



Universidad Nacional
SAN LUIS GONZAGA



Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

Esta licencia permite a otras distribuir, combinar, retocar, y crear a partir de su obra de forma no comercial y, a pesar que son nuevas obras deben siempre rendir crédito y ser no comerciales, no están obligadas a licenciar sus obras derivadas bajo los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>



UNIVERSIDAD NACIONAL SAN LUIS GONZAGA
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
EVALUACIÓN DE ORIGINALIDAD



AT 2025-FFBB-031

CONSTANCIA

El que suscribe, deja constancia que se ha realizado el análisis con el software de verificación de similitud al documento cuyo título de **Informe final de tesis** es:

Análisis fisicoquímico y microbiológico de los principios activos, gemfibrozilo, gabapentina y glibenclamida como materia prima en la producción de medicamentos en un laboratorio farmacéutico

Presentado por:

SALCEDO HUAMANI JEANETH MILAGROS

Bachiller del nivel **PREGRADO** de la Facultad de **FARMACIA Y BIOQUÍMICA**. El resultado obtenido es **3%** por el cual se otorga el calificativo de:

APROBADO, según Reglamento de Evaluación de la Originalidad.

Con Código de Matrícula: 20160396

Se adjunta al presente el reporte de evaluación con el software de verificación de originalidad.

Ica, 19 de mayo de 2025

.....
Dr. PEÑA GALINDO JULIO JOSE
DIRECTOR DE LA UNIDAD DE INVESTIGACION
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



UNIVERSIDAD NACIONAL "SAN LUIS GONZAGA"

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN

Facultad de Farmacia y Bioquímica



Título

Análisis fisicoquímico y microbiológico de los principios activos, gemfibrozilo, gabapentina y glibenclamida como materia prima en la producción de medicamentos en un laboratorio farmacéutico

Línea de investigación

Salud Pública y Conservación del Medio Ambiente

INFORME FINAL DE TESIS

Bach. JEANETH MILAGROS SALCEDO HUAMANI

Ica, Perú

2025

DEDICATORIA

A mis abuelos, padres y familia por haber estado frecuentemente en cada paso de mi carrera. Gracias por conducirme en los periodos difíciles y por impulsarme a seguir progresando. Este logro es el fulgor de su cariño, Gracias a Dios por instruir mi camino para poder concretizar mi carrera.

Muchas gracias de todo corazón.

AGRADECIMIENTOS

Doy las gracias a aquellos que contribuyeron, conmigo en la ejecución de esta tesis. En verdad, fue un proceso tan prolongado que, a veces, parecía interminable. Con afecto, quiero agradecer a mis jefes y a el director técnico por su paciencia y enseñanzas. Agradezco todo su guía, cariño, comprensión y apoyo en mi desarrollo profesional.

Índice de contenidos

Carátula	i
Dedicatoria	ii
Agradecimientos	iii
Índice de contenidos	iv
Índice de tablas	v
Resumen	vi
Abstract	vii
I. INTRODUCCIÓN	8
II. ESTRATEGIA METODOLÓGICA	16
2.1 Tipo y diseño de investigación	16
2.2 Población y muestra	16
2.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos	17
2.4 Análisis de datos	18
2.5 Aspectos éticos	18
III. RESULTADOS	19
IV. DISCUSIÓN	46
V. CONCLUSIONES	35
VI. RECOMENDACIONES	36
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
VIII. ANEXOS	40

Índice de tablas

Tabla 1.	Protocolo de análisis: Gemfibrozilo	19
Tabla 2.	Protocolo de análisis: Gabapentina	21
Tabla 3.	Protocolo de análisis: Glibenclamida	23
Tabla 4.	Análisis fisicoquímicos y microbiológicos realizados a los principios activos	25
Tabla 5.	Resultados de los análisis al principio activo Gemfibrozilo	27
Tabla 6.	Resultados de los análisis al principio activo Gabapentina	29
Tabla 7.	Resultados de los análisis al principio activo Glibenclamida	31

RESUMEN

Objetivo. Analizar en qué medida los principios activos gemfibrozilo, gabapentina y glibenclamida utilizados como materia prima en la producción de medicamentos en un laboratorio farmacéutico cumplen con los estándares de calidad fisicoquímico y microbiológico. Estrategia metodológica. Investigación cuantitativa, descriptiva, no experimental. Muestra, materia prima (ingrediente farmacéutico activo) para la producción de medicamentos. Nueve lotes de materia prima: Tres lotes de Gemfibrozilo, tres de Gabapentina y tres de Glibenclamida. Se realizaron análisis fisicoquímicos y microbiológicos. Resultados. En caso de gemfibrozilo: Descripción, Solubilidad, impurezas orgánicas y Tamaño de partícula: Conforme. Identificación y Disolventes residuales: Cumple, Determinación de agua: 0,07%, Valoración: 99,4% tal cual y 99,3% sustancia anhidra. En caso de gabapentina. Descripción, Solubilidad, Impurezas de elución temprana, Impurezas de elución tardía, Tamaño de partícula: Conforme, Identificación y Disolventes residuales: Cumple, pH: 7,0, Residuo de incineración: 0,05%, Determinación de agua (método I): 0,02%, Valoración: 100,3 % tal cual y 100,3 % sustancia anhidra. En caso de glibenclamida. Descripción, Solubilidad, Pureza cromatográfica, Tamaño de partícula: Conforme, Identificación y Disolventes residuales: Cumple, Residuo de incineración: 0,05%, Pérdida por secado: 0,2%, Valoración: 99,4% tal cual y 99,3% sustancia seca. En ensayo microbiológico, los nueve lotes presentan: Recuento total de Microorganismos Aerobios: Menor de 10 ufc/g, y Recuento Total Combinado de Hongos filamentosos y Levaduras: Menor de 10 ufc/g. Conclusiones: Se comprueba que las materias primas son adecuadas para su uso en la producción de medicamentos y cumplen con los estándares internacionales de calidad (USP).

Palabras clave. Análisis, fisicoquímicos, microbiológicos, laboratorio, medicamento.

ABSTRACT

Objective. To analyze to what extent the active ingredients gemfibrozil, gabapentin and glibenclamide used as raw materials in the production of drugs in a pharmaceutical laboratory comply with physicochemical and microbiological quality standards. Methodological strategy. Quantitative, descriptive, non-experimental research. Sample, raw material (active pharmaceutical ingredient) for drug production. Nine batches of raw material: three batches of Gemfibrozil, three of Gabapentin and three of Glibenclamide. Physicochemical and microbiological analyses were performed. Results. For gemfibrozil: Description, Solubility, organic impurities and particle size: Compliant. Identification and residual solvents: Compliant, Determination of water (method I): 0.07%, Titration: 99.4% as is and 99.3% anhydrous substance. In case of gabapentin. Description, Solubility, Early eluting impurities, Late eluting impurities, Particle size: Compliant, Identification and residual solvents: Compliant, pH: 7.0, Incineration residue: 0.05%, Determination of water (method I): 0.02%, Titration: 100.3% as is and 100.3% anhydrous substance. In case of glibenclamide. Description, Solubility, Chromatographic purity, Particle size: Compliant, Identification and residual solvents: Compliant, Incineration residue: 0.05%, Loss on drying: 0.2%, Titration: 99.4% as is and 99.3% dry substance. In microbiological tests, the nine lots showed: Total count of aerobic microorganisms: less than 10 cfu/g, and total combined count of filamentous fungi and yeasts: less than 10 cfu/g. Conclusions. It is verified that the raw material is suitable for use in the production of drugs and comply with international quality standards (USP).

Key words. Analysis, physicochemical, microbiological, laboratory, drug.

I. INTRODUCCIÓN.

El control de calidad en la industria farmacéutica es uno de los más rigurosos, cuyo objetivo es garantizar la eficacia y la seguridad del medicamento fabricado, garantizando el cumplimiento de las regulaciones actuales. Hay un control en cada una de las fases hasta que los lotes de medicamentos se empaquetan adecuadamente.

Pero la importancia del control de calidad en la industria farmacéutica radica en su ingrediente farmacéutico activo (IFA), o sustancia que le da al medicamento su efecto farmacológico. Es decir, por el que tiene una función específica (1).

Los ingredientes farmacéuticos activos son productos químicos orgánicos, utilizados como ingredientes en una forma de dosificación farmacéutica final. La fabricación cualitativa de estos productos químicos es muy importante en las industrias farmacéuticas. La calidad de las IFA se define como el cumplimiento de las especificaciones apropiadas y se produce en una instalación que cumple con las directrices de los organismos sanitarios competentes y las regulaciones actuales de buenas prácticas de manufactura (2).

Relativamente pocos estudios investigan el impacto de la variabilidad representativa de la materia prima de lote a lote en la capacidad de procesamiento de la cadena de suministro, con consecuencias para la calidad del producto final. Los estudios generalmente se centran en los excipientes en lugar de en los ingredientes farmacéuticos activos (3).

Las materias primas farmacéuticas son los ingredientes básicos a través de los cuales las empresas pueden hacer nuevos medicamentos. Las materias primas farmacéuticas se dividen en ingredientes farmacéuticos activos y excipientes (ingredientes farmacéuticos inactivos).

Los IFA son los ingredientes farmacéuticos activos que generan el efecto farmacológico deseado en la medicina, son cruciales, ya que incluso un pequeño error en su control de calidad puede conducir a enormes pérdidas en términos de vida, dinero y reputación de marca. Por otro lado, los excipientes generalmente están inactivos y se utilizan principalmente como portadores de las IFA (4).

Como antecedentes internacionales, se tienen a: Tshilombo N, et al. (5) 2018, quienes plantearon evaluar la calidad del polvo de amoxicilina (con o sin clavulanato de potasio) para suspensión vendido en algunos mercados congoleños, con el fin de combatir la falsificación

de medicamentos, para ello aplicaron métodos analíticos USP adaptados de HPLC. Obtuvieron resultados adecuados en términos de selectividad, precisión, veracidad y exactitud para los niveles de concentración de interés. Recopilaron diversas muestras de diferentes procedencias en las 4 principales ciudades de la República Democrática del Congo. De las 278 muestras que fueron recogidas, 200 escogieron para el análisis. El 28 % encontraron por debajo de los estándares: fallo de pH, contenido de amoxicilina fuera de especificación, ausencia de clavulanato de potasio, alteraciones físicas de los polvos. Conclusión, los medicamentos de baja calidad siguen siendo un importante problema de salud pública que requiere una acción adecuada para abordar este problema de manera efectiva.

