mucho tiempo y la posibilidad de operación automática sin personal durante la noche son buenas razones para el uso de cambiadores de muestras. En combinación con los cambiadores de muestras 814 USB Sample Processor y 815 Robotic USB Sample Processor XL, el Titrande permite alcanzar un alto grado de automatización con moderados costes de inversión. El 855 Robotic Sample Processor combina en un espacio mínimo un procesador de muestras robótico de excelente calidad y un Titrande.

Preparación de muestras pulsando una tecla

Los instrumentos de Metrohm no solamente realizan el análisis, sino también, como en el caso del 815 Robotic Soliprep, los pasos más frecuentes de preparación de las muestras.

- **Homogeneización**

El Polytron® PT 1300 D fabricado por Kinematica se encarga de la trituración y la homogeneización reproducible de todas las muestras.

- **Filtrado**

Los filtros de jeringa con conector Luer estándar que se adquieren en los comercios se pueden usar directamente con el Robotic Soliprep.

- **Manipulación de líquidos**

Desde series de dilución hasta la transferencia de la muestra a un recipiente sellado: Con los instrumentos automáticos de Metrohm prácticamente no existen límites para las operaciones de manipulación de líquidos.



*tiamo*TM – titration and more

*tiamo*TM es el software de control y de base de datos más importante para aparatos de titulación y de dosificación y para la automatización completa del laboratorio con un sistema cliente-servidor. De allí procede su nombre: *tiamo*TM, que significa «titration and more» o «titulación y mucho más». Porque *tiamo*TM es un multitallento. *tiamo*TM es una red de datos de titulación (NTDS, Networked Titration Data System).

- ***tiamo*TM garantiza la seguridad de los datos**

Tanto para satisfacer las exigencias GMP o GLP como para cumplir las normas sobre la seguridad de datos electrónicos o las directivas de trazabilidad de los resultados según la norma 21 CFR Part 11 de la FDA, *tiamo*TM ha sido desarrollado desde el principio para satisfacer todos estos requisitos y, por eso, es único en su tipo.

- **Firmas**

Usted puede validar sus determinaciones con firmas electrónicas. *tiamo*TM le ofrece para ello dos niveles de firmas. En cuanto se agrega la firma del 2º nivel a la determinación, los datos quedan protegidos contra cualquier modificación posterior.

- **Administración de usuarios**

Usted puede definir los derechos de acceso para cada usuario de acuerdo con la política de seguridad de su empresa. *tiamo*TM no fija límites, sino que le ofrece una extraordinaria flexibilidad.

- **«Audit trail» completo**

Cada acción de los usuarios se guarda automáticamente en el «audit trail» (seguimiento para fines de auditoría). De esta forma, los datos para una auditoría están disponibles con solo pulsar una tecla.

- **Trazabilidad**

Para garantizar la completa trazabilidad de sus titulaciones, confíe únicamente en los programas e instrumentos de Metrohm. Cada juego de datos registrado contiene toda la información para asegurar la trazabilidad.

- **Exportación de datos**

*tiamo*TM le ofrece diferentes formatos para la exportación de datos, entre ellos, el moderno XML. Sus datos están disponibles para todas las aplicaciones de Office, bases de datos y programas de almacenamiento prolongado.

- **Recálculo de la determinación**

¿Se ha producido un error al pesar las muestras? ¡No se preocupe! Con la función de recálculo, usted no tiene problema alguno para la documentación. *tiamo*TM registra automáticamente todos los cambios y le presenta una visión de conjunto completa.

- **Generador de informes**

Este generador de informes único en su género le permite diseñar sus informes analíticos tal como lo desea. Usted puede adaptar una de las numerosas plantillas de informes a sus exigencias particulares y enviar los informes confortablemente por correo electrónico.

- **Seguridad de los datos**

*tiamo*TM le ayuda a asegurar sus datos. Si la función de copia de seguridad está activada, *tiamo*TM crea automáticamente copias completas de todas las determinaciones y configuraciones.

