



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**ACTUALIZACIÓN DE LOS MÉTODOS ANALÍTICOS
PARA CEFIXIMA, DEXAMETASONA, DICLOFENACO
Y CELULOSA EN LOS LABORATORIOS
MERCK-MÉXICO, S. A.**

**MEMORIA DE DESEMPEÑO PROFESIONAL:
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A:**

ISIDRO ALDANA SANDOVAL

ASESORA: MFC. MA. EUGENIA R. POSADA GALARZA



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES
AT'N: Q. Ma. del Carmen García Mijangos
Jefa del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 26 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicarle a usted que revisamos:

La Memoria de Desempeño Profesional: Actualización de Los Métodos Analíticos para Cefixima, Dexametasona, Diclofenaco y Celulosa en los Laboratorios Merck-México, S. A.

que presenta el pasante: Isidro Aldana Sandoval
con número de cuenta: 7725313-4 para obtener el TITULO de:
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO

A T E N T A M E N T E.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 07 de Febrero de 2005

PRESIDENTE	MFC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza	
VOCAL	QFB. Elia Granados Enriquez	
SECRETARIO	QFB. Juan Chiu Chan	
PRIMER SUPLENTE	MFC. Cecilia Hernández Barba	
SEGUNDO SUPLENTE	QFB. Enrique Ramos López	

A MIS PADRES:

BENJAMÍN ALDANA BARRERA

MARÍA SANDOVAL RUEDA,

QUE CON EL CARIÑO Y LA CONFIANZA
QUE SIEMPRE ME HAN PRODIGADO HICIERON
POSIBLE LA CULMINACIÓN DE MIS ESTUDIOS.

A MI ESPOSA:

VERÓNICA.

“SIEMPRE, LLEGA HASTA EL SALÓN PRINCIPAL,
DONDE ESTÁ EL MOTOR QUE MUEVE LA LUZ Y,
SIEMPRE AHÍ, HACE SU TAREA MEJOR,
EL REPARADOR DE SUEÑOS”

A MIS HIJOS:

VERÓNICA E ISIDRO.

“PUÑADO DE SEMILLAS POR SEMBRAR
CON UN PUÑADO DE PROMESAS
POR CRECER . . . Y AMAR”

A MIS HERMANOS:

ADÁN

GUILLERMO

PEDRO

ESTEBAN

CLAUDIA

LUZ MARÍA

LINDA

ZOILA

ESTELA.

QUE EN TODO MOMENTO HAN ALENTADO
LA REALIZACIÓN DE MIS PROYECTOS

A LA MFC:

MA. EUGENIA R. POSADA GALARZA

CON SINCERO AGRADECIMIENTO POR SU
INVALUABLE AYUDA COMO ASESORA DE ESTA
MEMORIA DE DESEMPEÑO PROFESIONAL.

. TAMBIÉN A:

QFB. ELIA GRANADOS ENRIQUEZ,
QFB. JUAN CHIU CHAN,
MFC. CECILIA HERNÁNDEZ BARBA Y
AL QFB. ENRIQUE RAMOS LÓPEZ.

POR SUS VALIOSOS CONSEJOS Y APORTACIONES
REALIZADAS AL PRESENTE TRABAJO.

AGRADEZCO A:

LA EMPRESA MERCK-MÉXICO, S. A,
EN ESPECIAL AL LABORATORIO DE CONTROL
DE CALIDAD POR HABER CONTRIBUIDO
A LA AMPLIACIÓN DE MI HORIZONTE PROFESIONAL
Y CON ELLO A LA MATERIALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO.

ÍNDICE

		PÁGINA	
	I	INTRODUCCIÓN	3
	II	OBJETIVO	5
	III	GENERALIDADES	7
		a) Merck-México, S. A.	8
		b) Métodos Analíticos	18
c		c) Análisis volumétrico	20
		d) Métodos físicos e instrumentales	20
d		e) Técnicas de separación	21
e		f) Análisis elemental	21
f		g) Análisis de grupos funcionales	22
	IV	PLAN DE TRABAJO	24
	V	MÉTODOS ANALÍTICOS	29
		a) Métodos vigentes utilizados por el laboratorio	30
		b) Métodos oficiales actualizados	33
	VI	RESULTADOS	35
	VII	OBSERVACIONES	45
	VIII	ANÁLISIS DE RESULTADOS	50
	IX	CONCLUSIONES	56
	X	BIBLIOGRAFÍA	58
	XI	ANEXOS	60

I. INTRODUCCIÓN

El mundo moderno hace necesario que se tomen decisiones en forma oportuna, que permitan adaptar las organizaciones a frecuentes cambios y, aprovechar las oportunidades que se presentan. Las empresas no mueren solas, las mata la resistencia de sus dirigentes al cambio o su falta de iniciativa para promover los cambios.

Toda industria tiene como una de sus principales finalidades el obtener utilidades económicas, pues es un negocio en el que se invierten grandes capitales; la responsabilidad de quienes dirigen las industrias es el obtener tales utilidades de la mejor manera tratando de reducir sus costos y de ser cada vez más productivos. Como se sabe, la productividad es el talentoso aprovechamiento de todos los recursos de una organización.

La industria farmacéutica no es una excepción, son negocios establecidos a través de una gran inversión, reflejada para producir los medicamentos en base a las necesidades actuales, pero independientemente de su finalidad económica, las industrias tienen una misión social que cumplir.

La misión de la industria farmacéutica es producir medicamentos de calidad en base a los requerimientos de la medicina, con el fin de proporcionar a la sociedad productos que curen o controlen las enfermedades sobre todo las de más reciente aparición y descubrimiento.

Dentro de esta misión está la gran responsabilidad de todos los que trabajan en las organizaciones farmacéuticas. Todos ellos son responsables de producir medicamentos confiables, es decir que garanticen que todo aquel que los ingiera tenga la seguridad de que cumplirá con su función orgánica destinada, o sea que actuará contrarrestando, diagnosticando o controlando enfermedades.

La calidad se construye durante todo el proceso productivo, por tanto, la función del control de calidad es exclusiva entre otras actividades, de la verificación de que el producto o artículo cumpla con sus propias especificaciones en cuanto a características y propiedades, afianzando con ello la eficacia y seguridad clínica de la formulación. Por lo que la implementación de un amplio y bien diseñado plan de investigación bibliográfica, así como la actualización de métodos analíticos son una expansión esencial y pertinente en la misión del laboratorio analítico.

II. OBJETIVO

GENERAL

Realizar la actualización de métodos para 4 principios activos (Cefixima trihidratada, Dexametasona 21-fosfato, Diclofenaco resinato potásico y Diclofenaco sódico para inyectables) y 2 excipientes (Celulosa microcristalina y Celulosa polvo), mediante procesos analíticos como parte del proyecto de mejora de la calidad en la producción de medicamentos en la empresa farmacéutica Merck- México, S. A.

PARTICULARES

- A) Considerar procedimientos actualizados de fuentes como la FEUM 7^a edición y la USP 24 adecuados.
- B) Buscar diferencias de información en los diferentes departamentos y corregirlos.
- C) Buscar mayor eficiencia en los diferentes métodos a fin de optimizar costos y disminuir no conformidades en auditorías de calidad.

III. GENERALIDADES

A) MERCK-MÉXICO, S. A.

Merck-México, S. A., es una empresa constituida legalmente en México, de capital extranjero, perteneciente al grupo Merck. La sede de la empresa Merck K. Ga A., se encuentra en Darmstadt, Alemania.

Merck-México, S. A., se ubica en el área metropolitana de la Ciudad de México, calle 5 número 7, colonia Alce Blanco, Naucalpan de Juárez, Estado de México.

Los giros de la empresa son la fabricación y comercialización de productos químico-farmacéuticos, así como la comercialización de reactivos químicos, de diagnóstico, productos químicos finos, pigmentos, instrumentos y equipos especializados para laboratorios de verificación de la industria y de clínicas y hospitales.

El departamento de control de calidad forma parte de la división producción del área técnica de Merck-México, S. A.

El gerente de control de calidad reporta directamente al gerente de la división producción y tiene la responsabilidad y autoridad suficientes para coordinar y facilitar las actividades para efectuar todos los análisis fisicoquímicos y funcionales correspondientes a insumos, productos químicos para reenvase, productos en proceso y terminados diagnósticos y para dictaminar el estado de aceptación o rechazo de los mismos.

El laboratorio cuenta con un representante autorizado, el cual es el jefe de la sección laboratorio analítico central. El signatario autorizado, es el gerente de control de calidad; en su ausencia el jefe del laboratorio analítico central y el jefe de control de procesos reportan directamente al gerente de la división producción.

El departamento de control de calidad se divide en dos secciones:

- Sección laboratorio analítico central.
- Sección control de procesos.

La sección de laboratorio analítico central se divide en los siguientes sectores:

- Sector análisis fisicoquímicos generales.
- Sector laboratorio diagnóstica.

El personal que da apoyo a la gerencia de control de calidad y que está identificado en la anterior descripción, tiene libertad, de acuerdo a la organización para ejecutar las actividades que le son conferidas; sin embargo, ellos pueden delegar al personal que les reporta, el ejercicio de estas actividades, no así la responsabilidad inicial.

Todo el personal que labora en el departamento de control de calidad está capacitado para desempeñar satisfactoriamente sus funciones asignadas, de acuerdo a lo establecido en procedimientos aplicables al área técnica. La calificación se efectúa con base en un examen de evaluación. En el caso específico del analista de laboratorio, la evaluación es en base a su experiencia y capacitación y, los resultados se conservan por la jefatura de la sección.

Es así como se alcanza un objetivo central del departamento: obtener en los análisis resultados exactos, precisos, reproducibles y confiables.

Exactos por la identidad entre el valor real y el resultante del análisis; precisos por la coincidencia entre los resultados analíticos de diferentes análisis de una misma muestra; reproducibles por la coincidencia de los resultados analíticos de una misma muestra efectuada por diferentes laboratorios; las tres características forman parte de la confiabilidad.

El manual operativo del departamento de control de calidad, define la organización y responsabilidades generales del personal para garantizar la actividad de inspección y prueba de los insumos y de los productos fabricados en la empresa y el estado de inspección y prueba de los insumos.

Los sistemas y procedimientos definidos para el laboratorio analítico central están diseñados para cumplir con las actividades que permitan asegurar el cumplimiento de las prácticas adecuadas del laboratorio que se desprenden de las prácticas adecuadas de manufactura para la industria farmacéutica.

La misión de la empresa es producir y comercializar productos químicos y farmacéuticos de calidad para satisfacer las necesidades de sus diferentes clientes ofreciendo servicio, seguridad, calidad y confianza.

Para cumplir plenamente con la misión de la compañía, cabe destacar la importancia del análisis de los insumos requeridos para el desarrollo y producción de las formas farmacéuticas en sus fases de producto en proceso y producto terminado.

Toda la materia prima procesada para la fabricación de productos farmacéuticos en Merck-México, S. A., se analiza fisicoquímica y microbiológicamente de acuerdo con métodos analíticos vigentes y su reporte correspondiente contiene toda la información generada durante el análisis para asignar el dictamen correspondiente

La actividad del analista de laboratorio dentro del proceso de análisis es de gran importancia y debe realizarse con toda oportunidad.

La actualización de los métodos analíticos de los insumos que van a ser utilizados para productos farmacéuticos es una muy importante contribución del Departamento de Control de Calidad para la disminución de las variaciones analíticas y, por tanto, aumentar la reproducción de resultados confiables.

Las responsabilidades de los participantes directos en el Departamento de Control de Calidad, se describen a continuación:

Gerente del Departamento de Control de Calidad

- Facilitar los medios para dar cumplimiento a la inspección y prueba de productos nuevos y en desarrollo.
- Mantener actualizada la información de ocupación del laboratorio analítico y de microbiología
- Administrar y mantener disponibles los recursos del departamento, para dar cumplimiento a las actividades de inspección y prueba.
- Establecer los procedimientos necesarios para llevar a cabo las inspecciones, controles, verificaciones y pruebas de los insumos, productos y procesos.
- Establecer y dar seguimiento a los programas de estabilidad de los productos.
- Comprobar, mediante la emisión de registros de calidad, la realización de actividades de muestreo, inspección y prueba, desde la recepción de insumos hasta el producto terminado.

- Detectar y verificar que el personal del laboratorio cuente con la capacitación, adiestramiento y calificación necesaria para llevar a cabo sus funciones de manera óptima.
- Detectar la necesidad de adquirir o sustituir los equipos necesarios para facilitar la función analítica.
- Mantener y presentar oportunamente los medidores de desempeño del personal bajo su responsabilidad.

Jefe de Sección del Laboratorio Analítico Central

- Planear y organizar en detalle las actividades del personal a su cargo, de tal manera que se cumplan las actividades de inspección y prueba a los insumos utilizados y a los productos fabricados, además de los productos maquilados, cumpliendo con las “Prácticas Adecuadas de Manufactura” y las “Prácticas Adecuadas de Laboratorio”.
- Verificar que las funciones del laboratorio se lleven a cabo de acuerdo a los lineamientos establecidos en el manual operativo del departamento.
- Facilitar los medios necesarios para efectuar el trabajo analítico, coordinando las actividades de todo el personal bajo su mando.
- Reportar cualquier no conformidad detectada en su sección, apegándose a los procedimientos respectivos.
- Verificar que los documentos generados en el laboratorio cumplan con lo establecido.
- Detectar la necesidad de actualizar los métodos analíticos, hojas analíticas de materia prima y material de empaque, así como los procedimientos e instructivos operativos de la sección.
- Dictaminar las materias primas; productos en proceso, terminados y maquilados.
- Dar dictamen a los productos procedentes de quejas y reclamaciones, así como a los materiales para empaque.
- Dar seguimiento a programas de capacitación para el personal de su sección.
- Informar a la gerencia de cualquier discrepancia dentro de su área sobre procedimientos e instructivos.

Jefe de Sección del Laboratorio de Microbiología

- Coordinar y supervisar que se lleven a cabo las actividades del laboratorio de microbiología, cumpliendo lo descrito en el manual operativo del laboratorio y los procedimientos e instructivos correspondientes.
- Detectar la necesidad de actualizar las hojas analíticas en lo referente a especificaciones de análisis microbiológicos.
- Mantener estrecha comunicación con el gerente de control de calidad para optimizar el funcionamiento del laboratorio sector microbiología.
- Detectar las necesidades de capacitación del personal a su cargo.

Supervisor Sector de Insumos

- Coordinar las actividades de muestreo, inspección, verificación y análisis a los insumos que se reciban en Merck-México.
- Verificar que el museo de muestras de retención de insumos así como la recolección y almacenaje de las mismas se encuentre actualizada.
- Mantener comunicación estrecha e informar diariamente al jefe de sección del laboratorio analítico central el avance en el análisis de insumos.
- Reportar cualquier no conformidad detectada en su sector, apegándose a los lineamientos correspondientes.

Supervisor Sector Farmacéutica

- Coordinar las actividades de muestreo, inspección, verificación y análisis a los productos en proceso y terminados que se elaboran en Merck-México.
- Verificar que el museo de muestras de retención de producto a granel como la recolección y almacenaje de las mismas se encuentre actualizada.
- Mantener comunicación estrecha e informar diariamente al jefe de sección del laboratorio analítico central el avance en el análisis de los productos en proceso y terminado.
- Reportar cualquier no conformidad detectada en su sector, apegándose a los lineamientos descritos en los procedimientos aplicables.

Analista de Laboratorio (Materias Primas)

- Efectuar análisis físicoquímicos en los insumos que se adquieren en Merck-México para fabricar productos farmacéuticos, tomando como referencia los instructivos operativos, prescripciones analíticas y métodos generales existentes en el laboratorio y el procedimiento operativo del departamento.
- Mantener estrecha comunicación con su jefe inmediato con el fin de agilizar y reportar los resultados oportunamente.
- Asegurar los resultados de sus análisis verificando soluciones, equipo y/o instrumento, cálculos y ejecución de actividades.
- Realizar todas las actividades inherentes al puesto.
- Cumplir con las prácticas adecuadas de manufactura, prácticas adecuadas de laboratorio y de higiene y seguridad establecidas.

Analista de Laboratorio (Farma)

- Efectuar los análisis físicoquímicos a los productos en proceso, maquilas y terminados farmacéuticos y las materias primas que requieran determinaciones por HPLC, tomando como referencia los procedimientos e instructivos operativos, prescripciones analíticas y métodos generales existentes en el laboratorio.
- Mantener estrecha comunicación con su jefe inmediato con el fin de agilizar y reportar los resultados oportunamente.
- Asegurar los resultados de sus análisis verificando soluciones, equipo y/o instrumento, cálculos y ejecución de actividades de acuerdo a los procedimientos aplicables.
- Realizar todas las actividades inherentes al puesto.
- Cumplir con las prácticas adecuadas de manufactura, prácticas adecuadas de laboratorio y de higiene y seguridad establecidas.

Analista de Laboratorio (Microbiología)

- Efectuar los análisis microbiológicos tanto de insumos que lo requieran como en productos en proceso, maquilas y terminados farmacéuticos, tomando como referencia los procedimientos e instructivos operativos, prescripciones analíticas y métodos generales existentes en el laboratorio.

- Mantener estrecha omunicación con su jefe inmediato con el fin de agiliza y reportar los resultados oportunamente.
- Asegurar los resultados de sus análisis verificando soluciones, equipo y/o instrumento, cálculos y ejecución de atividades de acuerdo a los procedimientos aplicables.
- Realizar todas las actividades inherentes al puesto.
- Cumplir con las prácticas adecuadas de manufactura, pácticas adecuadas de laboratorio y de higiene y seguridad establecidas.

Auxiliar Administrativo del Laboratorio Analítico Central

- Efectuar la captura de dictámenes y tiempos de control de piso en el sistema de cómputo de la empresa.
- Auxiliar al gerente de control de calidad y al jefe de sección en las actividades administrativas del departamento.
- Cumplir con las prácticas adecuadas de higiene y seguridad establecidas.

Verificador

- Efectuar el muestreo y verificación de los insumos, productos en proceso y maquilas, tomando como referencia los procedimientos e instructivos correspondientes.
- Efectuar el muestreo de productos en proceso y terminados de acuerdo a los planes de muestreo por línea de producto.
- Efectuar la captura de tiempos de control de piso en el sistema de cómputo de la empresa.
- Mantener estrecha comunicación con su jefe inmediato con el fin de agilizar y reportar los resultados oportunamente.
- Realizar todas las actividades inherentes al puesto.
- Cumplir con las prácticas adecuadas de manufactura, prácticas adecuadas de laboratorio y de higiene y seguridad establecidas.

