

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



“CONTROL DE CALIDAD FÍSICOQUÍMICO DE CLORHIDRATO DE CIPROFLOXACINO MATERIA PRIMA”

INFORME DE PRÁCTICAS PRE-PROFESIONALES PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

LUGAR DE REALIZACIÓN:

LABORATORIOS FARMACÉUTICOS MARKOS S.A.

AUTOR

Br. ZAVALA OBANDO SANDI MARISOL

ASESOR

Dr. Q.F. PEDRO ALVA PLASENCIA

TRUJILLO – PERÚ

2016

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por ser tan bueno conmigo, y brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad, y por guiarme en todo momento y ser mi mayor fortaleza en los momentos de debilidad.

A mis padres Angel y Elena, por todo su sacrificio y apoyo constante e incondicional, por sus palabras de apoyo y oraciones, por su confianza, por corregirme cada vez que era necesario, comprensión y ejemplo de lucha, sembraron en mí el buscar siempre salir adelante. Los amo.

A mi familia en general, porque siempre me brindaron su apoyo incondicional, por sus consejos y por compartir conmigo buenos y malos momentos.

A mis amigos, quienes siempre están y estuvieron ahí para compartir conmigo, para aconsejarme, para ayudarme y para sobrellevar también mis cargas.

RESUMEN

El internado en la Industria Farmacéutica fue ejecutado como uno de los prerequisites para optar al título de Químico Farmacéutico, según los requerimientos de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo. El internado se llevó a cabo en el Departamento de Control de Calidad del laboratorio farmacéutico: LABORATORIOS FARMACÉUTICOS MARKOS S.A. El Departamento de Control de Calidad está subdividido en tres áreas: Desarrollo analítico, Microbiología y Análisis fisicoquímico, dentro de esta área se encuentra las subáreas de Control de Procesos, Material de Envase y Empaque, Materia Prima y Agua, Equipos y Calibraciones de material volumétrico, y Producto Terminado.

Las primeras actividades se desarrollaron en el área de Control de Procesos (análisis de productos en proceso y control de procesos en planta), las cuales duraron diez meses consecutivos. Dentro de estas actividades se incluye el análisis fisicoquímico de las formas farmacéuticas en proceso o granel (pH, gravedad específica, determinación de humedad, control de peso, friabilidad, desintegración, dureza, etc.). Asimismo, dentro de las actividades de Control de Proceso en planta incluye la inspección o control desde que se dispensan los insumos para la fabricación de un producto farmacéutico hasta que este es un producto terminado.

También se realizaron actividades en el área de Materia Prima y Agua, desarrollándose el control de calidad fisicoquímico de las materias primas (ingredientes farmacéuticos activos y excipientes), basados en metodologías y especificaciones técnicas de monografías oficiales (USP, BP), y normas propias, a fin de garantizar la calidad de los productos farmacéuticos a fabricar. Asimismo, se realizó el análisis fisicoquímico de agua.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	5
FUNCIONES DEL AREA DONDE SE DESARROLLA LA PRACTICA.....	6
POLÍTICA DE LA EMPRESA	8
SERVICIOS DE LA EMPRESA	8
LOCALIZACIÓN	11
INFRAESTRUCTURA ADMINISTRATIVA Y PRODUCTIVA.....	11
II. ACTIVIDADES DESARROLLADAS	12
Importancia de las Áreas	13
En la Formación del Practicante	13
En la Institución	13
En la profesión del Químico Farmacéutico	13
Importancia de los trabajos realizados.....	13
Actividad realizada	14
Control de Calidad Físicoquímico de Clorhidrato de Ciprofloxacino Materia Prima....	14
III. RESULTADOS	27
IV. CONCLUSIONES	30
V. RECOMENDACIONES	31
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
ANEXOS	

I. INTRODUCCIÓN

La Industria Farmacéutica es un sector industrial empresarial dedicado a la investigación, desarrollo, producción y comercialización de medicamentos para el tratamiento y prevención de las enfermedades, y el cuidado de la salud en general ¹.

La industria farmacéutica debe cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), que constituyen un conjunto de normas mínimas para la correcta fabricación de productos Farmacéuticos, de manera que puedan satisfacer los criterios de calidad requeridos, a fin de cautelar la salud de la población ².

La aplicación de las BPM por parte de los fabricantes, asegura que todos los lotes de los productos farmacéuticos sean elaborados con materias primas de calidad adecuada, que cumplen con las especificaciones de la farmacopea tomada como referencia, que se han envasado y rotulado en forma correcta, y que son estables y tienen la adecuada biodisponibilidad durante su vida útil si se mantienen en las condiciones especificadas en las normas de almacenamiento e indicaciones del rotulado ^{2,3}.

Asimismo, el control de calidad es parte de las BPM, que se refiere al muestreo, especificaciones, y ensayo, así como también a los procedimientos de organización, documentación, y autorización que aseguren que los ensayos necesarios y pertinentes realmente se efectúen; y que no se permita la circulación de los materiales, ni se autorice la venta o suministro de los productos, hasta que su calidad haya sido aprobada como satisfactoria ^{2,3}.

Se considera de importancia fundamental que el control de calidad sea independiente de la producción, y debe contar con recursos suficientes para asegurar que los procedimientos de control de calidad puedan efectuarse con eficacia y confiabilidad ^{2,3}.

Hoy en día, los laboratorios de control de calidad se organizan para trabajar bajo estrictas normas de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), asegurando que los resultados obtenidos en dicho laboratorio sean confiables, para lo cual se dispone de reglas, procedimientos y prácticas que aseguren la calidad y rectitud de dichos resultados ⁴.

De acuerdo a las BPM dentro de los controles generales de la materia prima (ingredientes farmacéuticos activos y excipientes), debe disponerse de procedimientos escritos de recepción, identificación, cuarentena, almacenamiento, manipulación, muestreo, análisis y aprobación o rechazo de la misma. El muestreo de la materia prima se realiza en un área definida, y con procedimientos que eviten la contaminación del material muestreado y de otros materiales ⁵.

En nuestro país los controles de calidad se realizan de acuerdo a las monografías correspondientes que figuran en la Farmacopea Americana (USP), así como Farmacopea Británica (BP). Su función es establecer los requisitos o estándares (especificaciones técnicas) de calidad que las materias primas farmacéuticas y medicamentos deben cumplir obligatoriamente. En una monografía de un principio activo se incluye la descripción, caracteres generales, envasado y conservación, estándares de referencia, identificación, pérdida por secado o determinación de agua, residuo de incineración, pureza cromatográfica o sustancias relacionadas, valoración y otros ensayos como rotación óptica, pH, disolventes residuales, etc. Además de incluir la metodología analítica (métodos analíticos validados) para su respectivo análisis ^{4,6}.

Los métodos analíticos vienen a ser el conjunto de operaciones físicas y químicas que permite identificar y/o cuantificar un componente químico o un grupo dado de estos (el analito) en el sistema material que lo contiene (la muestra). Se clasifican en métodos químicos e instrumentales ⁷.

Los métodos químicos se basan en reacciones químicas y los métodos instrumentales están basados en las interacciones materia-energía o alguna propiedad fisicoquímica de las sustancias que proporciona información sobre su estructura o composición química (métodos cualitativos) o que resulta proporcional a la masa o concentración de las mismas en el sistema estudiado (métodos cuantitativos). Estos métodos surgen de la revolución tecnológica e industrial y se clasifican en espectroscopía, electroquímica y cromatografía ⁸.

Se requiere de equipos que pueden resultar altamente sofisticados y muy caros, pero que ofrecen resultados más exactos y precisos. Ambos métodos tienen una amplia aplicabilidad en el control de la calidad de las materias primas utilizadas en la elaboración de medicamentos y también en los propios productos terminados ⁷.

Según las BPM, es importante asegurar la identidad del contenido de cada recipiente de materia prima; para lo cual, en la identificación de la misma, las pruebas espectrofotométricas son las de mayor importancia, por ejemplo, absorción en el infrarrojo (IR) y absorción ultravioleta. El espectro de absorción IR de una sustancia, en comparación con el que se obtiene concomitantemente para el estándar de referencia correspondiente, proporciona quizá la evidencia más concluyente de la identidad de la sustancia que puede obtenerse en una sola prueba. El espectro de absorción UV, por otro lado, no presenta un alto grado de especificidad. Otros métodos de identificación son por cromatografía, ya sea cromatografía en capa delgada, en papel, en columna, cromatografía de gases (GC) y cromatografía de líquidos. La cromatografía es un método muy utilizado que permite la separación, y determinación de los componentes químicos en mezclas complejas ^{2,9}.

La cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) es, dentro de las técnicas cromatográficas la más utilizada tanto para la identificación y cuantificación del analito, tiene una elevada especificidad y sensibilidad ¹⁰.

En los ensayos de sustancias relacionadas y/o pureza cromatográfica se determina la presencia de impurezas presentes en una muestra, como resultado de la degradación de dicha sustancia o bien que se hayan generado durante su proceso de síntesis. Este análisis se hace mediante el uso de cromatografía ya mencionados ¹⁰.