- **Funcionalidad cliente-servidor**

En el caso más sencillo, usted instala las bases de datos en su ordenador local y, después, *tiamo*TM crecerá de acuerdo a sus necesidades. Si es necesario para asegurar y gestionar centralmente sus datos, usted puede configurar *tiamo*TM como un sistema cliente-servidor.

- **Plug and play**

Nuestros modernos dispositivos USB aseguran que todos los aparatos conectados aparezcan en la ventana de dispositivos. Opciones de vigilancia excluyen automáticamente el uso de componentes del sistema erróneos o que han superado su fecha de caducidad.

- **Titulación en paralelo**

*tiamo*TM y el Titrande forman un equipo potente y eficaz. Titulaciones en paralelo – si es necesario, realizadas incluso por diferentes usuarios – aumentan aún más la eficiencia.

10

Determinación del agua según Karl Fischer

La calidad, la efectividad y el tiempo de conservación de los fármacos dependen en muy gran medida del agua que contienen. Por ello se asigna tanta importancia a la determinación del contenido de agua en el análisis farmacéutico. Gracias a su reacción específica y selectiva con el agua, la titulación Karl Fischer (KFT) es uno de los métodos más precisos y reproducibles para la determinación del contenido de agua. Debido a ello, numerosas farmacopeas la han prescrito desde hace años como el método estándar para la determinación rápida y automatizable del agua.

Si la sustancia que se desea analizar es completamente soluble en el reactivo Karl Fischer y no entra en ninguna reacción secundaria con el disolvente, la muestra se puede dosificar directamente en la célula de titulación y el contenido de agua se determina de forma directa por volumetría o coulometría.

Pero no todas las sustancias se disuelven completamente en metanol. Sin embargo, esta es una condición importante para determinar correctamente el contenido de agua de las muestras. Se mencionan a continuación algunas técnicas para mejorar la solubilidad de las muestras. Todas ellas también se pueden combinar entre sí.

Agentes solubilizadores

Dependiendo de la sustancia que se desea analizar, se le pueden agregar diversos agentes solubilizadores. En el caso de muestras que contienen grasa o aceite como, por ejemplo, muestras de ungüentos o cremas, el reactivo KF se trata con cloroformo para asegurar que la muestra se disuelva completamente.

Homogeneizador de alta frecuencia

Los comprimidos se tienen que triturar antes de la titulación. Esta tarea se puede hacer manualmente con un mortero o, lo que se resulta más práctico y sobre todo más reproducible, con la ayuda de un homogeneizador de alta frecuencia que tritura los comprimidos directamente en la célula de titulación cerrada. De esta forma se evita que el contenido de agua de la muestra se modifique durante la preparación. En algunos casos, también es posible renunciar al uso de agentes solubilizadores tóxicos.

Aumento de la temperatura en la célula de titulación

Otra posibilidad es la titulación del agua a una temperatura elevada (por ejemplo, a 50 °C).



901 Titrande con 840 Touch Control



870 KF Titrimo plus



901 Titrande con 803 Ti Stand y Polytron PT 1300 D



Célula de titulación



11

El método de horno Karl Fischer

Muchas sustancias liberan el agua solo muy lentamente o a altas temperaturas. Algunas reaccionan con reactivos KF formando agua o consumiendo yodo. En este caso, el resultado de la determinación del contenido de agua es incorrecto. Las muestras de estas sustancias no son aptas para la titulación KF directa y para ellas la U.S. Farmacopea y la Farmacopea Europea exigen que se determine la pérdida de agua por secado en un horno de secado o en un desecador. Sin embargo, este método presenta la desventaja de que determina no solamente el contenido de agua, sino también el de otros componentes volátiles de la muestra.

En el método de horno KF, la sustancia a analizar se calienta en un horno en un recipiente herméticamente cerrado. El agua extraída de la muestra es transportada a la célula de titulación por medio de una corriente de gas portante seco. En la célula se hace la determinación, generalmente por titulación coulométrica Karl Fischer. Como la muestra queda en el recipiente y solamente el agua entra en la célula de titulación, se evitan las reacciones secundarias y los efectos de la matriz.



