



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUIMICA

“REFORMULACION DE GRAGEAS DE  
CIPROFLOXACINO Y VALIDACION DEL METODO  
ANALITICO PARA SU CUANTIFICACION”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A  
PATRICIA HERRERA MUNGUIA



MEXICO, D. F.

1997

1996

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**JURADO ASIGNADO**

- **PRESIDENTE:** PROF. JOSÉ LUIS IBARMEA ÁVILA
- **VOCAL:** PROFRA. ROSA LORENIA MORA TOVAR Y CHÁVEZ
- **SECRETARIO:** PROF. JOSÉ MANUEL CÁRDENAS GUTIÉRREZ
- **1º. SUPLENTE:** PROF. MANUEL RODRÍGUEZ JUAN
- **2º. SUPLENTE:** PROF. JUAN MANUEL PEGUERO ZAMBRANO

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

CORPORACIÓN FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.  
PUENTE DE XOCO NO. 35 GRAL. ANAYA  
688 94 88

**ASESOR DEL TEMA:**

  
Q.F.B. ROSA LORENIA MORA TOVAR Y CHÁVEZ

**SUPERVISOR TÉCNICO:**

  
Q.F.B. MA. ESTHER HERNÁNDEZ JIMÉNEZ

**SUSTENTANTE:**

  
PATRICIA HERRERA MUNGUÍA

---

---

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO, quien fue mi segundo hogar estos últimos años.

Esperando sea de utilidad para los estudiantes

---

---

## ÍNDICE

Introducción	i
Justificación	ii
Objetivos	iii
Hipótesis	iv
Capítulo I: Fundamentación del tema	
I.1 Antecedentes generales	
I.1.1 Etapas del diseño de formulaciones farmacéuticas	1
Preformulación	1
Formulación	3
Evaluación de las formulaciones	4
I.1.2 Forma farmacéutica: Grageas	6
Definición	6
Objetivos del recubrimiento	7
Componentes	8
Métodos de fabricación	
Para el núcleo	17
Para el recubrimiento	18
I.1.3 Validación de métodos analíticos	21
Importancia de la validación	21
Definiciones	
Validación de métodos analíticos	23
Especificidad	23
Linealidad	23
Exactitud	24
Precisión	25
Estabilidad de la muestra analítica	25

---

---

<b>I.2 Monografía del principio activo</b>	
1.2.1 Propiedades fisicoquímicas	26
1.2.2 Farmacodinamia	30
1.2.3 Farmacocinética	32
1.2.4 Información técnica	34
<b>I.3 Formulación original</b>	<b>38</b>
<b>Capítulo II: Parte experimental</b>	
<b>II.1 Material</b>	
II.1.1 Material de laboratorio	39
II.1.2 Reactivos y soluciones	40
II.1.3 Equipos e instrumentos	41
<b>II.2 Métodos</b>	
II.2.1 Preformulación	43
Estudio reológico	43
Estabilidad del principio activo	49
Compatibilidad con excipientes	51
II.2.2 Desarrollo de la formulación	52
Selección de excipientes y método de fabricación	52
Criterios de evaluación de las formulaciones	53
II.2.3 Validación del método analítico	56
Procedimiento analítico	56
Preparación del placebo	57
Pruebas para el Sistema	
Linealidad	58
Precisión (evaluada como repetibilidad)	60
Pruebas para el Método	
Especificidad	60
Linealidad	61
Exactitud y Precisión (evaluada como repetibilidad) al 100%	63
Precisión (evaluada como reproducibilidad)	64
Estabilidad de la muestra analítica	65

---

---

## Capítulo III: Resultados y Análisis

### III.1 Preformulación

III.1.1 Reología del principio activo	66
III.1.2 Estabilidad del principio activo	68
III.1.3 Compatibilidad con excipientes	70

### III.2 Formulación

III.2.1 Problema 1	75
Formulaciones propuestas	75
Método de fabricación	77
Evaluación de las formulaciones	78

III.2.2 Problema 2, solución 1	80
Formulaciones propuestas	80
Método de fabricación	81
Evaluación de las formulaciones	82

III.2.3 Problema 2, solución 2	83
Formulaciones propuestas	84
Método de fabricación	85
Evaluación de las formulaciones	86

III.2.4 Evaluación final	89
--------------------------	----

### III.3 Validación del método analítico

III.3.1 Sistema	94
Linearidad	94
Precisión (evaluada como repetibilidad)	98
III.3.2 Método	99
Especificidad	99
Linearidad	102
Exactitud y Precisión (evaluada como repetibilidad) al 100%	106
Precisión (evaluada como reproducibilidad)	108
Estabilidad de la muestra analítica	109

---

---

**Capítulo IV: Conclusiones**

**IV.1 Formulación farmacéutica**

**111**

**IV.2 Validación del método analítico**

**112**

**Apéndice**

**v**

**Referencias bibliográficas**

**vi**

---



---



---

**INTRODUCCIÓN**

---

Debido a la necesidad de eliminar los problemas encontrados en la experiencia práctica durante la producción industrial de grageas de Ciprofloxacino (250 mg), se realizó la reformulación del medicamento.

Ciprofloxacino es un antimicrobiano de reciente introducción que se utiliza para el tratamiento de infecciones del tracto urinario y que representa un avance terapéutico de particular importancia, debido a sus ventajas con respecto a otros fármacos con el mismo espectro de acción.

Las etapas para la formulación consistieron en estudios de: preformulación, en la que se requirió de una revisión bibliográfica extensa sobre el principio activo; una vez obtenida suficiente información teórica se hicieron pruebas para determinar experimentalmente la estabilidad del fármaco bajo diferentes condiciones como calor, acidez, alcalinidad, etc. y su reología, todo esto con la finalidad de tener las herramientas para proponer los excipientes adecuados y determinar el tipo de procedimiento para la fabricación de los núcleos. También se realizó en esta etapa el estudio de compatibilidad del fármaco con los excipientes correspondientes a las formulaciones tentativas propuestas. Posteriormente para obtener la formulación óptima, se probaron las formulaciones propuestas tomando en cuenta los resultados del estudio de preformulación y guiándose con matrices de trabajo, mismas que fueron sometidas a una evaluación en base a la solución del problema planteado, a los atributos de calidad adecuados del núcleo y gragea y a la estabilidad de la formulación (ciclado térmico y estabilidad acelerada).

Debido a que se realizaron cambios en los componentes y procedimientos de la formulación original, se confirmó que la metodología analítica establecida para la determinación del principio activo fuera confiable para esta formulación, para ello, se realizó la validación del mismo en la que se incluyó la evaluación de la especificidad, linealidad, exactitud, precisión y estabilidad de la muestra analítica.

Con los resultados obtenidos, se encontró una formulación que soluciona el problema planteado y que cumple satisfactoriamente con las especificaciones establecidas, además de que se validó el método para cuantificar al principio activo en las grageas.

---



**JUSTIFICACIÓN**

---

En la actualidad la Industria Farmacéutica moderna debe encontrarse a la vanguardia en lo que a producción de recientes antimicrobianos se refiere, ya que los microorganismos constantemente están presentando resistencia a este tipo de fármacos, por lo tanto, es necesaria la introducción de nuevos medicamentos; de ahí que el Ciprofloxacino tenga una particular importancia ya que además de tener una amplia actividad antimicrobiana, una alta biodisponibilidad después de ser ingerido y tener una cantidad bastante baja de efectos adversos, no se produce un desarrollo rápido de resistencia bacteriana como es el caso de las quinolonas anteriormente utilizadas, como el ácido nalidixico.

Sin embargo, a pesar de tener todas estas cualidades, si no se cuenta con el procedimiento y la formulación adecuada, los problemas para su fabricación, pueden provocar la disminución o eliminación de su producción o bien una elevación en los costos de producción que se reflejaría en el precio del producto final, ocasionando que su adquisición fuera difícil, propiciando así que se utilicen productos que probablemente en la actualidad ya no son eficaces; por este motivo, al encontrarse con problemas en la experiencia práctica durante la producción industrial del medicamento como son: corrosión de punzones por el contacto con el principio activo, deficiente eyección del núcleo fuera de la matriz y porosidad presente en el comprimido previo a su recubrimiento, se decidió realizar una reformulación, con la finalidad de eliminar dichos inconvenientes y hacer accesible y eficiente su producción, poniendo énfasis en la calidad y cumplimiento de especificaciones oficiales del producto final.

Así mismo, se consideró fundamental, por tratarse de una nueva formulación, proceder a la evaluación del método analítico establecido, con lo que se confirma que cubre satisfactoriamente los requisitos para la aplicación analítica deseada y se asegura que el medicamento aprobado contenga la cantidad apropiada de principio activo que es requerido para dar el efecto deseado al paciente.

---



---

**OBJETIVOS**

---

## OBJETIVOS

### Generales

- Desarrollar una formulación farmacéutica que elimine los problemas encontrados durante la producción del medicamento, con los atributos de calidad adecuados y que cumpla con las especificaciones oficiales.
- Validar el método analítico espectrofotométrico de U.V. establecido para la cuantificación de clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado en la formulación farmacéutica desarrollada, confirmando así que cumple con los propósitos para los cuales fue diseñado

### Específicos

- Realizar los estudios de preformulación para el clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado y excipientes propuestos
- Proponer formulaciones coherentes con los resultados del estudio de preformulación
- De los estudios anteriores elegir la formulación óptima basándose en la solución de los problemas encontrados, en la evaluación de la calidad del producto final y en la estabilidad de la formulación.
- Validar el método analítico establecido para cuantificar clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado en la formulación desarrollada, evaluando los siguientes parámetros:
  - ◊ Para el Sistema: Linearidad y Precisión (evaluada como repetibilidad)
  - ◊ Para el Método: Especificidad, Linearidad, Exactitud, Precisión (evaluada como repetibilidad y reproducibilidad) y Estabilidad de la muestra analítica.



---



**HIPÓTESIS**

---

---

## **HIPÓTESIS**

- Si se eligen los excipientes y procedimientos para la fabricación de grageas de Ciprofloxacino en base a los estudios de preformulación, la solución al problema encontrado, la calidad y al cumplimiento de especificaciones oficiales del producto terminado, entonces se obtendrá la formulación óptima para dicho medicamento.
  
- Si los resultados de la evaluación del método referentes a la especificidad, linealidad, exactitud y precisión cumplen con los criterios establecidos, entonces se considera que la capacidad del método analítico satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas y por lo tanto, estará validado.

---



**CAPITULO I**

---

**FUNDAMENTACIÓN  
DEL TEMA**

---

---

## I.1 ANTECEDENTES GENERALES

### I.1.1 ETAPAS DEL DISEÑO DE FORMULACIONES

#### PREFORMULACIÓN <sup>(1,2)</sup>

Son los estudios encaminados a caracterizar física y químicamente al fármaco en cuestión.

Uno de los objetivos del conocimiento farmacéutico más importante para conseguir calidad durante el desarrollo de la formulación farmacéutica, es el entendimiento de las propiedades fisicoquímicas de el o los ingredientes activos. Los estudios de preformulación son esenciales para este entendimiento, pues cuando se realizan en forma adecuada, colaboran para formular con los adyuvantes más apropiados, desarrollar los procesos correspondientes y encontrar las técnicas analíticas apropiadas para el control de el o los principios activos y del medicamento, además de que por supuesto, permiten anticipar problemas en la formulación.

Datos de solubilidad del fármaco, estabilidad en estado sólido y en condiciones de humedad, el flujo y tamaño de partícula, entre otros, nos darán la pauta para la elección de aditivos y procedimientos adecuados para la formulación.

La información generada en esta etapa es invaluable para la toma de decisiones que hagan eficientes a todas las áreas de investigación y desarrollo de la formulación.

Una adecuada búsqueda bibliográfica debe ser realizada con el fin de disminuir la experimentación necesaria, por eso, antes de comenzar cualquier trabajo en el laboratorio debe realizarse una revisión exhaustiva de la literatura referente al o a los ingredientes activos, al posible proceso y a los métodos de evaluación. Hoy en día, el acceso a bancos de datos por computación facilita en gran forma la búsqueda.

En esta etapa, además de la caracterización fisicoquímica del principio activo, ya sea por medio de la búsqueda bibliográfica o bien de la experimentación en el laboratorio, debe realizarse también un estudio de la compatibilidad de el o los principios activos con diferentes aditivos propuestos para una formulación. Así, también por éste medio es posible realizar una elección conveniente de los excipientes o componentes del vehículo a utilizar.

En el caso de las reformulaciones algunos de los aditivos que se proponen para realizar el estudio de compatibilidad, y su posterior utilización en la nueva formulación (siempre y cuando esta prueba indique que no hay inconveniente), se eligen de la fórmula original, considerando a aquellos que no interfieran con el motivo de la reformulación, si no por el contrario, representen una ayuda para la mejoría de las características del medicamento, de manera tal que pueda lograrse la optimización de la formulación original.

## FORMULACIÓN <sup>(1,2)</sup>

Es el estudio que involucra la proposición y elaboración de diferentes formulaciones farmacéuticas y la adaptación de un proceso de producción, mismas que por aproximaciones sucesivas de perfeccionamiento, dará la formulación definitiva.

Refiriéndose a formas farmacéuticas sólidas, durante esta etapa se fabrican lotes de regular tamaño (basándose en los resultados del estudio de preformulación), en los que varían las concentraciones de los excipientes dentro de intervalos estrechos con el fin de mejorar los resultados esperados.

La selección general de excipientes que haga el formulador debe ser cuidadosa, de tal forma que considere para cada ingrediente su utilidad específica y la cantidad requerida para obtenerla, de manera que se reduzca la cantidad total y el número requerido.

Los ensayos dan oportunidad de hallar las dificultades inherentes a la preformulación, con esta experiencia se optimizará la formulación, la que se tomará por definitiva cuando pasen todos los ensayos químicos y físicos.

### EVALUACIÓN DE LA FORMULACIÓN <sup>(3,4,5)</sup>

Es la etapa durante la cual se determina si la formulación propuesta cumple con los requisitos de calidad, la finalidad por la que fue diseñada y las especificaciones oficiales

Los criterios utilizados varían para cada formulación, pero en general se contemplan los referentes a la solución del problema planteado (en caso de tratarse de una reformulación), los atributos de calidad no funcionales del comprimido (propiedades que pueden medirse experimentalmente en el laboratorio) y a la estabilidad de la formulación.

En el caso de las reformulaciones uno de los principales criterios de evaluación, es la resolución del problema que le dió origen, ya que si éste no es satisfactorio, es inútil que todos los demás criterios sean, incluso, ideales, puesto que lo que se busca al realizar una reformulación es precisamente, erradicar el problema que le atañe. Debido a que las razones por las que se lleva a cabo la optimización de la formulación son únicas para cada caso, los criterios a los que deba someterse el producto farmacéutico, dependerán de la naturaleza de éstas.

Ahora bien, una vez fabricado el lote y que lógicamente la evaluación de las pruebas reológicas sean favorables, se procede al análisis de los atributos de calidad no funcionales que se utilizan para la evaluación de la calidad del medicamento, los cuales incluyen (según proceda): la *identificación de el o los principios activos*, donde se asegura que el o los ingredientes activos que se está(n) analizando sea(n) efectivamente el(los) de interés, éste puede realizarse, según la estructura de la molécula y sus propiedades, por medio de cromatografía de alta resolución de líquidos (HPLC), espectroscopía de ultravioleta, espectroscopía de infra-rojo, cromatografía en

capa fina (C.C.F.), pruebas específicas de identificación, etc.; el *aspecto*, que es la aceptación del producto por su elegancia y que es importante no sólo como presentación, sino también como un indicativo de una buena práctica de manufactura, que con frecuencia representa para el paciente una referencia de confianza; la *variación de peso*, en donde se establece si el llenado de la cavidad de la matriz, que determina el peso de la tableta comprimida, es homogéneo; la *dureza*, que mide la resistencia de la tableta a la abrasión o ruptura en condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación; la *friabilidad*, que determina la capacidad que tengan los comprimidos de resistir las fuerzas tangenciales durante la producción, envasado, transporte y consumo, ya que chocan entre sí pudiendo partirse, arruinando la forma posológica, con el consecuente error posológico; la *desintegración*, que mide el tiempo requerido para que un comprimido se desintegre en unidades menores; la *disolución*, que nos indica la cantidad de principio activo que se encuentra en solución después de mantener en condiciones específicas a la forma farmacéutica en un medio de disolución adecuado; la *valoración*, que es la determinación de la cantidad de principio activo que contiene el medicamento y la *variación de masa o uniformidad de contenido*, (según sea el caso), en donde se determina la uniformidad de dosificación de una forma farmacéutica.

En lo que se refiere a la estabilidad, se realiza un programa para probar la estabilidad del fármaco en la formulación propuesta.

La estabilidad de un medicamento se define como la capacidad de una fórmula en particular, en un sistema específico de envase y cierre, para mantenerse dentro de sus especificaciones físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas.

El estudio que se lleva a cabo puede incluir las pruebas de: ciclado térmico, en donde se evalúa si la formulación es estable a temperaturas extremas, y la de estabilidad



acelerada, que es el estudio diseñado para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un medicamento en su sistema de envase y cierre por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento.

En base a los criterios anteriores (de forma general), se evalúan las formulaciones propuestas, y por consiguiente se elige la que cumpla satisfactoriamente con los mismos.

La METODOLOGÍA ANALÍTICA, que también es parte fundamental de las actividades de apoyo en el desarrollo de la formulación, se menciona con detalle más adelante.

### **I.1.2 FORMA FARMACÉUTICA: GRAGEAS<sup>(3,6,7,8)</sup>**

#### **DEFINICIÓN**

Forma farmacéutica sólida de dosificación única que tiene como característica principal el recubrimiento del comprimido, mismo que puede ser obtenido por compresión directa, granulación vía húmeda o vía seca, y que incluye al o a los principios activos y aditivos.

Como es posible observar, la definición de la gragea lleva consigo la del comprimido, puesto que también puede definirse como un comprimido cuya principal característica es su recubrimiento.

## **OBJETIVOS DEL RECUBRIMIENTO**

- ◊ Mejorar el aspecto del comprimido: algunos colores propios de los fármacos o de algún adyuvante, no son gratos, o semejan material alterado, igualmente al mezclar granulados de diverso color en las formulaciones complejas, queda un comprimido micropunteado en colores. Tal aspecto se toma como expresión de una mala manufactura o de descomposición, para prevenir los estragos de la estolidez se acude a un enmascaramiento por medio de una cobertura.
  
- ◊ Proteger los componentes: pese a que una forma sólida compactada como es el comprimido, donde las incompatibilidades promovidas por el medio ambiente se reducen al mínimo, en ocasiones, se deberá proteger en forma adicional contra humedad, oxígeno, dióxido de carbono, luz, etc., de modo que las cubiertas del revestido son genuinas protectoras y no meramente decorativas.
  
- ◊ Enmascarar un olor o sabor desagradables: existen muchos fármacos de sabor amargo o desagradable en otra dirección, como comprimidos, algunas de esas medicaciones son inaceptables o bien, requieren de una gran esfuerzo por parte del enfermo para ingerir una segunda dosis, en tales casos resulta favorable el uso del recubrimiento para aumentar el grado de aceptación del medicamento.
  
- ◊ Lograr una biodisponibilidad programada: cuando se requiere que un fármaco se libere y absorba en el intestino, el uso de revestimientos gastrorresistentes permite obviar la acción del jugo gástrico sobre el fármaco, que puede ser indeseable, o bien, en otros casos, protegerá a la mucosa gástrica de un medicamento agresivo. Del

mismo modo, con el empleo de cubiertas, pueden lograrse preparados duales, de liberación inmediata y de acción controlada.