Asimismo, dependiendo de su proceso de síntesis o purificación de la materia prima, en algún momento se hace uso de solventes orgánicos. Para determinar la presencia de cualquier impureza orgánica volátil (disolventes residuales) en muestras que estén en análisis se realiza mediante técnicas de espacio de cabeza (Headspace) – cromatografía de gases ¹⁰.

Para la determinación del contenido de impurezas inorgánicas en la materia prima (caso de sustancias orgánicas) la prueba de residuo de incineración emplea un procedimiento para medir la cantidad de sustancia residual no volatilizada de una muestra cuando ésta es incinerada; y la prueba de determinación de metales pesados, determina el contenido de impurezas metálicas que se encuentran en la materia prima ¹⁰.

En un trabajo realizado por Mariños (2013) sobre la calidad fisicoquímica de las materias primas utilizadas para la fabricación de un jarabe, en el cual se obtuvo la conformidad para cada ensayo, concluyéndose que dichas materias primas cumplían con los criterios de calidad establecidos ¹¹.

Salazar (2015), realizó el control de calidad fisicoquímico de Clorhidrato de fenazopiridina materia prima de cuatro lotes, en el cual concluye que dicho análisis cumple con las especificaciones descritas en la monografía de referencia ¹².

Asimismo, Ramírez E (2016) evaluó el cumplimiento de las especificaciones de los ensayos de control de calidad de la materia prima Nafazolina Clorhidrato establecidas por la USP 37, obteniéndose resultados conformes ¹³.

Por otro lado, el Clorhidrato de Ciprofloxacino ($C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$), es un ingrediente farmacéutico activo, en forma de cristales amarillentos a un color amarillo claro, es moderadamente soluble en agua; poco soluble y prácticamente insoluble en la mayoría de solventes orgánicos; su pureza es de 98,0% a 102,0% sobre sustancia anhidra. Es usado en la industria farmacéutica como insumo en la formulación de medicamentos, por su acción farmacológica antibacteriana de amplio espectro contra bacterias gram negativas y gram positivas, que se indica en infecciones del tracto respiratorio, del tracto urinario, intraabdominales y del tracto biliar, gastrointestinales u otras infecciones sistémicas severas ^{10, 14}.

El cumplimiento de todas las especificaciones descritas en la monografía de referencia es de mucha importancia ya que da lugar a la aprobación y uso de la materia prima para la fabricación de los medicamentos.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Evaluar la calidad fisicoquímica de Clorhidrato de Ciprofloxacino materia prima respecto a las especificaciones de los ensayos de control de calidad establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 38).

Objetivos específicos

- Realizar los ensayos físicos como descripción y solubilidad de Clorhidrato de Ciprofloxacino materia prima establecidos por la USP 38.
- Realizar los ensayos químicos como identificación, valoración, impurezas inorgánicas y orgánicas, pH, determinación de agua y de disolventes residuales de Clorhidrato de Ciprofloxacino materia prima establecidos por la USP 38.

BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIOTECNOLOGIA

FUNCIONES DEL ÁREA DONDE SE DESARROLLA LA PRÁCTICA

El Área de Control de Procesos está encargada de:

- Realizar los análisis de los productos en proceso según especificaciones técnicas y metodologías analíticas establecidas.
- Elaborar hojas de trabajo y los reportes correspondientes a los análisis realizados que constituyen la evidencia documentada de las actividades realizadas.
- Controlar el peso, friabilidad, desintegración, dureza, aspecto a las formas farmacéuticas que lo requieran llenando los registros correspondientes.
- Elaborar los gráficos de control de los procesos que lo requieran.
- Controlar el volumen a las formas farmacéuticas líquidas durante el proceso de envasado.
- Controlar la hermeticidad durante los procesos de envasado, blisteado, encintado.
- Controlar el pH gravedad específica, pérdida por secado a los productos que están en proceso.
- Muestrear productos en proceso y productos terminados para análisis fisicoquímico y microbiológico.
- Almacenar y manejar las contramuestras de productos en proceso.
- Inspeccionar las diversas áreas para verificar que las operaciones se estén realizando de la manera correcta.
- Realizar la claridad de línea al inicio de cada proceso desde la dispensación hasta la aprobación del producto.
- Manejar las etiquetas de cuarentena, aprobado y rechazado de los productos en proceso y producto terminado.
- Recepcionar, revisar, almacenar las contramuestras de producto terminado.
- Revisar, clasificar y registrar las contramuestras de producto terminado vencidas para su destrucción según los procedimientos establecidos.

- Verificar que cada proceso realizado en las diversas áreas se estén realizando de acuerdo a las especificaciones establecidas y que estén debidamente identificados.
- Realizar la inspección final de los productos terminados para su ingreso al Almacén de productos terminados.
- Comprobar mediante etiquetas el estado de las máquinas que son utilizadas en los procesos de fabricación.
- Elaborar procedimientos, instrucciones y toda la documentación necesaria para el mejor desempeño del puesto.
- Coordinar con el Jefe de Control de Calidad y con el Responsable de análisis de producto terminado sobre los productos en proceso para la planificación de los análisis.

El Área de Materia Prima y Agua está encargada de:

- Realizar los análisis y reanálisis de las materias primas según especificaciones técnicas y metodologías analíticas establecidas.
- Inspeccionar, muestrear y analizar las materias primas que ingresan al almacén de insumos o aquellas que ingresan como muestras por adquirir.
- Elaborar las especificaciones técnicas y metodologías analíticas de agua según las monografías oficiales y normas propias.
- Elaborar las especificaciones técnicas y metodologías analíticas de materias primas según las monografías oficiales y normas propias.
- Elaborar hojas de trabajo y los reportes correspondientes a los análisis realizados que constituyen la evidencia documentada de las actividades realizadas.
- Recopilar y archivar en cada file toda la documentación generada para cada análisis.
- Registrar el ingreso de las materias primas con sus respectivos números de protocolo.
- Muestrear, analizar y registrar las diferentes muestras de agua desionizada, destilada, potable y de caldero.
- Colocar las etiquetas en cada una de las etapas del análisis.
- Almacenar y manejar las contramuestras de materia prima.

- Revisar, clasificar y registrar las contramuestras de materias primas vencidas para su posterior destrucción según los procedimientos establecidos.
- Controlar y registrar la temperatura y humedad relativa del área de instrumentación.
- Custodiar y preservar la documentación técnica inherente al puesto como Responsable de los análisis de materia prima.
- Coordinar con el Jefe de Control de Calidad sobre las necesidades de reactivos, estándares y equipos utilizados en el departamento.

POLÍTICA DE LA EMPRESA

Ofrecer productos y servicios competitivos, cumpliendo con las necesidades y expectativas de los clientes y los requisitos regulatorios, mejorando continuamente el Sistema de Gestión Integral de Calidad a través del compromiso con la prevención de la contaminación ambiental y el control de los aspectos e impactos significativos reales y potenciales, asegurando resultados sociales, empresariales y económicos que garanticen la sostenibilidad de la empresa.

SERVICIOS DE LA EMPRESA

Fabricación y comercialización de productos farmacéuticos:

Polvo para suspensión oral

- Claritrox 250mg/5mL Polvo para suspensión oral (Claritromicina)

Comprimidos Recubiertos (C.R.) y Tabletas Recubiertas (T.R.)

- Cipromax 500 mg C.R. (Ciprofloxacino HCl)
- Doloaproxol Dual Forte C.R. (Paracetamol + Diclofenaco sódico)
- Dolomeloflex Forte C.R. (Paracetamol + Meloxicam)
- Doloparamidol C.R. (Paracetamol + Diclofenaco sódico)
- Espasmosedil Compuesto C.R. (Clonixinato de lisina + Pargerverina HCl)
- Espaven Compuesto T.R. (Paracetamol + N-Butil Bromuro de Hioscina)

- Miofedrol Relax Plus C.R. (Orfenadrina citrato + Paracetamol + Diclofenaco sódico)
- Proxídol 550 mg T.R. (Naproxeno sódico)
- Urobac Forte C.R. (Ciprofloxacino HCl + Fenazopiridina HCl)
- Venux 100mg T.R. (Sildenafil citrato)
- Venux 50 mg T.R. (Sildenafil citrato)

Tabletas

- Amigazol NF Trociscos (Benzocaína + Benzidamina HCl + Mentol)
- Dexabron Plus Tabletas (Bromhidrato de Dextrometorfano + Maleato de Clorfenamina + Fenilefrina HCl + Paracetamol)
- Gripalert Plus NF Tabletas (Cetirizina diclorhidrato + Paracetamol + Pseudoefedrina HCl)
- Divonal Tabletas (Dimenhidrinato)
- Meloflex Comprimidos (Meloxicam)
- Novotrim Balsámico Forte Tabletas (Sulfametoxazol + Trimetoprima + Guaifenesina)