El 874 Oven Sample Processor con 852 Titrand



860 KF Thermoprep con 756 Coulómetro

12

La automatización en el laboratorio

Un surtido completo de productos del mismo proveedor para la preparación automática de muestras

Para la determinación de medicamentos en forma líquida (tinturas, infusiones, gotas, etc.) solo hay que pipetear y diluir exactamente la muestra. Metrohm le ofrece una amplia variedad de instrumentos para automatizar con precisión la preparación de muestras líquidas y ahorrar tiempo.

Pero si usted debe analizar muestras sólidas o semisólidas como comprimidos, supositorios o ungüentos, la preparación de las muestras se vuelve más compleja. Como especialistas en el campo de la automatización del laboratorio, le ofrecemos un gran número de soluciones para la preparación de muestras sólidas. Soluciones que, en el caso necesario, se pueden adaptar a sus necesidades específicas.



Preparación de muestras totalmente automática y análisis de comprimidos: Después de la adición del disolvente, el homogenizador de alta frecuencia Polytron tritura los comprimidos directamente en el recipiente de la muestra. Cada muestra es procesada exactamente del mismo modo.

Automatización = ahorro de tiempo y mayor precisión

En el análisis de productos farmacéuticos, además de la titulación directa, se emplean sobre todo los métodos cromatográficos como CI, HPLC y GC. Para estas aplicaciones, la muestra tiene que estar disponible en forma líquida y ser filtrada antes de inyectarla en la columna. A menudo, los pasos previos de preparación de muestras como

- trituración y homogeneización
- filtrado
- pipeteo y dilución

se siguen realizando manualmente y, por ello, resultan largos y laboriosos. Además, la preparación manual de las muestras conlleva el riesgo de resultados erróneos. Sobre todo allí donde se trabaja con grandes volúmenes de muestras y donde diferentes personas participan en los diferentes pasos de preparación, es muy difícil asegurar una calidad constante.



El 815 Robotic Filtration Soliprep



Filtración totalmente automática: El 815 Robotic Filtration Soliprep filtra las partículas sólidas que quedan en la muestra homogeneizada. El producto residual es un líquido transparente que se puede inyectar directamente en el analizador o diluir todavía más.

Robotic Soliprep – preparación automática de muestras a la medida de sus necesidades

Con los instrumentos de la familia Robotic Soliprep, usted ya no tiene que preocuparse por resultados erróneos ni dedicar su valioso tiempo a la preparación manual de las muestras. Solamente tiene que pesar la sustancia sólida y colocarla en la gradilla de muestras – todo lo demás se lleva a cabo de forma totalmente automática. Según el modelo de aparato, es posible combinar diferentes pasos – inclusive la conexión directa a un cromatógrafo o la titulación de la muestra homogeneizada.

	Robotic Titration Soliprep	Robotic Filtration Soliprep	Robotic Flexible Soliprep	Robotic Soliprep para LC
Homogeneización	+	+	+	+
Titulación	+			
Filtración		+	+	+
Transferencia a viales de HPLC/GC			+	
Conexión a un sistema de LC				+



Estabilidad a la oxidación

14

Ungüentos, lociones, cosméticos

Las grasas y los aceites naturales tienen una vida limitada porque se oxidan lentamente por acción del oxígeno contenido en el aire. La estabilidad a la oxidación de grasas y aceites es un parámetro estándar del control de calidad desde hace muchos años. Para determinar la estabilidad a la oxidación con el método Rancimat, se hace pasar una corriente de aire a través de la muestra a elevada temperatura para envejecerla artificialmente. Durante este proceso, los ácidos grasos se oxidan en presencia del oxígeno formando sustancias orgánicas volátiles y otros compuestos. Estas sustancias son extraídas por la corriente de aire, absorbidas en el agua y detectadas mediante medición de la conductividad. El tiempo transcurrido hasta la obtención de estos productos de descomposición se conoce como tiempo de inducción e indica la resistencia de la muestra a los procesos de envejecimiento oxidantes, es decir, la estabilidad a la oxidación.