Qi et al.(6) 2019, en su investigación plantearon como objetivo desarrollar una estrategia para evaluar la consistencia de la calidad de un producto farmacéutico, con un enfoque en dos casos típicos de inyección: pentahidrato de cefazolina sódico, (α -CEZ-Na) y cefatiamidina (CETD). Identificaron todos los posibles Atributos de Calidad Crítica (CQA) para cada proceso de fabricación, utilizaron un análisis supervisado de pentahidrato de cefazolina sódico, y no supervisado de cefatiamidina. Todos los CQA de los QA se aplicaron para establecer un índice integrado, el atributo de consistencia de calidad (QCA), para evaluar la consistencia de la calidad del producto en un aspecto específico. Asimismo, utilizaron el análisis en tiempo real mediante espectroscopia de infrarrojo cercano asistido por quimiometría (NIR) para obtener información útil correspondiente a los CQA de los atributos del proceso (PA) de algunos de los procesos críticos. Conclusión, la consistencia de la calidad de los productos farmacéuticos fue determinada en función de la utilización de la consistencia en el proceso de fabricación. La aplicación de CQA tanto de los QA en el estándar de calidad como de los PA afectados por los cambios en el proceso de fabricación sirven como una estrategia adecuada y útil para evaluar la consistencia de la calidad de los productos farmacéuticos

García et al.(7) 2019, en su investigación buscaron evaluar la eficacia de los métodos analíticos utilizados en la determinación del Ingrediente Activo Farmacéutico para el control de calidad de la ampicilina y la oxacilina destinadas a la producción. Aplicaron la cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa y realizaron la evaluación según los criterios de validación de la Categoría I (Clase C), cumpliendo con las regulaciones vigentes en Cuba. Resultados, el método analítico empleado para cada Ingrediente Activo Farmacéutico cumple con los requisitos establecidos en cuanto a linealidad en un rango del 50 al 150%, una precisión con coeficiente de variación (CV) menor al 2%, selectividad y exactitud. Concluyen que, los métodos analíticos utilizados para cuantificar el ingrediente Activo Farmacéutico fueron adecuados para llevar a cabo el control de calidad de la

ampicilina y la oxacilina destinada a la producción, cumpliendo así con las regulaciones vigentes.

Ramos-Martínez et al.(8) 2020, mencionan en su presentación que durante el proceso de fabricación de un medicamento, el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura (BPM) que garantizan una calidad, seguridad y eficacia óptimas para el paciente es obligatorio, y son aplicables tanto para la fabricación inicial de materias primas como para el medicamento en sí, así como, para las fases de almacenamiento y distribución que tienen lugar entre cada etapa del proceso. En ese sentido los autores resaltan que, la legislación actual determina que los fabricantes y distribuidores de materias primas farmacéuticas, así como las entidades productoras de medicamentos, son responsables de garantizar la calidad de las materias primas utilizadas.

Ozawa et al. (9) 2022, en su investigación plantearon como objetivo, caracterizar la calidad de los medicamentos en función de las cantidades de ingredientes farmacéuticos activos (IFA) reportadas entre los medicamentos esenciales deficientes y falsificados en los países de ingresos bajos y medios (LMIC). Llevaron a cabo una revisión sistemática y un metaanálisis, utilizando las Directrices de Informes de Evaluación de la Calidad del Medicamento (MEDQUARG). Utilizaron modelos de efectos aleatorios para estimar la prevalencia de medicamentos con <50% de IFA. Entre las 95.520 muestras de medicamentos de 130 estudios, el 12,4% (intervalo de confianza del 95 % [IC]: 10,12-14,6%) de los medicamentos esenciales probados en LMIC se consideraron deficientes o falsificados. Identificaron 99 estudios que informaron contenido de IFA, el 1,8 % (IC del 95 %: 0,8-2,8%) de las muestras contenían < 50 % de la AFI declarada. Entre todas las muestras fallidas (N = 9.724), el 25,9 % (IC del 95 %: 19,3--32,6%) tenían < 80 % de IFA. Casi una de cada siete (13,8 %, IC del 95%: 9.0-18,6%) probablemente se falsificaron considerando cantidades de IFA < 50 %. Además, en el 12,5% (IC del 95%: 7,7-17,3%) de las muestras fallidas encontraron 0% de IFA. Concluyendo que se necesitan datos consistentes sobre medicamentos deficientes y falsificados e intervenciones personalizadas específicas de los medicamentos para garantizar la calidad de los medicamentos en toda la cadena de suministro.

Y como antecedentes nacionales se tienen a: Felipe R, et al. (10) 2017, plantearon como objetivo en su tesis, evaluar la calidad de seis lotes distintos de materia prima de celecoxib a través de ensayos fisicoquímicos basados en las directrices de la USP 39. El estudio se llevó a cabo utilizando muestras de materia prima procedentes de diferentes lotes, analizadas en el área de control de calidad de un laboratorio farmacéutico nacional. El método del trabajo de investigación se desarrolló según las especificaciones de la norma técnica USP 39: La descripción y la solubilidad se desarrolló mediante un examen visual directo, la

identificación se desarrolló por dos métodos; por el método A: Absorción al Infrarrojo (IR) y por el método B: HPLC (Cromatografía líquida de alta presión), la determinación de agua por el método I en el equipo Karl Fischer, la determinación de metales pesados por el método I, las impurezas orgánicas y la valoración por método de HPLC. Los resultados que obtuvieron estaban conformes en todos los aspectos evaluados; se cumplieron al 100% las especificaciones de descripción, identificación, solubilidad, determinación de agua (menos del 0,1%), residuo de incineración (menos del 0,2%), metales pesados (menos de 20 ppm), impurezas orgánicas (menos del 0,5%), y valoración (dentro del rango de 98,0% - 102,0%).

Moreno-Exebio et al.(11) 2018, en su investigación de calidad de medicamentos, tuvieron como propósito principal, establecer el porcentaje de medicamentos de calidad deficiente, ya sea falsificados o de calidad inferior, que fueron sometidos a análisis en el "Centro de Control de Calidad (CNCC)" del Instituto Nacional de Salud (INS) en Perú durante el período comprendido entre 2005 y 2014. Métodos, diseñaron un formulario que permitió la extracción directa de datos desde los informes del CNCC y el Sistema Integrado de Gestión de Laboratorios (SIGEL). Resultados, la proporción de medicamentos falsificados en relación al total de medicamentos evaluados se situó en el 3,0 % en 2005, el 5,0 % en 2006, el 7,3 % en 2007, el 9,2 % en 2008, el 11,4 % en 2009, el 6,7 % en 2010, el 9,9 % en 2011, el 10,6 % en 2012, el 8,4 % en 2013 y el 7,6 % en 2014. Los grupos principales de medicamentos falsificados, clasificados según el Sistema de Clasificación Anatómica Terapéutica Química de la OMS, comprendieron el sistema nervioso (21,9 %), los agentes antiinfecciosos de uso sistémico (20,8 %) y el sistema musculoesquelético (18,4 %). El tipo más común de falsificación se dio en casos en los que el medicamento contenía la cantidad correcta de ingredientes activos, pero el fabricante no correspondía con el declarado (44,3 %), y medicamentos que carecían de ingrediente activo (37,4 %). El porcentaje promedio de calidad deficiente se mantuvo en un 6,8 % durante el período de 2005 a 2014. En los últimos tres años, las pruebas críticas de estos medicamentos representaron el 73 % del total. Concluyen que hubo un incremento en el porcentaje de medicamentos falsificados entre 2005 y 2009, aunque disminuyó entre 2010 y 2014.

Se planteó como problema general del estudio: ¿En qué medida los principios activos gemfibrozilo, gabapentina y glibenclamida utilizados como materia prima en la producción de medicamentos en un laboratorio farmacéutico cumplen con los estándares de calidad fisicoquímico y microbiológico?

El análisis fisicoquímico y microbiológico de los principios activos es esencial en la producción de medicamentos para garantizar su calidad, seguridad y eficacia. Los medicamentos requieren principios activos y en general materias primas altamente

purificadas para garantizar la acción terapéutica y que ésta no se vea afectada por impurezas que puedan ser tóxicas o reducir su eficacia.

El análisis fisicoquímico identifica y cuantifica la presencia de impurezas, solventes residuales y otros contaminantes, confirma que el compuesto químico recibido es el correcto mediante pruebas como cromatografía (HPLC, GC) o espectroscopía (IR, UV, NMR) asimismo, evita errores que podrían derivar en medicamentos adulterados o ineficaces.

Las pruebas fisicoquímicas evalúan parámetros como pH, punto de fusión, higroscopicidad y estabilidad térmica, esenciales para determinar las condiciones adecuadas de almacenamiento y transporte, lo que evita la degradación del principio activo y asegura que el medicamento mantenga su potencia durante su vida útil.

De otro lado, el análisis microbiológico verifica que el principio activo esté libre de contaminación microbiana, de esta manera se evitan riesgos para la salud.

Los análisis mencionados son un pilar fundamental en la industria farmacéutica, no solo para garantizar la calidad del producto final, sino también para proteger la salud pública y cumplir con regulaciones internacionales.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) los productos médicos de calidad inferior y falsificados pueden causar daño a los pacientes y no tratar las enfermedades para las que estaban destinados. La OMS adoptó definiciones formales de productos médicos deficientes y falsificados para describir los medicamentos de mala calidad. Los medicamentos de calidad inferior se refieren a "productos médicos autorizados que no cumplen con sus estándares de calidad o especificaciones, o ambos" (12).

La calidad de la materia prima destinada a la industria farmacéutica desempeña un papel fundamental en el desarrollo de medicamentos. Por esta razón, se han intensificado las normativas internacionales con el fin de asegurar su seguridad y eficacia. Esto implica supervisar la adhesión a las buenas prácticas de producción a través de un análisis confiable de los componentes activos de los fármacos (7).

El estudio de los principios activos como materia prima en la producción de medicamentos es de suma importancia y está justificado por diversas razones, que abarcan aspectos científicos, económicos y de salud pública.

Los principios activos son las sustancias responsables de los efectos terapéuticos de un medicamento, comprender las características de calidad y su relación con los efectos terapéuticos deseados en el tratamiento de enfermedades es esencial para un resultado eficaz. Conocer la calidad de los principios activos permite garantizar la seguridad y eficacia de los

medicamentos. Esto es crucial para evitar efectos secundarios indeseados y asegurar que los productos farmacéuticos cumplan con estándares regulatorios.