Cápsulas

- Dexabron Nueva Fórmula Cápsulas (Bromhidrato de Dextrometorfano + Maleato de Clorfenamina + Fenilefrina HCl + Paracetamol)
- Hepavit B Complex Cápsulas (Pantotenato de calcio + Nicotinamida + Piridoxina HCl + Riboflavina + Silimarina + Tiamina HCl)
- Neoenzimax NF Cápsulas (Metoclopramida HCl + Simeticona + Polienzima digestiva + Dehidrocolato de sodio)
- Uromax Forte Cápsulas (Norfloxacino + Fenazopiridina HCl)
- Urotan D 100mg/50mg Cápsulas (Diclofenaco sódico + Fenazopiridina HCl)

Jarabe

- Cetirimax D Jarabe (Cetirizina diclorhidrato + Pseudoefedrina sulfato)
- Gripalert Plus NF Jarabe Pediátrico (Paracetamol + Pseudoefedrina HCl + Cetirizina diclorhidrato)
- Hemocytón Jarabe (Tiamina HCl + Riboflavina 5-Fosfato sódico + Piridoxina HCl + Cianocobalamina + Nicotinamida + Citrato de hierro amoniacal)
- Vitaveran B12 CIP Jarabe (Tiamina HCl + Riboflavina 5-Fosfato sódico + Piridoxina HCl + Cianocobalamina + Nicotinamida + Ciproheptadina HCl + Citrato de hierro amoniacal)
- Maldex Compuesto Jarabe (Bromhidrato de Dextrometorfano + Guaifenesina + Pseudoefedrina HCl + Triprolidina)
- Paramidol Jarabe (Paracetamol)
- Broncodex Compuesto Jarabe (Ambroxol HCl + Clenbuterol HCl)

Suspensión

- Cortafan Suspensión Oral (Nifuroxazida + Atapulgita activada)
- Magacid Suspensión (Magaldrato + Simeticona)
- Novotrim Balsámico Suspensión (Sulfametoxazol + Trimetoprima + Guaifenesina + Cloruro de amonio)

Crema

- Dermazol Crema (Gentamicina sulfato + Clotrimazol + Dexametasona acetato)

Solución

- Broncodex Compuesto Solución Gotas (Ambroxol HCl + Clenbuterol HCl)
- Limonada Purgante Markos Libre de Calorías Solución (Picosulfato de sodio)
- Limonada Purgante Markos Solución (Picosulfato de sodio)
- Nisolan Solución (Prednisona)

LOCALIZACIÓN

Distrito de Ate – Departamento de Lima

INFRAESTRUCTURA ADMINISTRATIVA Y PRODUCTIVA

Procesos Estratégicos:

- Gestión Gerencial

Procesos Operativos:

- Dirección Técnica
- Dispensación
- Fabricación
- Envasado, blisteadado
- Acondicionado
- Almacenamiento y Despacho

Procesos de Soporte

- Compras y Logística
- Validaciones
- Control de Calidad
- Recursos Humanos
- Seguridad y Salud en el Trabajo
- Mantenimiento
- Control de Documentos

II. ACTIVIDADES DESARROLLADAS

Actividades Desarrolladas Cronológicamente

ITEM	ACTIVIDADES A DESARROLLAR	MES											
		E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
1	Apoyo en Control de Procesos	■	■										
2	Análisis de los productos en procesos de líquidos, sólidos y semisólidos			■		■		■		■			
3	Control de Procesos en Planta de productos líquidos				■		■		■				
4	Control en Procesos en Planta de productos sólidos				■		■		■				
5	Control en Procesos en Planta de productos semisólidos				■		■		■				
6	Claridad de línea y verificación de peso de materia prima para la fabricación de productos				■		■		■				
7	Inspección del área de Acondicionado (Codificado y revisión de producto terminado)				■		■		■				
8	Inspección y liberación de producto terminado			■		■		■		■			
10	Actualización y elaboración de técnicas y metodologías analíticas de Materia Prima										■	■	
11	Muestreo de ingresos y reanálisis de Materia Prima										■	■	■
12	Análisis fisicoquímico de Materia Prima y Agua										■	■	■

Importancia de las Áreas

En la Formación del Practicante

Contribuir con la formación académica de los estudiantes y egresados de la carrera profesional de Farmacia y Bioquímica, a través de las acciones de capacitación en el desempeño de los controles de calidad habituales que se realizan sobre las diferentes formas farmacéuticas y materias primas; así como la complementación de los conocimientos y habilidades del estudiante adquiridos durante los años de estudios universitarios; además de la provisión de técnicas y estrategias con aplicaciones prácticas necesarias para el inicio en la actividad profesional.

En la Institución

En la institución, el personal tiene la responsabilidad de apoyar y cumplir con diversos objetivos y funciones generales así como los descritos en el Manual de Funciones de Control de Calidad. Como funciones generales del personal, es el cumplir y el hacer cumplir las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), así como las Buenas Prácticas Laboratorio (BPL).

En la profesión del Químico Farmacéutico

Para el desarrollo y posicionamiento integral en el ámbito profesional logrando que la labor del químico farmacéutico sea reconocida por su actitud de servicio profesional, y no sea desplazada por otro tipo de profesionales (intrusismo profesional). El área de Control de Calidad, dentro de la industria farmacéutica representa uno de sus pilares fundamentales y es donde la labor del químico farmacéutico cobra mucha importancia en el hecho de ser la persona que fiscaliza y que tiene la responsabilidad de verificar que los productos farmacéuticos sean apropiados para el uso al cual están previstos.

Importancia de los trabajos realizados

Los trabajos realizados, forman parte del cumplimiento de la Buenas Prácticas de Manufactura, garantizando así la calidad de los productos para la satisfacción de los clientes.

Actividad realizada:

**CONTROL DE CALIDAD FISICOQUÍMICO DE CLORHIDRATO DE
CIPROFLOXACINO MATERIA PRIMA**

I. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Materiales

1.1. Materia Prima

- Clorhidrato de Ciprofloxacino Lote: 105-150914-3

1.2. Estándares de Referencia

- Estándar secundario de Clorhidrato de Ciprofloxacino Lote: 105-150517-1
- Estándar de Análogo etilendiamínico de Ciprofloxacino Lote: R013T0
- Estándar de Ácido fluoroquinolónico Lote: H1H524
- Estándar Mezcla A de Disolventes Residuales Clase 2 USP Lote: IOK332

1.3. Equipos

- Espectrofotómetro Infrarrojo FT-IR Nicolet 380
- HPLC 1200
- Cromatógrafo de Gases 7820A Agilent
- Headspace Sampler 7697 A
- Balanza Analítica Ohaus
- Microbalanza Sartorius
- Titulador Karl Fisher
- Potenciómetro Fisher
- Mufla
- Baño María
- Ultrasonido Fisher Scientific
- Purificador de agua Millipore
- Equipo de filtración al vacío

1.4. Reactivos

- Ácido acético glacial ACS
- Metanol ACS
- Alcohol deshidratado ACS
- Acetona ACS
- Acetonitrilo ACS
- Acetato de etilo ACS
- Hexano ACS
- Cloruro de metileno ACS
- Bromuro de potasio para espectroscopía ACS
- Nitrato de plata SR
- Ácido nítrico ACS
- Hidróxido de amonio 6 N
- Ácido fosfórico 85% ACS
- Trietilamina ACS
- Ácido sulfúrico 95 – 97% ACS
- Ácido clorhídrico ACS
- Cloruro de bario ACS
- Nitrato de plomo ACS
- Acetato de amonio ACS
- Dimetilformamida ACS
- Tioacetamida ACS
- Glicerina ACS
- Tiras reactivas
- Reactivo de Karl Fisher (Combi Titrant 5)
- Agua purificada

1.5. Material de vidrio y otros

- Material de vidrio de uso común en laboratorio
- Micropipetas
- Columna cromatográfica Purospher RP 18 (4,6 mm x 250 mm); relleno L1 de 5 μm
- Columna capilar VF-624 ms 30 m \times 0,53 mm DI \times 3,0 μm (CP9106) G43
- Placa cromatográfica de gel de sílice de 0,25 mm de espesor
- Viales para HPLC 1,5 mL
- Viales GC de 20 mL
- Jeringas descartables de 10 mL
- Membranas filtrantes de Polyamida de tamaño de poro de 0,45 μm

2. MÉTODOS Y PROCEDIMIENTOS

2.1. Ingreso de Materia Prima de Clorhidrato de Ciprofloxacino

El ingreso de la materia prima de Clorhidrato de Ciprofloxacino, lote: 105-150914-3, al Almacén de Materias Primas fue de 40 tamboras de 25 Kg cada una (1000 Kg en total), el encargado de este almacén procedió a emitir un boletín de ingreso de la materia prima en mención, el cual fue entregado al Departamento de Control de Calidad, así como el certificado de análisis y hoja de seguridad del insumo, para su posterior muestreo, mientras que la materia prima entra en estado de cuarentena.