- ◊ Identificar al medicamento cuando un fármaco tiene varias presentaciones de distinta concentración, todas con el mismo nombre comercial, el empleo de colores distintivos ayuda a evitar errores posológicos que incluso pueden ser fatales.
- ◊ Facilitar la administración: la superficie suave y deslizante de una gragea permite que pase con facilidad por las gargantas rebeldes, además al presentarse en un color atractivo predispone a la ingestión.

#### COMPONENTES

- **Fármaco, Principio o Ingrediente activo:**

La fundamentación de un componente es el fármaco activo del cual debe ser portador, ya que la función de éste es llevar a cabo el efecto terapéutico. En base a las propiedades de este componente, tales como dosis, solubilidad, estabilidad, formas polimórficas, compatibilidad y tamaño de partícula, se diseña la fórmula y se determinan las condiciones de fabricación.

- **Excipientes:**

Son materiales inertes, los cuales ayudan a obtener la liberación satisfactoria del fármaco, a que las características físicas y mecánicas sean aceptables en la tableta, a que la estabilidad química del principio activo se prolongue, a que sus características microbiológicas permanezcan dentro de los límites especificados y a que se facilite su manufactura.

Los excipientes que se mezclan al fármaco deben tener una serie de cualidades para calificarse como tales:

1. No deben ser tóxicos y deben ser aceptados por la Secretaría de Salud (SSA)
2. Deben contribuir de modo esencial a resolver uno o más pasos de la integración mecánica y física del compacto
3. No deben interferir en la biodisponibilidad del medicamento
4. Deben ser estables física y químicamente, solos y en combinación con los otros ingredientes de la formulación
5. Deben ser fisiológicamente inertes (no poseer actividad biológica *per se*)
6. Deben cumplir con las especificaciones microbiológicas
7. Deben tener un color compatible con la formulación
8. Su administración no debe ser contraindicada, por ejemplo azúcar a diabéticos o sodio a hipertensos
9. Deben ser fáciles de adquirir
10. Su costo debe ser aceptablemente bajo
11. Si el fármaco es también clasificado como alimento (ciertas vitaminas por ejemplo), los excipientes que componen la formulación deben ser aprobados como aditivos para alimentos

Los excipientes que comúnmente se utilizan en la formulación de grageas, para que el producto cumpla con las normas establecidas de calidad, se clasifican en seis categorías de acuerdo a la función que desempeñan en la formulación:

- I. Diluyentes
- II. Aglutinantes
- III. Desintegrantes
- IV. Lubricantes (lubricantes, antiadherentes y deslizantes)
- V. Excipientes que mejoran las propiedades organolépticas
- VI. Recubrimiento

Se menciona a continuación brevemente, las funciones que desempeñan cada uno de estos tipos de excipientes:

#### **I. DILUYENTES**

Son excipientes cuya función es la de dar volumen y cuerpo a la tableta, permitiendo, con dosis muy pequeñas, obtener un lecho final homogéneo. De las múltiples cualidades que es dable exigir a un diluyente perfecto se destaca lo siguiente: que sea inerte, de composición uniforme, con química conocida a fondo, poco costoso, fácil de conseguir, que sea adyuvante de granulación, atóxico, de sabor tolerable, etc., la razón fundamental en la selección debe ser, con todo, la compatibilidad fisicoquímica y de biodisponibilidad. En general se buscan materiales que tengan alguna otra función adyuvante (como desintegrante-por ejemplo-).

Los diluyentes más comúnmente utilizados son:

- Almidón y derivados
- Sacarosa polvo
- Lactosa y formas de ella
- Celulosa microcristalina
- Sales de Calcio (carbonato, sulfato, fosfato)
- Hexitoles (manitol, sorbitol, inositol)

## II. AGLUTINANTES

Los aglutinantes también son conocidos como cohesivos o granuladores, su función es la de aglomerar sustancias que se compactan solo a grandes presiones y mejorar las cualidades de fluidez mediante la formación de gránulos de dureza y tamaño adecuado. Imparten a la formulación de la tableta una cohesividad que asegura que la tableta se mantenga intacta después de comprimirla.

Los criterios básicos para la selección de aglutinantes son: compatibilidad con la formulación, que impartan adhesión suficiente a los polvos y proporcionen la biodisponibilidad adecuada para llevar a cabo la absorción del fármaco. Si se usa demasiado cohesivo o si éste es demasiado potente, se produce una tableta dura que no se desintegra con facilidad y desgasta los punzones y las matrices.

Los aglutinantes se pueden adicionar en solución o en seco, dependiendo de los ingredientes y del método de manufactura. Algunos ejemplos de aglutinantes son:

- Polivinilpirrolidona

- ◊ Acacia
- ◊ Derivados de celulosa
- ◊ Gelatina
- ◊ Almidón (pasta y pregelatinizado)
- ◊ Goma de tragacanto

### III. DESINTEGRANTES

Son todas las materias primas que se añaden a una tableta para facilitar su rompimiento o desintegración al hacer contacto con los líquidos que se espera sean sus agentes de resolución farmacológicos (agua, saliva, jugos gástrico e intestinal, etc., según sea el caso).

La compactación de los gránulos no puede ser definitiva para el caso de los comprimidos de uso medicinal o alimentario, puesto que tendrán que convertirse en unidades menores -los gránulos- los que a su vez deben desleírse a las unidades de polvo que los forman, de forma tal que se deje libre al fármaco que hasta entonces podrá disolverse y distribuirse hacia su sitio de acción.

Como puede observarse, la fragmentación de la tableta puede ser crítica para la subsecuente disolución del fármaco y por consiguiente para la satisfactoria biodisponibilidad del mismo.

Las materias primas que se emplean como desintegrantes se han clasificado como:

- ◊ Almidones
- ◊ Arcillas
- ◊ Celulosa
- ◊ Alginas
- ◊ Polímeros con enlaces cruzados

Entre los más antiguos que siguen empleándose en nuestros días están:

- ◊ Almidón de maíz
- ◊ Almidón de papa

En la actualidad se cuenta con:

- ◊ Crospovidone
- ◊ Croscarmellose
- ◊ Glicolato de sodio

Algunos otros son : metilcelulosa, bentonita, agar, etc.

#### IV. LUBRICANTES

LUBRICANTES, ANTIADHERENTES y DESLIZANTES

Son excipientes cuya función es evitar la fricción.



Anteriormente se hacía mención a los lubricantes en general sin hacer distinción alguna de la función en específico que llevan a cabo, pero en nuestros días se sabe que existen diferentes tipos de materias primas que evitan cierto tipo de fricción y por ello se les clasifica en tres grupos: lubricantes, antiadherentes y deslizantes.

#### *LUBRICANTES*

Los lubricantes tienen la función de reducir la fricción durante la eyección de la tableta, es decir, la fricción existente entre las paredes de la tableta y las paredes de la cavidad en la cual la tableta es formada.

Entre los más utilizados tenemos:

- ◊ Estearatos (calcio, magnesio)
- ◊ Parafina
- ◊ Acido esteárico
- ◊ Carbowax 4000

#### *ANTIADHERENTES*

Tienen el propósito de reducir la fricción del comprimido-metal o de la adhesión de cualquier polvo a la pared de la matriz o al punzón.

Algunos de los más usuales son:

- ◊ Talco
- ◊ Almidón de maíz seco
- ◊ Estearatos (calcio, magnesio)

### *DESLIZANTES*

Promueven el flujo del polvo o del comprimido, reduciendo la fricción entre las partículas.

Los más utilizados son:

- ◊ Almidón seco
- ◊ Almidón-óxido de magnesio
- ◊ Talco

### **V. EXCIPIENTES QUE MEJORAN LAS PROPIEDADES ORGANOLÉPTICAS**

Entre éstos encontramos a los colorantes y los saborizantes.

El uso de colorantes ha tenido tres propósitos a través de los años: enmascarar el color desagradable de los fármacos, como identificación tanto para el paciente como para la producción del medicamento y para obtener un producto más elegante. Todos los colorantes empleados en la elaboración de productos farmacéuticos deben ser aprobados por la Secretaría de Salud (SSA) o la Food and Drug Administration (FDA).

En cuanto a los saborizantes, estos se utilizan aún cuando el diluyente confiera cierta dulzura a la tableta, sobre todo en el caso de las tabletas masticables, en donde suele utilizarse manitol o lactosa, para ello se hace uso de edulcorantes artificiales, entre los más empleados están la sacarina sódica y la fenilalanina.

## **VI. RECUBRIMIENTO**

Es el excipiente que distingue a un comprimido como tal, de una gragea.

Existen dos tipos de recubrimiento: el entérico, que se disuelve a pH básico y por lo tanto permite que la gragea permanezca intacta al pasar por el estómago y su disolución se lleva a cabo hasta llegar al intestino; y el no entérico, que se disuelve a pH ácido y que por lo tanto no presenta gastrorresistencia.

Dentro de los entéricos se cuenta con:

- ◊ Acetotalalato de celulosa (APC)
- ◊ Hidroxipropilcelulosa ftalato
- ◊ Resinas como Eudragit

En cuanto a los no entéricos se utiliza:

- ◊ Metilcelulosa
- ◊ Hidroxietilcelulosa
- ◊ Dihidroxipropilcelulosa
- ◊ Polivinilpirrolidona
- ◊ Polietilenglicoles de alto peso molecular

## MÉTODOS DE FABRICACIÓN

### PARA EL NÚCLEO

Existen tres métodos para fabricar comprimidos: *compresión directa*, *granulación vía húmeda* y *granulación vía seca*, dependiendo de las características de los principios activos y de los excipientes, será el método que deba utilizarse para la fabricación de los mismos.

La *compresión directa* consiste en obtener las tabletas directamente a partir del material en polvo sin modificar la índole física de éste. Pocas sustancias pueden ser comprimidas directamente. Los excipientes para compresión directa deben poseer excelentes características de compresibilidad y deslizamiento. Este es un proceso económico y rápido, pero no todos los principios activos tienen las características para ser comprimidos directamente o bien no son compatibles con los excipientes que son empleados en este método.

La *granulación vía húmeda* es el método de manufactura que consiste en la conversión de polvos en gránulos, que posean flujo y cohesión adecuados para el proceso de compresión. En este tipo de proceso se hace uso de la adición de agentes aglutinantes conjuntamente con soluciones que humectan, por lo que posteriormente debe eliminarse dicha solución mediante un proceso de secado en horno a temperaturas medianamente altas. Con este tipo de procedimientos aumenta la cohesividad de los polvos, hay una mejor distribución de los principios activos y colorantes, pero el costo, debido a la mano de obra, tiempo, equipo, energía y espacio requerido, es considerablemente mayor, por otra parte, existe una cantidad importante de fármacos que se degradan en presencia de agua o son sensibles al calor.

La *granulación vía seca*, también llamada precompresión o doble compresión se utiliza cuando los componentes del comprimido no pueden comprimirse directamente y son sensibles a la humedad o no resisten temperaturas altas durante el secado, y cuando los constituyentes posean suficientes propiedades cohesivas intrínsecas. La operación que caracteriza a este método es la realización de una "precompresión", de la cual se obtienen comprimidos que no han pasado por la etapa plástica (la compresión se lleva sólo hasta la etapa elástica), estos "comprimidos" se hacen pasar por un tamiz, y de esta forma se da origen a los gránulos; una vez realizada esta etapa, se sigue el procedimiento convencional. Para realizar este procedimiento se requiere de poco equipo y espacio, elimina el empleo de aglutinantes y el proceso de secado, pero en algunas ocasiones resulta muy agresivo para el principio activo el proceso de la doble compresión.

#### **PARA EL RECUBRIMIENTO**

Los procedimientos utilizados en farmacotecnia para cubrir son diversos, y cada técnico, cada industria, aplica los sistemas que su experiencia, capacitación y posibilidades señalan como los más adecuados. Los principales son:

- ◊ Método clásico con azúcar. Después del barnizado o imprimación, se agregan soluciones de jarabe con cargas y aditamentos diversos, para cubrir el núcleo. El lustre final es con cera.
- ◊ Recubrimiento por película. Es un método rápido en que polímeros seleccionados, disueltos en disolventes adecuados y elegidos entre los de gran poder de adherencia, producen en pocas manos o capas una fina película que, al redondear los perfiles y bordes del comprimido los cubren totalmente y los hacen deslizables.

o **Recubrimiento por compresión.** Diferente a los anteriores trabaja siempre en seco y usa solo la tecnología de los comprimidos, incluyendo las prensas para que quede al final un comprimido como núcleo dentro de otro mayor.

A continuación, se revisa a fondo los primeros dos métodos por ser los de mayor relevancia en la actualidad.

En el método de cobertura por el método clásico, el núcleo debe contar con ciertas características como son: que sea biconvexo, con el máximo diámetro que permita el peso (para que el borde esté reducido al mínimo) ; que sea más duro que lo común, aunque no de mayor tiempo de desintegración; que esté libre de polvo y lecho sin trozos, astillas o láminas y que se encuentre seco, ya que el mayor enemigo de la firmeza y duración de las cubiertas es la humedad interna.

La primera capa que se da es de barnizado, destinada a impermeabilizar el núcleo y ofrecer una base firme y continua (no porosa) a las cubiertas ulteriores; el paso siguiente es el engrose que tiene como fin principal cubrir todo el comprimido y en especial los bordes. Una vez seca la primera capa o mano de engrose, se suprime el aire caliente y se reitera la adición de jarabe de engrose en la misma forma, hasta redondear bien la cubierta y llegar aproximadamente al peso estipulado, en general se dan de cuatro a diez manos. Después el comprimido puede ser alisado o afinado, lo cual se hace en dos etapas, en la primera se aplica jarabe simple y en la segunda se aplican las manos del mismo jarabe ligeramente diluido, en rápida sucesión.

En general una operación bien conducida dura entre tres y cuatro días. Por medio de la automatización es posible reducir dicho lapso de manera sensible, pero aún así, las exigencias del mercado actual, han compelido a la búsqueda de soluciones más expeditas para la cobertura de los comprimidos.

En cuanto a la cobertura por película se puede destacar lo siguiente: las coberturas peliculares tienen una gran versatilidad, pueden hacerse transparentes u opacas, gastrorresistentes o no, incoloras, coloreadas, etc., entre sus ventajas podemos mencionar: el menor número de etapas, la drástica disminución del tiempo de recubrimiento, menores costos, escaso aumento en el peso del comprimido, posibilidad de apreciar las marcas del núcleo, etc.

Las características del núcleo, además de los caracteres generales de forma, ausencia de polvo, etc., ya señalados para el método clásico, deben poseer una superficie uniforme y lisa, ya que dado el espesor pequeño de la cubierta, todos los defectos del núcleo se transmiten al exterior, pudiendo quedar una película dispareja.

Los agentes filmógenos deben ser atóxicos, inertes física y químicamente, no pegajosos, fáciles de aplicar, solubles en los disolventes comunes, con sabor y olor aceptables; si no se desea que sean gastrorresistentes, que sean solubles en las condiciones normales presentes en el tracto gastrointestinal; estables a la luz, aire, calor y compatibles con los fármacos a ser cubiertos y no hacerse quebradizos por envejecimiento.

Los disolventes seleccionados deberán ser capaces de disolver el filmógeno, serán de tensión de vapor adecuada para poder eliminarlos fácilmente por insuflación de aire sin necesidad de temperaturas muy altas.

En este método el recubrimiento se realiza en una capa única, en varias manos, pero de composición y aplicación uniforme. En general no se requiere lustre.

### I.1.3 VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS <sup>(9,10,11)</sup>

#### IMPORTANCIA DE LA VALIDACIÓN

El método analítico que se utilice para la cuantificación del principio activo, tiene una importancia enorme, ya que depende de éste el asegurarnos que el medicamento tiene la cantidad de ingrediente activo adecuada para que ejerza su actividad terapéutica. La validación del método analítico, por consiguiente, es parte fundamental del desarrollo de una nueva formulación y de la técnica de análisis de control de calidad de una forma farmacéutica, ya que es durante esta secuencia de pruebas y análisis, en donde el químico se da cuenta si el estudio, el cual está siendo evaluado sistemáticamente, cumple con los propósitos para los cuales fue diseñado.

Es importante no perder de vista que la validación de un método analítico es sólo una parte de un programa de validación que integra a proveedores, procesos, personal, áreas, sistemas y todo aquello que de una manera u otra participa en la elaboración de un producto que debe cumplir únicamente un requisito: CALIDAD. La importancia de la calidad de los medicamentos es un tema que no se pone a discusión, puesto que sólo teniéndola es posible cumplir con el objetivo terapéutico deseado y debido a que un buen producto es el resultado de un buen proceso, es necesario asegurar la calidad de los procedimientos empleados en el laboratorio y éste sólo se logra con la validación.



Un avance importante como base regulatoria lo podemos encontrar en la USP 23 y en la Ley General de Salud, esta última menciona que el control aplicado a cualquier preparado farmacéutico debe de comprobarse y validar cualquier técnica empleada para ese fin. Con esta regulación, las autoridades sanitarias y del sector salud exigen la validación de métodos analíticos. La validación incluye dos partes:

- Sistema

Linearidad

Precisión (evaluada como repetibilidad)

- Método

Especificidad

Linearidad

Exactitud

Precisión (evaluada como repetibilidad y reproducibilidad)

Estabilidad de la muestra analítica

## **DEFINICIONES**

### **VALIDACIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO**

Se define como el proceso por el cual queda establecido en forma documentada, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas.

### *ESPECIFICIDAD*

Es la capacidad de un método analítico para medir específicamente el analito en presencia de componentes que puede esperarse estén presentes en la muestra. Puede definirse también como la habilidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente a la sustancia de interés y no a otros componentes de la muestra.

### *LINEARIDAD*

La linealidad de un sistema o método analítico es su habilidad para asegurar que los resultados analíticos, los cuales pueden ser obtenidos directamente o por medio una transformación matemática bien definida, son proporcionales a la concentración de la sustancia dentro de un intervalo determinado. La linealidad del sistema es la variación del sistema de medición con respecto a la concentración del analito. La linealidad del método es la variación de la cantidad de fármaco recuperada en el análisis como una función de la cantidad de fármaco adicionado a la muestra. Ambas se realizan para asegurar la proporcionalidad directa sobre el intervalo de trabajo pre-establecido.

Cuando se trabaja con el sistema se utiliza solamente el analito, y por el contrario cuando se trabaja con el método se utiliza el material que se está analizando.

La linealidad se expresa generalmente en términos de los coeficientes de correlación ( $r$ ) y de determinación ( $r^2$ ) y con la varianza alrededor de la pendiente de la recta ajustada (línea de regresión), calculada a partir de una relación matemática con los resultados del análisis de muestras con concentraciones variables y conocidas de la sustancia. La relación matemática que describe la ecuación de la recta es la siguiente:

$$y = mx + b$$

Donde:

$y$  = Respuesta medida

$m$  = Pendiente de la recta

$x$  = Concentración

$b$  = Ordenada al origen

#### *EXACTITUD*

Es la concordancia entre un valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia. Se expresa como el porcentaje de recobro obtenido del análisis de muestras a las que se les ha adicionado cantidades conocidas de la sustancia.

#### *PRECISIÓN*

Es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes muestreos de una muestra homogénea del producto.

La precisión del **sistema** es el grado de concordancia entre resultados de las pruebas individuales y se considera solo la contribución al error atribuible al sistema de operación o medición. La precisión del **método** es el grado de concordancia entre medidas individuales en un proceso. En este caso se evalúa el grado de reproducibilidad y repetibilidad del método analítico, en cambio en el sistema sólo se mide el grado de repetibilidad.

La **repetibilidad** por su parte, es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas bajo las mismas condiciones (analista, tiempo, aparato, laboratorio, etc.).

La **reproducibilidad** en cambio, es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas bajo condiciones diferentes (diferentes analistas, en diferentes días, en el mismo y/o en diferentes laboratorios, utilizando el mismo y/o diferentes equipos, etc.).