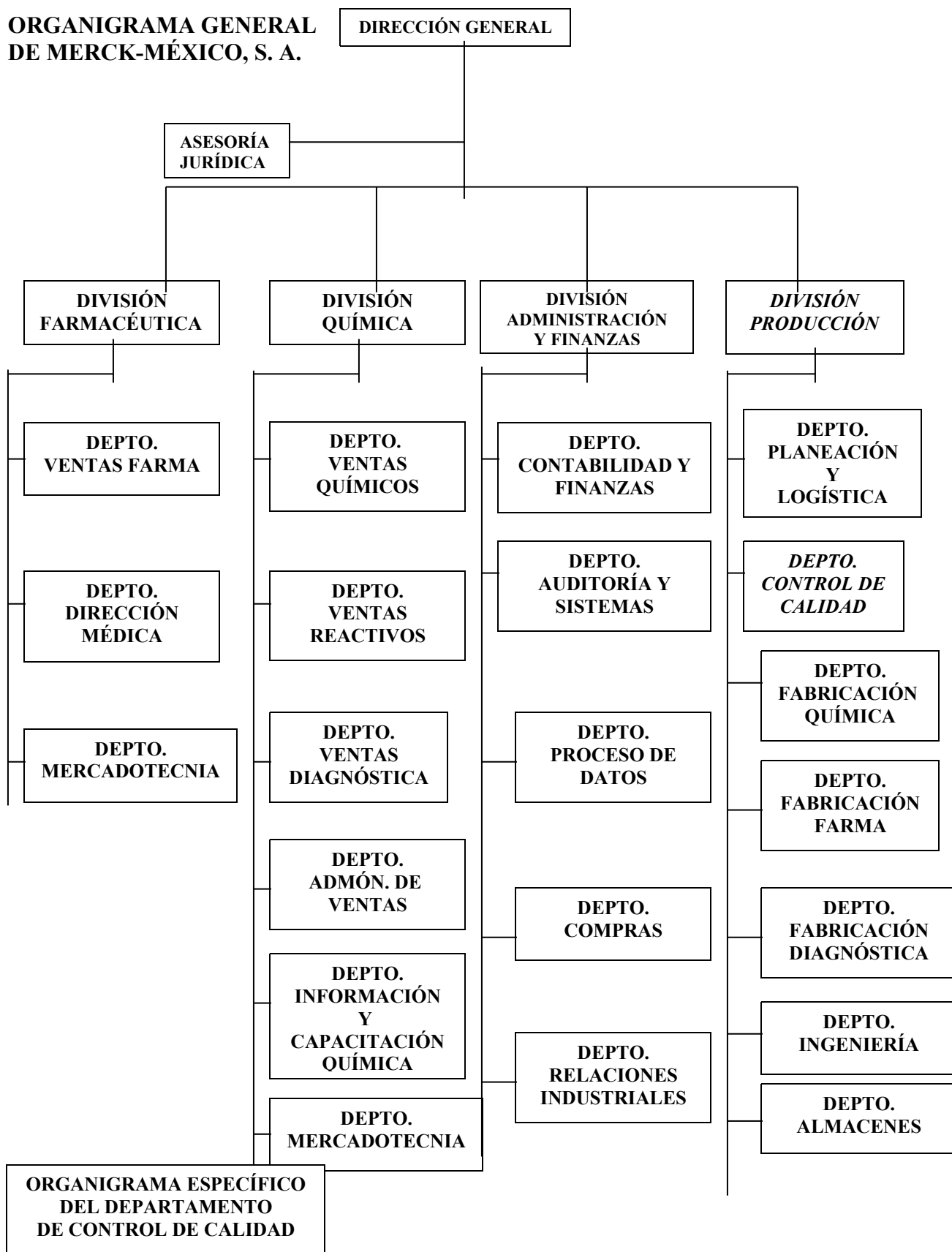
Auxiliar de Laboratorio

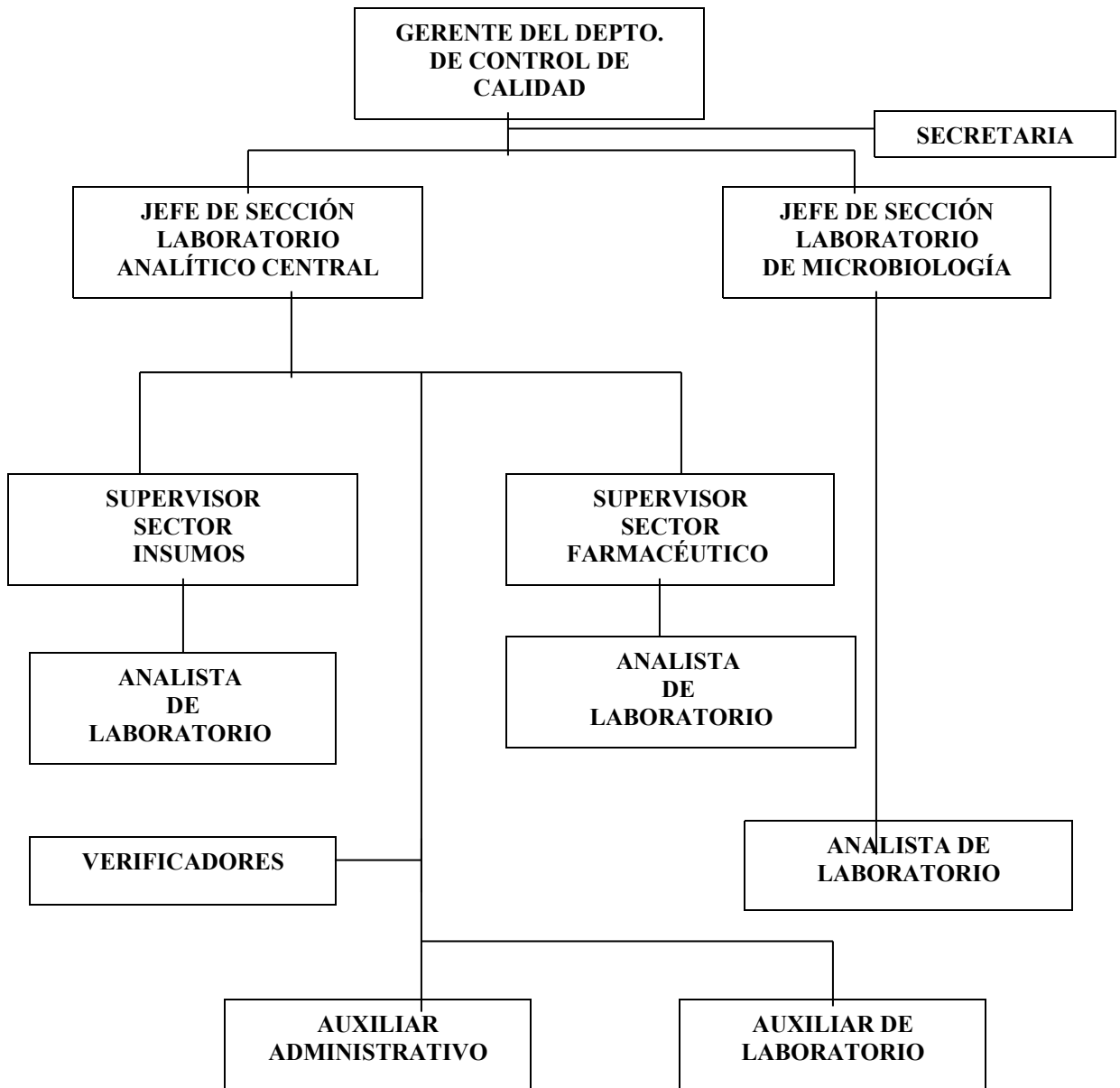
- Efectuar la limpieza del material de laboratorio de acuerdo al instructivo correspondiente y demás tareas inherentes al puesto.
- Mantener estrecha relación con su jefe inmediato on el fin de aglizar el trabajo realizado.
- Cumplir con las prácticas adecuadas de manufactura, prácticas adecuadas de laboratorio y de higiene y seguridad establecidas.

El personal está enterado de la extensión y limitación de su área de responsabilidad, por medio de la descripción de actividades descritas en el manual operativo del departamento.

Todo el personal de nuevo ingreso es capacitado y calificado según las funciones que vaya a realizar, para que adquiera la experiencia para el buen desarrollo de sus actividades.

**ORGANIGRAMA GENERAL
DE MERCK-MÉXICO, S. A.**





B) MÉTODOS ANALÍTICOS

1) Técnicas Analíticas

En general, los análisis practicados en los laboratorios industriales farmacéuticos, como es el caso de Merck-México, pueden dividirse en:

- Análisis de materias primas.
- Análisis de productos intermedios.
- Análisis de productos terminados.

En los tres casos, las técnicas utilizadas en los análisis podrán ser de tipo químico, fisicoquímico, microbiológico y biológico.

Todo análisis practicado debe estar convenientemente identificado y registrado en forma permanente, indicando con toda claridad el origen del método utilizado, a fin de que si se desea, se pueda examinar con facilidad la fuente original consultada.

2) Métodos Analíticos

En general los métodos analíticos que se llevan a cabo pueden comprender identificación, determinación de impurezas y valoración cuantitativa. Las características fundamentales que deben poseer los métodos analíticos son especificidad, sensibilidad, exactitud y precisión. Estas características deben comprobarse empleando las técnicas estadísticas adecuadas.

Los métodos analíticos pueden dividirse por su origen en cinco grupos:

- Métodos analíticos farmacopéicos
- Métodos analíticos oficiales
- Métodos analíticos no oficiales
- Métodos analíticos desarrollados internamente en el laboratorio
- Métodos analíticos desarrollados por el solicitante del análisis

- a) **Métodos Farmacopéicos.** Son aquellos que aparecen en la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Si por alguna razón éstos no pudieran aplicarse, se utilizarán los métodos consignados en las farmacopeas de otros países.

Cuando estos métodos se utilizan para el análisis de materias primas, no es indispensable comprobarlos estadísticamente. Sin embargo, cuando se trata de formas farmacéuticas se debe tener

presente que, debido a la gran variedad de formulaciones existentes, los resultados pueden no ser satisfactorios y entonces es deseable comprobar la validez del método en el caso particular que se está analizando.

- b) **Métodos Oficiales.** Se consideran métodos oficiales aquellos que aparecen consignados en textos como A. O. A. C., Codex, etc. Como estos métodos generalmente son sometidos a estudios estadísticos antes de ser incluidos en estos textos, no es indispensable comprobarlos antes de su empleo para el análisis de materias primas. Para productos terminados valen las mismas consideraciones que para los métodos farmacopeicos.
- c) **Métodos no Oficiales.** Estos métodos son aquéllos que aparecen en la literatura técnica, algunas veces como métodos tentativos o propuestos para su inclusión en farmacopeas y demás textos oficiales.

Tanto para su empleo en el análisis de materias primas como en el de productos terminados, estos métodos deberán ser comprobados previamente a su utilización verificando su especificidad, sensibilidad, exactitud y precisión, aplicando en cada caso los métodos estadísticos necesarios.

- d) **Métodos Desarrollados Internamente por el Laboratorio para Materias Primas, Intermedios y Productos Terminados.** Cuando no existan métodos analíticos correspondientes a las categorías descritas anteriormente, o bien cuando por alguna razón particular éstos no puedan utilizarse, se desea mejorarlos o bien se hayan obtenido resultados dudosos al aplicarlos, el laboratorio podrá desarrollar sus propios métodos.

En este caso, siempre deberá ser comprobada estadísticamente la validez del método, por lo que se refiere a la especificidad, sensibilidad, exactitud y precisión.

- e) **Métodos Analíticos Desarrollados por el Solicitante del Análisis.** En algunos casos, el solicitante del análisis proporcionará su propio método analítico (como en el caso de un método analítico particular enviado con la solicitud de registro del medicamento

ante la Secretaría de Salud). En estos casos, el método se considerará como ya comprobado, el laboratorio lo aplicará al análisis de la muestra y se limitará a reportar los resultados obtenidos con dicho método.

C) ANÁLISIS VOLUMÉTRICO

En análisis volumétrico se denomina valoración a la operación experimental básica. En una valoración una solución de un reactivo de concentración exactamente conocida (el valorante o solución estándar) se añade a un segundo reactivo, la solución de la muestra cuya cantidad o concentración se va a determinar. Se añade el valorante a la muestra hasta que se ha completado exactamente la reacción, es decir, hasta que la cantidad de valorante añadido equivale químicamente a la cantidad de muestra. El estado en que se produce esta equivalencia se conoce como punto de equivalencia de la valoración y su estimación experimental, como punto final de la valoración. A partir de la cantidad de valorante empleado para alcanzar el punto final y del conocimiento de la estequiometría de la reacción de valoración, se puede calcular la cantidad de sustancia de la muestra.

La volumetría es un método clásico de análisis, pero incluso en la práctica analítica moderna es muy importante como se comprueba hojeando las más recientes ediciones de The United States Pharmacopeia y la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

D) MÉTODOS FÍSICOS E INSTRUMENTALES

Este tipo de análisis se basa en las medidas de propiedades físicas y en las medidas instrumentales. La división de las propiedades de la materia en físicas y químicas es arbitraria pero a menudo conveniente. Cabe definir una propiedad física como una cualidad de la materia que se manifiesta sin que se produzcan reacciones químicas. La ambigüedad se presenta cuando se definen las reacciones químicas. La solubilidad por ejemplo, se puede tomar como una propiedad física o como una propiedad química.

E) TÉCNICAS DE SEPARACIÓN

Casi todas las muestras que se le presentan al analista de laboratorio son mezclas, algunas veces muy complejas. La determinación de la cantidad de cada componente aislado suele ser sencilla con las técnicas mencionadas anteriormente. El análisis de estos mismos componentes en presencia de los restantes, puede, sin embargo, ser difícil o incluso imposible a causa de la interferencia de una sustancia en la determinación de otra. Las interferencias adoptan varias formas. La sustancia interferente puede responder cuantitativamente al método analítico para el componente deseado.

Cuando no se puede aplicar directamente un método analítico a una mezcla, debido a posible interferencia, tal vez sea necesaria una separación de la mezcla en sus componentes.

F) ANÁLISIS ELEMENTAL

Evidentemente, puesto que toda sustancia química pura se compone de uno o más elementos, los cuales se hallan en una proporción fija en cada compuesto, cualquier sustancia se puede medir cuantitativamente en términos de su composición elemental.

Gran parte del análisis elemental que en la actualidad se realiza tiene por finalidad, el control de pureza, y es una actividad básica para los químicos especializados en orgánica. Esto se refiere particularmente a los análisis de carbono, hidrógeno y nitrógeno.

Aunque se conocen más de cien elementos, el análisis de sólo unos pocos de ellos tiene gran interés en farmacia.

G) ANÁLISIS DE GRUPOS FUNCIONALES

Un “grupo funcional” es un átomo o grupo de átomos que manifiesta una reactividad química característica. Son ejemplos de ello los grupos hidroxilo, amino y átomos de halógeno. Todas las moléculas (dentro de límites bastante

amplios) contienen determinado grupo funcional que experimenta las reacciones características de ese grupo. En esta observación se basa el valioso método de análisis de grupos funcionales.

Los métodos de grupos funcionales constan de dos partes: la primera, la reacción química, o reacciones, a que se somete el compuesto muestra; y, segundo, la medida final (la “conclusión”), que suele ser cuantitativa. Algunas veces estas dos partes se entremezclan como en una simple valoración, pero por lo general, son operaciones discretas.

El estudio del análisis de grupos funcionales parte de la consideración de la reacción general:



Dos fenómenos generales controlan la utilidad analítica de la reacción. Uno de éstos es el estado de equilibrio, o la amplitud en que los reactantes forman productos cuando se alcanza el estado de equilibrio. La constante de equilibrio es una medida de esto, y obviamente, es de desear una alta constante de equilibrio.

El segundo rasgo predominante es la velocidad de reacción, que ha de ser lo suficientemente grande para tener los requerimientos de velocidad analítica. Cabe alterar varias condiciones (temperatura, catálisis, solvente) para incrementar la velocidad de reacción.

Si la reacción analítica posee velocidad satisfactoria y propiedades de equilibrio, puede utilizarse para determinar la muestra por adición de exceso de reactivo. Completada la reacción (es decir, después de haber conseguido el equilibrio) la conclusión cuantitativa del análisis se hace por: (1) determinación de la cantidad de reactivo que no ha reaccionado, que se sustrae del reactivo total añadido para obtener la cantidad de muestra; (2) determinación de la cantidad de producto A; o (3) determinación de la cantidad de producto B. Es posible que estas medidas requieran posteriores reacciones. La determinación final puede hacerse por métodos como volumetría, espectrofotometría, refractometría, polarimetría, polarografía, fluorometría o detección cromatográfica.

Algunas veces, el análisis de grupos funcionales orgánicos se realiza por métodos físicos, es decir, sin que ocurra una reacción química. En este sentido los métodos espectrofotométricos son detectores de grupos funcionales. La resonancia magnética nuclear es un buen ejemplo, de una técnica capaz de detectar grupos funcionales; las espectroscopias ultravioleta e infrarroja son también eficaces.

IV. PLAN DE TRABAJO

En el Laboratorio Analítico Central de Merck-México, sector insumos se cuenta con aproximadamente trescientos métodos analíticos, de los cuales, alrededor de cincuenta pertenecen a insumos cuya adquisición más reciente data de cinco años atrás. Otros cincuenta métodos corresponden a materiales

cuyo ingreso a la planta es esporádico. El resto, es decir un promedio de doscientos son los que ingresan con bastante frecuencia.

A continuación se enlistan algunas materias primas muy utilizadas en producción y cuyos métodos analíticos deben actualizarse lo antes posible. En letras negritas están indicados los métodos objeto del presente trabajo.