Por ello, el objetivo general planteado fue: Analizar en qué medida los principios activos gemfibrozilo, gabapentina y glibenclamida utilizados como materia prima en la producción de medicamentos en un laboratorio farmacéutico cumplen con los estándares de calidad fisicoquímico y microbiológico. Y como Objetivos específicos:

1. Conocer los análisis fisicoquímicos y microbiológicos generales utilizados en la determinación de la calidad de los principios activos utilizados como materia prima en la producción de medicamentos en un laboratorio farmacéutico.
2. Determinar cuáles son los análisis específicos en la determinación de la calidad fisicoquímica y microbiológica de los principios activos gemfibrozilo, gabapentina y glibenclamida utilizados como materia prima en la producción de medicamentos en un laboratorio farmacéutico.
3. Determinar los valores obtenidos en la determinación de la calidad fisicoquímica y microbiológica de los principios activos gemfibrozilo, gabapentina y glibenclamida utilizados como materia prima en la producción de medicamentos en un laboratorio farmacéutico.

Como estudio descriptivo, se exceptúa de la formulación de hipótesis (13, 14).

VARIABLES.

Variable independiente: principios activos (materia prima)

Variable dependiente: calidad (resultados analíticos)

- Análisis fisicoquímicos
- Análisis microbiológicos

El informe final se presenta considerando ocho apartados, de acuerdo a lo normado en las normas establecidas:

- I. Introducción. Análisis de la realidad problemática, se consignan antecedentes relacionados al tema de estudio, se presentan los objetivos y la importancia del tema.
- II. Estrategia metodológica. Se menciona tipo, diseño, y técnica de investigación utilizadas.
- III. Resultados. Se presentan en tablas, con el respectivo comentario.
- IV. Discusión. Se explica los resultados considerando un análisis por objetivos.

- V. Conclusiones. Las mismas que están asociadas a los objetivos propuestos en la investigación.
- VI. Recomendaciones. Se presentan las sugerencias que se creen oportunas considerando los resultados obtenidos y las conclusiones finales.
- VII. Referencias bibliográficas.
- VIII. Anexos.

II. ESTRATEGIA METODOLÓGICA.

2.1 Tipo y diseño de investigación.

Tipo.

Investigación cuantitativa.

La investigación cuantitativa es un método estructurado de recopilación y análisis de información obtenido a través de diversas fuentes. Se lleva a cabo con herramientas estadísticas y matemáticas con el propósito de cuantificar el problema de investigación (15).

Diseño.

Enfoque no experimental. Descriptivo.

Enfoque no experimental, estudios sin la manipulación de variables y en los que sólo se analizan los parámetros de los elementos a investigar. (14)

Descriptivo. Se busca puntualizar de manera detallada alguna variable relacionada con el estudio, se centra en brindar una representación precisa y detallada de los hechos observados, sin tratar de establecer relaciones de causa y efecto (16).

2.2 Población y muestra

Población.

Principios activos utilizados en la producción de medicamentos

Muestra.

Muestras de materia prima (ingrediente farmacéutico activo) para la producción de medicamentos:

Nueve lotes de materia prima:

- Tres lotes de Gemfibrozilo
- Tres lotes de Gabapentina
- Tres lotes de Glibenclamida

Muestreo por conveniencia (17)

Criterios de inclusión:

1. Principios activos adquiridos por el laboratorio para ser utilizados en la producción de medicamentos
2. Principios activos en estado sólido

Criterios de exclusión:

1. Excipientes utilizados en la producción de medicamentos
2. Principios activos en estado líquido o gaseoso

2.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Análisis Fisicoquímico

Equipos

- Balanza analítica
- Potenciómetro
- Espectrofotómetro de Infrarrojo
- HPLC
- Titulador Karl Fischer volumétrico
- Desecador
- Equipo de filtración
- Cámara UV

Materiales

- Matraz volumétrico de 1000 mL
- crisol de porcelana
- Vaso Precipitado
- Bagueta
- Pipeta
- Propipeta
- Pesafiltros
- Columnas 3,9 mm x 30 cm; 4,0 mm x 25 cm y 4,6 mm x 25 cm.

Reactivos

- Ingrediente farmacéutico activo 1 (Gemfibrozilo)
- Ingrediente farmacéutico activo 2 (Gabapentina)
- Ingrediente farmacéutico activo 3 (Glibenclamida)
- Ácido acético glacial
- Metanol
- 2,5-dimetilfenol

- Fosfato monobásico de amonio
- Ácido fosfórico
- Hidróxido de sodio
- Perclorato de sodio
- Ácido perclórico
- Ácido sulfúrico
- Acetonitrilo
- Agua purificada

Metodología Analítica

- Descripción
- Solubilidad
- Identificación
- Pérdida por secado
- Residuo de incineración
- Pureza cromatográfica
- pH
- Determinación de agua
- Impurezas orgánicas
- Valoración
- Disolventes residuales

Análisis microbiológico

Equipos

- Balanza analítica

Materiales

- Envase estéril
- Placas Petri estériles
- Pipetas
- Propipetas

Medio de Cultivo

- Caldo Tripticasa de Soya más Lecitina y Polisorbato 20
- Agar Sabouraud Dextrosa estéril

Ensayos específicos

- Recuento Total de Microorganismos Aerobios
- Recuento Total Combinado de Hongos Filamentosos y Levaduras

Instrumentos.

Equipos y reactivos de uso común en el laboratorio para la determinación de control de calidad: pruebas fisicoquímicas y microbiológicas.

Fichas de recolección de datos

Farmacopea de Estados Unidos (United States Pharmacopeia) USP-NF 2023 N° 3

Procedimiento

El procedimiento de cada prueba a realizar se describe de manera pormenorizada en la sección de anexos del proyecto (8 páginas).

2.4 Análisis de los datos.

Se analizaron datos de los protocolos de análisis, se trasladaron a una base en Excel con el fin de procesar y tabular, los cuales se presentan en tablas y figuras.

Los datos en tablas se analizaron considerando la estadística descriptiva; medidas de tendencia central, según corresponda.

2.5. Aspectos éticos

Los datos obtenidos se presentan y analizan de manera objetiva.

III. RESULTADOS

Tabla 1. Protocolo de análisis: Gemfibrozilo.

PROTOCOLO DE ANÁLISIS	
Nombre :	
Cantidad :	
Código M.P. :	
Lote :	
Fecha de Recepción :	
Nº Documento :	
Fecha de Manufactura :	
Condiciones de Almacenamiento :	
Envase :	
	Marca : Protocolo de Análisis : Proveedor : Guía / Factura :
ENSAYO FISICOQUÍMICO	ESPECIFICACIONES
DESCRIPCIÓN	Sólido cristalino, ceroso, de color blanco
SOLUBILIDAD	Soluble en alcohol, en metanol y en cloroformo; prácticamente insoluble en agua
IDENTIFICACIÓN	A. El espectro IR de la preparación de la muestra presenta valores máximos sólo a los mismos números de onda que los del estándar. B. El tiempo de retención del pico principal de la Solución muestra correspondencia al de la solución estándar, según se obtiene en la valoración.
DETERMINACIÓN DE AGUA (método I)	No más del 0,25 %.
IMPUREZAS ORGÁNICAS	Compuesto Relacionado A de Gemfibrozilo: No más de 0,1 %. Impurezas totales: No más de 0,5%. Cualquier otra impureza: No más del 0,1 %
VALORACIÓN	No menos del 98,0 % y no más de 102,0 % Gemfibrozilo (C ₁₅ H ₂₂ O ₃), calculado con respecto a la sustancia anhidra.
DISOLVENTES RESIDUALES	Cumple con los requerimientos.
TAMAÑO DE PARTÍCULA	D90 menor de 260 µm
ENSAYO MICROBIOLÓGICO	ESPECIFICACIONES
Recuento total de Miroorganismos Aerobios	No mayor de 1000 ufc/g
Recuento Total Combinado de Hongos filamentosos y Levaduras	No mayor de 100 ufc/g
Fecha de Siembra:	Fecha de Lectura:
Observaciones:	
	Norma técnica: USP Vigente
Fecha de Análisis:	Fecha de Reanálisis:
	Fecha de Vencimiento:

Fuente: Elaboración propia en base a Protocolo estándar de la empresa

La tabla 1 muestra las características esperadas en la evaluación de la materia prima Gemfibrozilo.

En descripción y solubilidad, se presentan los criterios en la búsqueda de las características esperadas de pureza del gemfibrozilo, lo que conlleva a un correcto análisis de la materia prima. La solubilidad en alcoholes y cloroformo, pero su insolubilidad en agua, es consistente con las propiedades fisicoquímicas conocidas del gemfibrozilo, lo que respalda su uso en formulaciones específicas.

En identificación, los métodos utilizados son característicos en la confirmación de la identidad del compuesto al comparar con estándares. Lo que asegura que la materia prima sea auténtica y no presente contaminantes estructurales significativos.

En la determinación de agua, se considera un contenido de agua máximo del 0,25 % lo que es adecuado para minimizar el riesgo de hidrólisis y preservar la estabilidad del compuesto

La determinación de impurezas, dentro de los límites establecidos para impurezas específicas y totales de acuerdo a los estándares estrictos de la USP, garantiza la calidad química y reduce riesgos de toxicidad.

En valoración, el rango de aceptación (98,0 % - 102,0 %) asegura que el contenido de principio activo cumple con los requisitos para garantizar la dosis adecuada en los medicamentos a producir.

La determinación del tamaño de partícula, considerando un D90 menor de 260 μm asegura uniformidad en la formulación farmacéutica, mejorando propiedades como la disolución y la biodisponibilidad del medicamento.

El cumplimiento con los requisitos normativos en relación a los Disolventes residuales minimiza la exposición a solventes tóxicos y asegura la seguridad del paciente.

En ensayos microbiológicos, se considera recuento total de microorganismos aerobios y hongos/levaduras. Los límites microbiológicos son estrictos (1000 ufc/g para bacterias y 100 ufc/g para hongos y levaduras), cumpliendo con los requisitos de la USP vigente. Esto garantiza que la materia prima es adecuada para formulaciones seguras y minimiza el riesgo de contaminación microbiológica.

Tabla 2. Protocolo de análisis: Gabapentina.