#### **ESTABILIDAD DE LA MUESTRA ANALÍTICA**

Es la propiedad de una muestra preparada para su cuantificación, de conservar su integridad fisicoquímica y la concentración de la sustancia de interés, después de almacenarse durante un tiempo determinado bajo condiciones específicas.

## I.2 MONOGRAFÍA

### I.2.1 PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS <sup>(12,13,15)</sup>

#### NOMBRE GENÉRICO

- Clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado

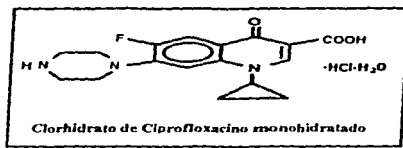
#### NOMBRE QUÍMICO

- Clorhidrato del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolina-carboxílico monohidratado.

#### SINÓNIMOS

- Cipro
- Cipro IV
- Ciflox
- Ciprobay
- Ciproxan
- Ciproxin

**FÓRMULA DESARROLLADA**



**FÓRMULA CONDENSADA**

- $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$

**MASA MOLECULAR**

- 385.82 g/mol/mol

**COMPOSICIÓN ELEMENTAL**

- C, 52.90%; H, 5.44%; Cl, 9.19%; F, 4.92%; N, 10.89%; O, 16.60%

**DESCRIPCIÓN**

- Polvo cristalino ligeramente amarillento.

### SOLUBILIDAD

- El clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado es soluble en agua, ligeramente soluble en ácido acético y metanol, muy ligeramente soluble en alcohol dihidratado, prácticamente insoluble en acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, hexano y cloruro de metileno.

### PUNTO DE FUSIÓN

- No funde, sufre descomposición a 255-257°C

### pH

- En solución acuosa al 2.5% (p/v) es de 3-4.5

### ISÓMEROS

- No presenta carbonos quirales

### POLIMORFOS

- No se encuentran reportados en la bibliografía

## VALORACIÓN'

- **ESPECTROFOTOMETRÍA DE ULTRAVIOLETA**

Preparar una solución de la sustancia de referencia y de la muestra problema, con una concentración de  $6 \mu\text{g/mL}$ , utilizando como disolvente solución de ácido clorhídrico 0.1N. Determinar la absorbancia de ambas soluciones a una longitud de onda de 276 nm. Utilizar como blanco una solución de HCl 0.1N.

- **ACIDIMETRÍA EN MEDIO NO ACUOSO**

Disolver una cantidad de la muestra en una solución de ácido acético glacial, adicionar solución acética de acetato de mercurio al 6% (p/v) y titular con una solución 0.1N de ácido perclórico determinando el punto final potenciométricamente.

- **CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN (HPLC)**

Preparar un patrón de referencia de clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado, transferir una cantidad pesada a un matraz de 50 mL y aforar con la fase móvil (mezcla

---

'Procedimientos Internos COFASA de C.V.



de ácido fosfórico 0.025M y acetonitrilo -87:13-). Para la muestra pesar una cantidad de clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado y transferir a un matraz de 50 mL, aforar con la fase móvil. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales de la preparación del patrón de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener sus correspondientes cromatogramas y calcular el área bajo los picos.

### I.2.2 FARMACODINAMIA <sup>(13,15)</sup>

Ciprofloxacino es un antimicrobiano sintético para el tratamiento de infecciones del tracto urinario de reciente introducción, que representa un avance terapéutico de particular importancia, ya que tiene una amplia actividad antimicrobiana, presenta pocos efectos adversos y no se produce un desarrollo rápido de resistencia bacteriana a su acción.

### ESPECTRO DE ACCIÓN

Su amplio espectro de actividad antimicrobiana incluye a los bacilos Gram negativos, estafilococos y cocos Gram negativos aerobios.

Ciprofloxacino es rápidamente bactericida in vitro y tiene una potencia mucho mayor contra *E. coli* y varias especies de *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter*, *Campylobacter* y *Neisseria*; las concentraciones inhibitorias mínimas de Ciprofloxacino para el 90% de estas cepas (CIM<sub>90</sub>) es menor de 0.2 µg/mL.

Es ligeramente menos activa contra *Ps. aeruginosa*, enterococos y neumococos; los valores de CIM<sub>90</sub> oscilan entre 0.5 Y 2.0 µg/mL. Ciprofloxacino también tiene buena

actividad contra estafilococos incluyendo cepas meticilina resistentes (CIM<sub>90</sub> = 1 µg/mL), (aunque la vancomicina permanece como fármaco de primera elección para infecciones causadas por *S. aureus* resistentes a la meticilina). Varias bacterias intracelulares son inhibidas por Ciprofloxacino en las concentraciones que pueden alcanzarse en el plasma, ellas incluyen especies de *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Brucella* y *Mycobacterium* (incluyendo *M. tuberculosis*), aunque la experiencia clínica con estos patógenos es limitada.

La mayoría de los anaerobios son resistentes. La frecuencia de selección de mutantes espontáneas de un solo paso de *E. coli* que son resistentes a las quinolonas es 100 veces menor con Ciprofloxacino que con ácido nalidíxico.

### MECANISMO DE ACCIÓN

La dos cadenas del DNA de doble hélice deben separarse para permitir su replicación o transcripción. Sin embargo, todo lo que separa las ramas produce un desenrollamiento o superenrollamiento positivo excesivo del DNA frente al lugar de la separación para combatir este obstáculo mecánico; la enzima bacteriana DNA girasa es responsable de la introducción continua de superespiras negativas en el DNA. Esta es una reacción ATP dependiente que requiere el corte de ambas cadenas de DNA para permitir el pasaje de un segmento de cadenas de DNA a través de la fractura, la cual luego es liberada y se sellan de nuevo las espiras.

La DNA girasa de *E. coli* está compuesta de 2 subunidades A de 105 000 daltons y 2 subunidades B de 95 000 daltons. Las subunidades A que contienen la función de corte de cadenas de la girasa, son el lugar de acción del Ciprofloxacino. El fármaco inhibe la acción de estas subunidades de la girasa, con concentraciones que se correlacionan bien con las requeridas para inhibir el crecimiento bacteriano (0.1-10 µg/mL).

Las mutaciones del gen que codifica el polipéptido de la subunidad A pueden conferir resistencia a este fármaco.

Las células eucarióticas no contienen DNA girasa, no obstante, sí contienen una DNA topoisomerasa tipo II, con concepto y mecánica similares, que remueven los superenrollamientos positivos del DNA eucariótico para evitar su enredo durante la replicación. Sólo concentraciones mucho mayores de quinolonas (100 a 1000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) inhiben la topoisomerasa eucariótica tipo II.

### I.2.3 FARMACOCINÉTICA <sup>(13,15)</sup>

#### ABSORCIÓN Y CONCENTRACIÓN SÉRICA

La biodisponibilidad del Ciprofloxacino es del 69-85%, esta relativa alta biodisponibilidad indica que el fármaco está sujeto solamente a un ligero efecto del primer paso. Los antiácidos reducen la biodisponibilidad del Ciprofloxacino en forma significativa.

#### DISTRIBUCIÓN

Las concentraciones plasmáticas máximas promedian 2.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  después de una dosis oral de 500 mg, el volumen de distribución en estado estable está entre 1.7 y 2.71  $\text{L}/\text{kg}$ , el volumen del compartimento central está entre 0.16 y 0.63  $\text{L}/\text{kg}$ . La unión a proteínas determinada por ultrafiltración, está entre 16.4 y 28.1%. Atraviesa la barrera placentaria y es excretado en la leche materna.

## METABOLISMO Y ELIMINACIÓN

Ciprofloxacino es eliminado de manera importante por los riñones y de forma menos importante por vía extra-renal (75% por la vía urinaria y 14% por las heces, después de una administración endovenosa). Pequeñas concentraciones de 4 metabolitos han sido descritos: dietilenciprofloxacino, sulfaciprofloxacino, oxaciprofloxacino y formilciprofloxacino. Todos los metabolitos tiene cierta actividad antibacteriana pero menor que Ciprofloxacino. De una dosis se recupera el 94% en orina y en las heces después de 5 días. Oxaciprofloxacino es el mayor metabolito urinario, 6.2% de la dosis; sulfaciprofloxacino y dietilenciprofloxacino de 3.7 y 1.3% respectivamente; sulfaciprofloxacino es el principal metabolito fecal, puesto que fue recuperado 5.9% de la dosis en las heces, solamente una pequeña cantidad de dietilenciprofloxacino (0.5%) y de oxaciprofloxacino (1.1%) son recuperados en las heces. Por otro lado formilciprofloxacino no es recuperado ni en las heces ni en la orina. Oxaciprofloxacino es el metabolito formado preferentemente en el primer paso ya que la cantidad recuperada después de la administración intravenosa es menor que la excretada después de la administración oral. La relación de Ciprofloxacino conjugado con ácido glucorónico es de 30% del total excretado en la bilis. Recientemente se postuló que Ciprofloxacino y sus metabolitos alcanzan las heces por un mecanismo de transporte a través de la mucosa intestinal ("eliminación transintestinal"), constituyendo una válvula de escape para remover el fármaco de la sangre.

El aclaramiento sérico de Ciprofloxacino fue de 23-43 L/h/1.73m<sup>2</sup>, independiente de la dosis.

El *tiempo medio de eliminación* del Ciprofloxacino es de 3 a 4 horas cuando la función renal es normal. La eliminación es independiente de la dosis y la duración de la administración.

## I.2.4 INFORMACIÓN TÉCNICA <sup>(13,14,15)</sup>

### INDICACIONES

En el tratamiento de procesos infecciosos sensibles a Ciprofloxacino. En el tratamiento y profilaxia de diversas infecciones en pacientes inmunodeprimidos.

### VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

- Oral
- Inyectable

### PREPARADOS Y DOSIFICACIÓN

#### *COMPRIMIDOS*

Se presenta en comprimidos que contienen 250, 500 y 750 mg del fármaco.

La dosis usual para adultos con infecciones del tracto urinario es de 250 mg 2 veces diarias. Infecciones respiratorias, cutáneas, óseas y articulares deben tratarse con 500 mg cada 12 horas o con 750 mg 2 veces por día si son graves. Por lo general se continúa el tratamiento durante 7-14 días. Las infecciones óseas y articulares pueden requerirlo por 4 a 6 semanas o más.

#### *SOLUCIÓN INYECTABLE*

Se presenta en envases de 200mg/100ml. Para infecciones de vías urinarias inferiores y superiores e infecciones renales debe administrarse dos dosis de 100 mg diarios. Para otras infecciones, por ejemplo, vías aéreas, vías biliares, otorrinolaringológicas, tracto gastrointestinal, en pacientes inmunosuprimidos (profilaxias) se recomienda administrar dosis de 200 mg al día.

En ambas presentaciones, es necesario disminuir la dosificación en pacientes con alteración grave de la función renal, en sujetos con insuficiencia hepática puede utilizarse sin ningún riesgo.

### **USOS**

Se ha demostrado que es muy efectivo en el tratamiento de infecciones del tracto urinario, prostatitis y enfermedad diarreica causada por *E. choli*, *Shigella*, *Salmonella* y *Campylobacter*. Las infecciones óseas y de tejido blando causadas por estafilococos y microorganismos Gram negativos han sido tratados con eficacia con Ciprofloxacino. Es probable que tenga que administrarse junto con rifampicina para el tratamiento de enfermedades infecciosas estafilocócicas graves. Se muestra prometedora para reducir la incidencia de infecciones en los pacientes neutropénicos y para disminuir los porcentajes de portadores meningocócicos y tifoideos. Aunque Ciprofloxacino ha sido efectiva para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, incluyendo algunos pacientes con fibrosis quística, no debe utilizarse para infecciones neumocócicas del tracto respiratorio, ni para celulitis estreptocócica, en estas situaciones se prefieren antibióticos beta-lactámicos. No están indicadas para el tratamiento de infecciones producidas por anaerobios.

### **CONTRAINDICACIONES**

En pacientes con hipersensibilidad a Ciprofloxacino o a otras quinolonas. NO debe administrarse en la gravidez o en la lactancia.

## **INTERACCIONES**

El Ciprofloxacino inhibe el metabolismo de la teofilina y puede producirse toxicidad por concentraciones elevadas de la metilxantina cuando se administran ambas en forma concurrente. Con poca frecuencia se presenta alucinación o convulsión cuando también reciben teofilina o algún antiinflamatorio no esteroideo. La administración concomitante con un antiinflamatorio no esteroideo puede potenciar los efectos estimulantes que las quinolonas tienen sobre el sistema nervioso central y se han reportado convulsiones en quienes reciben enoxacina y fenbufeno.

No se recomienda la administración en un periodo de 1 a 2 horas después de la ingestión de antiácidos como hidróxido de magnesio o aluminio, para evitar la interferencia con su absorción, igualmente para las preparaciones férricas.

Puede ocurrir aumento de los efectos colaterales, principalmente sangrado, en pacientes que utilicen conjuntamente warfarina y Ciprofloxacino.

Aparentemente afecta la seguridad de los anticonceptivos orales; puede reducir el aclaramiento de Diazepam; administrado conjuntamente con anticolinesterasas, puede ocurrir empeoramiento de la miastenia grave.

## **EFFECTOS ADVERSOS**

Por lo general, es bien tolerado. Las reacciones adversas que pueden presentarse son náuseas, malestar abdominal, cefalea y mareos. También pueden ocurrir erupciones, incluyendo, reacciones de fotosensibilidad. Todos estos agentes pueden producir artropatía en varias especies de animales inmaduros. Aunque no se han informado estas lesiones en el hombre, el uso de estos fármacos no se recomienda en los niños prepúberes ni en las mujeres embarazadas.



### I.3 FORMULACIÓN ORIGINAL<sup>o</sup>

Clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado.....	291.4 mg*
equivalente a .....	250.0 mg
de Ciprofloxacino	
Almidón de maíz pregelatinizado.....	36.0 mg
Crospovidona XL10.....	15.0 mg
Celulosa microcristalina pH101.....	27.75 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	2.25 mg
Estearato de magnesio.....	2.60 mg
<b>TOTAL.....</b>	<b>375.0 mg</b>

---

<sup>o</sup> COFASA, de C.V.

\* Esta cantidad está sujeta a variación, pues está en función de la pureza del principio activo.

---

**CAPITULO II**

**PARTE  
EXPERIMENTAL**

---

---

---

## II.1 MATERIAL

### II.1.1 MATERIAL DE LABORATORIO

- Matraces volumétricos de 2000, 1000, 500, 100 y 50 mL Pyrex
- Pipetas volumétricas de 6, 5, 4, 3, 2 y 1 mL Pyrex
- Pipetas graduadas de 10, 5, 2 y 1 mL Pyrex
- Vasos de precipitados de 250, 100 y 50 mL Pyrex
- Probeta de 25 mL
- Viales transparentes de 15 mL Vitromex
- Frascos de vidrio de 50 mL Vitromex
- Embudo para pruebas reológicas
- Mortero con pistilo de porcelana Lofivitrex
- Embudos de tallo corto
- Cámara para CCF
- Mallas de acero inoxidable de números 20, 60, 80, 100, 150 y 200
- Piseta
- Espátula
- Soporte Universal
- Anillo metálico
- Celdas de cuarzo para espectrofotómetro
- Cromatofolios AL de sílica gel 60 F<sub>254</sub> para CCF de 0.2 mm de espesor de la capa
- Papel filtro Whatman No. 41

## II.1.2 REACTIVOS

- Clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado  
Proveedor: HELM de México
- Carboximetil celulosa  
Proveedor: Electroquímica Mexicana
- PVP K30  
Proveedor: HELM de México
- Crospovidona XL10  
Proveedor: HELM de México
- Avicel pH 102  
Proveedor: HELM de México
- Aerosil 200  
Proveedor: Adifarma
- Estearato de Magnesio  
Proveedor: Industria Química del Centro
- Opadry  
Proveedor: Grupo Terra
- Agua desmineralizada  
Proveedor: Interno. Desmineralizador.
- Etanol R.a.  
Proveedor: Imagen
- Metanol R.a.  
Proveedor: J.T. Baker
- Ácido clorhídrico R.a.  
Proveedor: J.T. Baker 953505

- Hidróxido de Sodio R.a.  
Proveedor: J.T. Baker 3722-01
- Peróxido de Hidrógeno R.a.  
Proveedor: J.T. Baker 2180
- Cloruro de metileno R.a.  
Proveedor: J.T. Baker 9324-02
- Hidróxido de amonio R.a.  
Proveedor: J.T. Baker 9721-62
- Acetonitrilo R.a.  
Proveedor: J.T. Baker

### II.1.3 EQUIPOS E INSTRUMENTOS

- Estufa de estabilidad a 65°C  
J. Mortiz SIC DGE 774
- Estufa de estabilidad a 45°C  
Blue M. ZA 5848
- Estufa de estabilidad a 30°C  
Blue M C-4008Q
- Estufa de estabilidad a 40°C / 75 % H.R.  
Hot Pack
- Espectrofotómetro  
Espectronic 2000 de Bausch & Lomb

- Lámpara de luz UV  
Ultra-violet products Inc. Mod. CC-20
- Tableteadora Rotativa  
Marquet E-10  
Stokes B-2 16 estaciones
- Friabilizador  
ELECSA Mod. FE 30
- Disolutor  
ELECSA Mod. DIE 25-250
- Desintegrador  
ELECSA Mod. DSE 30
- Durómetro de Stokes  
Pennwalt PA 18974
- Balanza analítica  
Sartorius Mod. 24644Pt132862
- Balanza granataria  
OHAUS Barra 100043
- Mezclador Planetario  
Erweka
- Rotap  
Power Electric Mod. FD1346KRO
- Refrigerador  
Kelvinator  $5 \pm 2^{\circ}\text{C}$
- Parrilla  
Barnstead Thermolyne Mod. SPA 1025B

## II.2 MÉTODOS

### II.2.1 PREFORMULACIÓN

Como ya se mencionó, durante esta etapa se realiza la revisión bibliográfica con la finalidad de conseguir la mayor información acerca del principio activo, ahora bien, en lo que se refiere a su caracterización en el laboratorio debe seguirse la siguiente metodología.

#### ESTUDIO REOLÓGICO

##### I. DENSIDAD APARENTE

Utilizar una probeta de 25 ml de capacidad. Colocar en ésta 10 g de la muestra de clorhidrato de Ciprofloxacino monhidratado y observar el volumen que ocupa.

##### EVALUACIÓN :

$$Da = \frac{m}{v}$$

Donde:

$Da$  = Densidad aparente expresada en g/mL

$m$  = Masa de la muestra expresada en g

$v$  = Volumen que es ocupado por la muestra expresado en mL

## II. DENSIDAD APARENTE COMPACTADA

Emplear una probeta de 25 ml. Colocar en ella 10 g de clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado, tapar y compactar el polvo golpeando la probeta contra una superficie plana, dejando caer la probeta a una altura aproximada de 3 cm, hasta que el polvo no experimente cambio de volumen.

Registrar el volumen final que ocupa el polvo.

### EVALUACIÓN:

$$D_c = \frac{m}{v_c}$$

Donde:

$D_c$  = Densidad aparente compactada expresada en g/mL

$m$  = Masa de la muestra expresada en g

$v_c$  = Volumen compactado expresado en mL

## III. ÍNDICE DE CARR (% DE COMPRESIBILIDAD)

Se determina a partir de los resultados de las pruebas anteriores (densidad aparente y densidad aparente compactada), mediante la siguiente fórmula:



$$\% C = \left( \frac{D_a - D_c}{D_c} \right) \times 100$$

Donde:

% C = Porcentaje de compresibilidad

$D_a$  = Densidad aparente expresada en g/mL

$D_c$  = Densidad aparente compactada expresada en g/mL

#### CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

% COMPRESIBILIDAD	FLUJO DEL POLVO
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-21	Aceptable
23-25	Pobre
33-38	Muy pobre
> 40	Excesivamente pobre

TABLA I. COMPRESIBILIDAD Y FLUJO DE POLVOS Y GRANULADOS DE USO FARMACÉUTICO

#### IV. VELOCIDAD DE FLUJO

Colocar 20 g de la muestra de clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado en un embudo para pruebas reológicas, cerrar su orificio de salida con un tapón de hule, colocar a 10 cm de distancia de la superficie horizontal. Retirar el tapón de hule y permitir fluir libremente la mezcla; determinar el tiempo que tarda en fluir la muestra.