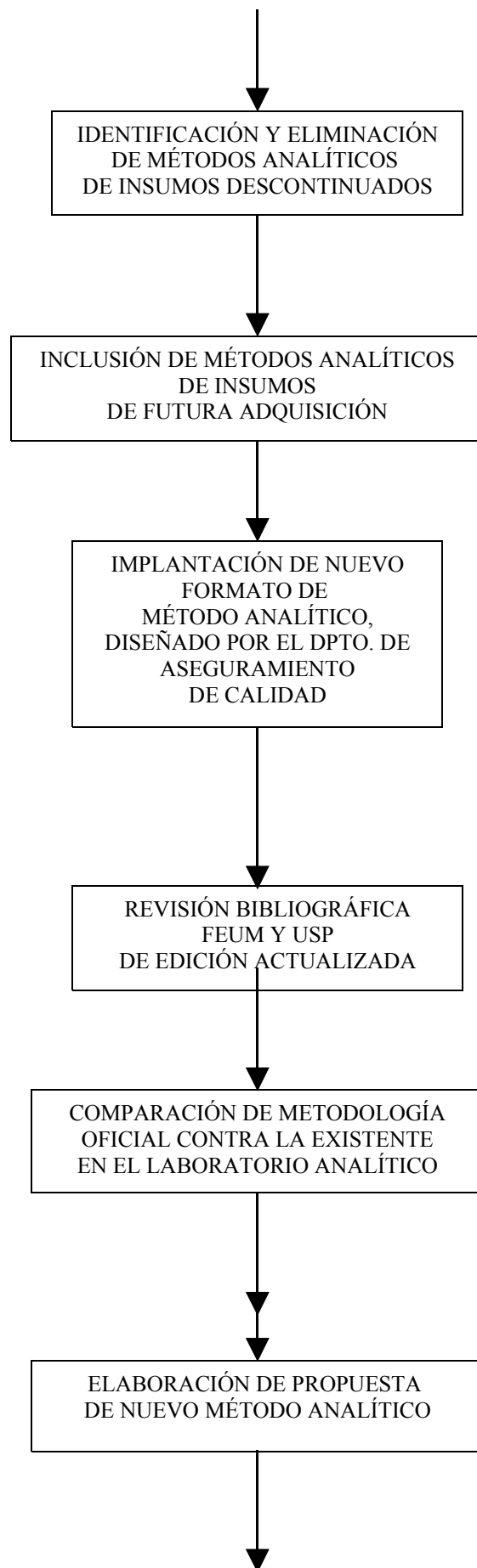
1. Azúcar blanca.
2. Almidón.
3. Ácido clorhídrico 37 %.
4. Ácido esteárico.
5. Artrenac 60 g, gel.
6. Ampolleta agua de 4 mL.
7. Metformina clorhidrato.
8. Cianocobalamina.
9. Dextrometorfán.
10. Eudracolor rojo.
11. Talco polvo fino.
12. Sacarina sódica.
13. Hidroxipropil metilcelulosa.
14. Lidocaína clorhidrato.
15. **Celulosa microcristalina.**
16. Potasio sorbato.
17. Ampolleta clara.
18. Povidona 30.
19. Lactosa para compresión directa.
20. Ampolleta ámbar.
21. Eudracolor amarillo.
22. Eudracolor blanco.
23. **Cefixima trihidratada.**
24. Liofilizado de Saccharomyces.
25. Dexametasona acetato.
26. **Dexametasona 21-fosfato**
27. Cefixima micronizada.
28. Paracetamol para compresión directa.
29. Eudragit RL 30 D.
30. Cefaclor monohidrato.
31. Carboximetilcelulosa.
32. Maquila artrenac.
33. **Diclofenaco sódico para inyectables.**

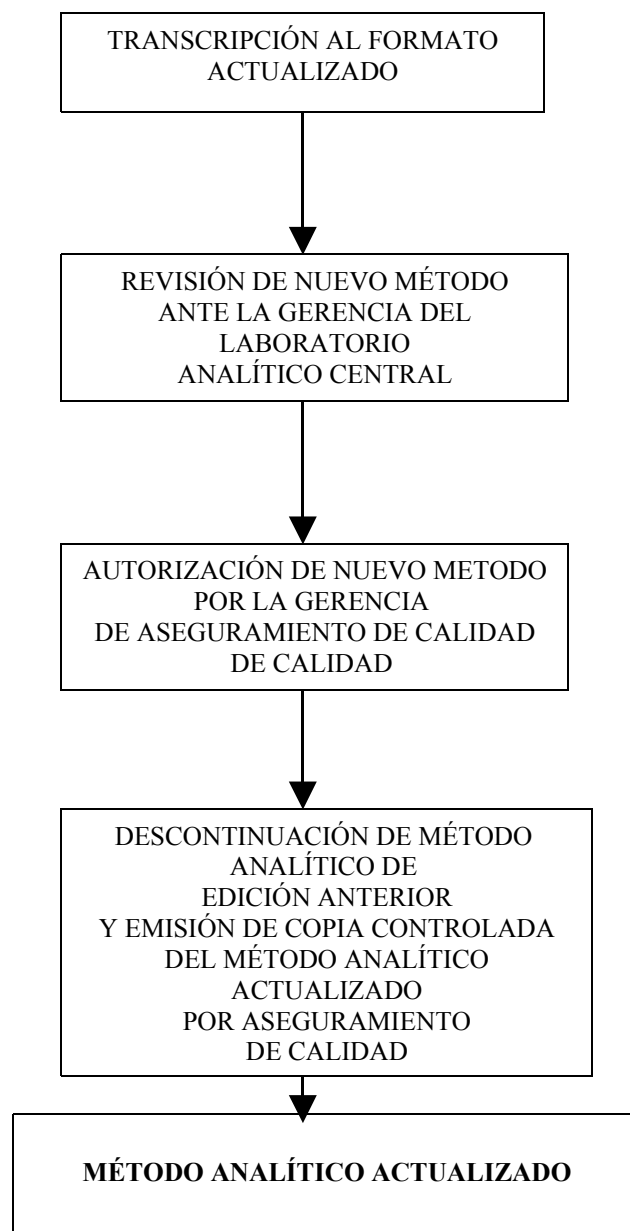
34. Lactosa para compresión directa.
35. **Diclofenaco resinato potásico.**
36. Ampolleta de agua 4 ml.
37. Croscarmelosa.
38. Praziquantel.
39. Ibuprofen 90 %.
40. Etanol para limpieza.
41. Hierro sulfato anhidro.
42. Alcohol bencílico.
43. Levotiroxina.
44. Cafeína anhidra.
45. Sorbita líquida.
46. 1,2-Propanodiol.
47. Silicio dióxido.
48. Tiamina mononitrato.
49. Tiamina clorhidrato.
50. Carbowax 4,000.
51. Magnesio estearato.
52. Ácido aminoacético.
53. Celulosa.
54. Ultraamilo pectina.
55. Medio auxiliar D.
56. Liotironina.
57. Ácido cítrico dihidratado para inyectables.
58. Eudragit L-30 D.
59. Eudragit RS-30-D.
60. Paracetamol polvo fino.
61. Paracetamol.
62. Cilindro hypak.
63. Plunger stopper.
64. Misoprostol 1 %.
65. **Celulosa en polvo.**

Los métodos analíticos se agrupan por orden alfabético en el archivero de la sección y se encuentran bajo la custodia del supervisor del sector insumos.

DIAGRAMA DEL PLAN DE TRABAJO

<p style="text-align: center;">MÉTODOS ANALÍTICOS VIGENTES</p>





V. MÉTODOS ANALÍTICOS

a) MÉTODOS VIGENTES UTILIZADOS POR EL LABORATORIO

El Departamento de Control de Calidad tiene una biblioteca bajo resguardo del jefe de sección del Laboratorio Analítico Central, donde, entre otras muchas publicaciones se tiene la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, las Farmacopeas de los países más adelantados en el campo de la investigación farmacéutica, como los Estados Unidos de Norteamérica, Reino Unido, Alemania y Japón, así como el Código de Regulaciones Federales de los Estados Unidos y el Merck Index; de igual forma, textos muy diversos sobre temas analíticos, principalmente de origen alemán.

Cada sección (Microbiología y Laboratorio Analítico Central) posee un archivo de métodos analíticos con un formato aprobado por el Departamento de Aseguramiento de Calidad. Para todos los métodos analíticos oficiales y no oficiales, se cuenta con un índice alfabético, que permite fácilmente localizarlos.

Los métodos analíticos se consideran vigentes, mientras no haya una copia controlada más actualizada que sustituya a la anterior. El anexo 4 es un ejemplo de método analítico actualizado y vigente, debido a que se referencia a la FEUM 7ª edición, es decir la más reciente. Para actualizar un método de análisis se llena el formato de *Solicitud de Actualización de Especificaciones y Alta o Actualización de Prescripciones (Anexo 1)* enviada por el departamento de Control de Calidad al departamento de aseguramiento de calidad a efecto de actualizar el método analítico en cuestión.

Identificación y Eliminación de Métodos Analíticos de Insumos Descontinuados

Para cumplir cabalmente con el sistema de aseguramiento de calidad (ISO 9001) implantado en Merck-México, específicamente en lo que concierne al punto de *Registros de Calidad y Estado de Inspección y Prueba*, Control de Calidad consideró necesario llevar a cabo la identificación y posterior eliminación de metodología analítica de materias primas cuya adquisición ya no fuera a realizarse; para ello se contó con información de otros departamentos como *Planeación y Logística y Desarrollo Galénico*.

Inclusión de Métodos Analíticos de Insumos de Futura Adquisición

Con información de los departamentos de Desarrollo Galénico, Ventas y Planeación y Logística, se buscó promover la inclusión y posterior emisión de los métodos analíticos en formato actualizado de insumos cuyo uso estaba contemplado para productos de futuro lanzamiento al mercado.

La urgencia o no de metodología dependía de qué tan avanzada se encontrara la fecha de entrega del expediente del nuevo producto a la Secretaría de Salud por parte del responsable sanitario. La responsabilidad de conjuntar la información técnica de nuevos productos recae en el jefe de sección de Desarrollo Galénico.

Implantación de Nuevo Formato de Método Analítico

El Departamento de Aseguramiento de Calidad a través del jefe de sección del Sistema de Calidad revisa y autoriza los documentos que son generados por los departamentos considerados en el sistema de calidad de la empresa.

Para el nuevo formato de métodos de análisis se consideró incluir datos como son el número de copia controlada (copia controlada implica que el departamento de Aseguramiento de Calidad resguarda “el original” de un método analítico y envía al departamento de Control de Calidad copias del mismo; estas copias son entregadas contra firma de recibido), sello de validación de método analítico, clave de granel, registro sanitario y fecha de inicio de vigencia.

Revisión Bibliográfica: FEUM y USP de Edición Actualizada

Esta actividad fue coordinada por el jefe de sección del Laboratorio Analítico Central y ejecutada por los analistas de laboratorio, los cuales conforme analizaban materias primas, comparaban el método vigente contra las referencias exigidas por la Secretaría de Salud: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, séptima edición y USP 24.

Comparación de Metodología Oficial Contra la Existente en el Laboratorio Analítico

En forma paralela al trabajo analítico diario, los químicos realizaban la comparación contra los textos oficiales, para lo cual se valían de copias fotostáticas (o copias del archivo del procesador del departamento de aseguramiento de calidad, solicitadas para tal fin) del método vigente en Merck. Eran señaladas a tinta roja las modificaciones o actualizaciones.

Elaboración de Propuesta de Nuevo Método Analítico

Una vez efectuadas las observaciones de los analistas en las copias, éstas son revisadas sucesivamente por el jefe de sección del laboratorio analítico central y por el gerente del departamento de control de calidad. Éste último las autoriza y junto con la solicitud de actualización debidamente llena a tinta negra y una *Hoja de Especificaciones (Anexo 2)* de la materia prima en cuestión, emitida por el auxiliar administrativo a partir del centro de cómputo de la compañía, modificada con tinta roja de acuerdo a los cambios que se llevarán a cabo en el método analítico, es enviado a Aseguramiento de Calidad a efecto de mecanografiar el método en cuestión en el formato actualizado.

Transcripción al Formato Actualizado

Esta labor la realiza el auxiliar del jefe de sección de Sistema de Calidad del departamento de Aseguramiento de Calidad.

Una vez terminada la versión mecanografiada del nuevo método analítico, por parte de Sistema de Calidad, es enviada al Laboratorio Analítico para revisión por parte del analista, luego del jefe de sección y finalmente, autorización de la gerencia de Control de Calidad y el visto bueno de la gerencia de Aseguramiento de Calidad.

b) MÉTODOS OFICIALES ACTUALIZADOS

Revisión del Nuevo Método Analítico Ante la Gerencia del Laboratorio Analítico Central

Contando con el visto bueno del gerente de Control de Calidad, Sistema de Calidad procede a imprimir en el formato definitivo las copias controladas que sean necesarias y, posteriormente son enviadas para firmar de conformidad por el analista que elaboró el método, el gerente de Control de Calidad y el gerente de Aseguramiento de Calidad, que es a la vez el responsable sanitario de la empresa.

Autorización del Nuevo Método Por la Gerencia de Aseguramiento de Calidad

Una de las responsabilidades del jefe de sección del Sistema de Calidad es el resguardo de toda la documentación original.

El método analítico actualizado y autorizado en el formato vigente, se mantiene en el respaldo de cómputo de aseguramiento de calidad, a partir del cual se imprime un original (resguardado en carpetas de dicho departamento)

y las denominadas copias controladas, es decir, reproducciones en papel para las secciones del departamento solicitante, en este caso, Control de Calidad.

Descontinuación del Método Analítico de Edición Anterior y Emisión de Copia Controlada del Método Analítico Actualizado por Aseguramiento de Calidad

Aseguramiento de Calidad controla la asignación de codificación y entrega de la documentación generada en el sistema de calidad de la compañía.

Este mismo departamento por medio del auxiliar del jefe de sistema de calidad hace llegar al laboratorio analítico una copia impresa del nuevo método de análisis; a cambio, se deberá hacer entrega de la copia hasta ese momento utilizada para efectuar los análisis por parte del laboratorio. Debe firmarse de conformidad al recibir la edición actualizada del nuevo formato.

VI. RESULTADOS

Cefixima Trihidratada

En la USP 24, página 330, se tiene como título de la monografía Cefixima y al pie del título, las fórmulas desarrollada y molecular, que indican las tres moléculas de agua de cristalización. De igual manera, los nombres químicos de este antibiótico con sus respectivos pesos moleculares para la forma hidratada y anhidra.

Siempre en orden descendente, hallamos el dato de pureza en base anhidra (95.0 – 103.0 %) pero expresadas en $\mu\text{g}/\text{mg}$ de principio activo.

Las condiciones de almacenaje citadas deben ser las de contenedores cerrados, sin especificar el material o la susceptibilidad a la luz, humedad o calor. El etiquetado debe indicar si se trata de la forma trihidratada y también se entenderá que cualquier preparación de cefixima está en términos de cefixima anhidra.

La referencia o patrón secundario para análisis debe ser una solución reactivo preparada, por referencia a su vez a patrón primario USP.

La identidad por espectrofotometría infrarroja se indica realizarla preparando la muestra previamente pulverizada por disolución de 5 mg en 2 ml de metanol y evaporando a sequedad.

Otra prueba de identidad, pero también de pureza es la rotación específica, la cual debe efectuarse en una solución al 1 % m/v usando como solvente bicarbonato de sodio al 2 % en agua.

La prueba de cristalinidad se efectúa microscópicamente empleando un microscopio polarizante.

El pH se determina en una solución de cefixima al 0.07 % m/v en agua purificada.

Al determinar el contenido de agua, debe hacerse por el método de Karl Fischer, empleando aproximadamente 100 mg de muestra y efectuando la prueba por duplicado.

Celulosa Microcristalina

La USP 24 en su página 2432 cita la monografía de la celulosa preparada al tratar la alfa celulosa en ácidos minerales. Esta celulosa debe guardarse en contenedores perfectamente cerrados y con su etiqueta especificando pérdida por secado, densidad aparente y valores de grado de polimerización. Para esta última prueba debe contarse con los datos de distribución de tamaño de partícula para tamiz 10, 50 y 90.

Las pruebas de identidad se basan en desarrollo de color (prueba A) al mezclar muestra de celulosa con reactivo de cloruro de cinc con yodo y en la determinación del grado de polimerización por medio de datos de viscosidad en este excipiente (pruebas B y C).

La pérdida al secado se indica efectuarla por 3 horas a 105° C y con la observación de que no debe exceder el contenido de agua del 7 %.

El residuo de ignición, prueba indicada en la USP (cenizas sulfatadas es la prueba equivalente en las farmacopeas europeas), no debe exceder del 0.05 %, empleando como muestra 1 g.

Otra prueba indicada es la densidad del polvo, la cual debe coincidir con lo especificado por el fabricante.

Para la prueba de sustancias solubles en éter se rellena una columna para cromatografía con una cantidad exactamente pesada de celulosa y se deja pasar éter libre de peróxidos a través de ella; el eluato se colecta en un vaso de precipitados tarado de antemano evaporando a continuación el éter sobre una parrilla de calentamiento tibia y llevando el vaso hasta peso constante en una estufa a 105°C, luego se deja enfriar en un desecador provisto de sílica gel y finalmente se pesa. Se determina el porcentaje de residuo en el vaso con respecto a la muestra original.

Las dos últimas pruebas: sustancias solubles en agua y sustancias solubles en éter se realizan efectuando simultáneamente blancos de reacción.

Los metales pesados se determinan a partir de las cenizas obtenidas en la prueba de residuo de ignición, con solución stock II de plomo, la cual contiene 10 ppm de Pb por cada mililitro de solución.

Celulosa Polvo

Esta celulosa purificada se desintegra mecánicamente y se obtiene procesando alfa celulosa proveniente de la pulpa de materiales fibrosos de plantas. Esta celulosa debe preservarse en contenedores perfectamente cerrados y, etiquetados indicando el valor del grado de polimerización.

Se indican tres pruebas de identidad para la celulosa en polvo:

- A) En esta prueba se mezcla la celulosa con reactivo de cloruro de cinc yodado (20 g de cloruro de cinc y 6.5 g de yoduro de potasio en 10.5 ml de agua. A la solución anterior se le adiciona 0.5 de yodo y se agita durante 15 minutos). Se mezclan 10 mg de celulosa en polvo en un vidrio de reloj y se suspenden en 2 ml de solución de cloruro de cinc yodado: la solución toma una coloración violeta.
- B) Esta prueba se basa en la aparición de una película de celulosa en el sobrenadante de una suspensión de celulosa en agua tratada con un supermezclador a 18,000 rpm.
- C) La tercera prueba de identidad para la celulosa polvo se realiza tomando como base la viscosidad del material tratado con agua a alta velocidad de mezclado.

La prueba de pH se determina en el sobrenadante obtenido de mezclar 10 g de material en 90 ml de agua, previo reposo de una hora con agitación ocasional.

La pérdida al secado que es la prueba USP <791> se realiza a 105°C durante 2 horas en una estufa para desecación provista de termómetro, colocando una muestra cuidadosamente pesada de alrededor de 1g en un pesafiltros previamente tarado a la misma temperatura y después enfriado en un desecador cerrado provisto de sílica gel.

El residuo de ignición no debe exceder del 0.3 % calculado en base seca. Se debe omitir la adición de ácido sulfúrico señalada en el método general.