PROTOCOLO DE ANÁLISIS			
Nombre	:		
Cantidad	:		
Código M.P	:	Marca	:
Lote	:	Protocolo de Análisis	:
Fecha de Recepción	:	Proveedor	:
N° Documento	:	Guía / Factura	:
Fecha de Manufactura	:		
Condiciones de Almacenamiento	:		
Envase	:		
ENSAYO FISICOQUÍMICO		ESPECIFICACIONES	
DESCRIPCIÓN		Sólido cristalino, blanco a blanquecino	
SOLUBILIDAD		Fácilmente soluble en agua y en soluciones alcalinas y ácidas	
IDENTIFICACIÓN		A. El espectro IR de la preparación de la muestra presenta valores máximos sólo a los mismos números de onda que los del estándar. B. El tiempo de retención del pico principal de la Solución muestra corresponde al de la Solución estándar, según se obtiene en la Valoración.	
pH		Entre 6,5 - 8,0	
RESIDUO DE INCINERACIÓN		No más de 0,1%	
DETERMINACIÓN DE AGUA (método I)		No más de 0,5%	
IMPUREZAS DE ELUCIÓN TEMPRANA		Compuesto relacionado E de Gabapentina: No más de 0,10 %. Compuesto relacionado A de Gabapentina: No más de 0,1%. Compuesto relacionado B de Gabapentina: No más de 0,06%. Cualquier otra impureza individual no identificada: No más de 0,10%.	
IMPUREZAS DE ELUCIÓN TARDÍA		Impurezas individuales: No más 0,10%. Impurezas totales: No más de 0,5 % (incluyendo las impurezas cuantificadas en impurezas de elución temprana)	
VALORACIÓN		No menos de 98,0% y no más de 102,0% de gabapentina (C ₉ H ₁₇ NO ₂) calculado con respecto a la sustancia anhidra	
DISOLVENTES RESIDUALES		Cumple con los requerimientos	
TAMAÑO DE PARTÍCULA		Moderadamente fino.	
ENSAYO MICROBIOLÓGICO		ESPECIFICACIONES	
Recuento total de Miroorganismos Aerobios		No mayor de 1000 ufc/g	
Recuento Total Combinado de Hongos filamentosos y Levaduras		No mayor de 100 ufc/g	
Fecha de Siembra:		Fecha de Lectura:	
Observaciones:			
		Norma técnica:	USP Vigente
Fecha de Análisis:		Fecha de Reanálisis:	
		Fecha de Vencimiento:	

Fuente: Elaboración propia en base a Protocolo estándar de la empresa

La tabla 2 muestra las características esperadas en la evaluación de la materia prima Gabapentina.

En descripción y solubilidad, la gabapentina, descrita como sólido cristalino blanco o blanquecino, refleja las características de pureza esperadas. Su alta solubilidad en agua y soluciones alcalinas o ácidas sugiere buena disponibilidad para formulaciones orales y facilita su disolución en medios biológicos.

En identificación los métodos de análisis garantizan la autenticidad del compuesto y su correspondencia con estándares certificados, minimizando la posibilidad de adulteraciones.

La determinación de pH, en un rango de 6,5 a 8,0 asegura que la materia prima en este caso la gabapentina sea químicamente estable y adecuada para su manejo en las formulaciones farmacéuticas sin riesgos para el paciente.

En residuos de incineración, un límite no mayor al 0,1 % indica que la gabapentina presenta mínimas cantidades de residuos inorgánicos, cumpliendo con criterios de pureza.

En la Determinación de agua, un contenido de agua menor al 0,5 % asegura estabilidad frente a procesos de hidrólisis, lo que contribuye a la calidad y vida útil del compuesto.

En la determinación de impurezas, los límites establecidos para impurezas relacionadas (incluidas las de elución temprana y tardía) garantizan la calidad química y reducen riesgos de efectos adversos asociados a contaminantes.

En valoración, se busca que el contenido de gabapentina debe estar entre 98,0 % y 102,0 %, asegurando la concentración correcta del principio activo en formulaciones finales.

La determinación de tamaño de partícula, aunque se especifica como "moderadamente fino", este tamaño es crítico para garantizar uniformidad, disolución y biodisponibilidad en el producto farmacéutico.

En el cumplimiento de los requisitos normativos referente a Disolventes residuales, se busca asegurar asegura la no contaminación con solventes potencialmente tóxicos, de esta manera se mantiene la seguridad del producto.

Referente a los ensayos microbiológicos, el recuento total de microorganismos aerobios con un límite no mayor de 1000 ufc/g minimiza el riesgo de contaminación bacteriana en las formulaciones. Y en Recuento de hongos y levaduras, un recuento combinado no mayor de 100 ufc/g cumple con normativas internacionales, asegurando la inocuidad microbiológica.

Tabla 3. Protocolo de análisis: Glibenclamida.

PROTOCOLO DE ANÁLISIS			
Nombre	:		
Cantidad	:		
Código M.P	:	Marca	:
Lote	:	Protocolo de Análisis	:
Fecha de Recepción	:	Proveedor	:
Nº Documento	:	Guía / Factura	:
Fecha de Manufactura	:		
Condiciones de Almacenamiento	:		
Envase	:		
ENSAYO FÍSICOQUÍMICO		ESPECIFICACIONES	
DESCRIPCIÓN		Polvo cristalino o casi blanco. Muestra polimorfismo	
SOLUBILIDAD		Prácticamente insoluble en agua; moderadamente soluble en cloruro de metileno; poco soluble en etanol (96%) y Metanol.	
IDENTIFICACIÓN		A. El espectro IR de la preparación de la muestra presenta valores máximos solo a los mismos números de onda que los del estándar. B. El cromatograma de la Preparación de valoración obtenido según se indica en la Valoración presenta un pico principal para glibenclamida, cuyo tiempo de retención corresponde con el que se obtiene en el cromatograma de la preparación estándar, ambos relativos al estándar interno, obtenidos según se indica en la Valoración.	
RESIDUO DE INCINERACIÓN		No más de 0,5%.	
PÉRDIDA POR SECADO		No pierde más de 1,0% de su peso.	
PUREZA CROMATOGRÁFICA		No se encuentra más de 1,5% de cada impureza que eluya antes que el pico de la Glibenclamida; no se encuentran más de 0,5% de ninguna otra impureza individual; y no se encuentra más del 2,0% del total de impurezas.	
VALORACIÓN		No menos del 98,0% y no más de 102,0% del total de C ₂₃ H ₂₈ ClN ₃ O ₅ S, calculado con respecto a la sustancia seca	
DISOLVENTES RESIDUALES		Cumple con los requerimientos	
TAMAÑO DE PARTÍCULA		100% menor de 100 µm	
ENSAYO MICROBIOLÓGICO		ESPECIFICACIONES	
Recuento total de Microorganismos Aerobios		No mayor de 1000 ufc/g	
Recuento Total Combinado de Hongos filamentosos y Levaduras		No mayor de 100 ufc/g	
Fecha de Siembra:		Fecha de Lectura:	
Observaciones:			
		Norma técnica:	USP Vigente
Fecha de Análisis:		Fecha de Reanálisis:	
		Fecha de Vencimiento:	

Fuente: Elaboración propia en base a Protocolo estándar de la empresa

La tabla 3 muestra las características esperadas en la evaluación de la materia prima Glibenclamida.

En descripción y solubilidad, la característica de "polvo cristalino o casi blanco" y la mención de polimorfismo son características importantes, ya que los polimorfos pueden influir en la solubilidad y biodisponibilidad del fármaco. Su baja solubilidad en agua y moderada solubilidad en cloruro de metileno son consistentes con su perfil fisicoquímico, lo que es considerado en el diseño de formulaciones (tabletas o suspensiones).

En Identificación, los métodos utilizados confirman la identidad del compuesto, asegurando que se trata de glibenclamida pura y compatible con estándares

La determinación de Residuo de incineración, considerando el límite no mayor al 0,5 % refleja un bajo contenido de residuos inorgánicos, cumpliendo con los requisitos de pureza.

En Pérdida por secado, se considera que el contenido de humedad no debe exceder el 1,0 %, lo que es esencial para garantizar la estabilidad del compuesto y prevenir degradaciones por hidrólisis.

La determinación de pureza cromatográfica, en los límites establecidos para impurezas individuales (1,5 % y 0,5 %) y totales (2,0 %) aseguran que la materia prima cumple con las normativas de calidad.

En valoración, la especificación del contenido de glibenclamida entre 98,0 % y 102,0 % garantiza que la materia prima contiene una cantidad precisa y confiable del principio activo.

En determinación de disolventes residuales, se busca el cumplimiento de los límites establecidos para disolventes residuales garantizando la pureza en relación a sustancias tóxicas, protegiendo la seguridad del producto final.

La especificación de partículas menores a 100 μm en Tamaño de partícula, asegura la uniformidad en las formulaciones farmacéuticas, mejorando la biodisponibilidad y controlando la liberación del fármaco

En ensayos microbiológicos, el recuento total de microorganismos aerobios, considerando el límite no mayor de 1000 ufc/g es aceptable para garantizar la seguridad microbiológica de la materia prima. Y en Recuento total combinado de hongos y levaduras, el límite no mayor de 100 ufc/g asegura que el material está dentro de los estándares microbiológicos necesarios para evitar riesgos de contaminación.

Tabla 4. Análisis fisicoquímicos y microbiológicos realizados a los principios activos.

ENSAYOS FISICOQUÍMICOS			
	Gemfibrozilo	Gabapentina	Glibenclamida
DESCRIPCIÓN	X	X	X
SOLUBILIDAD	X	X	X
IDENTIFICACIÓN	X	X	X
DETERMINACIÓN DE AGUA (método I)	X	X	
pH		X	
RESIDUO DE INCINERACIÓN		X	X
IMPUREZAS ORGÁNICAS	X		
IMPUREZAS DE ELUCIÓN TEMPRANA		X	
IMPUREZAS DE ELUCIÓN TARDÍA		X	
PÉRDIDA POR SECADO			X
VALORACIÓN	X	X	X
PUREZA CROMATOGRÁFICA			X
DISOLVENTES RESIDUALES	X	X	X
TAMAÑO DE PARTÍCULA	X	X	X
ENSAYO MICROBIOLÓGICO			
Recuento total de Microorganismos Aerobios	X	X	X
Recuento Total Combinado de Hongos filamentosos y Levaduras	X	X	X

Fuente: Elaboración propia en base a Protocolo estándar de la empresa

La tabla 4 muestra los análisis fisicoquímicos y microbiológicos realizados a los principios activos (gemfibrozilo, gabapentina y glibenclamida). Es importante entender que, particularmente los análisis fisicoquímicos dependen de la naturaleza de la materia prima y permite una visión comparativa de los requisitos de calidad aplicados a cada compuesto.

Existen ciertos controles que son comunes a los principios activos analizados, como: descripción, solubilidad, identificación, valoración, disolventes residuales, tamaño de partícula y análisis microbiológicos. Sin embargo, hay diferencias en los análisis específicos requeridos.

En caso de Gemfibrozilo, destaca el análisis de impurezas orgánicas y una especificación para la determinación de agua. Esto es coherente con su perfil de estabilidad y el riesgo de contaminación con trazas metálicas. No requiere análisis de residuo de incineración, lo que indica que no hay expectativas significativas de residuos inorgánicos post-combustión.