#### EVALUACIÓN:

$$V = \frac{m}{t}$$

Donde:

$V$  = Velocidad de flujo expresada en g/seg

$m$  = Masa de la muestra expresada en g

$t$  = Tiempo que tarda la muestra en fluir expresado en seg

#### V. ÁNGULO DE REPOSO

Utilizar un embudo para pruebas reológicas, cerrar su orificio de salida con un tapón de hule, colocar a 10 cm de distancia de la superficie horizontal. Llenar el embudo, retirar el tapón para dejar que la muestra de clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado fluya libremente. Determinar la altura del cono formado y el radio de la base del cono.

EVALUACIÓN:

$$\theta = \tan^{-1} \frac{h}{r}$$

Donde:

$\theta$  = Ángulo de reposo

$h$  = Altura del cono formado expresado en cm

$r$  = Radio de la base del cono expresado en cm

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

ÁNGULO DE REPOSO	FLUJO DEL POLVO
< 25	Excelente
25-30	Bueno
30-40	Regular
> 40	Muy pobre

TABLA II. ÁNGULO DE REPOSO Y FLUJO DE POLVOS Y GRANULADOS DE USO FARMACÉUTICO

VI. DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

Colocar 20 g de polvo de clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado en el tamiz superior ajustando el aparato Rotap durante 15 min. Probar las mallas 20,60,80,100,150 y 200.

**EVALUACIÓN:**

Se realiza una clasificación del polvo en base al número de malla donde existe un mayor porcentaje de retención, así mismo se determina el tamaño de partícula al relacionarlo con la abertura de la malla correspondiente, mediante la siguiente ecuación:

$$d_{\text{tam part}} = \left[ \frac{(\sum (\% R)) \times (A.M.R.)}{100} \right]$$

Donde:

$d_{\text{tam part}}$  = Tamaño de partícula (diámetro)

$\sum (\% R)$  = Sumatoria del porcentaje retenido en cada malla

$A.M.R.$  = Abertura de la malla donde se retuvo el mayor porcentaje de polvo

CLASIFICACIÓN DEL POLVO	NÚMERO DE MALLA
Grueso	20 a 40
Semigrueso	50 a 70
Fino	80 a 100
Muy fino	120 a 200

TABLA III. RELACIÓN ENTRE EL TIPO DE POLVO DE USO FARMACÉUTICO Y EL NÚMERO DE MALLA RETENIDO.

NÚMERO DE MALLA	ABERTURA (mm)
20	0.8400
40	0.4200
60	0.2500
80	0.1770
100	0.1490
120	0.1250
200	0.0740

TABLA IV. RELACIÓN ENTRE NÚMERO DE MALLA Y LA MEDIDA DE LA ABERTURA.

### ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO

Colocar en cada uno de 4 frascos viales, previamente rotulados, 500 mg de clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado, adicionar 0.5 ml de:

- ◊ Ácido clorhídrico 2N
- ◊ Hidróxido de sodio 2N
- ◊ Agua oxigenada
- ◊ Agua desmineralizada

Dos viales más con 500 mg de clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado, se someten a las siguientes condiciones:

- ◊ Luz solar
- ◊ En estufa a 65°C

Las muestras con ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua desmineralizada se introducen en estufa de estabilidad a 65°C.

La muestra con agua oxigenada se introduce en estufa de estabilidad a 30°C.

Analizar las muestras cada tercer día mediante cromatografía en capa fina (C.C.F.).

#### **EVALUACIÓN:**

Para observar si existe degradación química de las muestras se utiliza la técnica de cromatografía en capa fina, empleando las cromatoplasmas de sílica gel 60 F<sub>254</sub> de 0.2 mm de espesor como fase estacionaria y el sistema de elución CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH : NH<sub>4</sub>OH : CH<sub>3</sub>CN (4:4:2:1), como fase móvil. Utilizar una solución de referencia de clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado, preparada al momento, pesando una cantidad congruente con la cantidad de muestra a analizar (ya que se trata de la misma sustancia) y disolviéndola en el volumen adecuado de agua desmineralizada.

Aplicar la misma cantidad de alícuota de muestras de estabilidad y de solución de referencia en la cromatoplasma a una distancia de 1.5 cm de la base. Colocar dentro de la cámara cromatográfica para eluir y posteriormente observar con luz U.V. a 254 nm.

La mancha de la referencia debe coincidir en color, tamaño y R.f. con las de las muestras, de no ser así, probablemente existe algún producto de degradación que tal vez también pueda detectarse por este método, ya sea con éste u otro sistema de elución.

Evaluar también los cambios físicos.

**COMPATIBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO CON EXCIPIENTES**

De acuerdo con la tabla V, pesar la cantidad correspondiente de clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado y de excipientes, realizando las siguientes combinaciones:

	MUESTRA	PROPORCIÓN
C I P R O F L O X A C I N O <sup>+</sup>	1. PVP K30	15:1
	2. Croscovidona XL10	19:1
	3. Avicel pH 102	7:1
	4. Estearato de Magnesio	11:0.1
	5. Aerosil 200	11:0.1
	6. Carboximetilcelulosa Na <sup>+</sup>	13:1
	7. Opadry blanco	39:1
	Excipientes 1,2,3,4,5 y 7	77:5:4:11.5: :0.7:0.7:2
	Excipientes 2,3,4,5,6 y 7	77:4:11.5:0.7: :0.7:6:2

<sup>+</sup> Clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado.

TABLA V. ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD DE CIPROFLOXACINO CON ALGUNOS EXCIPIENTES PROBABLES PARA LA FORMULACIÓN.

Se introducen las muestras en una estufa de estabilidad a temperatura de 65°C, sometiéndolas también a condiciones de humedad, adicionando gotas de agua a una réplica de cada vial.

#### **EVALUACIÓN:**

Analizar las muestras cada tercer día por C.C.F. Utilizar placas de sílica gel 60 F<sub>254</sub> de 0.2 cm de espesor como fase estacionaria, seguir la técnica descrita para la estabilidad del principio activo.

Evaluar también los cambios físicos.

## **II.2.2 DESARROLLO DE LA FORMULACIÓN**

### **SELECCIÓN DE EXCIPIENTES Y MÉTODOS DE FABRICACIÓN**

De acuerdo a los resultados de la etapa anterior, se seleccionan los excipientes más adecuados para la formulación de las grageas, basándose en las propiedades de flujo del principio activo, por ejemplo, se proponen ciertos excipientes y si resultan compatibles con el activo y con los demás constituyentes de la formulación, pueden ser empleados, además, claro, haciendo caso de las características ideales de un excipiente como ya se revisó. En este caso, cabe destacar que el excipiente de mayor importancia es el aglutinante, ya que en base a éste se propone la solución al problema.

La selección del método de fabricación, depende también de la etapa anterior pues se relaciona directamente con los atributos del principio activo, ya que si no es factible comprimir directamente, por ejemplo, debe considerarse llevar a cabo otro método, en la medida de que sus características se lo permitan; por ejemplo, al realizar una



granulación vía húmeda, el principio activo no debe sufrir degradación en condiciones de humedad ni a altas temperaturas, como las que son manejadas en los hornos, al secar el granulado. Al igual que con los excipientes, deben tomarse en cuenta algunos otros criterios, como los recursos operativos disponibles.

### CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES

El primer criterio a evaluar es la solución del problema, y para la evaluación, debe contarse además de con criterio propio, con la opinión de quienes detectaron el problema, ya que son ellos quienes determinarán si ya fue solucionado.

Se evalúa si existe problema alguno para la eyección del núcleo, si éste presenta porosidad y si no se pega al punzón, tanto el polvo como el núcleo, ya que esta última situación representa la primera señal de una posterior corrosión.

Se evalúan los atributos de calidad no funcionales del núcleo, después de haber fabricado el lote y de que obviamente la reología haya sido favorable:

- ◊ Para la *aparición* se examina la repartición uniforme de color, ausencia de grietas, polvo suelto o partículas extrañas, además en este caso es parte importante de la solución al problema planteado el que el núcleo no presente porosidad;
- ◊ Para la *variación de peso* deben pesarse individualmente 20 comprimidos y estar dentro de el peso establecido  $\pm 0.5\%$ ;
- ◊ Para la *dureza* se utiliza un durómetro de Stokes, en donde se prueban 20 comprimidos, los cuales deben encontrarse dentro de 5-10 kgf;

- ◊ Para la *friabilidad* se pesan e introducen dentro de un friabilizador 10 comprimidos (por un tiempo de 3 min -aproximadamente 100 revoluciones-), transcurrido este tiempo se vuelven a pesar, la friabilidad no debe ser mayor al 1% ( $P_f - P_i / P_i \times 100$ );
- ◊ Para la *desintegración* se utilizan 6 unidades que son introducidas en un desintegrador, utilizando como medio agua desmineralizada a 37°C. La desintegración completa se define como el estado en el cual cualquier resto del comprimido remanente sobre la malla es una masa blanda que no tiene un núcleo firme palpable. El tiempo máximo establecido es de 15 minutos;
- ◊ Para la *disolución* se utiliza el aparato No. 1 (de canastillas) a 50 RPM, utilizando como medio de disolución agua desmineralizada, la  $Q=80\%$ ;
- ◊ Para la *valoración* del principio activo se sigue el método establecido para la formulación anterior, éste posteriormente se valida, los límites establecidos son del 90.0-110.0% de la dosis establecida;
- ◊ Para la determinación de la *uniformidad de dosis*, se realiza el método de variación de masa, basándose en que el producto contiene más de 50 mg de principio activo y constituye más del 50% de la masa total del preparado farmacéutico, por lo que se supone que el ingrediente activo está distribuido homogéneamente y por lo tanto hay relación directa entre el peso del comprimido y el contenido de principio activo; es por ello que se realiza en base al resultado de la valoración y el peso de cada comprimido individualmente. Los valores obtenidos deben encontrarse entre el 85.0-115.0% y el coeficiente de variación de estos datos deben ser menor o igual al 6.0%.

Las farmacopeas operan sobre comprimidos sin recubrir, los recubiertos están exentos de algunos ensayos, como son la variación de peso, la friabilidad y la uniformidad de dosis, aunque los comprimidos núcleos que le dan origen deben cumplir con las especificaciones.

En siguiente término se evalúa la estabilidad de la formulación propuesta. Primeramente la o las formulaciones propuestas que ya hayan cumplido con los anteriores parámetros, se someten a un estudio de ciclado térmico de 24 X 24 hrs. a 45°C y a temperatura ambiente por un periodo de 15 días, si las pruebas resultan satisfactorias, se preparan lotes piloto de la formulación elegida, que representen por lo menos el 10% del volumen que se fabricará en el lote típico de la planta con lo que además se comprueba que el método desarrollado en el laboratorio puede reproducirse a una escala de mayor tamaño. Estos lotes se someten a una prueba de estabilidad acelerada, que para formas farmacéuticas sólidas se realizan a Temperatura Ambiente, estufas de estabilidad de 30°C y 40°C con 75% de humedad relativa, durante tres meses, analizado los lotes cada cuatro semanas. Los parámetros que se evalúan en este periodo son: apariencia, variación de peso, desintegración, valoración de la sustancia activa, disolución y monitoreo de posibles degradaciones por C.C.F.

## II.2.3 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

### PROCEDIMIENTO ANALÍTICO

Preparación de la solución de la sustancia de referencia:

Transferir 15 mg de clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado Sustancia de Referencia a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y llevar al aforo con agua desmineralizada, mezclar.

Transferir una alícuota de 2 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar al volumen con solución de ácido clorhídrico 0.1N y mezclar.

Esta solución contiene 6 µg/mL de clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado.

**Preparación de la solución de la muestra problema:**

Pesar 10 grageas de clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado; moler hasta polvo fino y mezclar. Pesar el equivalente a 15 mg de clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado, colocar en un matraz volumétrico de 100 mL dicha cantidad y agregar aproximadamente 60 mL de agua desmineralizada, someter a ultrasonido por dos minutos, llevar al volumen con el mismo disolvente, mezclar y filtrar por papel Whatman No. 41, desechando los primeros mililitros del filtrado. De esta solución tomar una alícuota de 2 mL y transferirla a un matraz volumétrico de 50 mL. Llevar al aforo con solución de ácido clorhídrico 0.1N.

Determinar las absorbancias de ambas soluciones en un espectrofotómetro adecuado a 276 nm, utilizar como blanco una solución de ácido clorhídrico 0.1N.

Todas las soluciones deben ser preparadas al momento.

#### **CÁLCULOS\***

Calcular la cantidad de Ciprofloxacino expresada en mg, contenida en grageas de 250 mg y posteriormente el porcentaje correspondiente, aplicando las siguientes fórmulas:

---

\* Dado que se maneja la misma materia prima durante todo el análisis, no es necesario hacer alguna corrección

$$\frac{A_{\text{muestra}} \times C_{\text{ref}} \times f.d._{\text{muestra}} \times P.p.}{P_{\text{muestra}}} = \text{mg Ciprofloxacino} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$$
$$\frac{\text{mg Ciprofloxacino} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O} \times 331.35 \text{ mg Ciprofloxacino}}{385.82 \text{ mg Ciprofloxacino} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}} = \text{mg Ciprofloxacino}$$
$$\frac{\text{mg Ciprofloxacino}}{250.0 \text{ mg (teóricos)}} \times 100 = \% \text{ Ciprofloxacino real en grageas}$$

En donde:

$A_{\text{muestra}}$  = Absorbancia de la solución muestra

$A_{\text{ref}}$  = Absorbancia de la solución de referencia

$C_{\text{ref}}$  = Concentración expresada en mg. de la sustancia de referencia en la solución final

$f.d._{\text{muestra}}$  = Factor de dilución de la solución muestra

$P.p.$  = Peso promedio de las grageas, expresado en mg

$P_{\text{muestra}}$  = Peso de la muestra, expresado en mg

### PREPARACIÓN DEL PLACEBO

Preparar un placebo de acuerdo a la formulación obtenida con todos los excipientes excepto el principio activo, por el método de fabricación establecido.

PRUEBAS PARA EL SISTEMA

LINEARIDAD

Construir una curva de calibración de la respuesta del equipo contra la cantidad adicionada de principio activo, a los niveles 50,75,100,125 y 150%. Partir de una solución patrón de la siguiente forma:

Pesar 15 mg de clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado Sustancia de Referencia y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL. Disolver y aforar con agua desmineralizada (solución patrón con 150 µg/mL). Tomar el volumen de alícuota de acuerdo con la tabla VI y llevar a 100 mL con solución de ácido clorhídrico 0.1N:

NIVEL %	VOLUMEN ALÍCUOTA (mL)	CONCENTRACIÓN (µg/mL)	NÚMERO DE RÉPLICAS
50	2	3.0	3
75	3	4.5	3
100	4	6.0	6
125	5	7.5	3
150	6	9.0	3

TABLA VI. PROCEDIMIENTO A SEGUIR PARA REALIZAR LA LINEARIDAD DEL SISTEMA.

No se procede a aforar a 50 ml como en el método establecido, puesto que el volumen de alícuota a tomar sería muy pequeño y el error con este tipo de material aumenta considerablemente.

Determinar las absorancias de las soluciones en un espectrofotómetro adecuado a 276 nm, utilizando como blanco una solución de ácido clorhídrico 0.1N.

Registrar todos los datos de absorancia obtenidos, en el formato correspondiente.

Debe calcularse el valor de la pendiente (m) de la recta, la ordenada (b) al origen, el coeficiente de correlación (r) y el coeficiente de determinación ( $r^2$ ). Para igualar unidades en los resultados realizar los cálculos con base en las unidades del eje de las ordenadas obteniendo la pendiente relativa ( $m_r$ ) y la ordenada relativa ( $b_r$ ).

El coeficiente de determinación de la relación lineal simple debe ser mayor o igual a 0.98 y/o la falta de ajuste a la relación lineal simple no debe ser estadísticamente significativa. Esto es, los datos de la curva de calibración se sujetan a un análisis de varianza en donde los parámetros de evaluación son las F resultantes de la distribución y tratamiento de datos.

#### CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

- ◊ El coeficiente de correlación (r) debe ser mayor o igual a 0.99
- ◊ El coeficiente de determinación ( $r^2$ ) debe ser mayor o igual a 0.98. Si  $F_{regresión} > F_{regresión tab}$  (g.l.r., g.l.er.; 0.975), entonces existe una relación altamente significativa entre la cantidad adicionada y la propiedad medida. Si  $F_{falta\ de\ ajuste} > F_{falta\ de\ ajuste\ tab}$  (g.l.fa., g.l.ep.; 0.975), entonces existe falta de ajuste a la relación lineal simple, cantidad adicionada, propiedad medida.
- ◊ El coeficiente de variación deberá ser menor a 1.5%.

### **PRECISIÓN (EVALUADA COMO REPETIBILIDAD)**

Se determina por el análisis sextuplicado de una misma solución con el analito, correspondiente al 100% establecido en la linealidad del sistema.

Debe calcularse el coeficiente de variación.

#### **CRITERIO DE ACEPTACIÓN**

- ◊ El coeficiente de variación o desviación estándar relativa deberá ser igual o menor a 1.5%

### **PRUEBAS PARA EL MÉTODO**

#### **ESPECIFICIDAD**

Aplicando el método propuesto:

Analizar placebos del producto que contengan todos los componentes de la formulación excepto el principio activo, así mismo realizar una comparación de los espectros de la Sustancia de Referencia y de la muestra problema.

Registrar las absorbancias obtenidas.

#### **CRITERIO DE ACEPTACIÓN**

- ◊ Verificar que no haya interferencia de excipientes, ni del blanco con respecto al principio activo. La absorción registrada debe ser prácticamente cero y los espectros de la Sustancia de Referencia y la muestra deben ser semejantes.



## **LÍNEARIDAD**

Se efectúan estudios de recobros de placebos cargados con el principio activo a diferentes niveles de concentración, por arriba y por abajo del 100% incluyendo éste, en este caso fueron: 60,80,90,100,110 y 120%.

Transferir 18 mg de placebo a un matraz volumétrico de 100 mL, para cada nivel, adicionar la cantidad especificada de clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado Sustancia de Referencia, de acuerdo con la tabla VII; agregar aproximadamente 60 mL de agua desmineralizada aproximadamente y agitar durante 2 minutos en el ultrasonido, llevar al volumen con el mismo disolvente. Filtrar la solución por papel Whatman No. 41, desechar los primeros mililitros del filtrado. Tomar una alícuota de 2 mL y transferirla a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar al volumen con una solución de ácido clorhídrico 0.1N y mezclar.

Determinar las absorbancias de las soluciones en un espectrofotómetro adecuado a 276 nm, utilizando como blanco una solución de ácido clorhídrico 0.1N.

Registrar todos los datos de absorbancia obtenidos en el formato correspondiente.

Analizar por sextuplicado y en días diferentes al azar, incluyendo en cada día la preparación de reactivos y solución de referencia.

NIVEL %	CIPROFLOXACINO <sup>a</sup>	CONCENTRACIÓN ( $\mu\text{g/mL}$ )	PLACEBO
	ADICIONADO (mg)		ADICIONADO (mg)
0	0.0	0.0	18
60	9.0	3.6	18
80	12.0	4.8	18
90	13.5	5.4	18
100	15.0	6.0	18
110	16.5	6.6	18
120	18.0	7.2	18

<sup>a</sup> Clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado

TABLA VII. PROCEDIMIENTO A SEGUIR EN LINEARIDAD DEL MÉTODO.