Este método se emplea para el control de los aceites y grasas naturales utilizados para la elaboración de productos farmacéuticos que contienen grasa, tales como los ungüentos, las cremas y las lociones. Pero en numerosos casos, también permite determinar la estabilidad a la oxidación de formulaciones acabadas. Para ello, la proporción de grasa de la muestra debe ser mucho más alta que la proporción de agua.

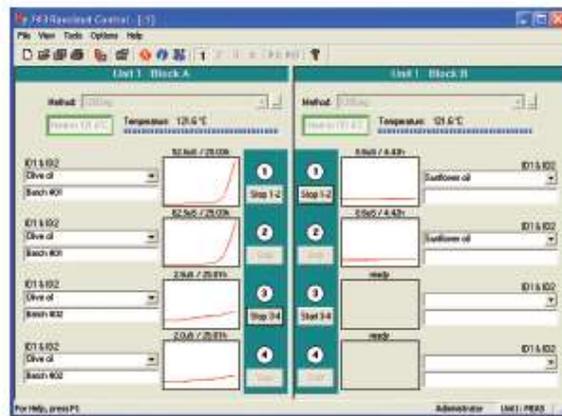
743 Rancimat

El 743 Rancimat le permite determinar la estabilidad a la oxidación de grasas y aceites naturales en hasta ocho muestras de forma sencilla y segura. El instrumento es controlado por el PC; el software del PC traza las curvas de medida, las evalúa automáticamente y calcula el resultado.





15



Control de Rancimat: Es posible analizar la estabilidad a la oxidación en hasta ocho muestras al mismo tiempo.

Voltamperometría

18

El análisis de trazas voltamperométrico determina sustancias electroquímicamente activas. En muchos casos, se trata de trazas de metales pesados. La voltamperometría se emplea a menudo como complemento para validar métodos espectroscópicos. Sus características son: uso de pocos aparatos, costes de inversión y de operación relativamente bajos, sencilla preparación de las muestras, análisis rápidos, alta precisión y gran sensibilidad. Además,

al contrario de los métodos espectroscópicos, la voltamperometría puede distinguir entre diferentes estados de oxidación de los iones de metal así como entre iones de metal libres y ligados. Esto es lo que se denomina análisis de especiación. Los resultados de la voltamperometría suministran una información importante sobre la biodisponibilidad y la toxicidad de metales pesados.

Límites de detección (1 ppt = 1 ng/kg)

Elemento		Límite de detección [ppt]
Antimonio	Sb ^{III} /Sb ^V	200
Arsénico	As ^{III} /As ^V	100
Bismuto	Bi	500
Cadmio	Cd	50
Cobalto	Co	50
Cobre	Cu	50
Cromo	Cr ^{III} /Cr ^{VI}	25
Hierro	Fe ^{II} /Fe ^{III}	50
Mercurio	Hg	100
Molibdeno	Mo ^{IV} /Mo ^{VI}	50

Elemento		Límite de detección [ppt]
Níquel	Ni	50
Platino	Pt	0.1
Plomo	Pb	50
Rodio	Rh	0.1
Selenio	Se ^{IV} /Se ^{VI}	300
Talio	Tl	50
Tungsteno	W	200
Uranio	U	25
Zinc	Zn	50

Con la voltamperometría también es posible determinar compuestos orgánicos con un alto grado de sensibilidad. Esto permite analizar una gran variedad de sustancias activas farmacéuticas según USP<801>.

Esta técnica es particularmente apta para los laboratorios en los que se deben vigilar unos pocos parámetros en un moderado número de muestras. Se emplea a menudo para aplicaciones especiales que no son posibles con otras técnicas o que solo se pueden realizar con mucho trabajo.