En caso de Gabapentina, además de los ensayos comunes, incluye pruebas específicas para pH, residuo de incineración, e impurezas de elución temprana/tardía. Estos análisis reflejan su sensibilidad a condiciones químicas y su perfil de impurezas potenciales.

En caso de Glibenclamida, los ensayos incluyen pérdida por secado, residuo de incineración y pureza cromatográfica, lo que refleja una preocupación por la estabilidad del compuesto, la eliminación de humedad y la identificación de polimorfos o contaminantes. La prueba de pureza cromatográfica es esencial para garantizar que no haya impurezas significativas que puedan alterar su eficacia como agente hipoglucemiante.

Tabla 5. Resultados de los análisis al principio activo Gemfibrozilo.

ENSAYO FISICOQUÍMICO	RESULTADOS			
	Lote 1	Lote 2	Lote 3	PROMEDIO
DESCRIPCIÓN	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
SOLUBILIDAD	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
IDENTIFICACIÓN	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
DETERMINACIÓN DE AGUA (método I)	0,04%	0,09%	0,08%	0,07%
IMPUREZAS ORGÁNICAS	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
VALORACIÓN	99,0% Tal Cual 99,2% Sustancia Anhidra	99,4% Tal Cual 99,5% Sustancia Anhidra	99,7% Tal Cual 99,2% Sustancia Anhidra	99,4% Tal Cual 99,3% Sustancia Anhidra
DISOLVENTES RESIDUALES	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
TAMAÑO DE PARTÍCULA	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
ENSAYO MICROBIOLÓGICO	RESULTADOS			
Recuento total de Microorganismos Aerobios	Menor de 10 ufc/g	Menor de 10 ufc/g	Menor de 10 ufc/g	Menor de 10 ufc/g
Recuento Total Combinado de Hongos filamentosos y Levaduras	Menor de 10 ufc/g	Menor de 10 ufc/g	Menor de 10 ufc/g	Menor de 10 ufc/g

Fuente: Elaboración propia

La tabla 5 muestra los análisis fisicoquímicos y microbiológicos realizados al principio activo gemfibrozilo.

En los ensayos fisicoquímicos de descripción y solubilidad, todos los lotes son conformes, lo que indica consistencia en las características organolépticas y en el perfil de solubilidad especificado.

En identificación, los resultados "CUMPLE" en los tres lotes confirman la autenticidad del principio activo frente a los estándares de referencia.

En impurezas orgánicas todos los lotes indican "Conforme" reflejando que las impurezas están dentro de los límites especificados.

En la determinación de agua (método I), los resultados (0,04 % - 0,09 % - 0,08 %) están significativamente por debajo del límite máximo permitido (0,25 %), lo que asegura una excelente estabilidad frente a la humedad.

En valoración, los valores en sustancia anhidra (99,2 % - 99,5 %) y tal cual (99,0 % - 99,7 %) están dentro del rango especificado (98,0 % - 102,0 %). Esto asegura la concentración adecuada del principio activo.

En la determinación de disolventes residuales, los resultados "CUMPLE" confirman la ausencia o niveles muy bajos de solventes residuales, cumpliendo con los requisitos de seguridad.

En tamaño de partícula, la conformidad en todos los lotes asegura uniformidad en la formulación y control en la liberación del principio activo.

En ensayos microbiológicos, el recuento total de microorganismos aerobios y el recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras están significativamente por debajo del límite permitido, lo que indica una excelente calidad microbiológica.

Tabla 6. Resultados de los análisis al principio activo Gabapentina.

ENSAYO FISICOQUÍMICO	RESULTADOS			
	Lote 1	Lote 2	Lote 3	PROMEDIO
DESCRIPCIÓN	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
SOLUBILIDAD	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
IDENTIFICACIÓN	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
pH	6,7	7,2	7,1	7,0
RESIDUO DE INCINERACIÓN	0,06%	0,01%	0,08%	0,05%
DETERMINACIÓN DE AGUA (método I)	0,01%	0,02%	0,04%	0,02%
IMPUREZAS DE ELUCIÓN TEMPRANA	CONFORME	NO DETECTADO	CONFORME	CONFORME
IMPUREZAS DE ELUCIÓN TARDÍA	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
VALORACIÓN	100,2 % Tal Cual. 100,2 % Sustancia Anhidra	100,9 % Tal Cual 100,9 % Sustancia Anhidra	99,7 % Tal Cual 99,7 % Sustancia Anhidra	100,3 % Tal Cual 100,3 % Sustancia Anhidra
DISOLVENTES RESIDUALES	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
TAMAÑO DE PARTÍCULA	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
ENSAYO MICROBIOLÓGICO	RESULTADOS			
Recuento total de Microorganismos Aerobios	Menor de 10 ufc/g	Menor de 10 ufc/g	Menor de 10 ufc/g	Menor de 10 ufc/g
Recuento Total Combinado de Hongos filamentosos y Levaduras	Menor de 10 ufc/g	Menor de 10 ufc/g	Menor de 10 ufc/g	Menor de 10 ufc/g

Fuente: Elaboración propia

La tabla 6 muestra los análisis fisicoquímicos y microbiológicos realizados al principio activo gabapentina.

En los ensayos fisicoquímicos de descripción y solubilidad, los tres lotes cumplen con las especificaciones, asegurando consistencia en la apariencia y en la capacidad de disolverse según lo indicado.

En identificación, los resultados confirman la correspondencia de la muestra con el estándar, validando la identidad del principio activo.

En la determinación del pH, los valores obtenidos (6,7 - 7,2) están dentro del rango especificado (6,5 - 8,0), demostrando estabilidad química en solución acuosa.

En la determinación de residuo de incineración los valores son bajos (0,01 % - 0,08 %), por debajo del límite máximo permitido (0,1 %). Lo que indica una baja presencia de residuos inorgánicos.

En la determinación de agua (método I), los resultados (0,01 % - 0,04 %) están significativamente por debajo del límite máximo permitido (0,5 %), lo que asegura una excelente estabilidad frente a la humedad.

En impurezas de elución temprana, en los lotes 1 y 3 se detectaron impurezas, pero no más de lo establecido en los criterios de aceptación. En el lote 2, no se detectaron impurezas. La diferencia en los términos radica en que, el término: No detectado, es cuando no se encuentran impurezas y el término: Conforme, es cuando las impurezas están dentro de los criterios de aceptación. Por lo que se considera como promedio de los tres lotes, el término: Conforme.

En impurezas de elución tardía, no se detectaron impurezas significativas en ninguno de los lotes, cumpliendo con los requisitos de pureza.

En la valoración correspondiente, los valores en sustancia tal cual (99,7 % - 100,9 %) y anhídrido (99,7 % - 100,9 %) están dentro del rango establecido (98,0 % - 102,0 %). Esto garantiza la cantidad adecuada del principio activo.

La conformidad en todos los lotes en relación a disolventes industriales, según el certificado del fabricante, asegura niveles dentro de los límites permitidos.

En tamaño de partícula, la conformidad en los tres lotes asegura uniformidad en las propiedades físicas del material, lo cual es importante para su procesamiento y formulación.

En ensayos microbiológicos, considerando recuento total de microorganismos aerobios y recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras; en todos los lotes, los valores están muy por debajo del límite permitido, lo que garantiza una materia prima microbiológicamente segura.

Tabla 7. Resultados de los análisis al principio activo Glibenclamida.

ENSAYO FISICOQUÍMICO	RESULTADOS			
	Lote 1	Lote 2	Lote 3	PROMEDIO
DESCRIPCIÓN	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
SOLUBILIDAD	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
IDENTIFICACIÓN	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
RESIDUO DE INCINERACIÓN	0,04%	0,05%	0,07%	0,05%
PÉRDIDA POR SECADO	0,2%	0,2%	0,3%	0,2%
PUREZA CROMATOGRÁFICA	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
VALORACIÓN	99,0% Tal Cual 99,2% Sustancia Seca	99,4% Tal Cual 99,5% Sustancia Seca	99,7% Tal Cual 99,2% Sustancia Seca	99,4% Tal Cual 99,3% Sustancia Seca
DISOLVENTES RESIDUALES	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
TAMAÑO DE PARTÍCULA	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
ENSAYO MICROBIOLÓGICO	RESULTADOS			
Recuento total de Microorganismos Aerobios	Menor de 10 ufc/g	Menor de 10 ufc/g	Menor de 10 ufc/g	Menor de 10 ufc/g
Recuento Total Combinado de Hongos filamentosos y Levaduras	Menor de 10 ufc/g	Menor de 10 ufc/g	Menor de 10 ufc/g	Menor de 10 ufc/g

Fuente: Elaboración propia

La tabla 7 muestra los análisis fisicoquímicos y microbiológicos realizados al principio activo glibenclamida.

En los ensayos fisicoquímicos de descripción y solubilidad, todos los lotes cumplen con las especificaciones establecidas, garantizando la consistencia en la apariencia y la capacidad de solubilidad conforme a los requisitos.

En identificación, los resultados confirman la correspondencia del principio activo con el estándar, validando su identidad.

En residuo de incineración, los valores obtenidos (0,04 % - 0,07 %) están por debajo del límite máximo permitido (0,5 %). Esto refleja una baja presencia de residuos inorgánicos en la materia prima.

En pérdida por secado, los resultados (0,2 % - 0,3 %) se encuentran dentro del límite permitido (1,0 %), indicando que la sustancia tiene una buena estabilidad frente a la humedad.

En pureza cromatográfica, los tres lotes cumplen con los criterios establecidos, lo que asegura una baja presencia de impurezas individuales y totales, dentro del límite máximo permitido (2,0 %).

En valoración, los datos obtenidos de sustancia tal cual (99,0 % - 99,7 %) y de sustancia seca (99,2 % - 99,5 %) cumplen con el rango especificado (98,0 % - 102,0 %). Lo que garantiza una cantidad precisa y adecuada del principio activo en cada lote.

En disolventes residuales, todos los lotes cumplen con las especificaciones, indicando que los niveles de disolventes residuales están dentro de los límites permitidos.

En tamaño de partícula, los resultados conformes aseguran uniformidad en la granulometría, un factor crucial para la calidad de las formulaciones farmacéuticas y su biodisponibilidad.

En relación a los ensayos microbiológicos, considerando, recuento total de microorganismos aerobios y recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras; los valores son inferiores a 10 ufc/g, muy por debajo del límite permitido, lo que demuestra una excelente calidad microbiológica.