Debe calcularse el valor de la pendiente ( $m$ ) de la recta, la ordenada ( $b$ ) al origen, el coeficiente de correlación ( $r$ ) y el coeficiente de determinación ( $r^2$ ).

Para conocer si los valores de la pendiente y la ordenada al origen que se obtienen son estadísticamente diferentes a los valores considerados como teóricos se aplican pruebas de  $t$ , y se establecen los límites de confianza para la pendiente y para la ordenada al origen.

El coeficiente de determinación de la relación lineal simple debe ser mayor o igual a 0.98 y/o la falta de ajuste a la relación lineal simple no debe ser estadísticamente significativa. Esto es, los datos de la curva de calibración se sujetan a un análisis de varianza en donde los parámetros de evaluación son las  $F$  resultantes de la distribución y tratamiento de datos.

### CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

- ◊ La pendiente (m) de la línea de regresión debe ser estadísticamente igual a 1. Si  $|t_{\text{calc}}| < t_{\text{tab}} (n-1, 0.975)$  y los límites de confianza incluyen al 1, entonces se acepta  $H_0$  y se concluye que el valor de la pendiente que se obtiene en forma experimental, no es significativamente diferente de 1.
- ◊ La ordenada al origen (b) de la línea de regresión debe ser estadísticamente igual a 0. Si  $|t_{\text{calc}}| < t_{\text{tab}} (n-1, 0.975)$  y los límites de confianza incluyen al 0, entonces se acepta  $H_0$  y se concluye que el valor de la ordenada al origen que se obtiene en forma experimental, no es significativamente diferente de 0.
- ◊ El coeficiente de correlación (r) debe ser mayor o igual a 0.99
- ◊ El coeficiente de determinación ( $r^2$ ) debe ser mayor o igual a 0.98. Si  $F_{\text{regresión}} > F_{\text{regresión tab}} (g.l.r., g.l.er., 0.975)$ , entonces existe una relación altamente significativa entre la cantidad adicionada y la cantidad recuperada. Si  $F_{\text{falta de ajuste}} > F_{\text{falta de ajuste tab}} (g.l.f.a., g.l.ep., 0.975)$ , entonces existe falta de ajuste a la relación lineal simple, cantidad adicionada, propiedad medida.
- ◊ El coeficiente de variación deberá ser menor o igual a 3.0%.
- ◊ Los porcentajes recuperados deberán estar dentro del 97.0-103.0%

### EXACTITUD Y PRECISIÓN (EVALUADA COMO REPETIBILIDAD) AL 100%

Se determina de cuando menos 6 placebos cargados de manera independiente, por comparación de la cantidad recuperada con respecto a la adicionada al placebo.

Se determina empleando los resultados del nivel al 100% de la linealidad del método.

Se evalúa por medio del modelo probabilístico "t de Student" y el cálculo del intervalo de confianza para la media y/o a través del cálculo del coeficiente de variación.

#### CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

- ◊ Si  $|t_{\text{cal}}| < t_{\text{tab}}(n-1, 0.975)$  y los límites de confianza incluyen al 100%, entonces se acepta  $H_0$  y se concluye que el valor de la media que se obtiene en forma experimental, no es significativamente diferente del 100%
- ◊ El porcentaje de recobro deberá estar dentro del 97.0-103.0 %
- ◊ Para la repetibilidad, el valor del coeficiente de variación para el porcentaje de recobro debe ser  $\leq 3.0\%$  (límite propuesto para técnicas espectrofotométricas)

#### PRECISIÓN (EVALUADA COMO REPRODUCIBILIDAD)

Analizar por triplicado muestras de placebos cargados al 100%, por dos analistas, en días diferentes.

#### CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

- ◊ El coeficiente de variación total debe ser menor o igual al 3.0%
- ◊ Si  $F_{\text{analista}} < F_{\text{analista}}(g.i.d., g.i.d.; 0.975)$ , el método es reproducible por los analistas
- ◊ Si  $F_{\text{día}} < F_{\text{día}}(g.i.d., g.i.a.d.; 0.975)$ , el método analítico es reproducible en distintos días por un mismo analista

### ESTABILIDAD DE LA MUESTRA ANALÍTICA

Después de analizar una muestra de placebo cargado al 100%, se almacena la solución de la muestra problema en las siguientes condiciones: temperatura ambiente protegida de la luz, temperatura ambiente expuesto a la luz y en refrigeración. Posteriormente se analizan las muestras a las 24 y 48 horas.

#### CRITERIO DE ACEPTACIÓN

La media del factor I para cada condición/tiempo se debe encontrar entre los valores de 97.0% y 103.0%

---

**CAPITULO III**

---

**RESULTADOS  
Y  
ANÁLISIS**

---

### III.1 PREFORMULACIÓN

#### III.1.1 REOLOGÍA

##### DENSIDAD APARENTE

- 0.3555 g/ml

##### DENSIDAD APARENTE COMPACTADA

- 0.4786 g/ml

##### ÍNDICE DE CARR (% DE COMPRESIBILIDAD)

- 25.72%

##### VELOCIDAD DE FLUJO

- Nulo

##### ÁNGULO DE REPOSO

- Nulo

##### DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

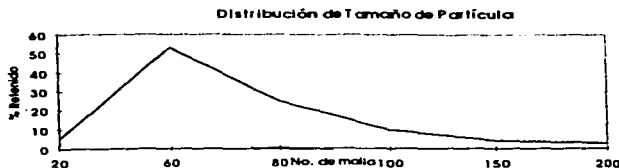
- $d_{\text{tam par}} = 0.248 \text{ mm}$

Se presenta en la siguiente tabla los resultados obtenidos de la determinación del tamaño de partícula:

NO. DE MALLA	ABERTURA (mm)	PESO RETENIDO (g)	% RETENIDO	% RETENIDO ACUMULADO
20	0.840	0.9	4.54	4.54
60	0.250	10.6	53.53	58.07
80	0.177	5.0	25.25	83.32
100	0.149	2.0	10.10	93.42
150	0.105	0.7	3.53	96.95
200	0.074	0.6	3.03	99.98

TABLA VIII. DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

En la siguiente gráfica se muestra la distribución que siguió el polvo en las mallas utilizadas:



GRÁFICA I. DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA



De los resultados anteriores el polvo puede clasificarse como de flujo muy pobre y altamente cohesivo como a continuación se muestra:

- o La velocidad de flujo y el ángulo de reposo (nulos), describen (según el criterio de clasificación en *Métodos*) un polvo muy cohesivo y por lo tanto con un flujo muy pobre.
- o El índice de Carr (25.75%), nos indica (según el criterio de clasificación mostrado en *Métodos*) que el flujo de excipientes es pobre.

Por estos motivos, debe realizarse un método de fabricación alternativo a la compresión directa, como el de granulación vía húmeda, ya que mejoraría estas propiedades; ahora bien, en caso de requerirse, se deberán utilizar deslizantes adecuados. Para determinar si es posible realizar la fabricación por la vía húmeda y el tipo de excipientes que pueden utilizarse, es necesario realizar la siguiente etapa.

### III.1.2 ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO

Se presenta a continuación (tabla IX), un resumen de algunas de las características físicas trascendentales que se observaron durante el estudio de estabilidad; cabe recordar que el clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado es un polvo ligeramente amarillento:

CONDICIÓN	OBSERVACIONES
Acido Clorhídrico	Solución verde fosforescente*
Hidróxido de sodio	Solución amarillenta*
Peróxido de hidrógeno	Solución blanca-amarillenta*
Agua desmineralizada	Solución ligeramente amarilla*
Luz solar	Color amarillo que aumenta gradualmente
Temperatura 65°C	No presenta cambios*

\* Esta observación se mantuvo desde el inicio hasta el final del estudio.

TABLA IX. CAMBIOS FÍSICOS PRESENTADOS DURANTE EL ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN.

A continuación se presenta la tabla X con los resultados de el análisis por cromatografía en capa fina:

MUESTRA/ CONDICIÓN	NO. DE MANCHAS	RF
Ciprofloxacino S.R.*	1	0.8
Acido clorhídrico	1	0.8
Hidróxido de sodio	1	0.8
Peróxido de hidrógeno	1	0.8
Agua desmineralizada	1	0.8
Luz solar	1	0.8
Temperatura 65°C	1	0.8

\* Clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado.  
Sustancia de Referencia USP

TABLA X. C.C.F. DURANTE EL ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN.

CONDICIÓN	OBSERVACIONES
Ácido Clorhídrico	Solución verde fosforescente*
Hidróxido de sodio	Solución amarillenta*
Peróxido de hidrógeno	Solución blanca-amarillenta*
Agua desmineralizada	Solución ligeramente amarilla*
Luz solar	Color amarillo que aumenta gradualmente
Temperatura 65°C	No presenta cambios*

\* Esta observación se mantuvo desde el inicio hasta el final del estudio.

TABLA IX. CAMBIOS FÍSICOS PRESENTADOS DURANTE EL ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN.

A continuación se presenta la tabla X con los resultados de el análisis por cromatografía en capa fina:

MUESTRA/ CONDICIÓN	NO. DE MANCHAS	RF
Ciprofloxacino S.R.*	1	0.8
Ácido clorhídrico	1	0.8
Hidróxido de sodio	1	0.8
Peróxido de hidrógeno	1	0.8
Agua desmineralizada	1	0.8
Luz solar	1	0.8
Temperatura 65°C	1	0.8

\* Clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado.  
Sustancia de Referencia USP

TABLA X. C. C. F. DURANTE EL ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN.

Basándose en estos resultados, se propone lo siguiente:

- El clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado es estable física y químicamente en las condiciones evaluadas, lo cual quiere decir que es factible realizar la fabricación del núcleo por medio de granulación vía húmeda, puesto que no habrá inconvenientes al adicionar agua para humectar el aglutinante, ni al someterlo a temperaturas de secado (45-50°C).
  
- El clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado, toma una coloración amarillenta al ser expuesto a la luz y al estar en contacto con el agua; aunque esto no representa más que un cambio físico, es importante considerarlo y determinar si un posterior recubrimiento, puede evitar este inconveniente.

En base a la formulación anterior y a que se tiene conocimiento que la solución del problema está prácticamente en el cambio del aglutinante, se realizó el estudio de la compatibilidad del principio activo con los excipientes, obteniendo los resultados que a continuación se presentan.

### III.1.3 COMPATIBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO CON EXCIPIENTES

Las observaciones que se hicieron durante este estudio, se resumen en la tabla XI:

MUESTRA SECA		OBSERVACIONES
C I P R O*	PVP K30	Sin cambios
	Crospovidona XL10	Sin cambios
	Avicel pH 102	Sin cambios
	Estearato de Magnesio	Sin cambios
	Aerosil 200	Sin cambios
	Carboximetilcelulosa Na <sup>+</sup>	Sin cambios
	Opadry blanco	Sin cambios
	Combinación 1*	Sin cambios
Combinación 2*	Sin cambios	
MUESTRA HÚMEDA		OBSERVACIONES
C I P R O*	PVP K30	Pasta ligeramente amarilla
	Crospovidona XL10	Grumos ligeramente amarillos
	Avicel pH 102	Grumos ligeramente amarillos
	Estearato de Magnesio	Grumos amarillentos
	Aerosil 200	Grumos amarillentos
	Carboximetilcelulosa Na <sup>+</sup>	Pasta ligeramente amarilla
	Opadry blanco	Pasta amarillenta
	Combinación 1*	Pasta amarillenta
Combinación 2*	Pasta amarillenta	

\* Clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado • Combinación 1 : PVP K30, Crospovidona XL10, Avicel pH102, Estearato de Magnesio, Aerosil 200 y Opadry blanco • Combinación 2 : Carboximetilcelulosa sódica, Crospovidona XL10, Avicel pH102, Estearato de Magnesio, Aerosil 200 y Opadry blanco

TABLA XI. OBSERVACIONES FÍSICAS DEL ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD DEL CLORHIDRATO DE CIPROFLOXACINO CON ALGUNOS EXCIPIENTES, EN CONDICIONES SECAS Y DE HUMEDAD.

En la tabla XII, se presentan los resultados del análisis por cromatografía en capa fina, del estudio de compatibilidad del clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado con los excipientes propuestos para algunas formulaciones tentativas:

MUESTRA SECA		NO. DE MANCHAS	Rf
Ciprofloxacino S.R. <sup>®</sup>		1	0.8
C I P R + O*	PVP K30	1	0.8
	Crospovidona XL10	1	0.8
	Avicel pH 102	1	0.8
	Estearato de Magnesio	1	0.8
	Aerosil 200	1	0.8
	Carboximetilcelulosa Na <sup>+</sup>	1	0.8
	Opadry blanco	1	0.8
	Combinación 1*	1	0.8
Combinación 2*	1	0.8	
MUESTRA HÚMEDA		NO. DE MANCHAS	Rf
Ciprofloxacino S.R. <sup>®</sup>		1	0.8
C I P R + O*	PVP K30	1	0.8
	Crospovidona XL10	1	0.8
	Avicel pH 102	1	0.8
	Estearato de Magnesio	1	0.8
	Aerosil 200	1	0.8
	Carboximetilcelulosa Na <sup>+</sup>	1	0.8
	Opadry blanco	1	0.8
	Combinación 1*	1	0.8
Combinación 2*	1	0.8	

- <sup>®</sup> Clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado  
 Sustancia de Referencia USP ▲ Clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado  
 ◆ Combinación 1 : PVP K30, Crospovidona XL10, Avicel pH102, Estearato de Magnesio, Aerosil 200 y Opadry blanco  
 ◆ Combinación 2 : Carboximetilcelulosa sódica, Crospovidona XL10, Avicel pH102, Estearato de Magnesio, Aerosil 200 y Opadry blanco

TABLA XII. RESULTADOS DEL ANÁLISIS POR C.C.F. REALIZADO EN EL ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD DE CLORHIDRATO DE CIPROFLOXACINO MONOHIDRATADO Y EXCIPIENTES PROPUESTOS

Para complementar la información de la estabilidad del principio activo y la compatibilidad con excipientes se realizó un barrido espectrofotométrico (235-350 nm). Se obtuvo exactamente el mismo tipo de espectrograma de las muestras con respecto a el espectrograma de la referencia como a continuación puede observarse en la figura I. (se muestran sólo los espectrogramas de la referencia y de 2 condiciones):

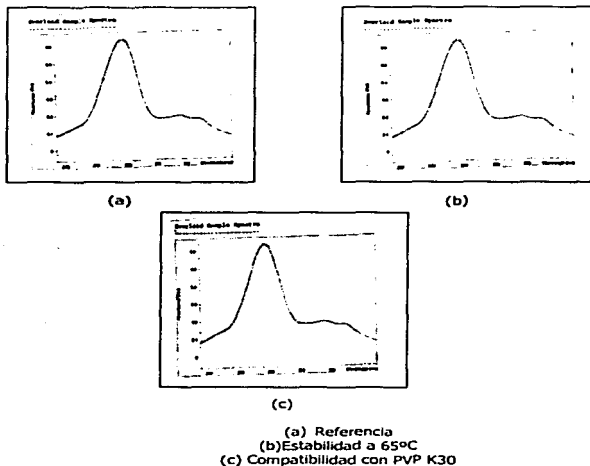


FIGURA I. ESPECTROS DE LOS BARRIDOS REALIZADOS A MUESTRAS DE CLORHIDRATO DE CIPROFLOXACINO MONOHIDRATADO EN EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD Y DE COMPATIBILIDAD CON EXCIPIENTES.

De los resultados encontrados en la compatibilidad con excipientes se observa que :

- ◊ El principio activo es compatible químicamente con todos los excipientes en todas las condiciones estudiadas, puesto que no hay cambio alguno al evaluarlo.
  
- ◊ El principio activo es compatible físicamente con todos los excipientes en seco, puesto que no se observa ningún cambio al evaluar este parámetro.
  
- ◊ El principio activo es incompatible físicamente con los excipientes en condiciones de humedad puesto que se observa que su coloración ligeramente amarilla se intensifica en esta condición.



## II.2 FORMULACIÓN

A continuación se presentan las formulaciones propuestas, el método de fabricación propuesto y la evaluación de las formulaciones, divididas en tres partes de acuerdo al tipo de problema que se enfrenta en cada caso y su solución. Para ello se manejan los problemas y sus soluciones de acuerdo a la siguiente clasificación:

- ◊ Problema 1: Referido a la corrosión de punzones y la deficiente eyección del núcleo fuera de la matriz. La solución de este problema gira en base al cambio del aglutinante.
- ◊ Problema 2: Referido a la porosidad del núcleo. La solución gira en base a: el cambio del número de malla por el cual se tamiza el granulado seco o a el cambio en la cantidad de EtOH:H<sub>2</sub>O (1:1) adicionado para aglutinar (humectar el aglutinante).

### II.2.1 PROBLEMA 1

#### FORMULACIONES PROPUESTAS

De acuerdo a los resultados obtenidos en la etapa anterior, cualquiera de los excipientes propuestos pueden ser utilizados, pero basándose en las propiedades de cada uno, conociendo el comportamiento de algunos en la formulación original y siendo adecuados para la finalidad de la reformulación, se propuso el uso de los siguientes excipientes:

- ◊ PVP K30
- ◊ CROSPROVIDONA XL10
- ◊ AVICEL pH 102
- ◊ ESTEARATO DE MAGNESIO
- ◊ OPADRY BLANCO (para recubrimiento)

La formulación propuesta es la siguiente:

Clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado.....	291.5 mg
PVP K30.....	de acuerdo a matriz
Crospovidona XL10.....	14.0 mg
Avicel pH102.....	de acuerdo a matriz
Estearato de Magnesio.....	2.5 mg
T O T A L .....	350.0 mg

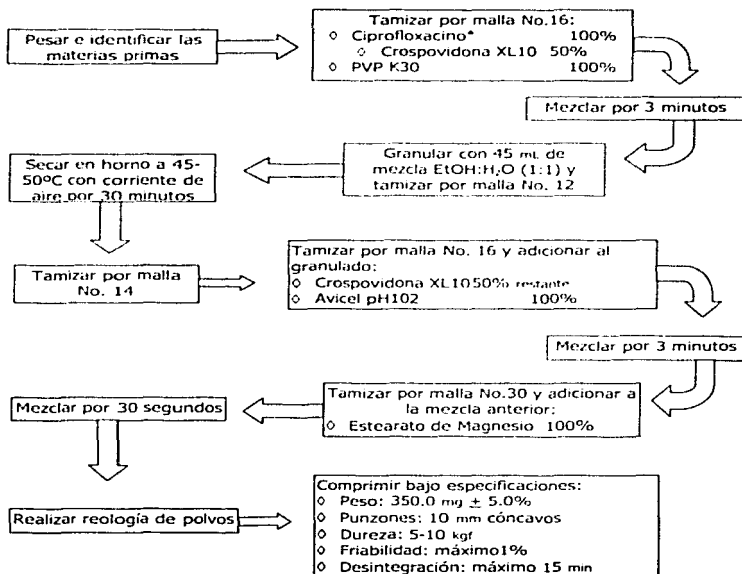
**MATRIZ DE TRABAJO**

EXCIPIENTES		PVP K30				
		0.5%	1.5%	2.5%	3.5%	5.0%
Cipro➤ 83.3% + Crospovidona 4.0% + Estearato de Magnesio 0.7%	Avicel pH 102 11.5%	A				
	Avicel pH 102 10.5%		B			
	Avicel pH 102 9.5%			C		
	Avicel pH 102 8.5%				D	
	Avicel pH 102 7.0%					E

- El PVP puede ser utilizado en una formulación farmacéutica sólida en un porcentaje del 0.5-5.0
- Ya que el Avicel pH102 es utilizado como diluyente, se varía su porcentaje con la única finalidad de ajustar la formulación al 100%
  - Clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado

### MÉTODO DE FABRICACIÓN

En la siguiente figura se presenta el método a seguir para la fabricación del núcleo, para lotes de 100 g:



\* Ciprofloxacino-HCl·H<sub>2</sub>O

FIGURA II. FLUJograma DEL MÉTODO DE FABRICACIÓN DEL NÚCLEO EN EL PROBLEMA 1

### EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES

Se presentan en la tabla XIII los resultados de las evaluaciones realizadas a los lotes de las formulaciones propuestas, cabe mencionar que el resultado del estudio reológico para el granulado en todas las formulaciones, indicó que su flujo va de bueno a excelente, se muestran los promedios de los resultados.