Las sustancias solubles en agua se determinan mezclando 6.0 g de celulosa en 90 mL de agua recientemente hervida y enfriada, dejando reposar la dispersión durante diez minutos, agitando ocasionalmente. Se filtra la dispersión con ayuda de vacío descartando los 10 primeros mL. El resto del filtrado se vuelve a filtrar por el mismo filtro si aún no se obtiene un filtrado

claro. Se evapora a sequedad una porción de 15 mL del filtrado en un pesafiltros previamente tarado y luego se seca a 105°C durante una hora. Se enfría en un desecador y se pesa el recipiente con el residuo. La diferencia entre el peso del residuo y el peso obtenido de una determinación en blanco no debe exceder 15.0 mg (1.5%).

La determinación de las sustancias solubles en éter se realiza colocando 10 g de muestra en una columna para cromatografía y eluyendo con 50 mL de éter libre de peróxidos. Se evapora el eluato a sequedad con ayuda de una corriente de aire en un evaporador previamente secado y tarado. Después que el éter ha sido evaporado, se seca el evaporador a 105 ° durante 30 minutos, se enfría en un desecador y se pesa. La diferencia entre el peso del residuo y el peso obtenido de la determinación en blanco no debe exceder 15.0 mg (1.5 %).

Los metales pesados se determinan a partir del residuo de ignición, es decir, se aplica el método II <231> y el resultado no debe exceder el 0.001 %.

Las impurezas orgánicas volátiles (IOV) se realizan de acuerdo al método IV <467> de la USP. El método anterior se indica como apropiado para esta determinación debido a que, a pesar de la automatización en todas las áreas del análisis químico, la cromatografía de gases aún no está muy extendida en muchos laboratorios químicofarmacéuticos debido a que su aplicación es más bien en las empresas químicas donde se trabajan solventes. Tanto la FEUM 7ª edición como la USP 24 marcan el inicio de la exigencia de las impurezas orgánicas volátiles en insumos para medicamentos debido al uso de los solventes benceno, cloroformo, cloruro de metileno, tricloroetileno y 1,4-dioxano en la síntesis y purificación de muchas materias primas.

La determinación de IOV se puede realizar por cuatro métodos: el primero se establece para cromatógrafos capaces de ser programados a diferentes temperaturas y que utilicen columnas macrocapilares; el método segundo se emplea para cromatógrafos más modernos debido a la indicación de utilizar frascos viales tapados con septas (tapones de plástico) donde se colocan las muestras y una vez llevados a la temperatura indicada se dosifican automáticamente debido que se cuenta con un carrusel donde se hallan las muestras en forma ordenada; el tercer método requiere para ser realizado de un cromatógrafo con columnas microcapilares, es decir, cromatógrafo de los más avanzados tecnológicamente hablando; el cuarto método se indica con equipos de uso más extendido, debido a que utilizan columnas macrocapilares elaboradas con tubo de acero inoxidable y como gas acarreador el nitrógeno.

Dexametasona 21-Fosfato

En la página 516 de la USP 24 encontramos la monografía de este principio activo, cuyo nombre químico es la sal disódica del 21-ortofosfato de dexametasona. El contenido en base anhidra se encuentra entre 97.0 y 102.0 %. Debe almacenarse en contenedores cerrados y alejados del calor y la humedad.

El estándar de referencia recomendado para la pureza como para la identidad es la Dexametasona USP y la Dexametasona Fosfato Solución Reactivo USP.

La misma USP indica dos pruebas de identidad: La primera se refiere a una prueba por cromatografía en capa fina utilizando como fase móvil una mezcla de cloroformo, metanol y agua (180:15:1), y dejando correr el eluyente tres cuartas partes de la longitud de la placa; las manchas se secan al aire y se observan bajo luz ultravioleta. La comparación se realiza contra una placa corrida en las mismas condiciones utilizando un estándar preparado simultáneamente. La placa cromatográfica se prepara aplicando 10 μ L de muestra en sílica gel cromatográfica de 0.25 mm de espesor. La segunda prueba de identidad se realiza a partir del residuo de ignición, el cual debe responder positivamente a las pruebas de fosfatos y sodio.

Otra prueba que se puede considerar también de identidad es la de rotación específica, la cual se efectúa preparando una solución en agua a una concentración 1% m/v. El resultado debe estar entre +74° y +82° calculado libre de agua y alcohol.

La determinación de pH se realiza en una solución 1 en 100 y el resultado debe estar entre 7.5 y 10.5.

Para la determinación de agua se indica el Método I, que es el de Karl Fischer. La suma de los porcentajes de contenido de agua y alcohol no debe exceder del 16 %.

El alcohol se determina por cromatografía de gases, cuyo método es el <611 > de acuerdo a la USP 24. Las indicaciones para su realización son las siguientes:

Solución estándar interno. Pipetear 1 mL de alcohol isopropílico en un matraz volumétrico de 100 mL, adicionar agua purificada, llevar al aforo y mezclar.

Solución estándar. Se prepara una solución 1 en 50 en agua de alcohol, luego se determina la gravedad específica a 25°C y se obtiene el porcentaje de

etanol tomando como referencia a las tablas alcoholimétricas, que como sabemos son listados donde se relaciona la gravedad específica (de soluciones de etanol en agua) con la temperatura, de tal forma que a partir de estos datos es posible determinar el porcentaje de etanol presente en una mezcla con el agua.

Preparación estándar. En un matraz de 10 mL pipetear 4 mL de solución estándar y 5 mL de solución estándar interno, agregar agua purificada al aforo y mezclar. Inyectar 2 μ L de la solución anterior en el cromatógrafo.

Preparación problema. Transferir aproximadamente 500 mg de Dexametasona, cuidadosamente pesada en un matraz volumétrico de 10 mL, pipetear 5 ml de solución estándar interno, aforar con agua y mezclar. Inyectar 2 μ L de esta solución en el cromatógrafo de gases.

Preparación prueba. Transferir aproximadamente 500 mg de Dexametasona, cuidadosamente pesados en un matraz volumétrico de 10 ml, mezclar y disolver. Agregar agua al aforo y mezclar. Inyectar 2 μ L de esta solución en el cromatógrafo.

La pureza cromatográfica se determina por cromatografía de líquidos, empleando las siguientes soluciones:

Solución reguladora de acetatos. Disolver 7 g de acetato de amonio en un litro de agua, ajustar el pH a 4.0 con ácido acético glacial y mezclar.

Fase móvil A. Se prepara una solución filtrada y degasificada de metanol, agua y buffer de acetatos (7:7:6).

Fase móvil B. Preparar una solución filtrada y degasificada de metanol y solución reguladora de acetatos (7:3).

Solución prueba. Transferir aproximadamente 25 mg de Dexametasona, cuidadosamente pesada a un matraz volumétrico de 25 mL, disolver y diluir con fase móvil A al aforo y mezclar.

El porcentaje de impurezas totales no debe exceder del 2 % y el por ciento de cada impureza en forma individual no debe ser mayor al 1 %.

Los iones fosfato se determinan por comparación visual entre un estándar y una muestra preparadas simultánea y similarmente. El estándar es una solución de fosfato de potasio monobásico en agua (143.3 mg secos en 1000 ml de agua purificada)

La dexametasona libre se determina por cromatografía líquida simultáneamente con la pureza.

Las impurezas orgánicas volátiles se determinan de acuerdo al método IV de la USP señalado como <467>.

El ensayo se realiza por cromatografía líquida utilizando como referencia dexametasona fosfato USP en solución.

Diclofenaco Resinato Potásico

El diclofenaco resinato potásico contiene no menos del 32.3 % y no más del 35.7 % de diclofenaco potásico. Es un polvo fino, blanco o casi blanco, que se apelmaza. Debe guardarse en recipientes herméticamente cerrados al resguardo de la luz.

La prueba de identidad debe realizarse corriendo los espectros ultravioleta e infrarrojo. El espectro IR se efectúa con un poco de muestra secada y montada en KBr y muestra máximas sólo a las mismas longitudes de onda que un estándar preparado de manera similar.

El espectro ultravioleta se determina transfiriendo aproximadamente 75 mg de muestra cuidadosamente pesados, a un matraz volumétrico de 100 mL, agregando un poco de metanol y agitando para disolver, luego de lo cual se lleva al aforo con el mismo solvente, sonicando 30 minutos, enfriando y agitando mecánicamente por 2 horas. La solución estándar se prepara de la misma forma, pero utilizando diclofenaco resinato estándar de referencia. El barrido se lleva a cabo de 200 a 350 nm en celdas de 1 cm. Tanto el estándar como la solución problema deben presentar un máximo de absorbancia a una longitud de onda de 276 nanómetros.

La prueba de pérdida por secado se lleva a cabo de acuerdo a la USP y se utiliza 1 g de muestra. No debe exceder el resultado del 10.0 %.

Las pruebas de contenido de diclofenaco potásico, sustancias relacionadas, 1-(2,6-diclorofenil) –2-indolinona y sustancias extrañas se realizan por HPLC.

La prueba de distribución de tamaño de partículas se realiza con 10 g de muestra a través de malla 60 y 100.

Diclofenaco Sódico Para Inyectables

Su denominación química es sal sódica del ácido [2- (2, 6 – dicloroanilino) – fenil] acético. Su fórmula condensada es $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$. su peso molecular es de 318.1. Se le describe como polvo fino, blanco ó casi blanco, que se apelmaza.

El diclofenaco sódico es soluble en agua, fácilmente soluble en metanol, y prácticamente insoluble en éter dietílico y tolueno. Debe almacenarse en recipientes herméticamente cerrados y bajo resguardo de la luz. Es tóxico por ingestión.

La identidad se realiza por medio del espectro IR en una muestra suspendida en KBr.

La prueba de solubilidad debe corresponder con lo citado anteriormente para los solventes agua, metanol. éter dietílico y tolueno. El aspecto de la solución se prepara disolviendo 500 mg de sustancia en 10 ml de metanol. La solución debe ser clara y no debe presentar coloración más intensa que la solución de comparación de color BG₆.

El contenido se lleva a cabo por comatografía líquida utilizando como reactivos al diclofenaco sódico estándar secundario, metanol calidad LiChrosolv, acetonitrilo LiChrosolv, agua grado HPLC y ácido o-fosfórico mín. 85 % para análisis. La solución problema se prepara transfiriendo alrededor de 25 mg de sustancia, exactamente pesada a un matraz volumétrico de 50 mL, disolviendo y aforando con metanol.

La preparación de la solución estándar se realiza colocando 25 mg de diclofenaco sódico, estándar secundario, cuidadosamente pesados, en un matraz volumétrico de 50 mL, disolviendo y llevando a volumen con metanol.

La fase móvil es acetonitrilo: agua: ácido o-fosfórico (425:575:2.3).

La determinación se realiza por triplicado.

La determinación de sustancias relacionadas se lleva cabo al mismo tiempo que la prueba de contenido, por HPLC, utilizando como solución de referencia 25 mg de N-(2, 6- diclorofenil) - 2 - indolinona en 50 mL de metanol.

El pH se determina potenciométricamente en una solución al 1 % m/v en agua purificada exenta de dióxido de carbono.

Para la prueba de haluros (como cloruros) se lleva a cabo una prueba comparativa contra reacción con nitrato de plata. La solución prueba se prepara disolviendo 500 mg de muestra en 5 ml de agua y mezclándola con 5 ml de ácido nítrico diluido. La solución de referencia se elabora a partir de 10 mL de solución stock de cloruros y 5 ml de agua con 1 mL de nitrato de plata. Las soluciones deben mantenerse al abrigo de la luz durante 5 minutos y observarse posteriormente contra un fondo oscuro.

La determinación de metales pesados (como Pb) se realiza a partir de las cenizas sulfatadas de 2 g de muestra digerida con 10 ml de HCl 0.02 M. La solución de referencia debe ser de 2.0 mL de solución de referencia stock II de plomo (1 ml equivale a 10 ppm de Pb) igualmente tratada que la muestra. Ambas soluciones se observan en tubos de comparación.

La pérdida al secado se realiza según el método USP, con 1 g de muestra.

VII. OBSERVACIONES

Los métodos analíticos seleccionados como muestra de la actividad de actualización metodológica, se agrupan por orden alfabético y se seleccionaron aleatoriamente de entre los insumos con más frecuente ingreso a Merck-México. Se trata de cuatro activos y dos excipientes, a saber:

- a) Cefixima trihidratada.
- b) Celulosa microcristalina.
- c) Celulosa polvo.
- d) Dexametasona 21-fosfato.
- e) Diclofenaco resinato potásico.
- f) Diclofenado sódico para inyectables.

A la par del trabajo diario de análisis, los analistas del Sector Insumos tenían (tienen) la responsabilidad de revisar que el método analítico que estén utilizando se encuentre actualizado con respecto a la FEUM 7ª edición, en caso contrario se debe notificar a la Jefatura de la Sección del Laboratorio Analítico Central a efecto de solicitar su cambio por medio del formato *Solicitud de actualización de especificaciones y alta o actualización de métodos analíticos* (**Anexo 1**) al departamento de Aseguramiento de Calidad.

La diferencia entre los formatos impresos por Aseguramiento se debe a que este departamento no ha homogenizado sus respaldos documentales dentro de su sistema de cómputo y tiene desfase en relación al departamento de Control de Calidad. Es por ello que en algunos métodos analíticos existe ausencia de fórmulas desarrolladas, espectros (infrarrojo, ultravioleta o visible), lo mismo que de cromatogramas. Tal diferencia se revela también en los formatos de los métodos de análisis incluidos en los anexos 3 al 7: El anexo 5, correspondiente a la celulosa polvo es diferente al resto de los insumos.

En el caso particular de Control de Calidad, ha faltado coordinación con Aseguramiento de Calidad para homologar documentos, actualizarlos y controlarlos.

Muchos métodos analíticos son de origen europeo, principalmente de casa matriz, lo cual ha llevado a que se les de prioridad sobre las referencias mexicanas.

Algunas metodologías fueron elaboradas a partir de varias referencias como son FEUM, USP, BP, Farmacopea alemana, Farmacopea japonesa y aquellos desarrollados por los proveedores en virtud de tratarse de insumos modificados por el fabricante para facilitar o mejorar su industrialización y efecto farmacológico.

Cefixima Trihidratada

El método analítico de edición anterior, 02, basado en la USP 23 p. 291 y en AZL 0 217090 es más completo que la referencia USP 24 páginas 330 y 331, la cuál solo establece como pruebas analíticas: aspecto, identidad por espectro infrarrojo, rotación óptica, cristalinidad, pH, contenido de agua por Karl Fischer y contenido por cromatografía líquida. En total son siete determinaciones las indicadas por la USP 24 contra 15 de la referencia original.

La decisión con respecto a esta técnica es modificar el formato, es decir actualizarlo y establecer la USP 24 como nueva referencia junto con la de casa matriz.

Celulosa Microcristalina (Avicel pH 101)

La referencia del método analítico a discontinuar es de casa matriz y farmacopea mexicana sexta edición; no se tomó en cuenta a la USP 23 para su elaboración.

Al hacer la revisión de la USP 24 con el fin de actualizar esta metodología, se estableció eliminar la prueba de densidad del polvo y en su lugar incluir (a sugerencia del Departamento de Producción Farma) distribución del tamaño de partícula. Fuera de estas pruebas, se sostuvo como referencia a QP 4920803 y con ello se modificó el límite de pérdida al secado de máximo 7.0% a máximo 5.0%. Se mantuvo la prueba de pureza en base anhidra, a pesar de no ser exigencia de la USP 24.

Sintetizando, el método de análisis se hizo más extenso y riguroso al actualizarse a USP 24, permaneciendo intactas las pruebas que exige casa matriz.

Celulosa Polvo

El método de análisis de casa matriz AZL 02120893 (al cual se hizo ya referencia en la página 38 y cuya copia usada en el laboratorio se incluye como anexo 5) es el que se ha estado utilizando como referencia para analizar este insumo, debido a que sus exigencias son mayores a las de FEUM 6^a edición y USP 23. Ahora, con motivo de la actualización metodológica, lo que se hará es incluir a la USP 24 como referencia, pero manteniendo la esencia del método de casa matriz, a excepción de la prueba de cenizas sulfatadas que se sustituye por residuo de ignición, y el límite de las sustancias solubles en agua, que se establece en máximo 1.5% para USP 24 pero se exige máximo 1.0% para referencia de Alemania. La causa por la cual se cambiaron las pruebas de cenizas sulfatadas y sustancias solubles en agua así como los límites máximos permitidos se debió a que estos insumos al ser adquiridos en el mercado nacional mexicano (y no en el europeo), nos podría provocar problemas de rechazos o de aprobados condicionados (con la consiguiente inconformidad de los proveedores) si se obtenían resultados fuera de especificaciones. Por otra parte, se consideró que no eran críticos los parámetros en cuestión para poner en riesgo los procesos y los productos destino de esta materia prima.

De lo anteriormente expuesto debo agregar que se realizó previa consulta de la gerencia del departamento de Control de Calidad con departamentos involucrados como Aseguramiento de Calidad, Desarrollo Galénico, Compras y Producción Farma.

Diclofenaco Resinato Potásico

Este activo no se encuentra referenciado en ninguna farmacopea; únicamente se hace mención al diclofenaco sódico en la USP 24, página 546, no así en la FEUM séptima edición.

El activo diclofenaco resinato potásico es una formulación desarrollada especialmente para Merck Darmstadt (casa matriz) y comercializada luego vía Merck-México. La empresa NORTEC, con sede en Francia, proporcionó parte de la metodología analítica, el resto lo desarrolló Merck Darmstadt en sus laboratorios de investigación y desarrollo analítico. Por lo tanto, su método

analítico permanecerá con la referencia bibliográfica QP 4900412/NORTEC, únicamente se actualizará su formato. Lo anterior será debidamente avalado por el responsable sanitario de la empresa.

Dexametasona-21-Fosfato Sódico

En la USP 24 al igual que en la FEUM séptima edición, no existe referencia a la dexametasona-21-fosfato sódico, en su lugar, se tiene la monografía de la dexametasona base (USP 24, páginas 511 y 512), lo cual hace necesario continuar con la metodología analítica desarrollada en casa matriz (QP 4940124 modif.). Lo anterior se debe a que este principio activo es el que ingresa a Merck-México y, por tanto es el dado de alta en las formulaciones registradas por la compañía ante la SSA.

Este método analítico no sufrió modificación alguna en su parte analítica, solo en su formato.

Diclofenaco Sódico para Inyectables

Este activo se encuentra referenciado en la USP 24, página 546, pero no como activo para inyectables, únicamente se le describe como polvo blanco o ligeramente amarillo, sin olor. El método analítico por actualizar está referido al enviado por Alemania como QP 4931126 y cuyas exigencias lo hacen superior a lo establecido en la USP 24: aspecto, identidad, claridad de la solución, pH, pérdida al secado, metales pesados, pureza cromatográfica y ensayo. El resto de las pruebas, es decir, solubilidad, análisis microbiológico, color de la solución, sustancias relacionadas, sustancias extrañas y haluros se citan en la metodología de casa matriz.