2.2. Muestreo de Materia Prima de Clorhidrato de Ciprofloxacino

Se determinó la cantidad de materia prima a muestrear (80 g) para el respectivo análisis, para lo cual se revisó la metodología de análisis de la materia prima por parte del responsable de área. El muestreo para el análisis fisicoquímico se realizó en cantidad suficiente para cuatro análisis (en caso de desviaciones). Asimismo se realizó un muestreo para la conservación de contramuestra de materia prima en cantidad suficiente para dos análisis. El muestreo se realizó a todas las tamboras, es decir al 100%, en la cabina de Almacén de Materias Primas, colocándoles una etiqueta de muestreo (consignando la fecha de muestreo, las iniciales de la persona que lo realizó, y respectivamente enumerados: 1/40, 2/40 hasta 40/40), luego estas muestras fueron llevadas al Departamento de Control de Calidad para su respectivo análisis. Para el muestreo de la materia prima se contó con envases y utensilios limpios y sanitizados para extraer y adicionar las muestras.

2.3. Análisis Fisicoquímico de la Materia Prima

El análisis fisicoquímico de Clorhidrato de Ciprofloxacino se basó en el desarrollo de la Metodología Analítica de Materia Prima (CC-MAMP-C-03) y el cumplimiento de las Especificaciones Técnicas de Materia Prima (CC-ETMP-03) de Laboratorios

Farmacéuticos Markos S.A, teniendo como referencia a la monografía oficial de la USP 38.

2.3.1. Descripción

Se colocó una cantidad suficiente de la materia prima (una mezcla homogénea de todas las muestras) en una luna de reloj, se observó y se describió las características de la materia prima: aspecto, color, etc., según sus especificaciones.

2.3.2. Solubilidad

La cantidad de muestra de Clorhidrato de Ciprofloxacino a pesar y a disolver se trabajó de acuerdo a la Tabla de Ensayo de Solubilidad según USP 38 (Anexo 1).

Para el término de “Moderadamente soluble en agua”, se pesó aproximadamente 1,0 g de muestra, se transfirió en un tubo de ensayo y se agregó 30 mL de agua.

Para el término de “Poco soluble en ácido acético y en metanol”, se pesó aproximadamente 50,0 mg de muestra (por duplicado), se transfirieron en tubos de ensayo y se agregó 5 mL de ácido acético y 5 mL de metanol a cada una de las muestras.

Para el término de “Muy poco soluble en alcohol deshidratado”, se pesó aproximadamente 5,0 mg de muestra, se transfirió a un tubo de ensayo y se agregó 5 mL de alcohol deshidratado.

Para el término de “Prácticamente insoluble en acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, hexano y cloruro de metileno”, se pesó aproximadamente 1,0 mg de muestra para cada ensayo de solubilidad, se transfirió a tubos de ensayo y se agregó 10 mL de solvente a las muestras correspondientes.

2.3.3. Identificación de Clorhidrato de Ciprofloxacino

Para la identificación individualizada de la materia prima, se seleccionó la prueba más exacta y confiable indicada la monografía de referencia y se realizó al total de los envases muestreados (identificación por absorción IR y por HPLC), mientras que para el desarrollo de la identificación cualitativa de *Cloruros*, el ensayo se realizó con una mezcla homogénea.

- A. Absorción en el Infrarrojo:** Se procedió a moler finamente y mezclar íntimamente el estándar secundario de Clorhidrato de Ciprofloxacino con bromuro de potasio en una proporción de 1 en 10; de igual manera se procedió para las 40 muestras del lote ingresado. Se registró los espectros de las muestras y el correspondiente estándar en el intervalo de aproximadamente $2,6 \mu\text{m}$ a $15 \mu\text{m}$ (3800cm^{-1} a 650cm^{-1}).
- B. HPLC:** Se registró el tiempo de retención del pico principal (Clorhidrato de Ciprofloxacino) de las muestras y el de la solución estándar, según se obtuvieron en la Valoración.
- C. Prueba general de Cloruros:** Se pesó aproximadamente 1,0 de muestra y se disolvió en 10 mL de agua. A esta solución se le agregó nitrato de plata SR, luego una cantidad necesaria de ácido nítrico e hidróxido de amonio 6 N.

2.3.4. Valoración de Clorhidrato de Ciprofloxacino por el Método de HPLC

- A. Preparación de Ácido fosfórico 0,025 M pH 3,0:** Se preparó una solución a partir de ácido fosfórico 85% ACS (grado comercial), que contenga 2,45 g por litro de agua. Se ajustó a pH 3,0 con Trietilamina. Esta es la Solución A.
- B. Preparación de la Fase Móvil:** Se mezcló acetonitrilo y Solución A en una proporción de 13:87, luego se procedió a filtrar la fase móvil con membrana de Polyamida de tamaño de poro de $0,45 \mu\text{m}$.
- C. Preparación de la Solución estándar:** Se realizó la preparación de tres estándares. Se pesó aproximadamente 12,5 mg de estándar secundario de Clorhidrato de Ciprofloxacino y se transfirió a una fiola de 25 mL, se disolvió con 10 mL de fase

móvil, se llevó a ultrasonido por 10 minutos, luego se aforó con fase móvil y se mezcló, obteniéndose una concentración de aproximadamente 0,5 mg/mL. Luego se procedió a filtrar con membrana de Polyamida de tamaño de poro de 0,45 μm al respectivo vial.

D. Preparación de la Solución muestra: Se siguió el mismo procedimiento de la preparación de la *Solución estándar* con las respectivas 40 muestras de Clorhidrato de Ciprofloxacino.

E. Preparación de la Solución de aptitud del sistema: Se pesó aproximadamente 5 mg de estándar Análogo etilendiamínico de Ciprofloxacino y se transfirió a una fiola de 200 mL (0,025 mg/mL) y se disolvió y diluyó a volumen con fase móvil. De esta solución se transfirió 1,0 mL a una fiola de 10 mL y se procedió a diluir con *Solución estándar* a volumen (0,0025 mg/mL).

F. Sistema cromatográfico

Modo: HPLC

Detector: UV 278 nm.

Columna: Purospher RP 18 (4,6 mm x 250 mm); relleno L1 de 5 μm

Temperatura de la columna: $30 \pm 1^\circ$

Velocidad de Flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 10 μL

Aptitud del Sistema

Resolución: No menos de 6 entre el pico del análogo etilendiamínico de ciprofloxacino y el pico de ciprofloxacino de la *Solución de aptitud de sistema*.

Eficiencia de la columna: No menos de 2500 platos teóricos a partir del pico de ciprofloxacino de la *Solución estándar*.

Factor de asimetría: No más de 2,5 para el pico de ciprofloxacino de la *Solución estándar*.

Desviación estándar relativa: No más de 1,5%, para 5 inyecciones repetidas de la *Solución estándar*.

G. Análisis: Se inyectó por separado las soluciones estándar (3 inyecciones de cada estándar), y las soluciones muestra (2 inyecciones de cada muestra), los resultados se expresaron en porcentaje (%); así como la *Solución de aptitud del sistema*, para el cumplimiento de los requisitos de aptitud según las especificaciones.

Se calculó el porcentaje en la porción de Clorhidrato de ciprofloxacino tomada por la siguiente fórmula:

$$R \quad (\%) = \frac{r}{r_s} \times \frac{C}{C_s} \times 100$$

Donde

r_U = área del pico de la *Solución muestra*

r_S = área del pico de la *Solución estándar*

C_S = concentración de Estándar de Clorhidrato de Ciprofloxacino en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_U = concentración de Clorhidrato de Ciprofloxacino en la *Solución muestra* (mg/mL)

Se procedió a emitir el resultado de la valoración (potencia) calculado respecto a Clorhidrato de ciprofloxacino monohidratado.

2.3.5. Impurezas Inorgánicas

A. Ensayo de Residuo de Incineración

Se incineró un crisol de porcelana a $600 \pm 50^\circ$ durante 30 minutos en una mufla, se dejó enfriar el crisol en un desecador (gel de sílice), luego se pesó con exactitud el crisole vacío. Se procedió a pesar con exactitud 1 a 2 g de la materia prima en el crisol, se humedeció la muestra con 1,0 mL de ácido sulfúrico; se calentó suavemente hasta que no se generaran humos blancos (se realizó este procedimiento en una campana extractora), y luego se incineró a $600 \pm 50^\circ$ en una mufla, hasta que el residuo estuvo completamente incinerado.

Se enfrió el crisol en un desecador (gel de sílice), se pesó con exactitud y calculó el porcentaje del residuo. Este ensayo se realizó por duplicado.

B. Determinación de Sulfatos

Preparación de muestra: Se disolvió 375 mg de Clorhidrato de ciprofloxacino en 40 mL de agua, se adicionó 1,0 mL de ácido clorhídrico 3 N y 3 mL de cloruro de bario SR y agua suficiente para obtener 50 mL; se mezcló y se dejó en reposo durante 10 minutos.

Preparación del patrón de comparación: Se disolvió 0,15 mL ácido sulfúrico en 40 mL de agua. Se adicionó 1,0 mL de ácido clorhídrico 3 N y 3 mL de cloruro de bario SR y agua suficiente para obtener 50 mL; se mezcló y se dejó en reposo durante 10 minutos.