FORMULA	PARAMETRO CRITICO	CALIDAD NO FUNCIONAL					
	SOLUCION AL PROBLEMA	ASPECTO	DUREZA (kgf)	FRIAB.	DESINT. (min)	VALORAC. (%)	DISOLUCION (%)
A	No	--	--	--	--	--	--
B	Si	Poroso	6-7	0.60	12	95.3	94.1-97.8
C	Si	Poroso	6.5-7	0.71	12	95.0	93.2-96.6
D	Si	Poroso	7-9	0.59	13	94.3	91.6-94.9

NOTA: La variación de peso y la uniformidad de masa se encontraron dentro de límites.

Friab.: Friabilidad. Desint.: Desintegración. Valorac.: Valoración.

TABLA XIII. RESULTADOS DE LAS EVALUACIONES REALIZADAS A LAS FORMULACIONES PROPUESTAS.

Se recuerda que los límites establecidos son los siguientes:

EVALUACIÓN	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
Solución problema	No debe adherirse ni el polvo ni el núcleo al punzón y/o matriz. Eyección adecuada
Aspecto	Sin porosidades, libre sustancias extrañas, color uniforme
Variación de peso	350.0 ± 5.0% mg
Dureza	5-10 kgf
Friabilidad	< 1.0%
Desintegración	≤ 15 min
Valoración	90-110%
Uniformidad masa	85.0-115.0% / C.V. < 6.0%
Disolución	Q = 80% (+5=85%)

C.V.: Coeficiente de Variación

TABLA XIV. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN PARA LAS EVALUACIONES REALIZADAS.

De estos resultados se deduce que la formulación que debe utilizarse para las siguientes pruebas, es la formulación E, por considerarla la opción más adecuada, como a continuación se indica:

- Se obtienen resultados positivos al evaluar la solución al problema en esta formulación.
- Los criterios de calidad no funcional obtenidos experimentalmente cumplen con las especificaciones establecidas.
- Las formulaciones C y D también cumplen con los parámetros anteriores, pero se observa que comienzan a existir ligeras variaciones en los tiempos de desintegración, la dureza del núcleo y en los porcentajes de disolución, que si bien se encuentran dentro de los límites establecidos, se aproximan más a el tope de éstos, lo que probablemente sugiera que el aumento de PVP en estas formulaciones provoque un incremento en la dureza del gránulo, afectando estos parámetros; además si con la cantidad de PVP que se utiliza en la formulación E es suficiente para solucionar el problema, no hay ningún motivo que justifique utilizar una cantidad mayor a ésta; por el contrario, debe tratar de reducirse al mínimo la cantidad de excipientes, siempre que éstos sean innecesarios, puesto que los costos también son un parámetro que debe contemplarse y de ser posible, disminuirse.

Cabe mencionar que cuando la formulación probada no solucionó el problema, no se realizaron las evaluaciones posteriores, ya que al no cumplir con el objetivo, no pudo ser considerada como una opción, aunque los resultados de las demás evaluaciones hubieran sido excelentes.

### III.2.2 PROBLEMA 2, SOLUCIÓN 1

#### FORMULACIONES PROPUESTAS

Como ya se había mencionado, se realiza la formulación E pero, efectuando variaciones para la resolución del problema; para ello, se procedió como indica la siguiente matriz, en donde la variante es el número de malla a utilizar para tamizar el granulado seco.

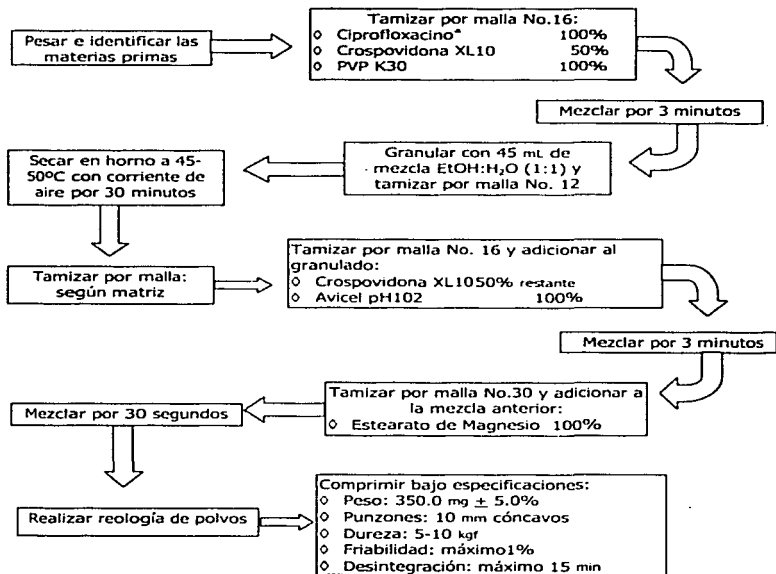
#### MATRIZ DE TRABAJO

Formulación \ No. de malla	14	16	20
E	*		
E 1		*	
E 2			*

Nota: La formulación E (malla No.14) ya se realizó.

### MÉTODO DE FABRICACIÓN

En la figura III se presenta el método a seguir para la fabricación del núcleo, para lotes de 100 g:



▲ Ciprofloxacino-HCl·H<sub>2</sub>O

FIGURA III. FLUJograma DEL MÉTODo DE FABRICACIÓN DEL NÚCLEO EN EL PROBLEMA 2, SOLUCIÓN 1

**EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES**

Se presenta en la siguiente tabla los resultados de las evaluaciones realizadas a los lotes de las formulaciones propuestas, cabe mencionar que el resultado del estudio reológico para el granulado, en todas las formulaciones, indicó que su flujo va de bueno a excelente.

FORMULA	PARÁMETRO CRÍTICO	CALIDAD NO FUNCIONAL					
	SOLUCIÓN AL PROBLEMA	ASPECTO	DUREZA (kgf)	FRIAB.	DESINT. (min)	VALORAC. (%)	DISOLU. (%)
B	No	Poroso	--	--	--	--	--
B 1	No	Poroso	--	--	--	--	--
B 2	No	Poroso	--	--	--	--	--

Friab.: Friabilidad. Desint.: Desintegración.  
 Valorac.: Valoración. Disolu.: Disolución

TABLA XV. RESULTADOS DE LAS EVALUACIONES REALIZADAS A LAS FORMULACIONES PROPUESTAS.

Se recuerda que los límites establecidos son los siguientes:

EVALUACIÓN	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
Solución problema	El núcleo no debe estar poroso
Aspecto	Sin porosidades, libre sustancias extrañas, color uniforme

TABLA XVI. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN PARA LAS EVALUACIONES REALIZADAS.



Al analizar los resultados obtenidos se deduce que el tamaño de malla por el cual debe ser tamizado el granulado seco, no influye en la porosidad que presenta el comprimido de clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado puesto que:

- o En las tres formulaciones probadas, en donde la única diferencia fue el tamaño de malla por el cual se tamizó el granulado seco, no se resolvió el problema (núcleo poroso).

Cabe mencionar que no se realizaron las evaluaciones posteriores con las formulaciones probadas, ya que no solucionan el problema, y al no cumplir con este requerimiento, no pudieron ser consideradas como una opción, aunque los resultados a las demás evaluaciones hubieran sido excelentes.

### III.2.3 PROBLEMA 2, SOLUCIÓN 2

En vista de que la propuesta descrita no solucionó el problema, se realizaron las siguientes formulaciones (solución 2), en este caso también se utilizó la formulación E, pero con la variante que implica la solución a este problema y ya que la cantidad de EtOH:H<sub>2</sub>O (1:1) que se adiciona para humectar el aglutinante, está relacionada

**FORMULACIONES PROPUESTAS**

Como ya se mencionó se realiza la formulación E , pero guiándose en la siguiente matriz, en donde la variable es la cantidad de mezcla EtOH:H<sub>2</sub>O (1:1), que se utiliza para la aglutinación:

**MATRIZ DE TRABAJO**

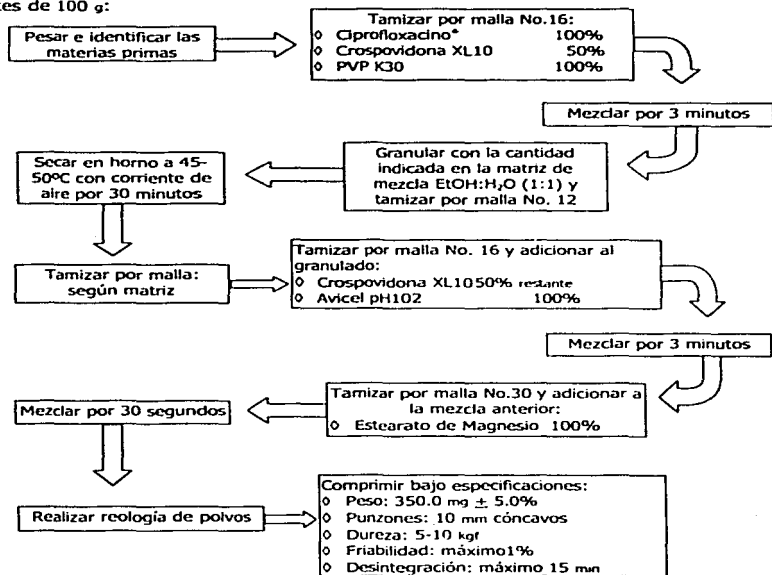
Formulación \ EtOH:H <sub>2</sub> O*	25	35	45
E 3	*		
E 4		*	
E			*

\*Mezcla 1:1. (mL)

Nota: La formulación E (45 mL adicionados) ya se realizó.

### MÉTODO DE FABRICACIÓN

En la siguiente figura se presenta el método a seguir para la fabricación del núcleo, para lotes de 100 g:



\* Ciprofloxacino-HCl-H<sub>2</sub>O

FIGURA IV. FLUJOGRAMA DEL MÉTODO DE FABRICACIÓN DEL NÚCLEO EN EL PROBLEMA 2, SOLUCIÓN 2

## EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES

Se presenta en la tabla XVII los resultados de las evaluaciones realizadas a los lotes de las formulaciones propuestas, cabe mencionar que el resultado del estudio reológico para el granulado en todas las formulaciones, indicó que su flujo va de bueno a excelente, se muestran los promedios de los resultados.

FÓRMULA	PARAMETROS CRÍTICOS		CALIDAD NO FUNCIONAL					
	SOLUCIÓN AL PROBLEMA2	INTERFERENCIA PROBLEMA1	ASPECTO	DUREZA (kgf)	FRÍAN.	DESINT. (min)	VALORAC. (%)	DISOLUCIÓN (%)
E 3	SI	No	Conforme	6-7	0.23	12	96.2	94.8-97.1
E 4	No	No	Poroso*	--	--	--	--	--
E	No	No	Poroso	--	--	--	--	--

Nota: La variación de peso y la uniformidad de masa se encontraron dentro de límites.

\*Se observa menos poroso que en E

Frab.: Frabilidad. Desint.: Desintegración. Valorac.: Valoración.

TABLA XVII. RESULTADOS DE LAS EVALUACIONES REALIZADAS A LAS FORMULACIONES PROPUESTAS.

Se recuerda que los límites establecidos son los siguientes:

EVALUACIÓN	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
Solución problema 2	El núcleo no debe estar poroso
Interferencia problema 1	No debe adherirse ni el polvo ni el núcleo al punzón y/o matriz. Eyección adecuada
Aspecto	Sin porosidades, libre sustancias extrañas, color uniforme
Variación de peso	350.0 + 5.0% mg
Dureza	5-10 kgf
Friabilidad	< 1.0%
Desintegración	< 15 min
Valoración	90-110%
Uniformidad masa	85.0-115.0% / C.V. < 6.0%
Disolución	Q = 80% (+5=85%)

C.V.: Coeficiente de Variación.

TABLA XVIII. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN PARA LAS EVALUACIONES REALIZADAS.

Al analizar los resultados se observa que se debe seguir la evaluación sobre la formulación E 3 ya que:

- o Soluciona el problema 2 (porosidad) y no hay interferencia con la solución al problema 1 (pegado a punzones, corrosión), por lo que puede considerarse que es la formulación y procedimiento adecuado para evitar estos problemas que suelen sucitarse en su producción industrial.
- o Cumple con las evaluaciones de calidad no funcional.

Cabe mencionar que a las formulaciones probadas que no solucionaron el problema, no se les realizaron las evaluaciones posteriores, ya que al no cumplir con el objetivo, no pudieron ser consideradas como una opción, aunque los resultados de las demás evaluaciones hubieran sido excelentes.

El siguiente criterio a evaluar a la formulación **B 3**, antes de realizar los lotes piloto, fue la prueba de ciclado térmico, cuyos resultados se muestran a continuación:

#### CICLADO TÉRMICO

TIEMPO DE EXPOSICIÓN	CAMBIOS FÍSICOS	CAMBIOS QUÍMICOS
5 días	No	No
10 días	No	No
15 días	No	No

NOTA: Los cambios químicos fueron evaluados mediante C.C.F. y barridos espectrofotométricos

TABLA XIX. RESULTADOS DE LA PRUEBA DE ESTABILIDAD DE CICLADO TÉRMICO

- o Ya que no se presentaron cambios químicos ni físicos en la prueba de ciclado térmico, se continuó con la evaluación de la formulación, ya que esta prueba nos indica, mediante cambios físicos o químicos del medicamento, si el producto no es estable, sin embargo la prueba no es definitiva para decidir que sí lo sea; para esto se recurre a otra prueba de estabilidad como la acelerada. Por lo tanto, esta determinación sólo da la pauta del comportamiento del medicamento, y en caso de no encontrar cambios de algún tipo, es probable que el producto sea estable y por eso es factible continuar con la evaluación.

### III.2.4 EVALUACIÓN FINAL

Se fabricaron los lotes piloto utilizando la formulación y procedimiento de E 3, se evaluó el comprimido antes de ser recubierto, obteniendo todos los resultados dentro de límites, y con una friabilidad del 0.28%, este dato es bastante aceptable para proceder al posterior grajeado.

Los resultados de la evaluación del lote piloto recubierto con Opadry blanco fueron:

PARÁMETRO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADO
Solución a los problemas*	No exista adhesión del polvo ni del núcleo a punzones y matrices, eyección adecuada, núcleo sin porosidades	CONFORME
Apariencia	Libre de partículas extrañas, color homogéneo sin porosidades	CONFORME
Variación peso	350.0 ± 5.0% mg	340.0-349.5 mg
Dureza	5-10 kgf	6-8 kgf
Friabilidad	máximo 1%	0.25%
Desintegración	máximo 15 min	12 min
Valoración	90-110%	99.1%
Uniformidad de masa	85.0-115.0% / C.V. ≤ 6.0%	0.8%
Disolución	Q=80% (Q+5=85%)	96.5-99.4%

\* Este parámetro fue evaluado (lógicamente) sobre el núcleo, no sobre la gragea. Todos los demás resultados corresponden a la evaluación de la gragea

TABLA XX. RESULTADOS DE LOS PARÁMETROS EVALUADOS AL LOTE PILOTO DE LA FORMULACIÓN E 3

- ◊ En vista de que la formulación cumplió con estas evaluaciones y la del ciclado térmico (en el lote de prueba), se realizó la evaluación de la estabilidad acelerada de la gragea en su empaque (película de cloruro de polivinilpirrolidona transparente con capa de aluminio-*blister pack*-), cuyos resultados se presentan a continuación:

ESTABILIDAD ACELERADA

TIEMPO DE EXPOSICIÓN	CAMBIO FÍSICO			CAMBIO QUÍMICO		
	T.A.	30°C	45°C/75%HR	T.A.	30°C	45°C/75%HR
1 mes	No	No	No	No	No	No
2 meses	No	No	No	No	No	No
3 meses	No	No	Si*	No	No	No

\* Presentaron una ligera coloración amarilla, la desintegración disminuyó su tiempo de 12 a 10 min.  
 NOTA: El análisis químico se llevó a cabo por C.C.F.,  
 barridos espectrofotométricos, valoración y disolución.

TABLA XXI. RESULTADOS DE LA PRUEBA DE ESTABILIDAD ACELERADA

Se evaluó además la protección que ofrece el recubrimiento al núcleo ante la exposición a la luz solar, puesto que con ella, el clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado cambia su color de muy ligeramente amarillo a amarillo (cambio únicamente físico), encontrando los siguientes resultados:



TIEMPO EXPOSICIÓN	CAMBIO COLOR	
	NÚCLEO	GRAGEAS
5 días	Sí	No
10 días	Sí	No
15 días	Sí	No
20 días	Sí	Sí

TABLA XXII. RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN DE LA PROTECCIÓN BRINDADA POR EL RECUBRIMIENTO CONTRA EL CAMBIO DE COLOR EN EL NÚCLEO PROVOCADO POR LA EXPOSICIÓN A LA LUZ SOLAR

Es importante mencionar que el cambio de color en el núcleo, fue aumentando con el tiempo de exposición, hasta llegar a un máximo en el día 15, posterior a este día no se observó una diferencia con respecto a el análisis anterior, pero obviamente sí con el control. En cuanto a las grageas, a partir del día 17 comenzó a ser perceptible un cambio de coloración con respecto al control pero éste fue de ligeramente amarillo a amarillo pálido y no es comparable con el presentado en el núcleo, incluso comparando la gragea con el núcleo del quinto día.

De estos resultados se puede deducir que la formulación es estable y que el Opadry es un recubrimiento que protege al núcleo del cambio de color por exposición a la luz solar, tal y como se indica a continuación:

- Durante el período en que las muestras del lote piloto estuvieron expuestas a las condiciones que se requieren para realizar la prueba de la estabilidad acelerada, no existió un cambio en los resultados de las evaluaciones mayor al 10% con respecto al análisis inicial.

- ◊ No se presentaron cambios físicos ni químicos durante la evaluación, excepto en el tercer mes de exposición a 45°C/75% H.R., en donde se observó una coloración ligeramente amarilla y una disminución en el tiempo de desintegración en la gragea, pero se deduce que su origen no se encuentra en una inestabilidad física del medicamento, sino en la penetración de humedad en el empaque, ya que hay que recordar que el *blister pack* no es un envase primario impermeable, ni el recubrimiento es gastroresistente, y como se observó en el estudio de compatibilidad, el clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado es ligeramente amarillo y al ponerse en condiciones de humedad, aumenta esta coloración.
- ◊ Al exponer a la luz solar al núcleo sin recubrir, se observó inmediatamente un cambio de coloración de ligeramente amarilla a amarilla, esta situación no se presenta en la misma magnitud ni en rapidez en la gragea, es decir en la gragea nunca aparece un cambio de coloración amarillo, sino va de ligeramente amarillo a amarillo pálido, además este cambio comienza a percibirse 17 días después que en el núcleo

Por lo tanto a los resultados finales para la evaluación de la formulación y procedimiento de la fórmula B 3 (pag. 95), debe adicionarse que es estable y que el Opadry es un recubrimiento que protege al núcleo de el cambio de color por exposición a la luz solar.