797 VA Computrace

El 797 VA Computrace es un moderno stand de medida que permite efectuar determinaciones voltamperométricas y polarográficas. Los análisis se pueden automatizar fácilmente, conectando al stand de titulación dosificadores Dosino y un simple cambiador de muestras.

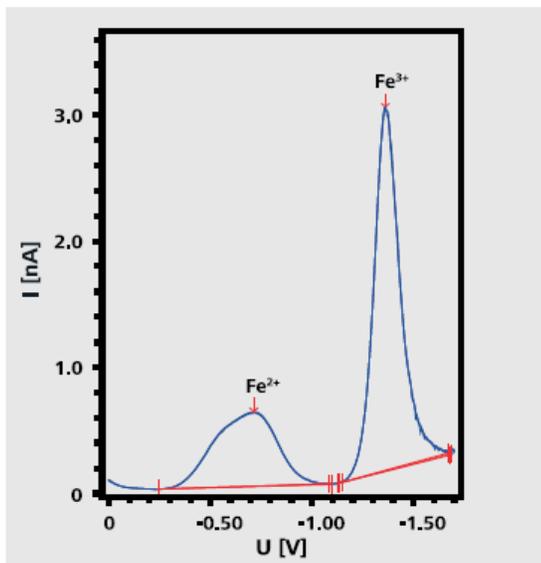




Ejemplos de aplicación

Fe(II) en una solución de sacarosa según USP-NF para inyecciones

La polarografía permite determinar directa y selectivamente la proporción de hierro(II) dentro de la concentración total de hierro en la preparación. No son necesarias la preparación de muestras ni la separación química de las especies de hierro antes de la determinación. Durante el análisis se miden las señales diferentes del complejo de hierro(II) y de hierro(III). El contenido de hierro(II) se obtiene a partir de la relación de las señales.



Determinación polarográfica del contenido de hierro(II)

Timerosal en gotas para ojos y gotas nasales, vacunas y soluciones de limpieza para lentes de contacto según USP-NF

El timerosal (o tiomersal) contiene mercurio y se emplea como conservante en productos farmacéuticos y cosméticos para protegerlos de la contaminación microbiana. Ejemplos del uso del tiomersal son las soluciones de limpieza y de conservación para lentes de contacto, las gotas para los ojos, la nariz y los oídos y las tintas para tatuajes. Los medicamentos inyectables – como las inmunoglobulinas o muchas vacunas (contra la gripe, la hepatitis B, etc.) – también se pueden conservar con timerosal.

En muchos casos es posible la determinación directa en el producto final.

Impurezas de metales pesados en productos farmacéuticos

Además de los componentes principales, también es posible determinar impurezas orgánicas y, en especial, metales pesados. Para ello se procede a la digestión del preparado, tras lo cual los iones de metal correspondientes se determinan mediante la voltamperometría de redisolución.

Otras sustancias activas que se pueden determinar por medio de la polarografía según USP-NF

Sustancias activas farmacéuticas oxidables y reducibles electroquímicamente, como azatrioprina, cefamandole, hidrocloreto de cisteína, diclofenamida, yodo o procarbazona, se pueden determinar directamente por medio de la polarografía según USP<801>.



Sistema de análisis ProcessLab con pantalla táctil y módulo de análisis

Análisis de proceso atline

20

PAT y QbD

Los fármacos se producen de acuerdo con directivas muy estrictas y deben cumplir las más severas normas de calidad, efectividad y seguridad. Durante la producción de las diferentes sustancias activas y excipientes, cada paso del proceso es vigilado atentamente. Además, al final del proceso de producción se llevan a cabo análisis exhaustivos antes de autorizar el producto para la venta. Por esta razón, los productores a menudo tienen que dedicar más tiempo al control final que a la producción propiamente dicha. Se suma a ello el hecho de que las estrictas reglamentaciones de las autoridades dificultan la optimización de los procesos de fabricación de los fármacos. Con las iniciativas PAT (Process Analytical Technology) y QbD (Quality by Design), la FDA desea aumentar la eficiencia en la producción farmacéutica. En este sentido, se constata una tendencia que se aleja de los controles finales y da preferencia al análisis y al control de proceso en tiempo real.