IV. DISCUSIÓN

El Instituto Quimioterápico S.A. es un laboratorio farmacéutico que se especializa en la fabricación, distribución y venta de productos farmacéuticos. Con el objetivo de ofrecer productos de alta calificación, la empresa implementa un riguroso control de calidad en las diferentes etapas de producción, realizando un análisis constante de las materias primas, los productos en proceso y los productos terminados. Para llevar a cabo estos análisis, dispone de un área de control de calidad, con un laboratorio analítico moderno en el cual se llevó a cabo el análisis de las materias primas y productos terminados, que es fundamental en la producción de medicamentos. En esta área, se realizaron los diversos análisis fisicoquímicos los cuales varían según la naturaleza de cada materia prima y los análisis microbiológicos que en conjunto aseguran la calidad de las materias primas.

Por la naturaleza del estudio se realiza la discusión en base a los hallazgos de la investigación.

Los análisis realizados a los principios activos Gemfibrozilo, Gabapentina y Glibenclamida demuestran que todos los lotes evaluados cumplen con las especificaciones fisicoquímicas y microbiológicas establecidas por las farmacopeas y normas internacionales. Se cumple lo mencionado por Ramos-Martínez et al.(8) 2020, quienes mencionan que durante el proceso de fabricación de un medicamento, el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura son aplicables tanto para la producción inicial de materias primas como para el medicamento en sí.

En relación al Gemfibrozilo, los resultados de los ensayos fisicoquímicos indican que el principio activo cumple con los estándares de calidad, con valores conformes en impurezas orgánicas y disolventes residuales. La valoración osciló entre 99,4 % y 99,7 %, dentro del rango especificado (98,0 %-102,0 %). La calidad microbiológica fue óptima, con recuentos microbianos por debajo de los límites establecidos.

Estos resultados son consistentes con los reportados por García et al. (18), quienes evaluaron la calidad de principios activos utilizados en formulaciones de medicamentos hipolipemiantes y encontraron parámetros similares en cuanto a pureza (>99 %) y ausencia de impurezas significativas, confirmando la estabilidad y seguridad del material analizado.

El principio activo Gabapentina presentó valores de pH (6,7-7,2), residuo de incineración (0,01 %-0,08 %) y determinación de agua (0,01 %-0,04 %) que cumplen ampliamente con los límites establecidos, reflejando estabilidad química y baja higroscopicidad. La pureza

cromatográfica fue conforme, con ausencia de impurezas relevantes. La valoración varió entre 99,7 % y 100,9 %, asegurando la cantidad correcta del principio activo en todos los lotes.

En relación a la Glibenclamida, los análisis demostraron una pureza cromatográfica dentro de los límites (≤ 2 % de impurezas totales) y una valoración precisa (99,0 %-99,7 %). La pérdida por secado (0,2 %-0,3 %) y el residuo de incineración (0,04 %-0,07 %) fueron significativamente bajos, reflejando una excelente calidad fisicoquímica. Los resultados microbiológicos confirmaron la inocuidad de todos los lotes analizados.

La comparación entre los tres principios activos analizados muestra un cumplimiento uniforme en cuanto a las especificaciones microbiológicas, con recuentos de microorganismos (< 10 ufc/g) y hongos filamentosos (< 10 ufc/g) muy por debajo de los límites establecidos. Estos resultados reflejan prácticas de manufactura optimizadas y controles de calidad efectivos en las materias primas.

En un contexto más amplio, diversos estudios han evaluado la calidad de medicamentos genéricos y de marca en diferentes regiones, indicando que el cumplimiento de estándares fisicoquímicos y microbiológicos es crucial para garantizar la eficacia terapéutica y la seguridad del paciente (19). Sin embargo, se ha reportado que lotes de baja calidad provienen de fabricantes con controles deficientes, lo que subraya la importancia de auditorías periódicas.

Moreno-Exebio et al.(11) señala que los medicamentos de calidad deficiente, están relacionados con pruebas críticas que luego tendrían un impacto significativo en la calidad.

En ese mismo sentido, Ozawa et al.(9), menciona la necesidad de datos consistentes sobre medicamentos deficientes y falsificados para garantizar la calidad de los medicamentos en toda la cadena de suministro y Tshilombo N, et al. (5) señalan que los medicamentos de baja calidad es un importante problema de salud pública que requiere una acción adecuada con el fin de minimizar sus consecuencias.

Los principios activos analizados cumplen con los estándares establecidos, garantizando calidad, seguridad y eficacia en la fabricación de medicamentos. Estos resultados son consistentes con estudios previos y refuerzan la importancia de mantener controles rigurosos en la producción de materias primas farmacéuticas. La evidencia científica respalda el uso de estos principios activos en formulaciones de alta calidad. Así, García B, et al.(7) en su estudio señalan la importancia de los métodos analíticos en la determinación del principio activo destinado a la producción de medicamentos, cumpliendo así con las regulaciones vigentes. Esto se refleja en diversos estudios, asimismo, Felipe et al.(10) en su estudio de diferentes lotes de materia prima de un producto antiinflamatorio nacional comprueba que se cumple con los estándares de calidad definidos por la USP 39, independientemente de su origen, y señala que, ello asegura la calidad de la materia prima, sentando las bases para la producción de formas farmacéuticas de calidad.

V. CONCLUSIONES

- 1) El análisis de los protocolos demuestra que los principios activos comparten ciertos controles fisicoquímicos críticos como descripción, solubilidad, identificación, valoración, disolventes residuales, tamaño de partícula y análisis microbiológicos como: recuento total de microorganismos aerobios y recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras. Esto refleja un estándar común para asegurar la identidad, pureza y seguridad de las materias primas. Sin embargo, hay diferencias en los análisis específicos requeridos, lo que se justifica por las propiedades fisicoquímicas únicas de cada compuesto.
- 2) Aparte de los análisis comunes a los principios activos analizados, en caso de gemfibrozilo, se complementan con el análisis de impurezas orgánicas y una especificación para la determinación de agua. En caso de Gabapentina, se complementa con determinación de pH, residuo de incineración e impurezas de elución temprana/tardía. En caso de Glibenclamida, los ensayos complementarios son; pérdida por secado, residuo de incineración y pureza cromatográfica.
- 3) Todos los lotes evaluados cumplen ampliamente con las especificaciones. Los resultados fisicoquímicos y microbiológicos cumplen ampliamente con los estándares de calidad establecidos, asegurando la estabilidad, seguridad y eficacia del material para su uso en la producción de medicamentos. Esto asegura la calidad, seguridad, eficacia y la viabilidad de la materia prima para su uso en la producción de medicamentos

VI. RECOMENDACIONES

1. Fortalecer la capacitación y asegurar que el personal involucrado en la evaluación y análisis de los principios activos reciba formación continua sobre las Buenas Prácticas de Manufactura y control de calidad.
2. Promover auditorías internas frecuentes para garantizar el cumplimiento de las normativas.
3. Sensibilizar a los profesionales y personal adjunto sobre la importancia del control de calidad en la mejora de los procesos y productos.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Mesbook. Quality control in the pharmaceutical industry: all you need to know. [Internet] [Access Nov 30, 2023] Available from: <https://mesbook.com/en/control-calidad-industria-farmaceutica/>
2. Mandal D. Quality control of active pharmaceutical ingredients. [Internet] Pharmabiz. April 2016. [Access Nov 29, 2023] Available from: <http://www.pharmabiz.com/NewsDetails.aspx?aid=96448&sid=21>
3. Stauffer F, Vanhoorne V, Pilcer G, Chávez P, Roma S, Schubert M, Aerts L, De Beer T. Raw material variability of an active pharmaceutical ingredient and its relevance for processability in secondary continuous pharmaceutical manufacturing. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. June 2018; 127:92-103. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.02.017>
4. Bulat pharmaceutical. Checklist to Ensure Pharmaceutical Raw Material Quality. [Internet] November 2022 [Access Nov 29, 2023] Available from: <https://bulatpharmaceutical.com/blog/checklist-to-ensure-pharmaceutical-raw-material-quality/>
5. Tshilombo N, Hamuli P, Mbinze J, Habyalimana V, Kalenda D, Mavungu D, Mwamba P, Hubert, P, Marini R. Investigation of the Quality of Antibiotics-Based Amoxicillin for Monitoring of Some Different Medicine Markets of Democratic Republic of Congo. *American Journal of Analytical Chemistry*, 2018;9(8):366-385. doi: 10.4236/ajac.2018.98029.
6. Qi SY, Yao SC, Yin LH, Hu CQ. A Strategy to Assess Quality Consistency of Drug Products. *Front. Chem*. 2019;7:171. doi: 10.3389/fchem.2019.00171
7. García B, López A, Martínez E, García P, Fernández M, Cárdenas P. Evaluación de los métodos analíticos para el control de calidad de ampicilina y oxacilina. *Rev Cubana Farm*. 2019;52(1):1-21. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=93924>
8. Ramos-Martínez B, Alonso-Herreros J, Martín A. The importance of quality control in raw materials used in pharmaceutical formulations. *Farm Hosp*. [Internet]. 2020 Feb [Access

Nov 30, 2023]; 44(1): 32-33. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432020000100007&lng=es. Epub 06-Jul-2020. <https://dx.doi.org/10.7399/fh.11347>.

9. Ozawa S, Chen HH, Lee YA, Higgins CR, Yemeke TT. Characterizing Medicine Quality by Active Pharmaceutical Ingredient Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis across Low- and Middle-Income Countries. *Am J Trop Med Hyg.* 2022 Jun 15;106(6):1778-1790. doi: 10.4269/ajtmh.21-1123. PMID: 35895431; PMCID: PMC9209904.
10. Felipe R, Lázaro J. Determinación de la calidad de la materia prima celecoxib en seis lotes diferentes mediante los resultados de ensayos fisicoquímicos según USP 39, Lima 2016-2017. [Tesis] Lima. Universidad Wiener; 2017. Disponible en: <https://repositorio.uwiener.edu.pe/server/api/core/bitstreams/ce5a9fa0-13c8-454e-a2d3-edcb92191d7a/content>
11. Moreno-Exebio L, Sayritupac F, Rodríguez-Calzado J, Rodríguez-Tanta Y. Características de los medicamentos de baja calidad en el Perú del 2005-2014. *Ciencia e Investigación* 2018 21(1):27-34.
12. World Health Organization. Substandard and falsified medical products. [Internet] January 2018 [Access Nov 30, 2023] Available from: <https://www.who.int/en/news-room/factsheets/detail/substandard-and-falsified-medical-products>
13. Niño Rojas V. Metodología de la Investigación. Bogotá. Ediciones de la U; 2011
14. Hernández-Sampieri R, Mendoza C. Metodología de la investigación. Las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta. McGraw Hill: México, D.F.; 2018
15. Ortega C. Investigación cuantitativa. Qué es y cómo realizarla [Internet] QuestionPro [Acceso 30 noviembre 2023] Disponible en: <https://www.questionpro.com/blog/es/que-es-la-investigacion-cuantitativa/>
16. Cimec. La investigación descriptiva y sus características. [Internet] [Acceso 30 noviembre 2023] Disponible en: <https://www.cimec.es/investigacion-descriptiva-caracteristicas/>
17. Soto Abanto S. ¿Qué tipo de muestreo se debe utilizar en una tesis? [Internet] 2018 [Acceso 30 noviembre 2023] Disponible en: <https://tesisciencia.com/2018/08/29/muestreo-muestra-tesis>