Analizando en su totalidad los resultados presentados, se encuentra que la formulación **3°** es la fórmula y procedimiento óptimo para la fabricación de grageas de clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado (250 mg) puesto que:

- ◊ Al evaluar la solución a los problemas presentados, se obtuvieron resultados favorables
- ◊ Al evaluar los criterios de calidad no funcional, se obtuvieron resultados que cumplen con las especificaciones oficiales e internas
- ◊ Al ser evaluada la estabilidad de la formulación, primero mediante un sondeo por ciclado térmico y luego por una prueba de estabilidad acelerada, se obtuvieron resultados con los que puede decidirse que es estable

Cabe mencionar que con el recubrimiento de la gragea, se protege al núcleo del cambio de coloración por exposición a la luz solar, además de que se favorece su deglución, ya que se enmascara el sabor penetrante amargo del clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado.

---

© COFASA. de C.V.

### III.3 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

#### III.3.1 SISTEMA

#### LINEARIDAD DEL SISTEMA

A continuación se presentan los resultados de la evaluación de este parámetro:

NIVEL %	CONCENTRACIÓN ( $\mu\text{g/mL}$ )	RÉPLICA No.	RESPUESTA ABS.	$\bar{X}$ ABS.	$\sigma$ ABS.	%C.V. ABS.
50	3.0	1	0.313	0.313	0.001	0.37
		2	0.311			
		3	0.315			
75	4.5	1	0.469	0.467	0.001	0.33
		2	0.467			
		3	0.466			
100	6.0	1	0.620	0.620	0.001	0.10
		2	0.621			
		3	0.620			
		4	0.620			
		5	0.619			
		6	0.620			
125	7.5	1	0.770	0.772	0.001	0.19
		2	0.773			
		3	0.772			
150	9.0	1	0.929	0.924	0.004	0.44
		2	0.922			
		3	0.921			

ABS.: Absorbancia. C.V.: Coeficiente de variación.

$\sigma$ : Desviación estándar.  $\bar{X}$ : Media

TABLA XXIII. RESULTADOS DE LA LINEARIDAD DEL SISTEMA

COEFICIENTE DE VARIACIÓN DE LA CURVA DE CALIBRACIÓN

Desviación estandar= 0.001  
 %Coeficiente de variación= 0.62

REGRESIÓN LINEAL

$m = 0.1019$        $m_r = 0.9880$   
 $b = 0.0074$        $b_r = 0.0070$   
 $r = 0.9999$        $r^2 = 0.9999$

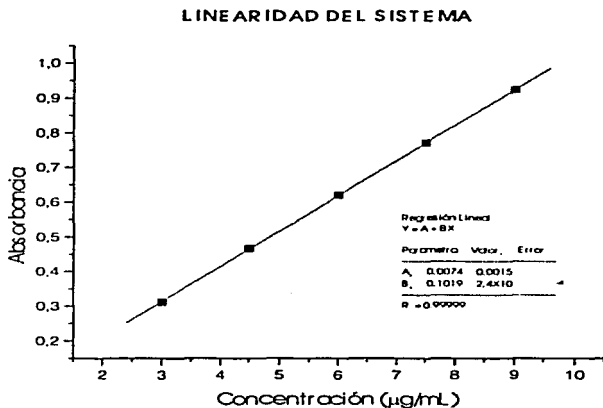
DETERMINACIÓN DE LA PRUEBA DE F

Fuente de Variación	G.L.	Suma de Cuadrado	Media de Cuadrado	F <sub>EXP</sub>	F <sub>TAB</sub>
Regresión	1	0.699	0.699	169 519	6.120
Error de Regresión	16	0.000	0.000		
Falta de Ajuste	3	0.000	0.000	0	4.350
Error Puro	13	0.000	0.000		

G.L.: Grados de libertad

TABLA XXIV. TABLA DE ANÁLISIS DE VARIANZA

A continuación, en la gráfica No. 2 se observa la tendencia lineal de los datos:



GRÁFICA II. LINEARIDAD DEL SISTEMA PARA CLORHIDRATO DE CIPROFLOXACINO MONOHIDRATADO.

### CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

Analizando los resultados anteriores, se puede decir que el Sistema de medición es lineal ya que los coeficientes de variación, de correlación y de determinación cumplen con los criterios de aceptación, tal como se muestra a continuación:

◊ Coeficiente de Variación (% C.V.)

En vista de que el coeficiente de variación encontrado (0.62%) es menor a 1.5% que es el establecido, se acepta este parámetro.

◊ Coeficiente de correlación (r)

El coeficiente de correlación obtenido (0.9999) es mayor o a 0.99 que es el establecido, por lo que se acepta este parámetro, además:

Como  $F_R \geq F_{tab}(1, 16, 0.975)$  entonces existe una relación altamente significativa entre la cantidad adicionada y la propiedad medida.

Como  $F_{ta} < F_{tab}(3, 13, 0.975)$  entonces no existe falta de ajuste a la realización lineal simple, cantidad adicionada, propiedad medida.

◊ Coeficiente de determinación ( $r^2$ )

Como el coeficiente de correlación obtenido (0.9999) es mayor a 0.98, que es el establecido, se considera que cumple con este parámetro.

**PRECISIÓN DEL SISTEMA (EVALUADA COMO REPETIBILIDAD)**

La tabla XXV muestra los resultados obtenidos al evaluar este parámetro al nivel 100%, los datos son tomados del análisis de la linealidad del sistema, con sus 6 réplicas:

RÉPLICA No.	REPUESTA ABS.	$\bar{X}$	$\sigma$	C.V. %
1	0.620	0.620	0.001	0.10
2	0.621			
3	0.620			
4	0.620			
5	0.619			
6	0.620			

X: Media.  $\sigma$ : Desviación estándar.  
C.V.: Coeficiente de variación.

TABLA XXV. RESULTADOS DE LA PRECISIÓN DEL SISTEMA

**COEFICIENTE DE VARIACIÓN**

Desviación estándar = 0.001

%Coeficiente de variación = 0.10

**CRITERIO DE ACEPTACIÓN**

- o Como es posible observar el sistema de medición es repetible, ya que el coeficiente de variación obtenido en forma experimental es menor del 1.5%.



### III.3.2 MÉTODO

#### ESPECIFICIDAD

En la siguiente tabla se presentan los resultados de la evaluación de la especificidad (método indicativo de control de calidad):

MUESTRA/ CONCENTRACIÓN	RÉPLICA	ABSORBANCIA $\lambda=276 \text{ nm}$
Placebo (18 mg)	1	0.002
	2	0.001
	3	0.004
	4	0.002
	5	0.001
	6	0.003
Muestra (6 $\mu\text{g/mL}$ )	1	0.643
Cipro. S.R. <sup>*</sup> (6 $\mu\text{g/mL}$ )	1	0.641

NOTA: CONCENTRACIONES APROXIMADAS

\* Clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado.  
Sustancia de Referencia

TABLA XXVI. RESULTADOS DE LA ESPECIFICIDAD DEL MÉTODO

Se presentan a continuación, en la figura V, los espectros de absorción correspondientes al placebo y la solución de referencia y en la figura VI el de la muestra problema:

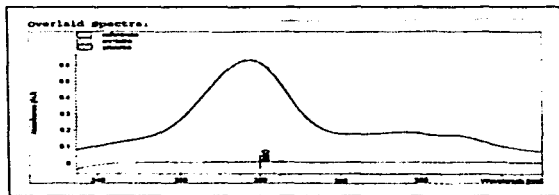


FIGURA V. ESPECTROGRAMAS DE LA SOLUCIÓN PLACEBO Y DE LA SOLUCIÓN DE REFERENCIA.

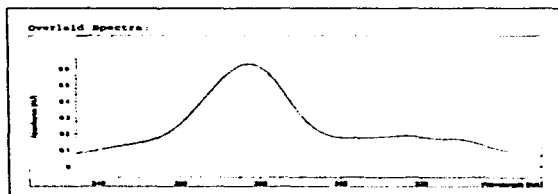


FIGURA VI. ESPECTROGRAMA DE LA SOLUCIÓN MUESTRA.

Basándose en los resultados obtenidos, se deduce que el método propuesto para la determinación de clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado en grageas es específico, ya que cumple con los criterios de aceptación como se muestra a continuación:

- El placebo sin clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado, presenta una absorbancia despreciable, esto nos indica que los excipientes de la formulación no interfieren significativamente en la determinación del principio activo para el método evaluado.
  
- Los espectros de absorción obtenidos al efectuar el procedimiento del método evaluado para la valoración de clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado en la solución de referencia y en la muestra problema (gragea), son semejantes lo que reafirma que no hay interferencia por parte de los excipientes, ya que de ser así, se hubiesen presentado algunos máximos adicionales, o alguna diferencia con respecto al espectro de la solución de referencia. También se observa que la absorción que presentan ambas muestras a esta longitud de onda, es mucho mayor que la presentada por el placebo en cualquiera de sus seis evaluaciones.

LINEARIDAD DEL MÉTODO

NIVEL %	RÉPLICA No.	C.A. (mg)	C.R. (mg)	% R.	X C.R.	$\sigma$ C.R.	%C.V. C.R.
60	1	9.0	8.8	97.8	8.85	0.084	0.94
	2		8.8	97.8			
	3		9.0	100.0			
	4		8.8	97.8			
	5		8.9	98.9			
	6		8.8	97.8			
80	1	12.0	11.7	97.5	11.87	0.121	1.02
	2		11.8	98.3			
	3		12.0	100.0			
	4		12.0	100.0			
	5		11.8	98.3			
	6		11.9	99.2			
90	1	13.5	13.3	98.5	13.33	0.150	1.13
	2		13.2	97.8			
	3		13.4	99.2			
	4		13.3	98.5			
	5		13.6	100.1			
	6		13.2	97.8			
100	1	15.0	14.7	98.0	14.80	0.063	0.43
	2		14.9	99.3			
	3		14.8	98.7			
	4		14.8	98.7			
	5		14.8	98.7			
	6		14.8	98.7			
110	1	16.5	16.7	101.2	16.48	0.172	1.04
	2		16.2	98.2			
	3		16.4	99.4			
	4		16.5	100.0			
	5		16.5	100.0			
	6		16.6	100.6			
120	1	18.0	18.2	101.1	18.00	0.155	0.86
	2		17.9	99.4			
	3		18.1	100.6			
	4		17.9	99.4			
	5		17.8	98.9			
	6		18.1	100.6			

C.A.: Cantidad adicionada.  
 C.R.: Cantidad recuperada.  
 %R.: Porcentaje recuperado  
 X: Media,  $\sigma$ : Desviación estándar.  
 C.V.: Coeficiente de variación.

TABLA XXVII. RESULTADOS DE LA LINEARIDAD DEL MÉTODO

REGRESIÓN LINEAL

$m = 1.016$
$b = -0.337$
$r = 0.9970$
$r^2 = 0.9940$

EVALUACIÓN DE LA PENDIENTE Y LA ORDENADA AL ORIGEN

Parámetro	$t_{cal}$	$t_{tab} (5,0.975)$	I.C.	L.S.	L.I.
Ordenada al origen	-3.0944	2.5706	$-0.34 \pm 0.4044$	0.0644	-0.7444
Pendiente	2.192	2.5706	$1.0163 \pm 0.1723$	1.1886	0.8440

I.C.: Intervalo de confianza.

L.S.: Límite superior. L.I.: Límite inferior

TABLA XXVIII. RESULTADOS DE LA PRUEBA T REALIZADA PARA LA PENDIENTE Y ORDENADA AL ORIGEN DE LA REGRESIÓN LINEAL APLICADA A LOS DATOS DE LA LINEARIDAD DEL METODO

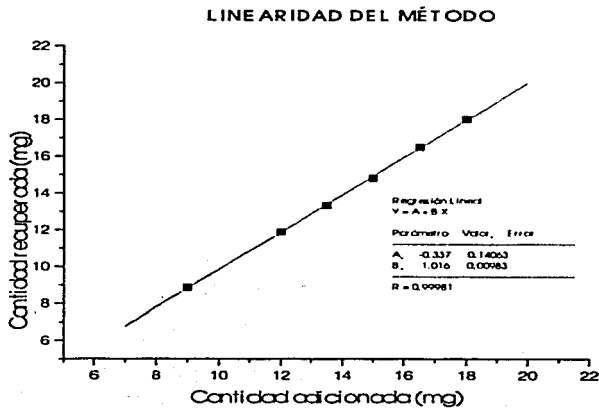
DETERMINACIÓN DE LA PRUEBA DE F

Fuente de Variación	G.L.	Suma de Cuadrado	Media de Cuadrado	$F_{Exp}$	$F_{TAB}$
Regresión	1	325.3916	325.3916	17523.05	(1,34,0.975) 5.57
Error de regresión	34	0.6245	0.0186		
Falta de ajuste	4	0.114	0.0285	1.675	(4,30,0.975) 3.25

G.L.: Grados de libertad

TABLA XXIX. TABLA DE ANÁLISIS DE VARIANZA

En la gráfica III se observa la tendencia lineal de los datos:



GRÁFICA III. LINEARIDAD DEL MÉTODO PARA CLORHIDRATO DE CIPROFLOXACINO MONOHIDRATADO.

### CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

Al analizar los resultados deduce que el Método de medición es lineal, puesto que la ordenada al origen, la pendiente y los coeficientes de determinación y correlación cumplen con los criterios de aceptación, tal como se muestra a continuación:

◦ Ordenada al origen (b)

Como  $|t_{cal}| < t_{tab}(5, 0.975)$  y los límites de confianza incluyen al 0, entonces se acepta  $H_0$  y se considera que el valor de la ordenada al origen obtenida en forma experimental, no es significativamente diferente de 0.

◦ Pendiente (m)

Como  $|t_{cal}| < t_{tab}(5, 0.975)$  y los límites de confianza incluyen al 1, entonces se acepta  $H_0$  y se considera que el valor de la pendiente obtenida en forma experimental, no es significativamente diferente de 1.

◦ Coeficiente de correlación (r)

El coeficiente de correlación obtenido (0.997) es mayor a 0.99 que es el establecido, por lo que se acepta este parámetro, además:

Como  $F_R \geq F_{tab}(1, 34, 0.975)$  entonces existe una relación altamente significativa entre la cantidad adicionada y la cantidad recuperada.

Como  $F_{ra} < F_{tab}(4, 30, 0.975)$  entonces no existe falta de ajuste a la realización lineal simple, cantidad adicionada, cantidad recuperada.

◦ Coeficiente de determinación ( $r^2$ )

El coeficiente de determinación obtenido experimentalmente es mayor a 0.98 que es el establecido, por lo que se acepta este parámetro.

**EXACTITUD Y PRECISIÓN (EVALUADA COMO REPETIBILIDAD) AL 100%**

La tabla XXX muestra los datos que son utilizados para la evaluación de estos parámetros, que como se indica, son al nivel 100%:

RÉPLICA No.	C.A. (mg)	C.R. (mg)	% R.	$\bar{X}$ %R	$\sigma$ %R	%C.V. %R
1	15.0	14.7	98.0	98.7	0.412	0.42
2		14.9	99.3			
3		14.8	98.7			
4		14.8	98.7			
5		14.8	98.7			
6		14.8	98.7			

Nota: Estos datos son tomados de la linealidad del método al nivel 100%  
 C.A.: Cantidad adicionada.  
 C.R.: Cantidad recuperada.  
 %R.: Porcentaje recuperado  
 $\bar{X}$ : Media.  $\sigma$ : Desviación estándar.  
 C.V.: Coeficiente de variación.

TABLA XXX. DATOS PARA DETERMINAR LA EXACTITUD Y REPETIBILIDAD DEL MÉTODO AL 100%

**REPETIBILIDAD**

COEFICIENTE DE VARIACIÓN

Desviación estándar = 0.412  
 %Coeficiente de variación = 0.42



*EXACTITUD*

VALORES INDIVIDUALES DE % RECUBRO

98.0
99.3
98.7
98.7
98.7

EVALUACIÓN DE LA MEDIA

$t_{\text{CAL}} = -5.1008$
$t_{\text{TAB}}(5, 0.975) = 2.5706$
I.C. = $98.7 \pm 2.64$
L.S. = 101.34
L.I. = 96.06

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

Al analizar los resultados, se deduce que el método es repetible al 100% ya que:

- ◊ El coeficiente de variación obtenido (0.42%) es menor que 3.0%, que es el establecido.

Igualmente se deduce que el método es exacto puesto que:

- ◊ Los resultados del porcentaje de recobro se encuentran entre el 97.0-103.0%
- ◊ Al evaluar el valor de la media obtenida en forma experimental, se encuentra que  $|t_{\text{CAL}}| < t_{\text{TAB}}(5, 0.975)$  y los límites de confianza incluyen al 100%, por lo que se acepta  $H_0$ , lo que indica que la media no es significativamente diferente del 100%.

**PRECISIÓN DEL MÉTODO (EVALUADA COMO REPRODUCIBILIDAD)**

En la tabla XXXI, se presentan los resultados obtenidos al efectuar el procedimiento del método propuesto para la determinación de clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado, en la muestra problema, realizada por dos analistas y en dos días diferentes:

		% RECOBRO	
		1	2
1	ANALISTA	101.8	101.5
	DIA	98.0	100.8
		100.7	94.2
2	ANALISTA	96.2	96.9
	DIA	96.9	95.3
		100.0	93.4

TABLA XXXI. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS PROBLEMA REALIZADO POR DOS ANALISTAS EN DOS DÍAS DIFERENTES

**COEFICIENTE DE VARIACIÓN**

Media= 98.0%

Desviación estándar= 2.929

%Coeficiente de variación= 2.98

DETERMINACIÓN DE LA PRUEBA DE F

Fuente de Variación	G.L.	Suma de Cuadrado	Media de Cuadrado	F <sub>EXP</sub>	F <sub>TAB</sub>
Analista	1	10.8125	10.8125	0.7565	38.51
Día / analista	2	28.5859	14.293	2.1005	6.06
Error	8	54.4356	6.8044		

G.L.: Grados de Libertad

TABLA XXXII. TABLA DE ANÁLISIS DE VARIANZA

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

El método de medición es reproducible, ya que las evaluaciones cumplen con los criterios de aceptación, como se muestra a continuación:

- ◊ % Coeficiente de variación (%C.V.)  
El coeficiente de variación obtenido experimentalmente (2.98%) es menor que 3.0% que es el establecido.
- ◊ Como  $F_{EXP\ ANALISTA} < F_{TAB\ ANALISTA} (1,2,0.975)$  entonces el analista no presenta efecto sobre la valoración.
- ◊ Como  $F_{EXP\ DÍA/ANALISTA} < F_{TAB\ DÍA/ANALISTA} (2,8,0.975)$  entonces no existe efecto de los días para un analista en la valoración.

NOTA: Los resultados aquí presentados, se obtuvieron del programa Valida versión 1.0, si se desean más detalles acerca de su obtención, puede consultarse el apéndice que se encuentra al final de la capitulación.

### ESTABILIDAD DE LA MUESTRA ANALÍTICA

En la tabla XXXIII se muestran los resultados obtenidos durante la determinación de clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado, después de mantener las soluciones en las condiciones indicadas:

TIEMPO (h)	% ENCONTRADO		
	CONDICIÓN		
	Luz (T.A.)	Oscuridad (T.A.)	Refrigeración
0	100.9	102.9	102.2
24	101.1	103.1	102.4
48	102.0	103.9	103.5

TABLA XXXIII. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE CLORHIDRATO DE CIPROFLOXACINO MONOHIDRATADO AL SOMETER LAS MUESTRAS A DIFERENTES CONDICIONES

Tiempo (h)	MEDIA DEL FACTOR I		
	Media Factor I		
	Condición		
	Luz	Oscuridad	Refrigeración
24	100.2	100.2	100.2
48	101.0	101.0	101.3

TABLA XXXIV. RESULTADOS DE LA ESTABILIDAD DE LA MUESTRA, CALCULANDO EL FACTOR I

### CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

Analizando los resultados, se observa que:

- 0 La muestra es estable durante 48 horas en cualquiera de las condiciones evaluadas, puesto que el valor de la media para el factor I se encuentra entre el 97.0-103.0%

---

**CAPITULO IV**

**CONCLUSIONES**

---

---

## IV.1 FORMULACIÓN FARMACÉUTICA

Se concluye que se logró el objetivo principal de desarrollar una formulación farmacéutica para la fabricación de grageas de Ciprofloxacino (250 mg), que eliminó los problemas encontrados en la experiencia práctica durante la producción, con los atributos de calidad adecuados y que cumple con las especificaciones oficiales y no oficiales.