Se procedió a comparar la solución de la muestra con la turbidez del patrón de comparación.

C. Determinación de Metales Pesados por el Método II

- **Preparación de la Solución Madre de Nitrato de Plomo:** Se disolvió 159,8 mg de nitrato de plomo en 100 mL de agua a la que se había agregado 1 mL de ácido nítrico, luego se procedió a diluir con agua hasta 1000 mL.
- **Preparación de la Solución Estándar de Plomo:** Se transfirió 10,0 mL de *Solución Madre de Nitrato de Plomo* a una fiola de 100 mL y luego se aforó con agua y se mezcló (cada mL de *Solución Estándar de plomo* contiene el equivalente a 10 µg de plomo).
- **Preparación de la Solución Amortiguadora de Acetato de pH 3,5:** Se disolvió 25,0 g de acetato de amonio en 25 mL de agua y se agregó 38,0 mL de ácido clorhídrico 6 N, y se ajustó el pH a 3,5 con ácido clorhídrico 6 N; se procedió a diluir con agua hasta 100 mL y mezclar.
- **Preparación del estándar:** Se transfirió 2 mL de la *Solución Estándar de Plomo* (20 µg de Pb), a un tubo de comparación de color de 50 mL y se diluyó con agua

hasta 25 mL. Usando tiras reactivas, se ajustó con ácido acético 1 N hasta un pH entre 3,0 y 4,0; y se diluyó con agua hasta 40 mL y se mezcló.

- **Preparación de prueba:** Se transfirió 1 g Clorhidrato de ciprofloxacino a un crisol de porcelana, se agregó suficiente ácido sulfúrico para humedecer la muestra y se incineró a baja temperatura (se realizó en una campana extractora) hasta su completa carbonización. Luego se agregó 2 mL de ácido nítrico y 5 gotas de ácido sulfúrico a la masa carbonizada y se calentó con cuidado hasta que ya no se generaran humos blancos. Luego se incineró en una mufla 600°. Se dejó enfriar, y se agregó 4 mL de ácido clorhídrico 6 N, y se procedió a evaporar en un baño de vapor durante 15 minutos hasta sequedad. El residuo obtenido se humedeció con 1 gota de ácido clorhídrico, se agregó 10 mL de agua caliente y se calentó durante 2 minutos. Luego se agregó gota a gota, hidróxido de amonio 6 N hasta que la solución fue alcalina al papel tornasol, se diluyó con agua a 25 mL y se ajustó el pH entre 3,0 y 4,0 con ácido acético 1 N empleando tiras reactivas. Se enjuagó el crisol 10 mL de agua, y se transfirió a un tubo de comparación, se diluyó a 40 mL con agua y se mezcló.

A cada uno de los tubos que contienen la *Preparación Estándar* y la *Preparación de Prueba*, se agregó 2 mL de la *Solución Amortiguadora de Acetato de pH 3,5*; luego se agregó 1,2 mL de tioacetamida-glicerina básica SR, se diluyó con agua hasta 50 mL, se mezcló, y se dejó en reposo durante 2 minutos. Luego se observó hacia abajo sobre una superficie blanca, el color de la solución de la *Preparación de Prueba* comparándolo con la solución de la *Preparación Estándar*.

2.3.6. Impurezas Orgánicas

A. Procedimiento 1: Límite de Ácido Fluoroquinolónico por Cromatografía en capa Delgada

Fase móvil: Cloruro de metileno, metanol, acetonitrilo, e hidróxido de amonio (4:4:1:2)

Volumen de aplicación: 5 µL

Se transfirió 5,0 mg de estándar de ácido fluoroquinolónico a una fiola de 50 mL que contuvo 0,05 mL de hidróxido de amonio 6 N, se agregó agua a volumen y se mezcló. Se transfirió 2,0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 10,0 mL y diluyó con agua a volumen.

Asimismo se preparó una solución Clorhidrato de ciprofloxacino en agua de 10 mg/mL.

Se colocó una placa para TLC (mezcla de gel de sílice de 0,25 mm) en una cámara en el cual se colocó un vaso de precipitados con 50 mL de hidróxido de amonio. Después de 15 minutos, se transfirió la placa a una cámara cromatográfica adecuada y se desarrolló el cromatograma en la fase móvil hasta que el frente de la fase móvil recorrió aproximadamente tres cuartos de la longitud de la placa.

Se retiró la placa de la cámara, se marcó el frente de la fase móvil, y se dejó que la placa se seque al aire durante 15 minutos; luego se observó la placa bajo luz UV de longitud de onda corta (280 – 160 nm).

B. Impurezas Orgánicas: Procedimiento 2

Se procedió a preparar según como se indica en la *Valoración*: Fase móvil, Solución estándar, Solución de aptitud del sistema, Solución muestra, Sistema cromatográfico y Aptitud del sistema.

Se calculó el porcentaje de cada impureza en la preparación de dos muestras de la mezcla de Clorhidrato de ciprofloxacino mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Resultado: } (r_U/r_T) \times 100$$

Donde:

r_U = respuesta del pico de cada impureza

r_T = suma de las respuestas de todos los picos

2.3.7. Determinación de pH

Se pesó aproximadamente 625,0 mg de muestra y se disolvió en 25 mL de agua (25 mg/mL), y se determinó el pH de esta solución.

2.3.8. Determinación de Agua, Método I

Se realizó esta determinación o valoración volumétrica directa, mediante el aparato de Karl Fisher, usando el reactivo de Karl Fisher comercial (Combi Titrant 5) garantizando una exclusión de la humedad atmosférica y una determinación del punto final adecuadas.

Se procedió a hacer tres determinaciones de la materia prima de aproximadamente 100 mg cada una.

2.3.9. Análisis de Disolventes Residuales mediante Procedimiento A para sustancias insolubles

Se procedió a realizar la prueba para el disolvente residual de Clase 2: Tolueno, ya que este se empleó en la purificación o fabricación de la materia prima, según se indicó en el certificado de análisis. Para la preparación de la Solución estándar se empleó Estándar Mezcla A de Disolventes Residuales de Clase 2 USP ya que contiene este disolvente.

A. Preparación de la Solución Estándar de Clase 2A: Se transfirió 100 μ L de Estándar Mezcla A de Disolventes Residuales de Clase 2 USP a una fiola de 10 mL, al que previamente se habían agregado aproximadamente 8 mL de dimetilformamida, se procedió a diluir con dimetilformamida a volumen y se mezcló. De esta solución se transfirió 2,0 mL a un vial para muestreo de fase gaseosa apropiado, en el que previamente se había agregado 10 mL de agua, se tapó y mezcló.

B. Preparación de la Solución de Prueba: Se transfirió 500 mg de la muestra a una fiola de 10 mL, se disolvió y diluyó con dimetilformamida a volumen y se mezcló. De esta solución se transfirió 2,0 mL a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, se agregó 10 mL de agua, se tapó y mezcló.

C. Sistema cromatográfico

Cromatógrafo de gases

- **Detector:** Ionización a la llama (FID)
- **Temperatura del detector:** 250 °C
- **Temperatura del inyector:** 140 °C
- **Modo de inyección:** Split (1:1)
- **Temperatura del horno:**

Temperatura inicial: 40 °C

Tiempo de espera inicial o Hold time: 20 min

Velocidad de temperatura: 10 °C/min

Temperatura Final: 240 °C

- **Velocidad promedio:** 35 cm/s aproximadamente
- **Flujo:** 4,85 mL/minuto
- **Gas de transporte:** Helio

Headspace Sampler

- **Zonas de temperatura**

Horno: 80 °C

Loop (Término técnico): 90 °C

Línea de transferencia: 100 °C

- **Eventos de tiempo**

Equilibrio de vial: 60 minutos

Inyección: 1 minuto

Ciclo GC: 80 min

D. Procedimiento: Se inyectó por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales de la fase gaseosa (aproximadamente 1 mL) de la Solución Estándar de Clase, de la Solución de prueba y el Blanco (agua), se registró los cromatogramas y se midió las respuestas correspondientes a los picos principales.

2.4. Emisión de Reportes de Análisis de Materia Prima

Los resultados del respectivo análisis, se reportaron en el formato F-CC.012 “HOJA DE CÁLCULOS Y RESULTADOS”, formato N° F-CC.029 “REPORTE DE HPLC” (Ver Anexos), los cuales fueron revisados por el Jefe del Departamento de Control de Calidad.

2.5. Aprobación o Rechazo de Materia Prima

Para la aprobación o rechazo de la materia prima se presentó al Jefe del Departamento de Control de Calidad la siguiente documentación:

- F-PR.040 Boletín de ingreso
- F-CC.012 “HOJAS DE CÁLCULOS Y RESULTADOS”
- F-CC.029 “REPORTE DE HPLC”
- F-ALM.03 Reporte de ingreso de materia prima – envase y empaque
- Certificado de análisis y hoja de seguridad de la materia prima, proporcionado por el proveedor.
- Etiquetas de aprobado elaboradas de acuerdo a los resultados obtenidos con la firma o iniciales del o los analista(s) responsable(s) del análisis.