El método analítico actualizado se referirá a la USP 24 y a la técnica alemana.

VIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos durante el presente trabajo pueden considerarse desde tres perspectivas: beneficios personales de los colaboradores de la empresa, avances al interior del departamento y mejoras extensivas a otros departamentos.

Hablando de falta de coordinación del departamento de Control de Calidad con otras áreas de la compañía, donde si se ha mantenido contacto más estrecho es con el departamento de desarrollo galénico. Este departamento es el responsable entre muchas otras labores de llevar a cabo la adecuación de formulaciones de futuro lanzamiento al mercado farmacéutico en lo referente a fórmulas maestras (producción) y metodologías analíticas de materias primas (excipientes y principios activos), así como estar dando seguimiento en los resultados obtenidos en pruebas de estabilidad por el sector farmacéutico, dependiente de control de calidad. Nuestra labor en la actualización analítica nos ha beneficiado a ambos departamentos. Por un lado, al actualizar métodos analíticos, nos hemos visto en la necesidad de revisar *Los Métodos Generales de Análisis* como son los microbiológicos, metales pesados, cloruros, sulfatos, fosfatos, etc., y por otra parte, si algún método no lo tenemos en virtud de que los materiales que nos envían de desarrollo galénico muchas veces son preparaciones especiales del proveedor y, por tanto, requieren de análisis especiales, nos ha obligado a convertirnos en investigadores de nuevas metodologías o de iguales métodos analíticos de USP pero con sustancias que pueden interferir en el curso de un análisis.

Al modificar por actualización metodologías analíticas, se hizo necesario solicitar la ayuda del departamento de Mantenimiento para revisar y/o modificar instalaciones de gases (aire, acetileno, nitrógeno, gas doméstico e hidrógeno) a efecto de obtener mejores resultados en técnicas de análisis como la cromatografía de gases, cromatografía de líquidos, polarografía y espectrofotometría de absorción atómica.

Se mejoró la efectividad del vacío por adquisición de nuevas bombas y la ampliación del diámetro de la tubería.

Existió la necesidad de cambiar contactos e interruptores eléctricos, lo mismo que clavijas para varios aparatos y equipos debido a que se mudaron de lugar. El cambio de lugar se realizó algunas veces para aprovechar lo mejor posible el espacio disponible en el área de equipos, o bien, para instalar en óptimas condiciones los nuevos equipos adquiridos.

El departamento de Mantenimiento también fue alcanzado por la mejora continua. Entre muchos otros cambios, se vió obligado a llevar a cabo la revisión de inocuidad de algunos lubricantes de equipos farmacéuticos, para ello se hizo necesario investigar métodos de análisis para sustancias químicas no contempladas en publicaciones farmacéuticas y adaptarlas a las condiciones del control de calidad de Merck-México.

Otro aspecto de la estrecha colaboración que se originó con Mantenimiento es el análisis diario solicitado por este departamento de las aguas potables (del pozo y de la red municipal) con el objetivo de calcular la cantidad de cloro requerida para su purificación, o bien, determinar si las columnas de intercambio iónico trabajaban eficientemente, de lo contrario se realizaba la regeneración.

Con el departamento de Compras se trabaja más estrechamente desde la actualización metodológica. El área de Compras Nacionales lleva un registro de materiales rechazados y aprobados de los proveedores del mercado local mexicano, de tal manera que en cualquier momento, puede requerirse materia prima para producción farmacéutica y, puede solicitarse urgentemente con la seguridad de su pronta llegada y con la confianza de que es un insumo de buena calidad, es decir no resultará condicionado o rechazado. De igual forma, los proveedores con problemas de “rechazos”, se hacen susceptibles de “Auditorías de Calidad”, con el fin de ubicar sus áreas de mejora y ayudarles a optimizar su desempeño.

El departamento de Compras, también tiene como función servir de enlace con los proveedores a efecto de conseguir certificados o metodologías de análisis de los productores tanto nacionales como extranjeros. De igual forma, ellos son los responsables de notificar a Control de Calidad cuando algún proveedor alcance la certificación en alguna modalidad de calidad como ISO 9000 o FDA (la importancia de la certificación radica en que por cada diez lotes adquiridos en este tipo de organizaciones, se analizará completamente solo uno y el resto se someterá a análisis parcial: aspecto, identidad, metales pesados y solubilidad), con el consiguiente ahorro de tiempo.

Al mejorar nuestro desempeño como departamento, estuvimos en condiciones de dar rápida respuesta a requerimientos como son los de Ventas: En ocasiones se ganaba alguna licitación con el Sector Público (Secretaría de Salud o Seguro Social) y era menester producir urgentemente, lo cual se

lograba en gran medida si nuestros resultados de análisis eran entregados rápidamente, lo cual se hizo más eficientemente con metodologías depuradas.

En relación al departamento de Validación y Calibración , la actualización metodológica trajo como consecuencia la exigencia de nuevos equipos e instalaciones que requirieron calibraciones, como ejemplo cito los manómetros instalados a la salida de los tanques para gases, así como aquellos instalados antes de la entrada a los equipos como el polarógrafo o el cromatógrafo de gases. También es muy importante mencionar la calibración de material volumétrico usado en el laboratorio (probetas y buretas) y de termómetros. Todo determinante para disminuir desviaciones o eliminar errores en el trabajo diario.

Planeación y Logística es un departamento clave en el organigrama de la compañía, debido a que para desarrollar su trabajo requieren de información muy precisa en lo referente a tiempos de liberación de insumos, es decir de días o inclusive horas de aprobación de los materiales que llegan o están por llegar a la empresa. De tal suerte que con los datos mencionados, dicho departamento está en condiciones de programar tiempos de producción y entrega de producto a los almacenes de producto terminado y con ello al departamento de ventas para su colocación en el mercado nacional e inclusive para exportación.

Para cualquier compañía exitosa, siempre será imperativo movilizar sus reservas (stocks) de materiales adecuadamente, debido a que en ellos hay una gran inversión. Por otro lado no siempre se cuenta con el espacio apropiado y suficiente para concentrar y ordenar materiales por períodos largos de tiempo. Control de Calidad debió efficientarse aún más para entregar pronto resultados y con ello movilizar materias primas y material de empaque que se requería, sobre todo para pedidos imprevistos o urgentes.

Lo mencionado en los párrafos anteriores no se hubiera podido cumplir sin la ayuda del departamento Costos, que por mencionar solo una de sus funciones, es el encargado de gestionar todos los “movimientos de almacén”, esto es el suministro de reactivos de los almacenes respectivos de la empresa.

Muchos métodos analíticos son de origen europeo, principalmente de casa matriz, lo cual ha llevado a que se les de prioridad sobre las referencias americanas, no solo por ser métodos desarrollados y validados en aquel continente, sino porque pareciera ser que no habían tomado en cuenta que el

desarrollo y obtención de excipientes lo mismo que de fármacos es diferente en ambos continentes. Merck Alemania en sus metas de mantener alto grado de calidad en sus productos y servicios, exigía (y exige) a sus filiales en el mundo seguir sus lineamientos organizacionales. Esto necesariamente repercute en sus procesos de fabricación y desde luego en su metodología analítica. Por otro lado, la empresa es respetuosa de las legislaciones particulares de cada país, sobre todo tratándose del ámbito químico y farmacéutico. La Secretaría de Salud en sus auditorías a la empresa ha pedido a la alta dirección y desde luego al responsable sanitario de la compañía, tomar como base de la metodología analítica interna a la FEUM de la edición más actualizada.

Algunas funciones profesionales pueden ser consideradas como relegadas en determinadas profesiones, el caso del Q. F. B. no es la excepción. El trabajo de actualización analítica desarrollada en Merck-México nos permite asomarnos a una actividad que únicamente se contempla como una serie de disposiciones en buenas prácticas de laboratorio o buenas prácticas de manufactura. En el trabajo en cuestión se tuvo la oportunidad de asociar el trabajo de laboratorio con otras áreas de una empresa predominantemente farmacéutica; se dedujo la importancia de trabajar coordinadamente hacia adentro de un departamento y con otras áreas de la compañía. De igual manera, se debió poner de manifiesto la capacidad de negociación en cuanto a tiempos de actividad analítica, revisión documental y entrega de observaciones, avances y conclusiones sobre la actividad de actualización metodológica encomendada.

En el párrafo anterior menciono una profesión: la de Q. F. B., lo cual no es fortuito. En muy diversas áreas de Merck- México, trabaja una gran cantidad de gente cuyas bases académicas se encuentran en la profesión mencionada o en carreras afines; lo mismo de instituciones públicas que de escuelas privadas. Sin contar con datos estadísticos, me atrevo a afirmar que muchos de los mandos medios y altos de la compañía se encuentran ocupados por químicos: lo mismo los encontramos en Producción, que en Ventas, Compras, Desarrollo Galénico, Aseguramiento de Calidad, Validación, Planeación y Logística y, Control de Calidad. Esto habla del buen nombre de nuestra profesión y de nuestra institución, la UNAM; porque mayoritariamente, al menos en Merck-México, abunda el personal formado en esta casa de estudios.

Y no se puede poner en duda del favoritismo positivo que se tiene por químicos de la Universidad, debido a que ellos reúnen el perfil para muchas responsabilidades en la empresa, a pesar de lo riguroso de las exigencias organizacionales.

El Químico Farmacéutico Biólogo es el profesionalista que maneja las sustancias que sirven para prevenir, diagnosticar, curar y aliviar enfermedades, lo cual requiere amplios conocimientos, entre otros, de los siguientes aspectos, la supervisión de la manufactura de formas farmacéuticas y su control por medio de técnicas analíticas.

Un componente muy importante del campo profesional del Q. F. B. es el análisis farmacéutico, el cual abarca todo tipo de materiales, formas de dosificación y muestras biológicas.

En síntesis, este profesionalista interpreta compendios oficiales, trabajos de referencia en análisis monografías especializadas y publicaciones analíticas especializadas, lo cual es de suma importancia en empresas químicas y químico-farmacéuticas por la gran ayuda brindada en los sistemas de aseguramiento de calidad y en la mejora continua de tales organizaciones.

La interpretación y aplicación directa de los conocimientos ganados en la actualización de metodología analítica nos conduce a reforzar la seguridad de que cada dosis o paquete de un producto farmacéutico mantendrá características o propiedades homogéneas, infiriendo en la seguridad clínica y en la eficacia de la formulación.

IX. CONCLUSIONES

1. Se llevó a cabo la actualización de los métodos analíticos para Cefixima trihidratada, Celulosa Microcristalina, Celulosa Polvo, Dexametasona 21-Fosfato, Diclofenaco Resinato Potásico y Diclofenaco Sódico para Inyectables en base a USP 24, FEUM 7^a edición y métodos de casa matriz basados en la Farmacopea Alemana.
2. La metodología actualizada consideró lo establecido por la FEUM 7^a edición y la USP 24. A lo anterior se anexaron como métodos alternativos, por ejemplo, los cromatográficos, debido a su alta sensibilidad.
3. Se evidenció la existencia de información discordante entre los departamentos de Aseguramiento de Calidad y Control de Calidad, lo cual se irá corrigiendo mediante la actualización de la información documental de ambos departamentos como parte de la mejora continua de la empresa Merck-México, S. A.
4. Algunos efectos de la actualización metodológica se han visto reflejados en la disminución de No conformidades en el Sistema de Calidad en los departamentos de Control de Calidad y Aseguramiento de Calidad durante las Auditorías de Calidad por parte de la oficina certificadora en ISO 9001, Bureau Veritas.
5. Se buscó mayor eficiencia en los tiempos de análisis con el fin de optimizar costos en el departamento de Control de Calidad.
6. En la actualización analítica se logró optimizar costos en la mayoría de las técnicas, sin embargo, la compañía permitía gasto para certeza en la calidad.
7. Durante la formación académica del Q. F. B. aparecen elementos de una educación integral sólida para resolver los problemas que en la práctica se presentan, pero sin olvidar el apoyo de la actualización constante.

X. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Connors Kenneth A.- Curso de Análisis Farmacéutico(Ensayo del Medicamento).- Editorial Reverté.- Primera Edición.- 1980.
- 2.- Reglamento de Establecimientos Industriales Dedicados a la Fabricación de Materias Primas Para la Elaboración de Medicamentos y de Laboratorios o Fábricas de Medicamentos.- Secretaría de Salud.- 1982.
- 3.- Ley General de Salud.- Secretaría de Salud.- 1984.
- 4.- Acciones Correctivas y Preventivas.- Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, Campus Estado de México.- 1999.
- 5.- NOM 059.- Secretaría de Salud.- 1999.
- 6.- Proceso CLIP (El Cliente es Primero).- Merck-México.- 1992.
- 7.- Introducción a la Industria Farmacéutica. Módulo 1.- Instituto Mexicano de Capacitación de la Industria Farmacéutica.- 1990.
- 8.- Guía de Procedimientos Adecuados de Laboratorio Analítico. Monografía Técnica No. 2.- Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura(CIPAM).- 1988.
- 9.- Inducción a Merck-México. Manual del Participante.- 2002.
- 10.- Actualización en Prácticas Adecuadas de Manufactura.- Merck-México.- 1999.
- 11.- Moller Claus.- Calidad Personal.- TMI(Time Manager International A/S).- 1997.
- 12.- Técnicas y Habilidades Para Nuevos Supervisores.- AMA(American Management Association International).- 1997.

XI. ANEXOS

ANEXO 1

MERCK Merck-México, S.A.	SOLICITUD DE ACTUALIZACIÓN DE ESPECIFICACIONES Y ALTA O ACTUALIZACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS	CÓDIGO: FOPAM-021 REV: 09
Fecha elab. : _____	Solicita: _____	No. de Folio: _____
	Firma: _____	Fecha: _____
Vo.Bo. GD Laboratorio Analítico Central : _____		
Vo.Bo. GD Aseguramiento de Calidad : _____		
Vo.Bo. JS PAM: _____		
Hoja de Especificaciones		
Clave: _____	Fecha recep. PAM: _____	
	Fecha compromiso: _____	
Producto / Insumo: _____		
Motivo que ocasiona el cambio		
<input type="checkbox"/> Disposición Legal <input type="checkbox"/> Cambio en método analítico <input type="checkbox"/> Modif./Corrección de parámetro (s) Causa: <input type="checkbox"/> a) Cambio en orden maestra (Folio No. _____) <input type="checkbox"/> b) Otros : _____		
Revisión Anterior: _____		Revisión Actual: _____
Fecha cambio / Firma Analista Doc. PAM: _____		
Observaciones: _____		
Método Analítico		
	<input type="checkbox"/> ALTA	<input type="checkbox"/> CAMBIO
Clave: _____	Vigente a partir de: _____	
Producto / Insumo: _____		
Fecha compromiso: _____	Fecha / Firma JS LAQ: _____	
Motivo que ocasiona el cambio (Llenar los siguientes espacios sólo en caso de modificación)		
<input type="checkbox"/> Disposición Legal <input type="checkbox"/> Cambio en hoja de especificaciones <input type="checkbox"/> Modif./Corrección de parámetro (s) Causa: <input type="checkbox"/> a) Cambio en orden maestra (Folio No. _____) <input type="checkbox"/> b) Otros : _____		
Revisión Anterior: _____		Revisión Actual: _____
El método analítico se encuentra validado? Sí () NO ()		
De ser así, el cambio solicitado implica revalidar el método? Sí () NO ()		
Si requiere revalidación, indicar la fecha probable en que se llevará a cabo _____		
Firma de autorización Gte. Des. Galénico: _____		
Fecha entrega documentación/archivos para resguardo en PAM: _____		
Observaciones: _____		

Cancelar los espacios que no se utilicen y firmar
FOPAM.007

HOJA DE ESPECIFICACIONES

USUARIO: CALVMI

FECHA 22/11/00 HORA:5:4 PÁGINA 1 QMS117-02

ESPECIFICACIÓN 1900300

DESCRIPCIÓN: TITANIO OXIDO

REVISIÓN 04

PRESCRIPCIÓN USP 23P. 1557/FEUM 6 a.P. 817

ÚLTIMO CAMBIO 10/08/97
HECHO POR CALCVV

PRUEBA DESCRIPCIÓN	UM	METODO	MUESTRA NIVEL		TABLA	LIM. INFERIOR	LIM. SUPERIOR
01 ASPECTO. POLVO BLANCO AMORFO, SIN OLOR NI SABOR		USP 23 p. 2071/m	MI	N	COR		
02 IDENTIDAD		USP 23 p. 1557/FEUM G. P. 81	MI	N	IDE		
03 SOLUBILIDAD		USP 23 p. 2071/m	MI	N	COR		
04 COLOR Y CLARIDAD DE LA SOLUCIÓN		USP <631>	MI	N	COR		
05 PUREZA (BASE SECA)	%	USP 23 p. 1557/FEUM G. P. 81	MI	N		99.00	100.50
06 PERDIDA AL SECADO	%	USP <731>	MI	N		.00	.50
07 PERDIDA POR IGNICIÓN	%	USP <733a	MI	N		.00	.50
08 SUSTANCIAS SOLUBLES EN AGUA	%	USP 23 p. 1557/FEUM G. P. 81	MI	N		.000	.250
09 SUSTANCIAS SOLUBLES EN ACIDOS	%	USP 23 p. 1557/FEUM G. P. 81	MI	N		.000	.50
10 ACIDEZ O ALCALINIDAD		USP 23 p. 1557/FEUM G. P. 81	MI	N	COR		
11 PLOMO (Pb)	ppm	USP <851> <197>	MI	N		.0	10.0
12 ARSENICO (As)	ppm	USP <211>/AZL	MI	N		.00	1.00
13 BARIO (Ba)	ppm	USP <191>	MI	N		.0	5.0
14 ANTIMONIO (Sb)	ppm	USP 23 p. 1557/FEUM G. P. 81	MI	N		.0	2.0
15 MERCURIO (Hg)	ppm	USP <231>	MI	N		.00	1.00
16 CUENTA TOTAL DE MESOFILICOS AEROBICOS	UFC/G	USP <61>	MI	N		0	100
17 HONGOS Y LEVADURAS	UFC/g	USP <61>	MI	N		0	500

REVISO:

QFB. GRACIELA GUTIERREZ A.
 QTB. DEPTO. LAB. ANALÍTICO CENTRA
 AUTORIZACIÓN DE AUX. DE RESPONSABLE

AUTORIZO:

QFB. SILVIA FAZ V.
 QTB. DEPTO. ASEGURAMIENTO DE CALIDAD
 AUTORIZACIÓN DE RESPONSABLE ANTE

1033045
02
08108 96
147

N/A

1033045

N/A

CEFIXIMA TRIHIDRATADA

USP 23 p.291/AZL 0 217090

Q.F.B. J. Garza M.
Analista de Laboratorio

Q.F.B. G. Gutiérrez A.
Gte. Depto. Lab. Analít. Central

Q.F.B. S. Paz Vieyra
Gte. Depto. Aseg. Calidad
Resp. Sanitario No.: 29385

1033045

02

06 / 08 / 96

2

17

I. DATOS GENERALES

Sinónimos: (6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)glioxilamido]-8-oxo-3-vinil-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-ácido carboxílico, 7²- (Z) - [O-(carboximetil)oxima]trihidrato

Fórmula Desarrollada:

Fórmula Molecular: $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2 \cdot 3H_2O$

Peso Molecular: 507.49 g/mol (Trihidrato)
453.44 g/mol (Anhidro)

Solubilidad: En Agua: Soluble 0.1 g/100 ml
En Etanol: Soluble 0.55 g/100 ml
En Metanol: Soluble 10.5 g /100 ml
En Éter, Acetato de Etilo y n-Hexano: Soluble máx. 0.01 g/100 ml

"La Cefixima contiene el equivalente de no menos de 950 µg y no más de 1030 µg de Cefixima ($C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$) por mg, calculado en la base anhidra".