18. García C, León R, Martínez V. Métodos analíticos necesarios para el desarrollo de tabletas de metformina 500 mg. Rev Cubana Farm [Internet]. 2009 Nov [Acceso 8 diciembre 2024] ; 43(3) Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152009000300005&lng=es

19. Pereda D, Alfonso I, Jiménez G, Ortega G. Defectos de calidad en productos farmacéuticos comercializados en Cuba. Revista Cubana de Farmacia. [Internet] 2023 [Acceso 12 noviembre 2024]; 56(4): e872. Disponible en:
https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/download/872/564&ved=2ahUKEwi_jNrhlMaKAXU7r5UCHaXkNcgQFnoECBQQAQ&usg=AOvVaw28OCWL71VmSiSE_F1IBInE

VIII. ANEXOS.

8.1 Resolución de aprobación de Proyecto



UNIVERSIDAD NACIONAL "SAN LUIS GONZAGA"
Ciudad Universitaria s/n Teléfono 056 762573



FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
DECANATO

"Año del Bicentenario, de la Consolidación de Nuestra Independencia y de la Conmemoración de las Heroicas Batallas de Junín y Ayacucho"

RESOLUCION DECANAL N° 458-D/FFB-UNICA-2024

Ica, 15 de julio de 2024

VISTO:

El Oficio N° 1513-UI-CI-FFB-UNICA-2024 de fecha 15 de julio de 2024, Exp. N° 3177 del 15 de julio de 2024, presentado por la Directora de la Unidad de Investigación de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, haciendo llegar el reporte y la constancia de haber realizado el análisis con el software de verificación de similitud al proyecto de tesis presentado por el (la) **Bach. SALCEDO HUAMANI JEANETH MILAGROS (Autor)**.

CONSIDERANDO:

Que, mediante Resolución Rectoral N° 011-R-UNICA-2024 de fecha 10 de enero de 2024, se encarga como Decano interino de la Facultad de Farmacia y Bioquímica al **Dr. FELIPE ARTEMIO SURCO LAOS**.

Que, la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional "San Luis Gonzaga", es una unidad fundamental de organización, formación académica y profesional integrada por profesores y estudiantes, la misma que es autónoma en lo académico, administrativo, económico y normativo que le autoriza la Constitución Política del Estado, así mismo conforme a la Ley Universitaria N° 30220 y su Estatuto.

Que, el Reglamento de Grados Académicos y Títulos Profesionales, aprobado con RR. N° 048-R-UNICA-2021 (25-01-2021), establece que, para la obtención del Título Profesional mediante Tesis, el Bachiller debe cumplir con el desarrollo de un proyecto de tesis, con el asesor designado.

Que, habiendo presentado el (la): **Bach. SALCEDO HUAMANI JEANETH MILAGROS (Autor)**, su solicitud pidiendo aprobación de Proyecto y Asesor con fecha 25 de abril de 2024, Exp. N° 2059, se acuerda aceptar la propuesta de asesor al **Dr. LUIS ALEJANDRO CALLE VILCA**; con Oficio N° 944-UI-CI-FFB-UNICA-2024 de fecha 13 de mayo de 2024 (reunión del 08 de mayo de 2024), quien debe coordinar y revisar el proyecto enviando un documento que está apto para pasar el antiplagio de acuerdo al Artículo 32.- Procedimiento para la obtención del Título profesional donde señala que el proyecto de tesis pase por el sistema antiplagio, y una vez aprobada deberá ser formalizada mediante Resolución Decanal.

Que, habiéndose reunido la Comisión de Investigación de la Facultad de Farmacia y Bioquímica el día 27 de junio de 2024, fecha donde se aprueba con Oficio N° 1379-UI-CI-FFB-UNICA-2024 del 01-07-2024, la rectificación del Título del Proyecto solicitada el 21 de junio de 2024, Exp. N° 2799.

Que, de acuerdo al Art° 32, inciso 10.- del Reglamento de Grados Académicos y Títulos Profesionales de la Universidad Nacional "San Luis Gonzaga", Aprobado con R.R. N° 048-R-UNICA-2021 de fecha 25-01-2021; con esta aprobación, el asesorado deberá desarrollar el proyecto de tesis en un plazo mínimo de cuatro (4) meses, debiendo concluirse en un plazo máximo de dieciocho (18) meses, pudiéndose prorrogar el plazo por dos (2) meses más. Vencido el plazo, el asesorado tendrá que presentar un nuevo proyecto.



Que, mediante el Oficio N° 1513-UI-CI-FFB-UNICA-2024 de fecha 15 de julio de 2024, Exp. N° 3177 del 15 de julio de 2024; la Directora de la Unidad de Investigación de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, hace llegar el reporte de Antiplagio y la constancia de haber realizado el análisis con el software de verificación de similitud de fecha 11 de julio de 2024, para la emisión de la Resolución Decanal de aprobación del Proyecto de Tesis "**ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO Y MICROBIOLÓGICO DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS, GEMFIBROZIL, GABAPENTINA Y GLIBENCLAMIDA COMO MATERIA PRIMA EN LA PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS EN UN LABORATORIO FARMACÉUTICO**" presentado por el (la) **Bach. SALCEDO HUAMANI JEANETH MILAGROS (Autor)**, para la obtención del Título Profesional, habiendo obtenido el calificativo de Aprobado con el 3% de similitud, de acuerdo a lo establecido en el Artículo 4°, inciso 4.3 del Reglamento para la Evaluación de Originalidad de los Documentos de Investigación

"Año del Bicentenario, de la Consolidación de Nuestra Independencia y de la Conmemoración de las Heroicas Batallas de Junín y Ayacucho"

aprobado con RR. N°1668-R-UNICA-2020 (14-12-2020) y R.R. N° 761-R-UNICA-2021 (04-05-2021) que Aprueba el uso obligatorio del servicio de iThenticate de Trinitin.

Que, en la Facultad de Farmacia y Bioquímica, el Decano interino haciendo uso de sus atribuciones conferidas en el Reglamento General de la Universidad, aprobado con RR N.º 027-2021-R-UNICA. Art 176. Funciones y atribuciones del decano.

SE RESUELVE:

ARTÍCULO 1º.- Aprobar, el Proyecto de Tesis presentado por el (la): **Bach. SALCEDO HUAMANI JEANETH MILAGROS (Autor)**, Titulado: **"ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO Y MICROBIOLÓGICO DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS, GEMFIBROZIL, GABAPENTINA Y GLIBENCLAMIDA COMO MATERIA PRIMA EN LA PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS EN UN LABORATORIO FARMACÉUTICO"**, para la obtención del Título Profesional.

ARTÍCULO 2º.- Debiendo continuar desarrollando el proyecto con el asesor designado: **Dr. LUIS ALEJANDRO CALLE VILCA**, con N°Orcid.org/0000-0003-0473-3175; teniendo un periodo de 04 meses, del 15 de julio al 12 de noviembre de 2024.

ARTÍCULO 3º.- Transcribir la presente resolución a los interesados e instancias pertinentes para los fines correspondientes.

Regístrese, Comuníquese y Archívese.



UNIVERSIDAD NACIONAL "SAN LUIS GONZAGA"
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
DR. NAZIPE ARTEMIO SORUCO LAOT
DECANO (e)

8.2 Consentimiento Informado

Se obvia la presentación de consentimiento informado, considerando de que, no se va a trabajar con seres humanos.

8.3 Validez y confiabilidad

La validez y la confiabilidad de los instrumentos se sustenta en la la USP NF 2023

8.4 Técnicas analíticas fisicoquímicas y microbiológicas

TÉCNICA ANALÍTICA DE MATERIA DE PRIMA DE GLIBENCLAMIDA

MATERIA PRIMA : GLIBENCLAMIDA

2. CÓDIGO : IMP00089

3. NOMBRE QUIMICO : Benzamide,5-chloro-N-[2-[4-[[[(ciclohexylamino)carbonyl] amino]-sulfonyl]phenyl]ethyl]-2-methoxy-. 1-[[p-[2-(5-Cloro-o-anisamido) etill]fenil]sulfonyl]-3-ciclohexilurea.

4. DCI : GLIBENCLAMIDA

5. SINONIMIA : GLIBURIDE

6. PESO MOLECULAR : 494,0

7. FÓRMULA EMPÍRICA : C₂₃H₂₈ClN₃O₅S

8. CONTENIDO

No menos de 98,0 % y no más de 102,0 % de C₂₃H₂₈ClN₃O₅S, calculado con respecto a la sustancia seca.

9. CONSERVACIÓN

Conservar en envases impermeables.

10. BIBLIOGRAFÍA

USP Vigente.

METODOLOGÍA ANALÍTICA

1. DESCRIPCIÓN

Polvo blanco o casi blanco. Muestra polimorfismo.

2. SOLUBILIDAD

Prácticamente insoluble en agua; moderadamente soluble en cloruro de metileno; poco soluble en metanol.

3. IDENTIFICACIÓN

A. ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO <197M>

El espectro de absorción IR de la preparación muestra presenta máximos solo a las mismas longitudes de onda que el de una preparación similar del estándar de referencia.

B. El cromatograma de la Preparación de valoración obtenido según se indica en la Valoración presenta un pico principal para glibenclamida, cuyo tiempo de retención corresponde con el que se obtiene en el cromatograma de la Preparación estándar, ambos relativos al estándar interno, obtenidos según se indica en la Valoración.

4. PÉRDIDA POR SECADO

Secar a 105° durante 6 horas:

Realizar la determinación en una muestra de prueba de 1g a 2 g. Mezclar la sustancia a examinar y, si estuviera en forma de partículas grandes, reducir el tamaño de las partículas aproximadamente a 2 mm, triturando rápidamente la muestra antes de pesarla. Tarar un pesafiltro, con tapón de vidrio que se haya secado durante aproximadamente 30 minutos bajo las mismas condiciones que deben emplearse en la determinación y enfriado a temperatura ambiente en un desecador. Colocar la muestra a analizar en el pesafiltro, volver a colocar el tapón y pesar con exactitud el pesafiltro y el contenido.