Vigilancia rápida de procesos

ProcessLab es un sistema robusto y de fácil uso que se instala directamente en el proceso y permite realizar no solamente el análisis de autorización del producto final, sino también el de los productos intermedios. Para ello, tras colocar la muestra en el ProcessLab, se inicia el análisis pulsando una tecla. ProcessLab se basa en el sistema

Titrande de eficacia probada, el cual, en combinación con el software *tiamo*[™], cumple las exigencias de la norma 21 CFR Part 11 de la FDA.

ProcessLab tiene un diseño modular y se configura según las exigencias específicas del análisis. Se puede integrar perfectamente en el sistema de comunicación del proceso a través de entradas y salidas (normalmente de 4...20 mA). Mediante el uso de un lector de código de barras se simplifica aún más la identificación de las muestras. Solo unos minutos después de tomar la muestra, la información relevante del proceso está disponible en un LIMS o en la pantalla del master. Las condiciones del proceso se pueden modificar de forma rápida y efectiva según la situación actual. Por ello ProcessLab es ideal para una vigilancia rápida e independiente de los procesos de producción en la industria.

Un sistema de análisis ProcessLab se compone de un panel de operación TFT y de un módulo de análisis configurado según las necesidades del usuario. Para una operación más confortable y sencilla, el panel de operación también está disponible con una pantalla táctil. Gracias a su caja protegida contra las salpicaduras (clase de protección IP54), ProcessLab es apto para el uso en entornos de producción.



Determinación de componentes ácidos y alcalinos

Numerosos productos farmacéuticos finales e intermedios contienen componentes alcalinos y ácidos. Estos se determinan por medio de la correspondiente titulación ácido-base. Dependiendo de la matriz de la muestra, la titulación puede ser acuosa o no acuosa. Esta última se realiza con un reactivo y un disolvente adecuado para la aplicación específica, por ejemplo, con ácido perclórico en ácido acético glacial o con hidróxido de tetrabutilamonio (TBAH) en acetona.

Determinación de componentes sensibles a las reacciones redox

Muchos componentes e ingredientes activos oxidables y reducibles se determinan mediante titulaciones redox. Los métodos utilizados frecuentemente son la yodometría ($I_2/S_2O_4^{2-}$), la cerimetría (Ce(IV)), la bromatometría ($KBrO_3$) y la permanganometría ($KMnO_4$). La estructura modular de ProcessLab permite una sencilla adaptación a las exigencias específicas de la aplicación. Como el análisis se realiza cerca del proceso, los resultados están disponibles en unos pocos minutos.





Metrohm Quality Service



Para resultados seguros durante toda la vida útil del aparato

Sobre todo en la industria farmacéutica, los errores de medición pueden acarrear graves consecuencias y deben evitarse a toda costa. El nombre Metrohm se asocia en todo el mundo con aparatos de laboratorio de alta calidad para el análisis iónico. Son instrumentos diseñados y producidos para proveer resultados muy precisos. Por esta razón, las compañías farmacéuticas más importantes del mundo aprecian también la amplia variedad de servicios que les ofrece Metrohm, gracias a los cuales los responsables de sus laboratorios pueden confiar absolutamente en la precisión de los resultados durante toda la vida útil de los aparatos.

Cumplimiento de normas

A través del Metrohm Compliance Service, Metrohm garantiza a la industria farmacéutica la conformidad con las disposiciones legales. El cumplimiento de las normas es hoy más complicado que antes debido al gran número de instrumentos y aparatos de análisis existentes. Metrohm es una empresa con experiencia y digna de confianza, que pone a la disposición de sus clientes todos sus conocimientos en el área del cumplimiento de normas y leyes.