Almacenamiento: En envases herméticamente cerrados, protegidos de la luz y en refrigeración (máx. 6°C)

Q.F.B. J. García M.
Analista de Laboratorio

Q.F.B. G. Gutiérrez A.
Gte. Depto. Lab. Analít. Central

Q.F.B. S. Paz Viqueza
Gte. Depto. Aseg. Calidad
Resp. Sanitario No.: 29385

Etiqueta: Etiquetar para indicar si es la forma trihidratada. Cuando la cantidad de Cefixima es indicada en la etiqueta de cualquier preparación conteniendo Cefixima, debe entenderse que está en términos de Cefixima Anhidra ($C_{14}H_{15}N_3O_7S_2$)

II. ANÁLISIS TIPO

Aspecto: Polvo blanco a ligeramente amarillento

Identidad: Corresponde con el espectro IR del estándar

Identidad: Corresponde con el espectro UV del estándar

Contenido (HPLC) (t.c.): 850 - 900 $\mu\text{g}/\text{mg}$

Contenido (HPLC) (b.s.): 950 - 1030 $\mu\text{g}/\text{mg}$

pH en solución: 2.6 - 4.1

Contenido de Agua (K.F.): 9.0 - 12.0 %

Cenizas Sulfatadas: máx. 0.1 %

Rotación Óptica: -75° a -88°

Extinción Específica (E 1%; 1 cm): 510 - 570 (b.s.) a 288 nm

Metales Pesados (como Pb): máx. 0.002 %

Metiletilcetona: máx. 0.05 %

Etanol (CG): máx. 1.0 %

Q.F.B. J. García M.
Analista de Laboratorio

Q.F.B. G. Gutiérrez A.
Gte. Depto. Lab. Analít. Central

Q.F.B. S. Paz Vieyra
Gte. Depto. Aseg. Calidad
Resp. Sanitario No.: 29385

1033045
02
08 / 08 / 96
4 17

Cristalinidad: Corresponde a lo prescrito

Sustancias Relacionadas

HPLC: máx. 1.5 %

Q.F.B. J. García M.
Analista de Laboratorio

Q.F.B. G. Gutiérrez A.
Gte. Depto. Lab. Analít. Central

Q.F.B. S. Paz Vieyra
Gte. Depto. Aseg. Calidad
Resp. Sanitario No.: 29385

III. CONTROLES

Aspecto	Polvo blanco a ligeramente amarillento
Solución Prueba	Con calentamiento suave, disolver 0.1 g de muestra en 100 ml de agua purificada.
Aspecto en solución	La <i>Solución Prueba</i> es clara y con un ligero color amarillo.
Solución Buffer Fosfatos pH 7 0.1 mol/l	Disolver 10.65 g de Sodio Fosfato Dibásico (Na_2HPO_4) y 3.40 g de Potasio Fosfato Monobásico (KH_2PO_4) en 750 ml de agua. Ajustar el pH a 7.0 con Ácido o-Fosfórico ó Hidróxido de Sodio TS (1 mol/l) y adicionar suficiente agua para hacer 1000 ml. Guardar en refrigeración.
Identidad	Método General USP < 851 > < 197 > A) El espectro de absorción IR de una muestra macerada con aceite mineral (Nujol) exhibe máximas sólo a las mismas longitudes de onda que un estándar de referencia pre-parado de manera similar. A) El espectro de absorción IR de una muestra previamente secada y montada en KBr, muestra máximas sólo a las mismas longitudes de onda que un estándar de referencia preparado de manera similar. B) El espectro de absorción UV de una solución 1 : 62,500 en <i>Solución Buffer de Fosfatos pH 7 0.1 mol/l</i> exhibe máximas entre $\lambda = 286 \text{ nm}$ y $\lambda = 290 \text{ nm}$, y mínimas entre $\lambda = 248 \text{ nm}$ y $\lambda = 256 \text{ nm}$

Q.F.B. J. García M.
Analista de Laboratorio

Q.F.B. G. Gutiérrez A.
Gte. Depto. Lab. Analít. Central

Q.F.B. S. Paz Vieyra
Gte. Depto. Aseg. Calidad
Resp. Sanitario No.: 29385

1042901
05
11 / 07 / 97
11 11

**Cuenta Total de
mesofílicos aerobios**

Máx. 10 UFC/g

Hongos

Máx. 10 UFC/g

**Microorganismos
Patógenos**

Ausentes

**Endotoxina Bacteriana
(LAL)**

Método General USP < 85 >
2.32 EU/mg

ESPECTROGRAMA IR

Q.F.B. J. García M.

Analista de Lab.

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Gte. Depto. Lab. Analit.

Central.

Q. F. B. S. Paz V.

Gte. Depto. Aseg.

Calidad.

1042901
05
11 / 07 / 97
10 11

La solución muestra no debe presentar la coloración más intensa que la solución de referencia.

* *Ácido Nítrico diluido*: Diluir 20 g de Ácido Nítrico mín. 65% a 100.0 mL con agua.

* *Solución de Nitrato de Plata*: Disolver 1.7 g de Nitrato de plata a 100.0 mL con agua.(Almacenar protegido de la luz).

* *Solución de Cloruros (5 ppm de Cl)*: Disolver 1.648 g de Cloruro de Sodio a 1000.0 mL con agua. El día de uso, diluir 1.0 mL de la solución anterior a 100.0 mL con agua.

**Metales Pesados
(como Pb)
máx. 0.001 %**

Método General QP 4150794 (No.43)/
Ph.Eur.V.3.2.8. Método A

Solución Problema:

Resuspender las cenizas sulfatadas de 2 g de muestras con 10mL de Ácido Clorhídrico 2 mol/L, llevar la solución a ebullición por 2 minutos, filtrar en un tubo de comparación y llevar la solución a 12 mL con el mismo solvente. Proseguir como se indica en el Método General.

Solución Estándar:

Transferir 2.0 mL de solución Stock II de plomo (\approx 20 ppm de Pb) a un tubo de comparación y tratarla como se indica en el Método General.

**Pérdida al Secado
máx. 0.5 %**

Método General USP < 731 >
Muestra para la determinación: 1 g

Análisis Microbiológico

Método General USP < 61 >

Q.F.B. J. García M.

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Q. F. B. S. Paz V.

Analista de Lab.

Gte. Depto. Lab. Analit.

Gte. Depto. Aseg.

Central.

Calidad.

Tiempo de retención: N- (2,6-diclorofenil)-2-indolinona: aproximadamente 10.1 minutos

Procedimiento y Evaluación: Dosificar dos veces la *Solución Prueba* y la *Solución de Referencia* respectivamente.

Cálculo: Por comparación de las áreas de pico de la *Solución Prueba* y de la *Solución de referencia* para N-(2,6-diclorofenil)-2- indolinona, ó para otras posibles impurezas, que corresponde n a las áreas porcentuales en relación con el área de pico de Diclofenaco Sódico en la solución pueba.

pH en solución
6.5 - 8.5

Método General USP < 791 >/Ph. Eur.V.6.3.1.
Determinación en una solución al 1 % en agua purificada exenta de Dióxido de Carbono.Electrodo de vidrio.

Haluros
(como cloruros)
máx. 0.01 %

Agitar durante dos minutos 500 mg de sustancias con una mezcla de 5 mL de agua y 5 mL de Ácido Nítrico diluido, filtrar y completar el filtrado a 16 mL con un lavado posterior del filtro con agua. Mezclar 15 mL de esta con 1 mL de *solución de Nitrato de Plata*.

Preparar la solución de referencia a partir de 10 mL de solución de Cloruros (5 ppm de Cl) y 5 mL de agua con 1 mL *ácido nítrico* diluido y 1 mL de *solución de nitrato de plata*.

Mantener las soluciones al abrigo de la luz durante 5 minutos y observarlas contra un fondo oscuro.

Q.F.B. J. García M.

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Q. F. B. S. Paz V.

Analista de Lab.

Gte. Depto. Lab. Analit.

Gte. Depto. Aseg.

Central.

Calidad.

1042901
05
11 / 07 / 97
8 11

A_m = Área del pico del Diclofenaco Sódico en *la Solución Problema*

A_s = Área del pico del Diclofenaco Sódico en *la Solución Estándar*

P_m = Peso de la muestra en mg

P_s = Peso del Estándar en mg

R = Pureza del Estándar en %

Sustancias Relacionadas

Suma: máx. 0.5 %

N - (2,6 - diclorofenil) - 2 - indolinona: máx. 0.2 %

Sustancias Extrañas : c / u máx. 0.1 % área

Método:

HPLC, a l mismo tiempo que la determinación de contenido.

Solución Prueba:

Transferir aproximadamente 250 mg de muestra, exactamente pesados, a un matraz volumétricode 25 mL, disolver y llevar a volumen con Metanol.

Solución de Referencia:

Transferir aproximadamente 25 mg de N-(2,6-diclorofenil)-2-indolinona, exactamente pesados, a un matraz volumétrico de 50 mL, disolver y llevar a volumen con Metanol.

Transferir una alícuota de 4.0 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar a volumen con Metanol y mezclar.

Longitud de onda:

$\lambda = 256 \text{ nm}$

Q.F.B. J. García M.

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Q. F. B. S. Paz V.

Analista de Lab.

Gte. Depto. Lab. Analit.

Gte. Depto. Aseg.

Central.

Calidad.

Cristalinidad Colocar algunas partículas de la muestra en aceite mineral sobre un portaobjetos limpio. Examinar la mezcla usando un microscopio polarizante: las partículas muestran birrefringencia (colores de interferencia) y posiciones de extinción cuando se mueve la platina.

pH 2.6 - 4.1 Método General USP < 791 >
Determinar en la *Solución Prueba*. Electrodo de vidrio.

Rotación Óptica Método General USP < 781 >
-75° a -88° Calculada en la sustancia anhidra.

Solvente: Solución de NaHCO₃ al 2 %

Concentración: 1 g/100 ml de solución

Longitud del tubo: 1 dm

Extinción Específica Método General USP < 851 > < 197 >
510 - 570 Realizar el cálculo a partir del barrido obtenido de la determinación del *Identidad por UV*. Calculado sobre sustancia anhidra.

Longitud de onda: $\lambda_{\text{máx}} = 288 \text{ nm}$

Solvente: *Buffer de Fosfatos pH 7 0.1 mol/l*

Cenizas sulfatadas Método General QP 4930505 (No. 46)
máx. 0.1 % Muestra para la determinación: 1 g

Metales Pesados Método General QP 4150794 (No. 43)/Ph.Eur.
(como Pb) V.3.2.8. Método II

Q.F.B. J. García M.
Analista de Laboratorio

Q.F.B. G. Gutiérrez A.
Gte. Depto. Lab. Analít. Central

Q.F.B. S. Paz Vieyra
Gte. Depto. Aseg. Calidad
Resp. Sanitario No.: 29385

1033045
02
08 / 08 / 96
7 17

máx. 0.002 %

Disolver el residuo obtenido en la prueba de *Cenizas Sulfatadas* en 4 ml de agua regia (3 ml HCl : 1 ml HNO₃) y evaporar a sequedad. Redisolver el residuo con 1 ml de Ácido Clorhídrico 25 % y 5 ml de agua caliente. Neutralizar con solución de amoníaco al 10 % y diluir a 10 ml. Adicionar 0.2 ml de Ácido Acético al 30 % y saturar con H₂S

Comparar la coloración oscura con la de una solución Stock II de Plomo tratada de la misma manera (2 ml ≈ 0.02 mg de Pb).

Q.F.B. J. García M.
Analista de Laboratorio

Q.F.B. G. Gutiérrez A.
Gte. Depto. Lab. Analít. Central

Q.F.B. S. Paz Vieyra
Gte. Depto. Aseg. Calidad
Resp. Sanitario No.: 29385

1033045
02
06 / 08 / 96
8 17

Contenido de Agua Método General USP < 921 >/MGA0031/Ph.Eur.
(por K.F.) V.3.5.6./BP93 A144
9.0 - 12.0 %

Solventes Orgánicos Etanol: máx. 1.0 %
Metiletilcetona: máx. 0.05 %

Soluciones Reactivo: * *Solución de Sodio Bicarbonato:* Transferir 8.4 g de Sodio Bicarbonato a un matraz volumétrico de 100 ml, disolver y llevar a volumen con agua purificada.

Solución Prueba: En un matraz volumétrico de 5 ml disolver aproximadamente 250 mg de Cefixima en 2 ml de *Sodio Bicarbonato en solución*, llevar a volumen con agua y mezclar.

Solución Estándar: En un matraz volumétrico de 200 ml diluir 10.0 ml de Etanol abs. y 1.0 ml de Metiletilcetona con agua, llevar a volumen y mezclar.

Método: Cromatografía de Gases

Instrumento: Cromatógrafo de Gases

Columna: 1-B (K-1000 al 10 %)

Temperatura horno: 90°C

Temperatura inyector: 130°C

Gas acarreador: Nitrógeno

Detector: FID

Volumen de Inyección: 1 µl

Q.F.B. J. García M.
Analista de Laboratorio

Q.F.B. G. Gutiérrez A.
Gte. Depto. Lab. Analit. Central

Q.F.B. S. Paz Vieyra
Gte. Depto. Ases. Calidad
Resp. Sanitario No.: 29385

1033045
02
08 / 08 / 96
9 17

Procedimiento
y Evaluación:

Dosificar por duplicado la *Solución Prueba*
y la *Solución Estándar*, respectivamente.
Determinar por integración las corres-
pondientes áreas de los picos.

Q.F.B. J. García M.
Analista de Laboratorio

Q.F.B. G. Gutiérrez A.
Gte. Depto. Lab. Analít. Central

Q.F.B. S. Paz Vileza
Gte. Depto. Aseg. Calidad
Resp. Sanitario No.: 29385

1017036
03
04 / 01 / 99
1 8

N/A

1017036

N/A

CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL pH101) QP 4920803/FEUM 6a. p.449

Q.F.B. J. García M.
Analista de Laboratorio

Q.F.B. G. Gutiérrez A.
Gta. Depto. Lab. Analít. Central

Q.F.B. S. Paz Vleyra
Gta. Depto. Aseg. Calidad
Resp. Sanitario No.: 29385

1017036
03
04/01/96
1 9

CLAVE GRANEL: N/A

1017036

REGISTRO SANITARIO: N/A

CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 101)

QP 4920803/FEUM 7ª. Ed. p.449

Q.F.B. J. Garcia M.

Analista de Lab.

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Gte. Depto. Lab. Analit.

Central.

Q.F.B. S.Paz V.

Gte. Depto. Aseg.

Calidad.

Resp. Sanitario

No. 29385

1. DATOS GENERALES

La Celulosa Microcristalina es una celulosa parcialmente despolimerizada, obtenida a partir de alfa-celulosa.

La celulosa se compone de moléculas de D-glucosa, enlazadas por uniones 1,4-beta-Glicosídicas.

Fórmula Desarrollada:

Peso Molecular: 78,200 - 79,900 g/mol

Descripción: Polvo blanco o casi blanco de cristales finos, inodoro

Solubilidad: En agua, acetona, etanol anhidro y tolueno: Prácticamente insoluble.

Q.F.B. J. García M.

Analista de Lab.

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Gte. Depto. Lab. Analit.

Central.

Q.F.B. S.Paz V.

Gte. Depto. Aseg.

Calidad.

Resp. Sanitario

No. 29385

II. ANÁLISIS TIPO

Aspecto:	Polvo fino, blanco, homogéneo, sin olor ni sabor
Identidad:	Corresponde con lo prescrito
Solubilidad:	Corresponde con lo prescrito
Pureza (base seca):	97.0 - 102.0 %
pH en solución:	5.5 - 7.0
Pérdida al secado:	máx. 5.0%
Cenizas sulfatadas:	máx. 0.05 %
Sustancias solubles en agua:	máx. 0.16 %
Sustancias solubles en éter:	máx. 0.05 %
Distribución de partículas retenidas:	mayores de 250 micras: máx. 1%
Distribución de partículas retenidas:	mayores de 75 micras: máx. 30%
Impurezas orgánicas:	Corresponde con lo prescrito
Metales pesados (como Pb):	máx. 0.001 %
Almidón y dextrina:	No detectable
Análisis microbiológico:	

Q.F.B. J. García M.

Analista de Lab.

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Gte. Depto. Lab. Analit.

Central.

Q.F.B. S.Paz V.

Gte. Depto. Aseg.

Calidad.

Resp. Sanitario

29385

Cuenta total de mesofílicos aerobios:	máx. 10 UFC / g
Hongos:	máx. 10 UFC / g
Microorganismos patógenos:	Ausentes /10 g

III. CONTROLES

Aspecto	Polvo fino, blanco, homogéneo, sin olor ni sabor
Identidad	A) Mezclar 10 mg de sustancia con 2 mL de <i>Solución de cloruro de cinc con yodo</i> : la mezcla debe tomar un color violeta azulado. <ul style="list-style-type: none">• <i>Solución de cloruro de cinc con yodo</i>: Disolver 2 0 g de cloruro de cinc y 6. 5 g de yoduro de potasio en 10.5 mL de agua, adicionar 500 mg de yodo, agitar la mezcla durante 15 minutos y filtrar en caso necesario. (guardar la solución al abrigo de la luz).