Una vez que el Jefe del Departamento de Control de Calidad revisó todos los documentos presentados, firma las etiquetas de aprobado, junto a la firma o iniciales del analista en señal de conformidad del análisis.

Finalmente se procedió a colocar la etiqueta correspondiente de aprobado al ingreso de la materia prima (Clorhidrato de Ciprofloxacino) ubicado en el área de cuarentena del Almacén de Materias Primas.

Las materias primas ingresadas permanecen en espera de muestreo un tiempo máximo de 7 días y en Cuarentena por un tiempo máximo de 30 días, la programación de muestreo y análisis se realiza tomando en cuenta prioridades de la producción.

III. RESULTADOS

Tabla N° 1: Control de Calidad Físicoquímico de Clorhidrato de Ciprofloxacino según USP 38

ENSAYOS		ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Descripción		Cristales ligeramente amarillentos a amarillo claro.	Cristales ligeramente amarillentos.
Solubilidad		Moderadamente soluble en agua; poco soluble en ácido acético y en metanol; muy poco soluble en alcohol deshidratado; prácticamente insoluble en acetona, en acetonitrilo, en acetato de etilo, en hexano y en cloruro de metileno.	Conforme
Identificación	Absorción en el IR	El espectro de absorción en el infrarrojo de la muestra, presenta máximos sólo a las mismas longitudes de onda que el de un estándar de referencia.	Conforme
	HPLC	El tiempo de retención del pico principal de la muestra corresponde al de la solución estándar, según se obtiene la <i>Valoración</i> .	Conforme
	Prueba General de Cloruros	Se produce un precipitado blanco, grumoso, que es insoluble en ácido nítrico pero soluble en un ligero exceso de hidróxido de amonio 6 N.	Conforme
Valoración		Entre 98,0% y 102,0% calculado con respecto a la sustancia anhidra.	99,98%
Impurezas Inorgánicas			
	Residuo de Incineración	No más de 0,1%	0,04%
	Sulfatos	No más de 0,04%	< 0,04%
	Metales Pesados	No más de 20 ppm	< 20 ppm
Impurezas Orgánicas			
	Procedimiento 1: Límite de Ácido Fluoroquinolónico	Ninguna mancha de la solución muestra, con un valor R_F correspondiente al de la mancha principal de la solución estándar, es mayor en tamaño o intensidad que la mancha principal de la Solución estándar (0,2%)	< 0,2%
Procedimiento 2			
	Impureza desconocida 1	No más de 0,2%	0,01%
	Impureza desconocida 2	No más de 0,2%	0,03%
	Análogo etilendiamínico de Ciprofloxacino	No más de 0,2%	0,05%
	Impurezas totales	No más de 0,5%	0,09%
Pruebas Específicas			
	pH	3,0 – 4,5	3,8
	Determinación de Agua	4,7% – 6,7%	6,12%
Disolventes Residuales			
	Tolueno	Máximo 890 ppm	No detectado

Tabla N° 2: Valoración de cada una de las muestras de Clorhidrato de Ciprofloxacino materia prima.

Muestra	Resultado (% tal cual)
M1	94,0327
M2	93,8042
M3	94,0423
M4	93,8686
M5	93,0966
M6	94,4598
M7	94,2830
M8	93,4359
M9	93,8457
M10	94,3460
M11	93,4490
M12	93,0689
M13	93,1460
M14	93,5470
M15	93,2098
M16	93,5370
M17	94,1082
M18	93,1660
M19	93,4054
M20	93,2012
M21	94,6035
M22	93,9810
M23	93,9626
M24	94,3497
M25	94,2690
M26	94,0747
M27	95,1782
M28	94,5315
M29	93,9535
M30	94,0112
M31	95,1281
M32	93,4524
M33	93,8684
M34	93,2651
M35	93,4737
M36	93,9728
M37	93,5936
M38	94,2895
M39	94,1072
M40	93,4151
Promedio	93,8634

Resultado: 93,86% tal cual **Sobre sustancia anhidra:** 99,98 % Ciprofloxacino HCl
Ciprofloxacino HCl monohidratado: 98,45% **Desviación estándar:** 0,53%
Coefficiente de Variación: 0,56%

Tabla N°3: Requisitos de Aptitud en la Valoración de Clorhidrato de Ciprofloxacino

Requisitos de Aptitud	Especificaciones	Resultados
Resolución	No menos de 6 entre el pico del análogo etilendiamínico de ciprofloxacino y el pico de ciprofloxacino de la <i>Solución de aptitud de sistema</i> .	8,5
Eficiencia de la columna	No menos de 2500 platos teóricos a partir del pico de ciprofloxacino de la <i>Solución estándar</i>	7210
Factor de asimetría	No más de 2,5 para el pico de ciprofloxacino de la <i>Solución estándar</i>	1,4
Desviación estándar relativa	No más de 1,5%, de la <i>Solución estándar</i>	0,8

Tabla N° 4: Impurezas Orgánicas de Clorhidrato de Ciprofloxacino según Procedimiento 2

Nombre	Muestra 1 (%)	Muestra 2 (%)	Promedio (%)	
Impureza desconocida 1	0,005744334	0,005621624	0,005682979	0,01
Impureza desconocida 2	0,025801015	0,025423117	0,025612066	0,03
Análogo etilendiamínico de ciprofloxacino	0,044933751	0,045978911	0,045456331	0,05
Impurezas Totales				0,09

Tabla N°5: Determinación de agua por método volumétrico directo.

Determinación	Resultados
I	6,0845 %
II	6,1722 %
III	6,1119 %
Promedio	6,12 %

Conclusión final: Aprobación de la Materia Prima

Según los resultados obtenidos en las diferentes pruebas según USP 38, la materia prima cumplió con las especificaciones de la monografía, procediéndose a pegar las etiquetas de aprobado a cada tambora de la materia prima así como trasladarlas u ubicarlas en la zona de materias primas aprobadas.

IV. CONCLUSIONES

- Se evaluó la calidad fisicoquímica de Clorhidrato de Ciprofloxacino materia prima respecto a las especificaciones de los ensayos de control de calidad establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 38).
- Los ensayos físicos como descripción y solubilidad de Clorhidrato de Ciprofloxacino materia prima cumplen con las especificaciones de control de calidad establecidos por la USP 38.
- Los ensayos químicos como identificación, valoración, impurezas inorgánicas y orgánicas, pH, determinación de agua y de disolventes residuales de Clorhidrato de Ciprofloxacino materia prima cumplen con las especificaciones de control de calidad establecidos por la USP 38.

V. RECOMENDACIONES

1. Desarrollar un programa en el cual se pueda rotar por las diferentes áreas del Departamento de Control de Calidad.

BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Priede T, López C, Hernández S. Sector de la fabricación de productos farmacéuticos en España. Representación de las empresas de participación en la industria. Rev. Investigaciones Europeas. [En internet]; 2009. [Fecha de acceso: 20/09/2016] Disponible en:
<http://www.aedem-virtual.com/articulos/iedee/v15/151137.pdf>
2. Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos. DIGEMID Perú. [En internet]; 1999. [Fecha de acceso: 20/09/2016] Disponible en:
<http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=499>
3. Normas de Buenas Prácticas de manufactura. Ministerio de Salud y Deportes. Bolivia. [En internet]; 1997. [Fecha de acceso: 20/09/2016] Disponible en:
<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18835es/s18835es.pdf>
4. Volonté M, Quiroga P. Análisis Farmacéutico. Ed. Universidad de la Plata. Argentina. [En internet]; 2013 [Fecha de acceso: 20/09/2016] Disponible en:
http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/32503/Documento_completo.pdf?sequence=3
5. Guía de Normas de correcta fabricación de medicamentos de uso humano y veterinario. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. España. [En internet]; 2012 [Fecha de acceso: 20/09/2016] Disponible en:
<https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/home.htm>
6. Romero M. Desarrollo de nuevas metodologías analíticas en el control de calidad de la industria farmacéutica. [Tesis doctoral en Internet]. España: Universidad Autónoma de Barcelona.2001. [Fecha de acceso: 22/09/2016] Disponible en:
<http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/3127/marg1de9.pdf?sequence=1>
7. Marchante P, Zumbado H, González A, Álvarez M, Hernández L. Análisis Químico Farmacéutico, Métodos Clásicos Cuantitativos [Libro electrónico] Cuba: Universidad de la Habana; 2014. [Fecha de acceso: 19/09/2016] Disponible en:

- <http://es.slideshare.net/sanrafael-1/analisis-quimicofarmaceuticomethodosclasicoscuantitativos>
8. Barajas N. Propuesta de mejora utilizando diseño de experimentos en el desarrollo de técnicas analíticas en un laboratorio farmacéutico. [Tesis doctoral en Internet] México: Instituto Politécnico Nacional. 2011. [Fecha de acceso: 20/09/2016] Disponible en: <http://www.virtual.sepi.upiicsa.ipn.mx/tesis/1309388514550tesismarzo.pdf>
 9. Farmacopea de los Estados Unidos de América. Formulario Nacional. (USP 38-NF 33) 38a ed. The United States Pharmacopeia. 2015.
 10. Velastegui J. Validación del método analítico de valoración de amoxicilina en polvo para suspensión oral producido por Betapharma S.A. mediante HPLC. [Tesis en internet]. Ecuador: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. 2011. [Fecha de acceso: 20/09/2016] Disponible en: <http://dspace.espoch.edu.ec/bitstream/123456789/1584/1/56T00267.pdf>
 11. Mariños A. Calidad química y fisicoquímica de materias primas utilizadas para la fabricación de Broncopulmin NF Jarabe. [Tesis]. Perú: Universidad Nacional de Trujillo. Facultad de Farmacia y Bioquímica. 2013.
 12. Salazar L. Control de calidad fisicoquímica de clorhidrato de fenazopiridina materia prima realizado en el Laboratorio IQ-Farma S.A. [Tesis]. Perú: Universidad Nacional de Trujillo. Facultad de Farmacia y Bioquímica. 2015.
 13. Ramírez E. Calidad fisicoquímica de Nafazolina Clorhidrato materia prima de un Laboratorio Farmacéutico Nacional. [Tesis]. Perú: Universidad nacional de Trujillo. Facultad de Farmacia y Bioquímica. 2016.
 14. Ministerio de Salud. Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales. 3a ed. Ed. SINCO Editores S.A.C. Perú. [En internet] 2011. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/UpLoaded/PDF/Publicaciones/URM/P22_2008-01-01_Formulario_esenciales.pdf

ANEXOS

BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

ANEXO N° 1:

Tabla N° 1: Tabla de referencia para el ensayo de solubilidad según USP 38

Término Descriptivo	Partes de Disolvente Requeridas para 1 parte de Sóluto
Muy soluble	Menos de 1
Fácilmente soluble	De 1 a 10
Soluble	De 10 a 30
Moderadamente soluble	De 30 a 100
Poco soluble	De 100 a 1000
Muy poco soluble	De 1000 a 10000
Prácticamente insoluble o insoluble	10000 o más

ANEXO 2: Cálculos de la Valoración de Clorhidrato de Ciprofloxacino

- Datos del estándar secundario de Clorhidrato de Ciprofloxacino

- **Lote:** 105-150517-1
- **Potencia:** 93,57%
- **Protocolo:** ST 09/16

- Cálculo de Concentración de estándar (mg/mL)

$$C = \frac{p}{25} \times \frac{p}{100}$$

Tabla N°2: Concentración de la solución estándar (mg/mL)

Estándar	Peso (mg)	Potencia (%)	Concentración (mg/mL)
ST I	12,497	93,57	0,467737716
ST II	12,470	93,57	0,466727160
ST III	12,496	93,57	0,467700288
		Promedio	0,467388388

Tabla N°3: Áreas de estándar

Estándar	Área 1	Área 2	Área 3	Promedio
ST I	21388,3	20964,4	20945,7	21099,47
ST II	20865,1	20895,2	20877,0	20879,1
ST III	21051,5	20978,7	20973,1	21001,1
			X	20993,22

- **Datos de la muestra**
- **Cálculo de Concentración de la muestra (mg/mL)**

$$C = \frac{25}{p(m)}$$

- **Fórmula para el cálculo de la Valoración de Clorhidrato de Ciprofloxacino**

$$R(\%) = \frac{r}{r_s} \times \frac{C}{C_s} \times 100$$

Tabla N°4: Áreas de las muestras de Clorhidrato de ciprofloxacino

Áreas	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10
Área 1	21271,6	21203,9	21151,9	21170,3	20986,8	21288,8	21318,9	21087,1	21190,2	21307,6
Área 2	21237,8	21195,5	21159,1	21221,1	21029,2	21294,9	21330,8	21108,9	21184,1	21333,3
Promedio	21254,70	21199,70	21155,50	21195,70	21008,00	21291,85	21324,85	21098,00	21187,15	21320,45

Áreas	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18	M19	M20
Área 1	21147,4	21019,1	21042,8	21188,4	21080,2	21077,1	21269,5	21030,8	21159,6	21061,2
Área 2	21148,5	21037,9	21059,1	21084,7	21084,0	21097,3	21284,2	21019,9	21069,6	21072,3
Promedio	21147,95	21028,50	21050,95	21136,55	21082,10	21087,20	21276,85	21025,35	21114,60	21066,75

Áreas	M21	M22	M23	M24	M25	M26	M27	M28	M29	M30
Área 1	21329,8	21189,5	21182,2	21321,4	21312,3	21286,3	21482,6	21529,7	21158,2	21261,1
Área 2	21328,9	21185,1	21184,1	21263,5	21287,0	21191,4	21500,2	21225,6	21146,6	21269,0
Promedio	21329,35	21187,30	21183,15	21292,45	21299,65	21238,85	21491,40	21377,65	21152,40	21265,05

Áreas	M31	M32	M33	M34	M35	M36	M37	M38	M39	M40
Área 1	21488,9	21033,9	21137,2	21032,8	21069,5	21155,0	21156,8	21259,9	21257,6	21081,2
Área 2	21491,8	21052,0	21213,6	21005,6	21056,2	21172,0	21154,1	21203,0	21265,2	21065,1
Promedio	21490,35	21042,95	21175,40	21019,20	21062,85	21163,50	21155,45	21231,45	21261,40	21073,15

Tabla N°5: Peso, concentración, áreas promedio y resultados de Clorhidrato de Ciprofloxacino

Muestra	Peso (mg)	Concentración (mg/mL)	Áreas Promedio	Resultado (%)
M1	12,581	0,50324	21254,70	94,0327
M2	12,579	0,50316	21199,70	93,8042
M3	12,521	0,50084	21155,50	94,0423
M4	12,568	0,50272	21195,70	93,8686
M5	12,560	0,5024	21008,00	93,0966
M6	12,546	0,50184	21291,85	94,4598
M7	12,589	0,50356	21324,85	94,2830
M8	12,568	0,50272	21098,00	93,4359
M9	12,566	0,50264	21187,15	93,8457
M10	12,578	0,50312	21320,45	94,3460
M11	12,596	0,50384	21147,95	93,4490
M12	12,576	0,50304	21028,50	93,0689
M13	12,579	0,50316	21050,95	93,1460
M14	12,576	0,50304	21136,55	93,5470
M15	12,589	0,50356	21082,10	93,2098
M16	12,548	0,50192	21087,20	93,5370
M17	12,584	0,50336	21276,85	94,1082
M18	12,561	0,50244	21025,35	93,1660
M19	12,582	0,50328	21114,60	93,4054
M20	12,581	0,50324	21066,75	93,2012
M21	12,549	0,50196	21329,35	94,6035
M22	12,548	0,50192	21187,30	93,9810
M23	12,548	0,50192	21183,15	93,9626
M24	12,561	0,50244	21292,45	94,3497
M25	12,576	0,50304	21299,65	94,2690
M26	12,566	0,50264	21238,85	94,0747
M27	12,568	0,50272	21491,40	95,1782
M28	12,587	0,50348	21377,65	94,5315
M29	12,531	0,50124	21152,40	93,9535
M30	12,590	0,5036	21265,05	94,0112
M31	12,574	0,50296	21490,35	95,1281
M32	12,533	0,50132	21042,95	93,4524
M33	12,556	0,50224	21175,40	93,8684
M34	12,544	0,50176	21019,20	93,2651
M35	12,542	0,50168	21062,85	93,4737
M36	12,535	0,5014	21163,50	93,9728
M37	12,581	0,50324	21155,45	93,5936
M38	12,533	0,50132	21231,45	94,2895
M39	12,575	0,503	21261,40	94,1072
M40	12,556	0,50224	21073,15	93,4151
			Promedio	93,8634

Resultado = 93,8634% ~ 93,86% tal cual
Coefficiente de variación (CV) = 0,56%

Desviación estándar: 0,53%

- **Resultado calculado con respecto a la sustancia anhidra**

$$R \quad \% s \quad a \text{ hii} = \frac{(R \quad \% t i \quad c i) \times 100}{100 - \% a}$$

- **Resultado calculado con respecto a la sustancia anhidra**

$$R \quad \% s \quad a \text{ hii} = \frac{93,86 \times 100}{100 - 6,12}$$

$$R \quad \% s \quad a \text{ hii} = 99,98\% \quad C o \text{ hii} \quad d \quad c i$$

- **Resultado calculado como Clorhidrato de ciprofloxacino monohidratado**

Peso molecular de Ciprofloxacino HCl ($C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$) = 367,82

Peso molecular de Ciprofloxacino HCl monohidratado ($C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$) = 385,82

93,86% ----- 367,82 Ciprofloxacino HCl

X ----- 385,82 Ciprofloxacino HCl monohidratado

X = 98,45%

ANEXO N°3: Aptitud del Sistema**Fórmulas para el calcular la desviación estándar relativa**

$$\text{Desviación estándar (s)} = [\Sigma(x - \bar{X})^2 / (n - 1)]^{1/2}$$

$$\text{Desviación estándar relativa (D)} = \frac{S}{\bar{X}} \times 100$$

Tabla N° 6: Desviación estándar relativa (DSR) para inyecciones repetidas de solución estándar