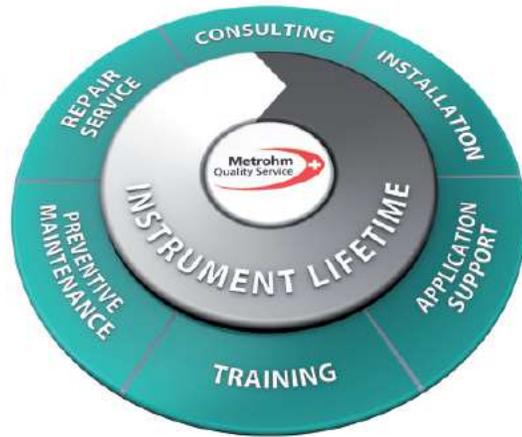
Los aparatos de análisis empleados en los laboratorios deben cumplir las prescripciones actuales de la FDA, los estándares GLP/GMP y las directrices GAMP. Esto se consigue a través de la cualificación de los instrumentos y la validación de los sistemas. Metrohm ofrece documentos y servicios de cualificación y validación conformes a las exigencias de la FDA y otras autoridades.

Estos servicios incluyen:

- una asistencia competente con Design Qualification (DQ = cualificación de diseño).
- una instalación rápida y profesional de nuevos aparatos de conformidad con Installation Qualification (IQ).
- Operational Qualification (OQ = cualificación operativa) que garantiza que los instrumentos de Metrohm cumplen las especificaciones técnicas. Esto asegura el máximo rendimiento.
- trabajos de cualificación y validación realizados exclusivamente por especialistas de Metrohm que cuentan con la formación profesional y la certificación necesaria.
- formación de los usuarios a cargo de expertos.
- procesos eficientes de auditoría.
- cualificación y revalidación competentes.

Gracias al Metrohm Quality Service, usted puede confiar en los resultados de sus análisis durante toda la vida útil de sus instrumentos analíticos.

Nos complace colaborar con usted.



DATOS DEL AUTOR

José Fernando Ovalles Durán es

- ✓ Farmacéutico (1990, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela).
- ✓ Magister (M.Sc.) en Análisis Farmacéutico (1997, Universidad de Strathclyde, Glasgow, Escocia).
- ✓ Doctor (Ph.D.) en Química Analítica, mención Espectroscopia Molecular (2006, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela).
- ✓ Profesor Titular, adscrito a la Facultad de Farmacia y Bioanálisis (1991-2016) Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela).

Reconocido por la Comisión Nacional de Desarrollo de la Educación Superior (CONADES 1998). Reconocido por el Vicerrectorado Académico de la ULA con Diploma de Honor PED (2014) y Distinción en su Primera Clase “Dr. Mariano picón Salas” (2014).

Investigador independiente desde 1999, con más de 30 publicaciones en revistas nacionales e internacionales. Asistencia a más de 50 Congresos Nacionales e Internacionales. Ha participado en varios Proyectos de Investigación como colaborador y responsable principal, CDCHTA y FONACIT.

Reconocido en el Sistema de Promoción del Investigador del Ministerio de Ciencia y Tecnología 2000-2003, 2006 y 2008 (PPI N° 4303). Reconocido en el Sistema de Promoción "Premio de Estímulo a la investigación de la ULA: 2001, 2003, 2005, 2007, 2011, 2013 y 2015". Premio PEI-ONCTI 2011, 2013 y 2015 Nivel “B”.

Miembro del Cuerpo Editorial de la “Revista de la Facultad de Farmacia” de la ULA (2011-2016). Miembro editorial de la revista “Journal of Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics (2016-2017)”. Árbitro de revistas indexadas nacionales e internacionales.

Jefe de Cátedra (2010-2013) y Jefe de Departamento de Análisis y Control, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela (2014-2015). Miembro de la Comisión Curricular (2015-2017).

Miembro principal del Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico, Tecnológico y de las Artes (CDCHTA) de la ULA, en el periodo 2002-2003 y Subcomisión Ciencias Químicas (2011-2013 y 2013-2016).