Q.F.B. J. García M.

Analista de Lab.

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Gte. Depto. Lab. Analit.

Central.

Q.F.B. S.Paz V.

Gte. Depto. Aseg.

Calidad.

Resp. Sanitario

No. 29385

B) Mezclar 30 g de sustancia con 270 mL de agua durante 5 minutos en un mezclador de gran velocidad (18,000 rpm). Pasar 100 mL de la mezcla a una probeta graduada de 100 mL y dejarla en reposo durante 3 horas. La mezcla debe formar una dispersión blanca opaca, exenta de burbujas y sin líquido sobrenadante.

Solubilidad

Disolver 50 mg de sustancia en 10 mL del reactivo de tetramina de cobre(II). La sustancia debe disolverse completamente.

Reactivo de tetramina de cobre (II):
Disolver 34.5 g de sulfato de cobre (II) pentahidrato en 100 mL de agua, añadir unas gotas de hidróxido de amonio al 25 % y agitar hasta que se redissuelva el precipitado formado.

Añadir gota a gota 30 mL de solución de hidróxido de sodio al 40 % (p/v), agitar y mantener la temperatura por debajo de 200°C.

Filtrar el precipitado a través de un Filtro gooch(40), lavar con agua hasta que el filtrado resulte límpido. Recogerlo en 200 mL de hidróxido de amonio al 25 % y volver a filtrarlo a través de un filtro gooch. Repetir este proceso para disolver el precipitado al máximo.

Q.F.B. J. García M.

Analista de Lab.

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Gte. Depto. Lab. Analit.

Central.

Q.F.B. S.Paz V.

Gte. Depto. Aseg.

Calidad.

Resp. Sanitario

No. 29385

Pureza (base seca) *TRABAJAR EN CAMPANA DE EXTRACCIÓN*
97.0 – 102.0 %

Transferir aproximadamente 125 mg de muestra exactamente pesados y 25 mL de agua a un matraz erlenmeyer de 300 ml, adicionar 50.0 mL de solución de dicromato de potasio 1/12 mol/L exactamente medidos, mezclar y añadir con mucho cuidado 100 mL de ácido sulfúrico 95-97 %, calentar rápidamente hasta que la mezcla empiece a hervir. Dejar en reposo durante 15 minutos a temperatura ambiente, enfriar en un baño de agua helada, pasar a un matraz volumétrico de 250 mL, completar con agua casi a volumen, enfriar a 25°C, diluir con agua a volumen y mezclar. Transferir una alícuota de 50.0 mL de la mezcla a un matraz volumétrico de 250 mL, agregar de 2 a 3 gotas de fenantrolina (ferroína Merck art. 9193) y valorar con solución de sulfato de amonio y hierro (II) 0.1 mol/L. Desarrollar una determinación en blanco.

1 mL de *Solución de Sulfato de Amonio y hierro (II) 0.1 mol/L* corresponde a 675 microgramos de celulosa.

Hacer los cálculos para la base seca.

Q.F.B. J. García M.

Analista de Lab.

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Gte. Depto. Lab. Analit.

Central.

Q.F.B. S.Paz V.

Gte. Depto. Aseg.

Calidad.

Resp. Sanitario

No. 29385

* *Solución de dicromato de potasio 1/12 mol/L:* Disolver 24.516 g de patrón primario de dicromato de potasio secado previamente a 130°C, en agua y llevar a 1000 mL.

* *Solución de sulfato de amonio y hierro (II) 0.1 mol/L:* Transferir a un matraz volumétrico de 1000 mL 40 g de sulfato de amonio y hierro (II) hexahidrato, agregar 40 mL de una mezcla refrigerada de 40 mL de ácido sulfúrico 95-97 % y 200 mL de agua, llevar a volumen con agua y mezclar. Valorar la solución antes de su uso:

Tomar una alícuota de 25 mL, adicionar 2 gotas de fenantrolina y valorar con solución de sulfato de cerio (IV) 0.1 mol/L (Merck, art. 1.09092) hasta vire de rojo a azul pálido. Calcular el factor.

pH en solución
5.5 - 7.0

Método General USP < 791 > / Ph. Eur. V. 6. 3. 1.
Agitar 5 g de sustancia durante 20 minutos con 40 mL de agua purificada libre de CO₂ Centrifugar y medir el pH en el líquido sobrenadante con electrodo de vidrio.

Pérdida al secado
máx. 5.0 %

Método General USP < 731 > / MGA0671/FCC
p.518/p.j. No. 25.
Muestra para la determinación: 1 g Secar a 105°C por 5 horas

Cenizas sulfatadas
máx. 0.05 %

QP 4930505 (No. 46)
Muestra para la determinación: 1 g

Sustancias solubles
en agua
máx. 0.16 %

Agitar mecánicamente 5 g de sustancia con 80 mL de agua durante 10 minutos y filtrar la mezcla.

Q.F.B. J. García M.

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Q.F.B. S.Paz V.

Analista de Lab.

Gte. Depto. Lab. Analit.

Gte. Depto. Aseg.

Central.

Calidad.

Resp. Sanitario

No. 29385

A continuación evaporar el filtrado a sequedad sobre un baño de agua y secar el residuo durante una hora a 100~105 C

**Sustancias solubles
en Éter**

máx. 0.05 %

Suspender aproximadamente 10 g de muestra exactamente pesados, en 50 mL de éter etílico exento de peróxidos. Pasar la suspensión cuantitativamente a una columna de vidrio 50 mL provista con una llave de descarga. Recuperar el eluato, evaporarlo a sequedad y secar el residuo a 100-105 C

**Distribución de
partículas retenidas**

Método General USP < 811 >
Muestra para la determinación: 10 g
En malla 60 (250 micras): máx. 1%
En malla 200 (75 micras): máx. 30%

Impurezas orgánicas

Tratar 10 mg de muestra sobre un vidrio de reloj con 0.05 mL de *solución de floroglucina*. No debe aparecer un color rojo.

* *Solución de floroglucina*: Disolver 100 mg, de floroglucina (Art. 7069) en 5 mL de ácido clorhídrico 37% %. (Preparar antes de su uso).

Q.F.B. J. García M.

Analista de Lab.

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Gte. Depto. Lab. Analit.

Central.

Q.F.B. S.Paz V.

Gte. Depto. Aseg.

Calidad.

Resp. Sanitario

No. 29385

Metales pesados QP 4150794(No. 40) Método C.
(como Pb) Muestra para la determinación: 2 g
máx. 0.001 %

Almidón y dextrinas Agitar 100 mg de muestra con 5 mL de agua adicionar 0.2 mL de solución de yodo 0.05 mol/L. No debe aparecer un color azul o pardo rojizo.

Análisis Microbiológico Método General USP < 61 >

Cuenta total de

Mesofilicos aerobios

máx. 10 UFC/g

Hongos

máx. 10 UFC/g

Microorganismos

patógenos

Ausentes/10 g

Q.F.B. J. García M.

Analista de Lab.

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Gte. Depto. Lab. Analit.

Central.

Q.F.B. S.Paz V.

Gte. Depto. Aseg.

Calidad.

Resp. Sanitario

No. 29385

ANEXO 6

1900300
00
19/05/97
1 10

CLAVE GRANEL: N/A

1900300

REGISTRO SANITARIO: N/A

TITANIO BIOXIDO

USP 24 p.1666

Q.F.B. J. García M.

Analista de Laboratorio

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Gte. Depto. Lab. Analít. Central

Q.F.B. S. Paz Vieyra

Gte. Depto. Aseg. Calidad

Resp. Sanitario No.: 29385

ANEXO 6

1900300
00
19 / 05 / 97
2 10

DATOS GENERALES

Fórmula Molecular: TiO₂

Peso Molecular: 79.87g/mol

"El Dióxido de Titanio contiene no menos del 99.0% y no más del 100.5% de TiO₂ calculado en sustancia anhidra. NOTA: La FDA requiere que el contenido de Plomo (Pb) no sea mayor de 10 ppm, el de Antimonio (Sb) no mayor de 2 ppm, y el de Mercurio (Hg) no mayor de 1 ppm (CFR 2 1, Pte. 73.1575)11.

Descripción: Polvo blanco inodoro, insípido.

Solubilidad: En agua, HCl, HNO₃, y H₂SO₄ 2N: Insoluble.
En HF y H₂SO₄ Concentrado: Soluble.

Se vuelve soluble por fusión con Bisulfato de Potasio o con carbonatos o hidróxidos alcalinos.

La suspensión en agua 1 en 10 es neutra al papel tornasol.

Almacenamiento: contenedores bien cerrados

Q.F.B. J. García M.

Analista de Laboratorio

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Gte. Depto. Lab. Analit. Central

Q.F.B. S. Paz Vieyra

Gte. Depto. Aseg. Calidad

Resp. Sanitario No.: 29385

ANEXO 6

1900300
00
19 / 05 / 97
3 10

I. ANÁLISIS TIPO

Aspecto:	Polvo blanco amorfo, sin olor ni sabor
Identidad:	Corresponde a lo prescrito
Solubilidad	Corresponde a lo prescrito
Color y Claridad de la Solución:	Corresponde a lo prescrito
Pureza (b.s.):	99.0 - 100.5
Pérdida al Secado:	máx. 0.5
Pérdida por Ignición:	máx. 0.5
Sustancias Solubles en agua:	máx. 0.25
Sustancias Solubles en Ácidos:	máx. 0.5
Acidez o Alcalinidad:	Corresponde a lo prescrito
Plomo (Pb):	máx. 10 ppm
Arsénico (As):	máx. 1.0 ppm
Bario (Ba):	máx. 5 ppm
Antimonio (Sb):	máx. 2 Ppm
Mercurio (Hg):	máx. 1.0 ppm

Q.F.B. J. García M.

Analista de Laboratorio

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Gte. Depto. Lab. Analít. Central

Q.F.B. S. Paz Vieyra

Gte. Depto. Aseg. Calidad

Resp. Sanitario No.: 29385

ANEXO 6

1900300
00
19 / 05 / 97
4 10

Análisis Microbiológico:

Cuenta Total de

Mesofilicos Aerobios: máx. 10 UFC/g

Hongos y Levaduras: máx. 500 UFC/g

III. CONTROLES

Aspecto

Polvo blanco amorfo, sin olor ni sabor.

Identidad

A 500 mg de muestra agregar 5 mL de H₂SO₄ y se calienta cuidadosamente hasta que aparezcan vapores de SO₃, continuar calentando por un mínimo de 10 segundos. Enfriar la suspensión, mezclar cuidadosamente con agua a 100 mL y filtrar.

A 5 mL del filtrado claro agregar unas gotas de H₂O₂ TS,

Inmediatamente aparece un color amarillo-rojo a naranja-rojo.

- H₂O₂ TS: Preparar una solución que contenga entre 2.5 y 3.5 g de peróxido de hidrógeno por cada 100 mL de agua

Color y Claridad

de la Solución

Método General QP 4920804 / MGA 0121: A
500 mg de muestra agregar 5 g de Na₂SO₄ anhidro y 10 mL de agua, mezclar y agregar 10 mL de H₂SO₄ conc. Hervir suavemente hasta que la solución se aclare; enfriar y agregar lentamente 30 mL de solución de H₂SO₄ al 25 % y diluir con agua a 100 mL. Esta solución no es más que ligeramente opalescente e incolora (Solución de comparación A I).

Q.F.B. J. García M.

Analista de Laboratorio

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Gte. Depto. Lab. Analít. Central

Q.F.B. S. Paz Vieyra

Gte. Depto. Aseg. Calidad

Resp. Sanitario No.: 29385

ANEXO 6

1900300
00
19 / 05 / 97
5 10

Sustancias Solubles en Agua máx. 0.25 %

Suspender 4.0 g de muestra en 50 mL de agua, mezclar y dejar reposar durante la noche. Transferir a un matraz volumétrico de 200 mL y agregar 2 mL de NH₄Cl TS y mezclar.

Si el TiO₂ no se asienta, agregar otros 2 mL de NH₄Cl TS. Dejar asentarse y aforar con agua a volumen, mezclar y filtrar por un filtro doble de papel fino y desechar los primeros 10 mL. Recolectar 100 mL del filtrado claro y evaporarlo en un crisol, previamente tarado, hasta sequedad y posteriormente incinerar al rojo oscuro hasta peso constante. El peso del residuo no es mayor de 5 mg (0.25%).

* Cloruro de Amonio TS: Disolver 10.5 g de NH₄Cl en agua hasta 100 mL.

Sustancias Solubles en Ácido máx. 0.5 %

Suspender 5 g de muestra en 100 mL de HCl 0.5 N y calentar en baño de agua hirviendo por 30 minutos con agitación ocasional. Filtrar a través de un filtro de porcelana empacado en tres capas: La primera de fibras de asbesto semigruesas, la segunda de pulpa de papel filtro, y la tercera de asbesto fino. Lavar con tres porciones de 10 mL de HCl 0.5 N. Evaporar el filtrado y aguas de lavado a sequedad y calcinar al rojo opaco hasta peso constante: el peso del residuo no excede de 25 mg (0.5%).

Q.F.B. J. García M.

Analista de Laboratorio

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Gte. Depto. Lab. Analit. Central

Q.F.B. S. Paz Vieyra

Gte. Depto. Aseg. Calidad

Resp. Sanitario No.: 29385

ANEXO 6

1900300
00
19 / 05 / 97
6 10

Pérdida al Secado
máx. 0.5 %

Método General USP < 731 >:
2.0 g exactamente pesados se secan durante 3 horas a 105°C.

Pérdida por Ignición
máx. 0.5 %

Método General USP < 733 >:
Aproximadamente 2 g de sustancia, exactamente pesados y previamente secados a 105°C por 3 horas, se calcinan a 800±25°C.

Arsénico
máx. 1.0 ppm

Método General USP < 211 > / AZL 5/509073:
Transferir 3.0 g de muestra a un matraz cónico de 250 mL arreglado con un termómetro y una salida de vapor.

Agregar 50 mL de agua, 500 mg de Sulfato de Hidrazina, 500 mg de Bromuro de Potasio, 20 g de Cloruro de Sodio y 25 mL de Ácido Sulfúrico conc.

Arreglar el matraz para coleccionar los humos emitidos en 52 mL de Agua contenidos en un matraz generador de Arsina y calentar la muestra a 900°C, mantener la temperatura de 900 a 1000°C por 15 minutos. Agregar 3 mL de Ácido Clorhídrico a la solución del matraz generador: la solución resultante cumple con los requisitos de la prueba, omitiendo la adición de 20 mL de Ácido Sulfúrico 7 N que indica el método general.

Solución Prueba

Aproximadamente 10 g de muestra, exactamente pesados, se suspenden en 50 mL de Ácido Clorhídrico 0.5 N. La suspensión se calienta a ebullición por 15 minutos. Enfriar y

Q.F.B. J. García M.

Analista de Laboratorio

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Gte. Depto. Lab. Analít. Central

Q.F.B. S. Paz Vieyra

Gte. Depto. Aseg. Calidad

Resp. Sanitario No.: 29385

ANEXO 6

1900300
00
19 / 05 / 97
7 10

utilizar el filtrado para las pruebas de Plomo y Antimonio.

Plomo (Pb) **máx. 10 ppm**

Método General USP < 851 >:

10 mL de la *Solución Prueba* cumplen con los requerimientos de la prueba, utilizando para la solución estándar 2.0 mL de solución Stock II de Plomo (2 mL=20 ppm Pb).

Antimonio (Sb) **máx. 2 ppm**

A 10 mL de la *Solución Prueba* agregar 10 mL de Ácido Clorhídrico y 10 mL de agua. Enfriar la solución en hielo y agregar 0.15 mL de solución de Nitrato de Sodio al 10% (p/v). Después de 5 minutos, agregar 5 mL de solución de Clorhidrato de Hidroxilamina al 1% (p/v), mezclar y agregar 10 mL de solución de Rodamina B al 0.01% recientemente preparada y mezclar. Agregar 10 mL de Tolueno, agitar vigorosamente por 1 minuto y coleccionar la capa de Tolueno. Preparar una *Solución de Referencia* agregando a 5 mL de solución patrón de Antimonio (1 ppm Sb) (*) 10 mL de HCl y 15 mL de una solución que contenga 500 mg de Na₂SO₄, tratar la *Solución de Referencia* de manera similar a la *Solución Prueba* empezando desde donde dice: "enfriar la solución en hielo. ".

Cualquier color rosa en la capa de Tolueno de la *Solución Prueba* no es más intenso que la *Solución de Referencia*.

*Solución Patrón de Antimonio (1 ppm Sb): Disolver 27.4 mg de Tartrato (+) de Antimonio Potasio, secado previamente a 110°C a

Q.F.B. J. García M.

Analista de Laboratorio

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Gte. Depto. Lab. Analit. Central

Q.F.B. S. Paz Vieyra

Gte. Depto. Aseg. Calidad

Resp. Sanitario No.: 29385

ANEXO 6

1900300
00
19 / 05 / 97
8 10

peso constante, en 20 mL de solución de HCl 7 mol/L y diluir con agua a 100 mL. Esta solución contiene 100 ppm/mL de Sb. El día de su uso, diluir 1 mL de esta solución a 100 mL con HCl 7 mol/L, donde 1 mL contiene 1 ppm de Sb.

Mercurio (Hg)
max. 1 ppm

Método General USP < 261 > Método I: Utilizar una muestra de 12 g para la prueba.

Pureza
99.0 100.5 %

Transferir 500 mg de muestra, exactamente pesados, a un vaso de precipitados de 250 mL, agregar 2.0 mL de H_2SO_4 y de 7 a 8 g de Sulfato de Amonio. Mezclar y calentar en plancha hasta aparición de vapores blancos de SO_3 , continuar el calentamiento con calor fuerte hasta completa disolución o *si* es aparente, hasta que se vea claramente que el residuo no disuelto es de materia silícea. Enfriar y diluir cuidadosamente con 100 mL de agua, agitar y calentar cuidadosamente hasta ebullición, agitando frecuentemente. Permitir que la sustancia insoluble se asiente. Filtrar y transferir el residuo completo al filtro, y lavar bien con H_2SO_4 2 N frío.

Diluir el filtrado con agua a 200 mL y con precaución agregar 10 mL de NH_4OH .

Preparar una columna de cinc-amalgama en un tubo de reducción de Jones de 25 cm, poniendo en el fondo del tubo algodón de vidrio, y llenar el tubo con cinc-amalgama preparado como sigue:

Q.F.B. J. García M.