	Estándar I	Desviación estándar (S)	Desviación estándar relativa (DSR)
Área 1	21388,3		
Área 2	20964,4		
Área 3	20945,7		
Área 4	21025,7	167,540388	0,795628319
Área 5	20964		
Promedio	21057,62		

Tabla N° 7: Eficiencia de la Columna, número de platos teóricos de la solución estándar

Estándares	Inyección	Platos teóricos
ST I	1	7211,48560
	2	7210,49632
	3	7210,50264
ST II	1	7210,34256
	2	7210,00235
	3	7210,43580
ST III	1	7210,05632
	2	7210,45265
	3	7210,23951
Promedio		7210,44597

Tabla N° 8: Factor de asimetría (Taling factor) de la solución estándar

Estándares	Inyección	Factor de asimetría
ST I	1	1,37771
	2	1,35697
	3	1,37773
ST II	1	1,37698
	2	1,37695
	3	1,36829
ST III	1	1,37774
	2	1,38562
	3	1,35691
Promedio		1,372766667

ANEXO N°4: Cálculos de Impurezas Inorgánicas y Orgánicas**- Cálculo del Residuo de Incineración**

	M1	M2
Peso crisol vacío (A)	34,7747 g	32,864 g
Peso crisol + muestra (B)	35,7827 g	33,8693 g
Peso crisol + muestra incinerada (C)	34,7751 g	32,8645 g

- Fórmula:

$$\frac{(C - A)}{B} \times 100$$

Muestra 1

1,008 ----- 100

0,0004 ----- X

X = 0,0397%

Muestra 2

1,0053 ----- 100

0,0005 ----- X

X = 0,0497%

PROMEDIO = 0,04%

Tabla N° 9: Respuestas o Áreas de los picos de Impurezas Orgánicas

Nombre	Muestra 1		Muestra 2	
	Áreas	Promedio	Áreas	Promedio
Impureza desconocida 1	1,21562	1,21667	1,14642	1,18771
	1,21772		1,229	
Impureza desconocida 2	5,57982	5,464745	5,56509	5,371275
	5,34967		5,17746	
Análogo etilendiamínico de ciprofloxacino	9,52897	9,517125	9,62683	9,714205
	9,50528		9,80158	
Ciprofloxacino HCl	21180,7	21164,15	21116	21111,25
	21147,6		21106,5	
Sumatoria		21180,34854		21127,5232

- **Fórmula para el cálculo de impurezas orgánicas**

Resultado: $(r_U/r_T) \times 100$

Donde:

r_U = respuesta del pico de cada impureza

r_T = suma de las respuestas de todos los picos

ANEXO N° 5:


Tabla N°6: Determinación de agua por método volumétrico directo (Karl Fisher)

Determinación	Peso (g)	Gasto	% H ₂ O
I	0,1003	1,1395	6,0845
II	0,1092	1,2585	6,1722
III	0,1002	1,1435	6,1119
Promedio	-	-	6,12

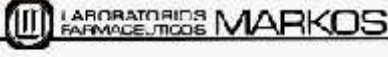
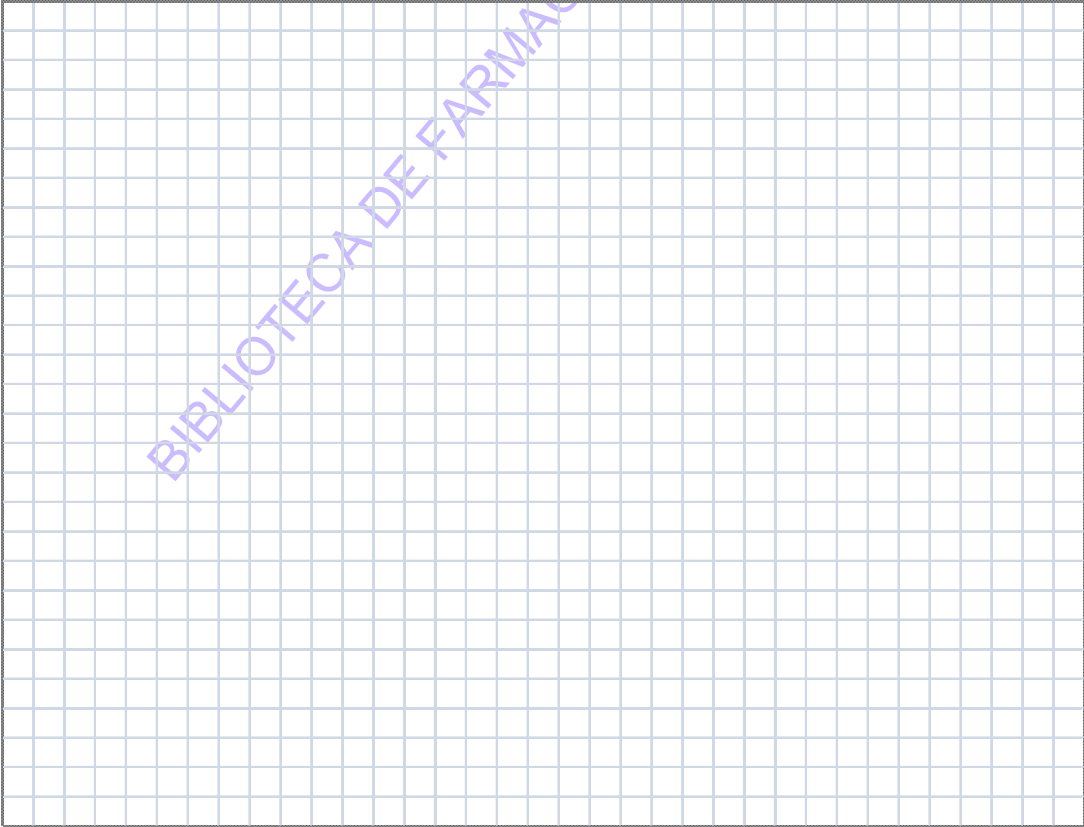
ANEXO N° 6: Análisis de Disolventes Residuales**Tabla N° 7: Respuestas o Áreas de los picos de Disolventes Residuales del Estándar Mezcla A de Disolventes Residuales de Clase 2 USP y Muestra**

Disolventes Residuales	Áreas	
	Estándar	Muestra
Metanol	62,83109	-
Acetonitrilo	30,90584	-
Cloruro de metileno	458,55127	-
Trans-1,2-Dicloroetano	2199,12866	-
Cis-1,2- Dicloroetano	1515,74731	-
Tetrahidrofurano	250,78784	-
Ciclohexano	22801,9	-
Metilciclohexano	7958,35742	-
1,4- Dioxano	9,29175	-
Tolueno	5434,7251	No detectado
Clorobenceno	1062,6637	-
Etilbenceno	2456,35107	-
m-xileno, p-xileno	3029,74121	-
o-xileno	6436,06006	-
Cumeno	535,53961	-

ANEXO N°7: FORMATO F-CC.012 “HOJA DE CALCULOS Y RESULTADOS”

		F-CC.012
CALCULOS Y RESULTADOS		
Producto/ Insumo: _____	Protocolo N°: _____	
Lote: _____	Vencimiento: _____	Cantidad: _____ Boletín: _____
Analista: _____	Fecha de análisis _____	
Revisado por: _____	Fecha de revisión _____	
<input type="checkbox"/> APROBADO		<input type="checkbox"/> RECHAZADO
<i>BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIOQUIMICA</i>		
		Pag. de

ANEXO N° 8: FORMATO F-CC.029 "REPORTE DE HPLC"

		F-CC.029	
DEPARTAMENTO D CONTROL DE CALIDAD			
REPORTE DE HPLC			
Producto			
Principio Activo			
Lote:	O/M	Vcto:	
Protocolo:		Ensayo:	
CONDICIONES CROMATOGRAFICAS			
Columna:		Flujo:	
Longitud de onda:	Vol. Inyección:	Temperatura:	
Atenuación:	Velocidad de carta:	Presión:	
Fase Móvil:		Diluyente:	
DATOS DEL ESTANDAR			
NOMBRE	POTENCIA	LOTE	PROTOCOLO
CALCULOS Y RESULTADOS			
			
ANALIZADO POR:		REVISADO POR:	
FECHA:		FECHA:	

ANEXO N° 9: ETIQUETAS DE APROBADO Y RECHAZADO

INSTITUTO NACIONAL DE CONTROL DE CALIDAD	
APROBADO	
INSUMO:	N° ANALISIS:
POTENCIA:	HUMEDAD:
LOTE:	CANTIDAD:
N° ENVASES:	FECHA:
FIRMA:	REANALISIS:
OBSERVACIONES:	

INSTITUTO NACIONAL DE CONTROL DE CALIDAD	
RECHAZADO	
INSUMO O PRODUCTO:	
FECHA:	FIRMA:
OBSERVACIONES:	