Para que esto fuera posible, se eligió la formulación y el procedimiento adecuados para la fabricación del medicamento, en base a recursos bibliográficos, a los estudios de preformulación y a una serie de ensayos con formulaciones propuestas, delimitando las variables que intervienen y optimizándolas, hasta obtener el producto que cumpliera satisfactoriamente con la solución al problema planteado, las normas de calidad y las especificaciones oficiales y no oficiales para las grageas, incluyendo un estudio de estabilidad.

Cabe destacar que el cambio de aglutinante y la adición de una cantidad adecuada de solución EtOH:H<sub>2</sub>O para la aglutinación, fueron los cambios claves para la solución de los problemas planteados, los cuales dieron origen al presente trabajo.

No debe perderse de vista que la importancia del mismo, radica en favorecer la utilización de un antibiótico de reciente introducción con diversas cualidades, que podría verse limitada si el procedimiento de fabricación y la formulación no fueran adecuados, en estas condiciones, su adquisición sería difícil y propiciaría que se recurra a la utilización de productos que probablemente en la actualidad ya no son eficaces.

## IV.2 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

Se concluye que el método analítico espectrofotométrico (ultravioleta) establecido, para la cuantificación de clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado en grageas de 250 mg estudiado, es Específico, Lineal, Exacto y Preciso (repetible y reproducible), con lo que se demuestra que el método analítico, destinado al análisis del granel y producto terminado en control de calidad, cumple con los propósitos para los cuales fue diseñado. Esta conclusión se basa en los siguientes puntos:

### ESPECIFICIDAD

- Los espectros de absorción obtenidos después de efectuar el procedimiento analítico en la Sustancia de referencia y en las grageas, fueron semejantes. Asimismo, en las condiciones de análisis, el placebo presentó una absorbancia despreciable a 276 nm, lo que indica que no hay interferencia significativa por parte de las sustancias presentes en la formulación en la determinación del clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado.

### LINEARIDAD

- Tanto el Sistema como el Método presentan una tendencia lineal en los intervalos establecidos; ésta quedó comprobada con los valores obtenidos para el coeficiente de correlación ( $>0.99$ ) y sus correspondientes pruebas de F, donde se concluye que existe una relación altamente significativa entre la cantidad adicionada y la propiedad medida o recuperada; para el Método además, con los valores de la ordenada al origen ( $\approx 0$ ) y la pendiente ( $\approx 1$ ), al ser analizadas con las pruebas de t y concluir que no son significativamente diferentes de 0 y de 1 respectivamente.

**EXACTITUD Y REPETIBILIDAD AL 100%**

- En el nivel al 100%, se evaluó la media experimental con una prueba de t y se observó que ésta no es significativamente diferente de 100%, además de que los valores se encontraron dentro del 97.0-103.0%
  
- Al realizar las pruebas con el analito (Sistema), el coeficiente de variación obtenido fue menor de 1.5% y en las determinaciones con el placebo cargado fue menor de 3.0%

**REPRODUCIBILIDAD**

- Al realizar las pruebas de valoración a las grageas, por diferentes analistas en diferentes días, el coeficiente de variación fue menor de 3.0% y el análisis de variancia efectuado indicó que no hay interferencia por parte del analista ni por los días sobre un analista.

Además también se determinó que la solución ácida que contiene al clorhidrato de Ciprofloxacino monohidratado es estable durante 48 horas a temperatura ambiente, protegido de la luz o expuesto a ésta y en refrigeración, ya que el factor I calculado para estas condiciones, se encuentra dentro del 97.0-103.0%.



Es importante subrayar la trascendencia que tiene el realizar este tipo de estudios, puesto que con éste, integrado a todo el conjunto de elementos que de una u otra forma participan en la elaboración de un producto, se podrá lograr cumplir un requisito en común, la calidad, que de hecho es un tema que no puede ponerse a discusión, sobre todo cuando se trata de un medicamento, que tiene como objetivo la preservación de la salud. Es por este motivo que siempre deben contemplarse las verificaciones analíticas de los procedimientos involucrados en la manufactura del producto, de manera que se asegure la calidad del mismo, y ésto solo es posible lograrlo con la validación.

---



---

**APÉNDICE**

---

---

## APÉNDICE

### LINEARIDAD DEL SISTEMA Y DEL MÉTODO

Ecuaciones matemáticas para determinar la linealidad del Sistema y del Método\*:

1. Cálculo de la pendiente (m) de la línea de regresión.

$$m = \frac{Nt(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)}{Nt(\sum x^2) - (\sum x)^2}$$

2. Cálculo del intercepto (b) de la línea de regresión.

$$b = \frac{\sum y - m(\sum x)}{Nt}$$

Para conocer si los valores obtenidos experimentalmente son estadísticamente diferentes a los considerados como teóricos, se aplican pruebas de t y se establecen los límites de confianza para m y b.

- a) Prueba t de Student para la pendiente:

$$H_0 : m = \alpha$$

$$H_1 : m \neq \alpha$$

$$\alpha = 1$$

$$t_{cal} = \frac{[(m - \alpha)(Nt) \sqrt{(n-1)^{-2}}]}{S_{y/x}}$$

\* Para el Sistema no se utilizan las pruebas de t de Student

b) Prueba t de Student para la ordenada al origen:

$$H_0: b = \beta$$

$$H_1: b \neq \beta$$

$$\beta = 0$$

$$t_{\text{cal}} = \frac{b - \beta}{S_{b_1} \left[ \frac{\sum x_i^2}{n \sum (x_i - \bar{x})^2} \right]^{1/2}}$$

Desviación Estándar en la dirección y ( $S_{y|x}$ )

$$S_{y|x} = \left[ \frac{\sum (Y_i - \hat{Y}_i)^2}{n - 2} \right]^{1/2}$$

c) Intervalos de confianza:

Desviación Estándar para la ordenada al origen ( $S_b$ ):

$$S_b = S_{y|x} \left[ \frac{\sum x_i^2}{n \sum (x_i - \bar{x})^2} \right]^{1/2}$$

Límites de confianza para la ordenada al origen:

$$L.C_b = b \pm [t_{\text{tab}(n-1, 0.975)}](S_b)$$

Desviación Estándar para la pendiente ( $S_m$ ):

$$S_m = \frac{S_{y,x}}{\left[ \sum (x_i - \bar{x})^2 \right]^{1/2}}$$

C.2) Límites de confianza para la pendiente:

$$L.C_m = m \pm [t_{\text{tab}(n-1, 0.975)}](S_m)$$

Donde:

- m** = valor de la pendiente experimental
- $\alpha$**  = valor de la pendiente teórica = 1
- b** = valor de la ordenada al origen experimental
- $\beta$**  = valor de la ordenada al origen teórico = 0
- $x_i$**  = cantidad adicionada
- $Y_i$**  = cantidad encontrada de fármaco
- $\bar{X}$**  = media de las cantidades adicionadas
- $S_{y,x}$**  = desviación estándar de las cantidades adicionadas
- N** = número de replicaciones (propiedad medida) de cada dilución
- t** = número de diluciones
- n** = número de determinaciones
- $Y_i$**  = son los puntos sobre la línea de regresión calculada y corresponden a los valores individuales de  $x_i$ .

**3. Cálculo del coeficiente de determinación ( $r^2$ )**

$$r^2 = \frac{[N(\sum xy)] - [(\sum x)(\sum y)]^2}{[N(\sum x^2) - (\sum x)^2][N(\sum y^2) - (\sum y)^2]}$$

**4. Cálculo del coeficiente de correlación:**

$$r = \sqrt{r^2}$$

Los datos de la curva de calibración se sujetan a un análisis de varianza en donde los parámetros de evaluación son las F resultantes de la distribución y tratamiento de datos. Por lo tanto se tienen F de regresión y F de falta de ajuste a la relación lineal simple.

**5. Construcción de la Tabla de Análisis de Varianza:**

a) **SCr**= Suma de cuadrados de regresión

$$SCr = (m)(\sum xy) + (h)(\sum y) - \frac{(\sum y)^2}{n}$$

b) **SCer**=Suma de cuadrados del error de regresión

$$SCer = \sum y^2 - (m)(\sum xy) - (h)(\sum y)$$

c)  $SC_{ep}$  = Suma de cuadrados del error puro

$$SC_{ep} = \sum y^2 - \frac{\sum xy^2}{r}$$

d)  $SC_{fa}$  = Suma de cuadrados de la falta de ajuste

$$SC_{fa} = SC_{er} - SC_{ep}$$

**TABLA 1**  
TABLA DE ANÁLISIS DE VARIANZA

Fuente de Variación	Grados de Libertad	Suma de Cuadrado	Media de Cuadrado	$F_{exp}$
Regresión	1	SCr	SCr	$F_r = MCr/MC_{er}$
Error de Regresión	n-2	Scer	SCER/g.l.e.r.	
Falta de Ajuste	(n-2)-t(r-1)	SCfa	SCfa/g.l.f.a.	$F_{fa} = MC_{fa}/MC_{ep}$
Error Puro	t(r-1)	SCep	SCep/g.l.e.p.	

t = número de concentraciones

r = número de replicaciones por concentración

n = rt = número de pares ordenados

## REPETIBILIDAD

Ecuaciones matemáticas para la evaluación de la repetibilidad:

1. Determinación de la media de los resultados.

$$\bar{Y} = \frac{\sum Y_i}{N}$$

2. Determinación de la desviación estándar de los resultados.

$$S = \left[ \frac{N(\sum y^2) - (\sum y)^2}{N(N-1)} \right]^{1/2}$$

3. Determinación del coeficiente de variación.

$$CV = \frac{S}{\bar{Y}} \times 100$$

## EXACTITUD AL 100%

Ecuaciones matemáticas para la evaluación de la exactitud del método

1. Cálculo del porcentaje de recobro (R) en cada una de las muestras
2. Cálculo de la media aritmética del porcentaje de recobro.

$$\bar{R} = \frac{\sum R_i}{N}$$



3. Cálculo de la desviación estándar del porcentaje de recobro.

$$S = \left[ \frac{N(\sum R^2) - (\sum R)^2}{N(N-1)} \right]^{1/2}$$

4. Cálculo del coeficiente de variación.

$$CV = \frac{S}{R} \times 100$$

5. Prueba de t de Student para la media.

$$H_0 : R = \mu$$

$$H_1 : R \neq \mu$$

Donde  $\mu = 100\%$

$$t_{\omega} = \frac{R - \mu}{\sigma_y}$$

Donde.

$$\sigma_y = \frac{S}{\sqrt{N}}$$

Intervalo de confianza del porcentaje encontrado

$$IC = R \pm t_{(\alpha, 1,0975)}(\sigma_y)$$

## REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO

Los resultados obtenidos se tabulan de acuerdo con la tabla 2, para evaluar la reproducibilidad mediante el análisis de varianza representado en la tabla 3. Este análisis permite conocer las interacciones entre analistas y días con respecto a un analista.

TABLA 2

ANALISTA DIA		% RECOBRO	
		1	2
1		$Y_{111}$	$Y_{211}$
		$Y_{112}$	$Y_{212}$
		$Y_{113}$	$Y_{213}$
2		$Y_{121}$	$Y_{221}$
		$Y_{122}$	$Y_{222}$
		$Y_{123}$	$Y_{223}$

Donde Y es el resultado de cada analista (primer subíndice) en cada día (segundo subíndice) para cada replicación (tercer subíndice)

Calcular las siguientes sumatorias:

- $\sum Y_{ijk} = (Y_{111} + Y_{112} + Y_{113} + Y_{121} + \dots + Y_{223})$
- $\sum Y_i^2 = (Y_{111} + Y_{112} + Y_{113} + Y_{121} + Y_{122} + Y_{123})^2 + (Y_{211} + Y_{212} + Y_{213} + Y_{221} + Y_{222} + Y_{223})^2$
- $\sum Y_j^2 = (Y_{111} + Y_{112} + Y_{113} + Y_{211} + Y_{212} + Y_{213})^2 + (Y_{121} + Y_{122} + Y_{123} + Y_{221} + Y_{222} + Y_{223})^2$
- $\sum Y_{ij}^2 = (Y_{111} + Y_{112} + Y_{113})^2 + (Y_{121} + Y_{122} + Y_{123})^2 + (Y_{211} + Y_{212} + Y_{213})^2 + (Y_{221} + Y_{222} + Y_{223})^2$
- $S_{Y_{ijk}^2} = [(Y_{111})^2 + (Y_{112})^2 + (Y_{113})^2 + (Y_{121})^2 + \dots + (Y_{223})^2]$

Se procede conforme la siguiente tabla de análisis de varianza.

TABLA 3  
TABLA DE ANÁLISIS DE VARIANZA

Fuente de Variación	Grados de Libertad	Suma de Cuadrado	Media de Cuadrado	Fcalc
Analista (A) A <sub>i</sub>	(i-1)	$(\sum Y_i^2 / jk) - (\sum Y_{ijk}^2 / ijk)$	$SC_A / (i-1)$	$MC_A / MC_D$
Día (D) D <sub>j</sub>	(j-1)	$(\sum Y_{ij}^2 / k) - (\sum Y_i^2 / jk)$	$SC_D / (j-1)$	$MC_D / MC_E$
Error Experimental (E) E <sub>ijk</sub>	ij(k-1)	$[(\sum Y_{ijk}^2) - (\sum Y_{ij}^2)] / k$	$SC_E / ij(k-1)$	

Donde:

i = número de analistas

j = número de días

k = número de repeticiones

### ESTABILIDAD DE LA MUESTRA ANALÍTICA

Los resultados obtenidos se tabulan con base al formato de la tabla 4, para calcular el coeficiente de variación

TABLA 4

TIEMPO (h)	% ENCONTRADO		
	CONDICIÓN		
	Luz (T.A.)	Oscuridad (T.A.)	Refrigeración
0	Y <sub>A</sub>	Y <sub>D</sub>	Y <sub>C</sub>
	Y <sub>B</sub>	Y <sub>E</sub>	Y <sub>H</sub>
	Y <sub>C</sub>	Y <sub>F</sub>	Y <sub>I</sub>
24	Y <sub>1</sub>	Y <sub>7</sub>	Y <sub>13</sub>
	Y <sub>2</sub>	Y <sub>8</sub>	Y <sub>14</sub>
	Y <sub>3</sub>	Y <sub>9</sub>	Y <sub>15</sub>
48	Y <sub>4</sub>	Y <sub>10</sub>	Y <sub>16</sub>
	Y <sub>5</sub>	Y <sub>11</sub>	Y <sub>17</sub>
	Y <sub>6</sub>	Y <sub>12</sub>	Y <sub>18</sub>

Calcular el coeficiente de variación.

Para cada condición/tiempo/muestra, calcular el factor (I) con la siguiente fórmula:

$$I = \frac{(\text{análisis muestra / condición / tiempo})_t}{\text{análisis inicial } t} \times 100$$

$$I_1 = \frac{Y_1}{Y_A} \times 100$$

$$I_2 = \frac{Y_2}{Y_D} \times 100$$

$$I_{11} = \frac{Y_{11}}{Y_G} \times 100$$

$$I_2 = \frac{Y_2}{Y_B} \times 100$$

$$I_4 = \frac{Y_4}{Y_F} \times 100$$

$$I_{14} = \frac{Y_{14}}{Y_H} \times 100$$

•  
•

•  
•

•  
•

$$I_n = \frac{Y_n}{Y_C} \times 100$$

$$I_{12} = \frac{Y_{12}}{Y_E} \times 100$$

$$I_{18} = \frac{Y_{18}}{Y_I} \times 100$$

Para cada condición/tiempo calcular la media del factor (I) con la siguiente fórmula (N= número de replicaciones):

$$I = \frac{\sum I(\text{condición / tiempo})}{N}$$

Así entonces:

$$I_1 = \frac{I_1 + I_2 + I_3}{3}$$

$$I_2 = \frac{I_4 + I_5 + I_6}{3}$$

•  
•

$$I_n = \frac{I_{10} + I_{12} + I_{18}}{3}$$

---



**BIBLIOGRAFÍA**

---

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roman, F. "Innovación y Desarrollo Farmacéutico" Asociación Farmacéutica Mexicana A.C. México (1990), pp 246-295.
2. Fiese E.F., Kagen T.A. "Preformulation in Theory and Practice of Industrial Pharmacy", 3d ed., Ed. Lea & Febiger, (1986), pp 171-196.
3. Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos. Secretaría de Salud. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 6ª. Edición. México (1994), pp 121-126.
4. SS. NOM-073-SSA-1-1993 (Estabilidad de Medicamentos).
5. Remington. "Farmacia". 17ª edición. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina (1987).
6. Lachman, Lieberman, Kanig. "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy". 3ª.edición, pp 315-329.
7. Helman, J. "Farmacotecnia Teórica y Práctica". México 1982. Ed. Continental. Formas Compactadas de Polvos: Comprimidos y Granulados, pp 1692-1789.
8. Boylan, J., Cooper, C. "Handbook of Pharmaceutical Excipients". U.S.A. (1986), pp 1,45,53,118,131,173,234,253,296.

9. Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación. Requisitos mínimos para la validación de un método analítico. Colegio Nacional de Q.F.B. México (1989).
10. Pharma News. Actualización en Tecnología Farmacéutica. "Procedimiento de validación, parámetros y criterios de aceptación". Vol.1 No. 6., México (1990).
11. Frias José A. "Desarrollo y validación de un método analítico para determinar Cafeína en un jarabe que también contiene Acetaminofén, Maleato de Clorfeniramina y clorhidrato de Fenilpropanolamina". Facultad de Química, U.N.A.M. (1995).
12. The Merck Index An Encyclopedia of chemicals, drugs, and Biologicals. Susan Budavari. 11 Edition. Merck & Co., Inc., U.S.A. (1989), pp 360.
13. Goodman & Gilman A. y cols. "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica". 9ª. ed. Ed. Médica Panamericana. México (1996).
14. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 42ª. Edición. México (1996).
15. Búsqueda Electrónica
  - a) Ciprofloxacina Biosintética  
<http://www.manes.com.ar/paginas/6/100.htm>.
  - b) Ciprofloxacina  
<http://www.hc.unicamp.br/ccih/ccih-guía-antimicrobianos.htm>



c) Ciprofloxacín Champ Canadian Pharmaceuticals acces Project...

<http://www.Canadian HIV AIDS.com>

d) Bibliografía

<http://200.27.44.11/productos/pb.bsiciproval.html>.

e) Genéricos

<http://www.rxlist.com/cgi/generic>

16. Martindale. "The Extra Pharmacopoeia". 30 edición. Edit. The Pharmaceutical Press. Londres (1989).

17. The Pharmacopoeia of the United States of América 23. United States Pharmacopoeial Convention. Inc. U.S.A (1995).

18. British Pharmacopoeia 1993. Vol I,II. United Kingdom. (1993).

19. Wayne, W. D. "Bioestadística" Base para el análisis de las ciencias de la salud. 3ª. edición. Editorial Limusa. México (1988).

20. Pedrero D., Pangborn M., "Evaluación Sensorial de los Alimentos". Métodos Analíticos. 1ª. edición. Editorial Alhambra Mexicana, S.A.de C.V., México (1989).

21. Acheson, R.M. "Química Heterocíclica". 1ª. edición. Publicaciones cultural. México (1981). pp 315-335.