Analista de Laboratorio

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Gte. Depto. Lab. Analít. Central

Q.F.B. S. Paz Vieyra

Gte. Depto. Aseg. Calidad

Resp. Sanitario No.: 29385

ANEXO 6

1900300
00
19 / 05 / 97
9 10

Agregar granalla de Zinc (20 a 30 mallas) a una solución de Cloruro de Mercurio (II) (1 en 50), utilizando 100 mL de solución para cada 100 g de cinc. Después de 10 minutos, decantar la solución de cinc y lavar el cinc por decantación, y llenar la columna.

Lavar la columna de cinc-amalgama con porciones de 100 mL de H_2SO_4 2.0 N hasta que 100 mL del lavado no decoloren una gota de $KMnO_4$ 0.1 N.

Colocar 50 mL de solución de Amonio-Hierro Sulfato al 8 % (p/v) en un matraz Kitasato de 1000 mL, agregar $KMnO_4$ 0.1 N hasta que un color rosa ligero permanezca durante 5 minutos. Adaptar el reductor Jones al cuello del matraz, y conectar éste al vacío. Pasar 50 mL de H_2SO_4 2N por el reductor (30 mL por minuto), pasar la solución preparada de TiO_2 por el reductor a la misma velocidad y enseguida 100 mL de H_2SO_4 2 N y 100 mL de agua.

Durante este proceso mantener el reductor siempre con solución, o con agua, sobre el nivel del cinc-amalgama. Gradualmente retirar la succión, lavando la salida del tubo reductor y las paredes del receptor titular inmediatamente con solución de $KMnO_4$ 0.1 N.

Efectuar un blanco con 200 mL de H_2SO_4 2 N en vez de la solución problema.

Cada mL de solución de $KMnO_4$ corresponde a 7.988 mg de TiO_2 .

Q.F.B. J. García M.

Analista de Laboratorio

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Gte. Depto. Lab. Analít. Central

Q.F.B. S. Paz Vieyra

Gte. Depto. Aseg. Calidad

Resp. Sanitario No.: 29385

ANEXO 6

1900300
00
19 / 05 / 97
10 10

Acidez ó Alcalinidad

Agitar 5 g de sustancia con 50 mL de agua libre de Dióxido de Carbono durante 5 minutos y centrifugar 6 filtrar hasta obtener una solución transparente; 10 mL de la solución resultante, requieren para su neutralización, no más de 1 mL de solución de Ácido Clorhídrico 0.1 mol/L ó de solución de Hidróxido de Sodio 0.1 mol/L, empleando solución indicadora de Azul de Bromotimol.

* *Solución indicadora de Azul de gromo-timol* : Disolver 100 mg en 100 mL de Etanol diluido (al 45 % aprox.), filtrar si es necesario.

Bario (Ba) máx. 5 ppm

Agitar 20 g de muestra con 30 mL de Ácido Clorhídrico durante 1 minuto, agregar 100 mL de agua y hervir. Filtrar mientras esté caliente hasta obtener un filtrado transparente. Lavar el filtro con 60 mL de agua y diluir el filtrado y los lavados a 200 mL con agua. A 10 mL de la solución resultante, agregar 1 mL de solución de Ácido Sulfúrico 1 mol/L. La solución permanece transparente por no menos de 30 minutos.

Análisis Microbiológico

Método General USP < 61 >

Cuenta Total de

Mesofílicos Aerobios:

máx. 10 UFC/g

Hongos y Levaduras:

máx. 500 UFC/g

Q.F.B. J. García M.

Analista de Laboratorio

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Gte. Depto. Lab. Analít. Central

Q.F.B. S. Paz Vieyra

Gte. Depto. Aseg. Calidad

Resp. Sanitario No.: 29385

ANEXO 7

1042850
02
17/08/96
1 9

CLAVE GRANEL: N/A

1042850

REGISTRO SANITARIO:N/A

DICLOFENACO RESINATO POTÁSICO

QP 4900412/NORTEC

Q.F.B. J. García M.

Analista de Lab.

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Gte. Depto. Lab. Analit.

Central.

Q.F.B. S.Paz V.

Gte. Depto. Aseg.

Calidad.

Resp. Sanitario

No.29385

ANEXO 7

1042850
02
17/08/96
2 9

I. DATOS GENERALES

"El Diclofenaco Resinato Potásico contiene no menos del 32.3 % y nomás del 35.7 % de Diclofenaco Potásico “

Descripción: Polvo fino, blanco o casi blanco que se apelmaza.

Almacenamiento: En recipiente herméticamente cerrado al resguardo de la luz

II. ANÁLISIS TIPO

Aspecto: Polvo fino blanco a ligeramente amarillo, con olor característico.

Identidad: Corresponde con el espectro UV del estándar.

Identidad: Corresponde con el espectro IR del estándar.

Pérdida al secado: máx. 10.0 %

Contenido de Diclofenaco Potásico (b. s.): 32.3 - 35.7%

Sustancias relacionadas: (HPLC) Corresponde a lo prescrito

1-(2,6-diclorofenil)-2-indolinona: máx. 0.07%

Q.F.B. J. García M.

Analista de Lab.

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Gte. Depto. Lab. Analit.

Central.

Q.F.B. S.Paz V.

Gte. Depto. Aseg.

Calidad.

Resp. Sanitario

No.29385

ANEXO 7

1042850
02
17/08/96
3 9

**Sustancias extrañas
(HPLC) c/u máx. 0.01%:** Corresponde a lo prescrito
área

**Distribución de
tamaño de partículas
pasa malla 60:** 95 – 100 %

**Distribución de
tamaño de partículas
retenidas malla 100:** máx. 5 %

III. CONTROLES

Aspecto Polvo fino blanco a ligeramente amarillo, con olor característico

Identidad Método General USP < 851 >< 197 >

A) El espectro IR de una muestra previamente secada y montada en KBr, muestra máximas sólo a las mismas longitudes de onda que un estándar preparado de manera similar.

B) Espectro de absorción UV:
Solución Problema: Transferir aproximadamente 75 mg de muestra, exactamente pesados, a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar metanol a volumen, sonicar 3 minutos, dejar enfriar y agitar mecánicamente por 2 horas.

Q.F.B. J. García M.

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Q.F.B. S.Paz V.

Analista de Lab.

Gte. Depto. Lab. Analit.

Gte. Depto. Aseg.

Central.

Calidad.

Resp. Sanitario

No.29385

ANEXO 7

1042850
02
17/08/96
4 9

Solución Estándar:	Preparar de la misma manera en la que se preparó la solución problema utilizando diclofenaco resinato estándar de referencia en vez de la muestra
Barrido:	200 a 350 nm
Método:	HPLC
Instrumento:	Cromatógrafo de Líquidos Merck-Hitachi
Detector:	uv
Longitud de onda:	275 nm
Columna:	LiChroCART 250-4 LiChrospher 100 RP-18 endcapped con cartucho de acero inoxidable.
Fase Móvil:	Acetonitrilo : agua : ácido o-fosfórico (450:550:2.5)
Volumen de inyección:	20 microlitros
Velocidad de Flujo:	aproximadamente 1.0 mL/minuto
Tiempo de retención:	aproximadamente 9 minutos

NOTA: Las variaciones normales en el sistema cromatográfico pueden hacer necesaria una modificación de las condiciones experimentales. Estas medidas tienen por objeto mantener constante el rendimiento de separación del sistema.

Q.F.B. J. Garcia M.

Analista de Lab.

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Gte. Depto. Lab. Analit.

Central.

Q.F.B. S.Paz V.

Gte. Depto. Aseg.

Calidad.

Resp. Sanitario

No.29385

ANEXO 7

1042850
02
17/08/96
5 9

Procedimiento
y Evaluación:

Dosificar dos veces la *Solución Problema*
y la *Solución Estándar*, respectivamente, y determinar las
respectivas áreas bajo los picos por integración.

Cálculo: $[Am][Psl][Dml][R][334.1]$

[As][Pml][Dsl][318.1]

=

$C_{14}H_{10}C_{12}NKO_2$

A_m = Área del pico del Diclofenaco Resinato
en la *Solución Problema*

A_s = Área del pico del Diclofenaco Sódico en la *Solución Estándar*

P_m = Peso de la muestra en mg, calculado en base seca

P_s = Peso del Estándar en mg

D_m = Dilución de la muestra

D_s = Dilución del estándar

R = Pureza del Estándar en %

Q.F.B. J. García M.

Analista de Lab.

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Gte. Depto. Lab. Analit.

Central.

Q.F.B. S.Paz V.

Gte. Depto. Aseg.

Calidad.

Resp. Sanitario

No.29385

ANEXO 7

1042850
02
17/08/96
6 9

* **NOTA:** El 32.3 % corresponde al 95.0 % de pureza, en el sistema BPCS. Anotar en el ticket de recepción, la pureza encontrada en el análisis.

Sustancias Relacionadas

Suma: máx. 0.1 %

(HPLC)

1-(2,6-diclorofenil)-2-indolinona:

máx.0.07 %

Sustancias Extrañas:

c/u máx. 0.01 % área

Método:

HPLC, al mismo tiempo que la determinación de contenido.

Solución Prueba:

Transferir aproximadamente 1.5 g de muestra exactamente pesados, a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar a volumen con metanol saturado con KCl y sonicar por 15 minutos. Dejar enfriar a temperatura ambiente, filtrar primero por papel filtro de poro fino y luego por membrana de 0.45 micras.

Q.F.B. J. García M.

Analista de Lab.

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Gte. Depto. Lab. Analit.

Central.

Q.F.B. S.Paz V.

Gte. Depto. Aseg.

Calidad.

Resp. Sanitario

No.29385

ANEXO 7

1042850
02
17/08/96
7 9

Solución de Referencia:	Transferir aproximadamente 25 mg de 1-(2,6-diclorofenil)-2-indolinona, exactamente pesados, a un matraz volumétrico de 50 mL, disolver y llevar a volumen con metanol. * 334.1 Peso molecular del diclofenaco potásico * 318.1 Peso molecular del diclofenaco sódico Transferir una alícuota de 2.0 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar a volumen con metanol y mezclar.
Longitud de onda:	256 nm
Tiempo de retención:	1-(2,6-diclorofenil)-2-indolinona: aproximadamente 10.1 minutos
Procedimiento y Evaluación:	Dosificar dos veces la <i>solución prueba</i> y la <i>solución de referencia</i> respectivamente.
Cálculo:	Por comparación de las áreas de pico de la <i>solución prueba</i> y de la <i>solución de referencia</i> para 1-(2,6-diclorofenil)-2-indolinona, ó para otras posibles impurezas, que corresponden a las áreas porcentuales en

Q.F.B. J. García M.

Analista de Lab.

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Gte. Depto. Lab. Analit.

Central.

Q.F.B. S.Paz V.

Gte. Depto. Aseg.

Calidad.

Resp. Sanitario

No.29385

ANEXO 7

1042850
02
17/08/96
8 9

relación con el área de pico de diclofenaco potásico en la *solución prueba*.

Pérdida al Secado

Método General USP < 731 >

máx. 10.0 %

Muestra para la determinación: 1 g

Distribución de

Método General USP < 811 >

tamaño de partículas

Muestra para la determinación: 10 g

En malla 60: pasa 95-100 %

En malla 100: se retiene máx. 5 %

ESPECTROGRAMA IR

Q.F.B. J. García M.

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Q.F.B. S.Paz V.

Analista de Lab.

Gte. Depto. Lab. Analít.

Gte. Depto. Aseg.

Central.

Calidad.

Resp. Sanitario

No.29385

ANEXO 7

1042850

02

17/08/96

9 9

ESPECTROGRAMA UV

Q.F.B. J. García M.

Analista de Lab.

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Gte. Depto. Lab. Analit.

Central.

Q.F.B. S.Paz V.

Gte. Depto. Aseg.

Calidad.

Resp. Sanitario

No.29385

ANEXO 8

1042901
05
11/07/97
1 11

CLAVE GRANEL: N/A

1042901

REGISTRO SANITARIO: N/A

DICLOFENACO SÓDICO PARA INY.

QP 4931126

Q.F.B. J. García M.

Analista de Lab.

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Gte. Depto. Lab. Analit.

Central.

Q.F.B. S.Paz V.

Gte. Depto. Aseg.

Calidad.

ANEXO 8

1042901
05
11/07/97
2 11

I. DATOS GENERALES

Denominación Química: Sal sódica del ácido [2-(2,6-dicloroanilino)-fenil] acético

Fórmula Desarrollada:

Fórmula Condensada: $C_{12}H_{10}Cl_2NNaO_2$

Peso Molecular: 318.1 g/mol

Descripción: Polvo fino, blanco a casi blanco, que se apelmaza

Solubilidad:

- En agua: Poco soluble
- En metanol: Fácilmente soluble
- En éter dietílico: Prácticamente insoluble
- En tolueno: Prácticamente insoluble

Q.F.B. J. García M.

Analista de Lab.

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Gte. Depto. Lab. Analit.

Central.

Q.F.B. S.Paz V.

Gte. Depto. Aseg.

Calidad.

ANEXO 8

1042901
05
11/07/97
3 11

Almacenamiento: En recipiente herméticamente cerrado al resguardo de la luz

Riesgo: Tóxico por ingestión

II. ANÁLISIS TIPO

Aspecto: Polvo blanco a ligeramente amarillo, sin olor.

Identidad: Corresponde con el espectro IR del estándar

Solubilidad: Corresponde a lo prescrito

Aspecto en Solución: Corresponde a lo prescrito

Contenido (HPLC): 99.0 - 100.5%

pH en solución: 6.5 - 8.5

Pérdida al Secado: máx. 0.5%

Sustancias relacionadas: suma: máx. 0.5%

N-(2,6-diclorofenil)-2-indolínona: máx. 0.2%

Sustancias Extrañas (HPLC): c/u máx. 0.1% área

Metales Pesados (como Pb): máx. 0.0010%

Haluros (como cloruros): máx. 0.01

Análisis Microbiológico:

Q.F.B. J. García M.

Analista de Lab.

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Gte. Depto. Lab. Analít.

Central.

Q.F.B. S.Paz V.

Gte. Depto. Aseg.

Calidad.

ANEXO 8

1042901
05
11/07/97
4 1

Cuenta Total de mesofílicos aerobios:	Máx. 10 UFC/g
Hongos:	Máx. 10 UFC/g
Microorganismos Patógenos:	Ausentes
Endotoxina Bacteriana (LAL):	2.32 EU/mg

III. CONTROLES

Aspecto

Polvo blanco a ligeramente amarillento, sin olor

Identidad

A) Método General USP < 851 >< 197 >

El espectro IR de una muestra previamente secada y montada en KBr, muestra máximas sólo a las mismas longitudes de onda que un estándar de referencia preparado de manera similar.

B) El tiempo de retención de la muestra debe corresponder con el del estándar en un análisis por HPLC.

C) Disolver 60 mg de sustancia en 0.5 mL de metanol y añadir 0.5 mL de agua. Tras la adición de 4 mL de *solución de hexahidroxiantimoniato(V) de potasio* y frotar con una varilla de vidrio en la pared interior del tubo de ensayo, debe formarse un precipitado blanco (sodio)

Q.F.B. J. García M.

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Q.F.B. S.Paz V.

Analista de Lab.

Gte. Depto. Lab. Analit.
Central.

Gte. Depto. Aseg.
Calidad.

ANEXO 8

1042901
05
11/07/97
5 11

Solución de hexahidroxiantimoniato (V) de potasio: Disolver 2 g de hexahidroxiantimoniato(V) potasio en 95 mL de agua caliente. Enseguida, enfriar rápidamente, añadir una solución de 2.5 g de hidróxido de potasio lentejas en 50 mL de agua y 1 mL de solución de Hidróxido de Sodio al 8.5% y dejar reposar 24 horas. Transcurrido este tiempo, filtrar y diluir el filtrado con agua completando a 150 mL.

Aspecto de la solución

Método General QP 4920804(No.44)/MGA0121;
Método General QP 4920804 (No.40)/Ph.Eur.
V.6.2./MGA0181, Método II.
Disolver 500 mg de sustancia en 10 mL de metanol. La solución debe ser clara y no debe presentar coloración más intensa que la solución de comparación de color BG6.

Contenido (HPLC) 99.0 - 100.5 % (b.s.)

Reactivos:

- * Diclofenaco sódico estándar secundario
- * Metanol LiChrosolv
- * Acetonitrilo LiChrosolv
- * Agua grado HPLC
- * Ácido o-fosfórico mín. 85 % p.a.

Solución Problema:

Transferir aproximadamente 25 mg de sustancia, exactamente pesados, a un matraz volumétrico de 50 mL, disolver y llevar a volumen con metanol (aprox. 0.5 mg/mL).

Q.F.B. J. García M.

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Q.F.B. S.Paz V.

Analista de Lab.

Gte. Depto. Lab. Analit.
Central.

Gte. Depto. Aseg.
Calidad.

ANEXO 8

1042901
05
11 / 07 / 97
6 11

Solución Estándar: Transferir aproximadamente 25 mg de diclofenaco sódico, estándar secundario exactamente pesados, a un matraz volumétrico de 50 mL, disolver y llevar a volumen con metanol(aprox. 0.5 mg/mL).

Método: HPLC

Instrumento: Cromatógrafo de Líquidos Merck-Hitachi

Detector: uv

Longitud de onda: $\lambda = 275$ nm

Columna: LiChroCART 125-4 LiChrospher 100 RP-118 endcapped con cartucho de acero inoxidable

Fase Móvil: Acetonitrilo : Agua : Ácido o-Fosfórico (425 : 575 : 2.3)

Volumen de inyección: 20 μ L

Velocidad de Flujo: aproximadamente 1.5 mL/minuto

Tiempo de retención: aproximadamente 11.5 minutos

Realizar el análisis por triplicado.

Q.F.B. J. García M.

Analista de Lab.

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Gte. Depto. Lab. Analit.
Central.

Q.F.B. S.Paz V.

Gte. Depto. Aseg.
Calidad.

ANEXO 8

1042901
05
11/07/97
7 11

NOTA: Las variaciones normales en el sistema cromatográfico pueden hacer necesaria una modificación de las condiciones experimentales. Estas medidas tienen por objeto mantener constante el rendimiento de separación del sistema.

Procedimiento
y Evaluación:

Dosificar dos veces la *Solución Problema* y la *Solución Estándar*, respectivamente, y determinar las respectivas áreas bajo los picos por integración.

cálculo:

$$\frac{[\text{Am}] [\text{Psl}] [\text{R}]}{[\text{As}] [\text{Pm}]} = \text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{C}_{12}\text{NNaO}_2$$

Q.F.B. J. García M.

Analista de Lab.

Q.F.B. G. Gutiérrez A.

Gte. Depto. Lab. Analit.

Central.

Q. F. B. S. Paz V.

Gte. Depto. Aseg.

Calidad.