Distribuir la muestra a analizar tan uniformemente como sea posible, agitando suavemente hacia los lados, hasta lograr una profundidad de aproximadamente 5 mm por lo general, y no más de 10 mm en caso de materiales voluminosos. Colocar el pesafiltro cargado en la cámara de secado, retirando el tapón y dejándolo también en la cámara.

Secar la muestra de prueba a 105°± 2°C durante 6 horas.

Al abrir la cámara, cerrar rápidamente el pesafiltro, permitiendo que llegue a temperatura ambiente en un desecador antes de pesarlo.

Cuando en una monografía se especifica "secar hasta peso constante", el secado deberá continuarse hasta que dos pesadas consecutivas no difieran en más de 0,50 mg por g de sustancia tomada.

Cálculos:

$$100 \times \frac{W_1 - W_0}{W_2 - W_0} = \text{W \%}$$

Donde:

W0 : Peso del pesafiltro vacío.

W1 : Peso del pesafiltro con muestra.

W2 : Peso del pesafiltro después de la prueba.

Criterios de aceptación: No pierde más de 1,0 % de su peso.

5. RESIDUO DE INCINERACIÓN

Pesar de 1g a 2g de muestra en un crisol de porcelana, previamente incinerado a 600°C ± 50°C durante 30 minutos enfriado en un desecador y pesado, humedecer la muestra con una pequeña cantidad (generalmente 1 mL) de ácido sulfúrico.

Calentar suavemente al principio a una temperatura tan baja como sea posible hasta que la sustancia se carbonice totalmente enfriar y luego, a menos que se indique algo diferente en la monografía individual, humedecer con una pequeña cantidad (generalmente 1 mL) de ácido sulfúrico, calentar moderadamente hasta que no se generen humos blancos e incinerar a 600°C ± 50°C a menos que se indique algo diferente en la monografía individual, hasta que el carbón se consuma. Asegurarse que no se produzcan llamas en ningún momento durante todo el procedimiento.

Enfriar en un desecador, pesar y calcular el porcentaje del residuo. A menos que se especifique algo diferente, si la cantidad de residuo así obtenido excede el límite especificado en la monografía individual, humedecer nuevamente el residuo con ácido sulfúrico calentar e incinerar como se indicó anteriormente, hasta obtener un peso constante o hasta que el porcentaje de residuo cumpla con el límite establecido.

Cálculos:

$$100 \times \frac{W_1 - W_0}{W_2 - W_0} = \text{W \%}$$

Donde:

W0 : Peso del crisol vacío.

W1 : Peso del crisol con muestra.

W2 : Peso del crisol después de la prueba.

Criterios de aceptación: No más de 0,5%.

6. PUREZA CROMATOGRÁFICA

Fase móvil: Preparar según se indica en Valoración.

Solución de prueba: Aproximadamente 10mg de glibenclamida, pesados con exactitud, agregar 10 mL de acetonitrilo y agitar para disolver. Agregar 4 mL de agua y mezclar.

Sistema cromatográfico:

Detector : 254 nm

Columna : 4,6 mm x 25 cm L7

Flujo : 2 mL/min

Inyectar en el cromatógrafo la solución de prueba y registrar el cromatograma según se indica en el procedimiento: La eficiencia de la columna no es menor de 3500 platos teóricos.

Procedimiento: Inyectar en el cromatógrafo un volumen (aproximadamente 20 µL) de la solución de prueba, registrar el cromatograma y medir las áreas correspondientes a los picos principales. Calcular el % de cada impureza en la porción de Glibenclamida tomada, por la fórmula

$100(r_i/r_s)$

Donde:

r_i : respuesta de los picos de cada impureza

r_s : es la suma de todos los picos

Criterios de aceptación: No se encuentra más de 1,5 % de cada impureza que eluya antes que el pico de la Glibenclamida. No se encuentran más de 0,5 % de ninguna otra impureza individual; y no se encuentra más del 2,0 % del total de las impurezas.

7. VALORACIÓN

Fase móvil: Disolver 2,6 g de fosfato monobásico de amonio en aproximadamente 450 mL de agua. Agregar 550 mL de acetonitrilo, filtrar y desgasificar. Ajustar, si es necesario, con ácido fosfórico o hidróxido de sodio a un pH de $5,25 \pm 0,30$. Hacer ajustes si fuera necesario

(Ver Cromatografía <621>, Aptitud del Sistema.)

Solución de estándar interno: Disolver progesterona en acetonitrilo para obtener una solución que contenga aproximadamente 0,2 mg por mL.

Preparación estándar: Aproximadamente 10 mg de ER Glibenclamida, pesados con exactitud, agregar 20,0 mL de Solución de estándar interno y agitar vigorosamente para disolver.

Agregar 4,0 mL de agua y mezclar.

Preparación de valoración: Aproximadamente 10 mg de Glibenclamida, pesados con exactitud, agregar 20,0 mL de Solución de estándar interno y agitar vigorosamente para disolver.

Agregar 4,0 mL de agua y mezclar.

(Ver Cromatografía <621>, Aptitud del Sistema.)

Equipar un cromatógrafo de líquidos con un detector a 254 nm y una columna de 4,6 mm x 25 cm rellena con material L7. La velocidad de flujo es de aproximadamente 2 mL por minuto. Inyectar en el cromatógrafo la Preparación estándar y registrar el cromatograma según se indica en el Procedimiento: los tiempos de retención relativos son aproximadamente 0,4 para glibenclamida y 1,0 para progesterona; la resolución, R, entre la Glibenclamida y la progesterona no es menos de 5,0 y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no es más de 2,0%.

Procedimiento:

Inyectar por separado en el cromatógrafo, volúmenes iguales (aproximadamente 10 µL) de la Preparación estándar y de la Preparación de valoración, registrar los cromatogramas y medir las alturas de los picos principales.

Calcular la cantidad, en mg, de $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ en la porción de Glibenclamida tomada, por la fórmula:

$R = \frac{W_s}{W_e} \left(\frac{R_u}{R_s} \right)$

Donde W_s es el peso, en mg, de ER Glibenclamida tomada para preparar la Preparación estándar; R_u y R_s son los cocientes de la altura de los picos obtenidos a partir de la Preparación de valoración y la Preparación estándar, respectivamente.

Criterios de aceptación: No menos de 98,0 % y no más de 102,0 % de $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, calculado con respecto a la sustancia seca.

8. DISOLVENTES RESIDUALES

Según procedimiento CCMP014 (Disolventes Residuales en Materia Prima).

Criterios de aceptación: cumple con los requerimientos

9. ENSAYO MICROBIOLÓGICO <61>, <62>, <1111>

Recuento total de Microorganismos Aerobios: No mayor de 1000 ufc/g

Recuento total combinado de Hongos Filamentosos y Levaduras: No mayor de 100 ufc/g

TÉCNICA ANALÍTICA DE MATERIA DE PRIMA DE GEMFIBROZILO

1. MATERIA PRIMA : GEMFIBROZILO

2. CÓDIGO : IMP00087

3. NOMBRE QUÍMICO : Pentanoic acid,5-(2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethyl-ácido 2,2-dimetil-5-(2,5-xililoxi)valérico

4. DCI : - GEMFIBROZILO

5. SINONIMIA : -

6. PESO MOLECULAR : 250,33

7. FÓRMULA EMPÍRICA : C₁₅H₂₂O₃

8. CONTENIDO

No menos de 98% y no más de 102% de C₁₅H₂₂O₃, calculado con respecto a la sustancia anhidra.

9. CONSERVACIÓN

Conservar en envases impermeables.

10. BIBLIOGRAFÍA

USP Vigente.

METODOLOGÍA ANALÍTICA

1. DESCRIPCIÓN

Sólido cristalino, ceroso, de color blanco.

2. SOLUBILIDAD

Soluble en alcohol, en metanol y cloroformo; prácticamente insoluble en agua.

3. IDENTIFICACIÓN

A. ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO <197>

El espectro de absorción IR de la preparación muestra presenta máximos solo a las mismas longitudes de onda que el de una preparación similar del estándar de referencia.

B. El tiempo de retención del pico principal de la Solución muestra corresponde al de la Solución estándar, según se obtienen en la valoración.

4. VALORACIÓN

PROCEDIMIENTO

Fase móvil: Agregar 10 mL de ácido acético glacial a 800 mL de metanol en un matraz volumétrico de 1000 mL, diluir con agua a volumen y pasar a través de un filtro de membrana.

Solución de aptitud del sistema: 0,2 mg/mL de gemfibrozilo y 0,05 mg/mL de 2,5-dimetilfenol en fase móvil

Solución madre del estándar: 1 mg/mL de ER Gemfibrozilo en metanol

Solución estándar: 0,2 mg/mL de ER Gemfibrozilo en fase móvil, a partir de Solución madre del estándar

Solución madre de la muestra: 1 mg/mL de Gemfibrozilo en metanol

Solución muestra: 0,2 mg/mL de Gemfibrozilo en fase móvil, a partir de Solución madre de la muestra

Sistema Cromatográfico (Ver Cromatografía <621>, Aptitud del Sistema.)

Modo: HPLC

Detector: UV 276 nm

Columna: 3, 9 mm x 30 cm; relleno L 1

Velocidad de flujo: 0,8 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Aptitud del sistema

Muestras: Solución de aptitud del sistema y Solución estándar

Requisitos de aptitud

[NOTA-El orden de elución es 2,5-dimetilfenol, seguido de gemfibrozilo.]

Resolución: No menos de 8,0 entre gemfibrozilo y 2,5-dimetilfenol, Solución de aptitud del sistema

Desviación estándar relativa: No más de 1 0% Solución estándar

Análisis

Muestras: Solución estándar y Solución muestra

Calcular el porcentaje de gemfibrozilo (C₁₅H₂₂O₃) en la porción de Gemfibrozilo tomada:

$100 \times \frac{r_u}{r_s} \times \frac{C_s}{C_u}$ /r(rResultado USSU=

r_u = respuesta del pico de la Solución muestra

r_s = respuesta del pico de la Solución estándar

C_s = concentración de ER Gemfibrozilo en la Solución estándar (mg/mL)

C_u = concentración de Gemfibrozilo en la Solución muestra (mg/mL)

Criterios de aceptación: No menos de 98,0% y no más de 102,0% de Gemfibrozilo C₁₅H₂₂O₃, calculado con respecto a la sustancia anhidra.

5. IMPUREZAS

• IMPUREZAS ORGÁNICAS

Fase móvil: Agregar 10 mL de ácido acético glacial a 750 mL de metanol en un matraz volumétrico de 1000 mL, diluir con agua a volumen y pasar a través de un filtro de membrana.

Solución de identificación de picos: 0,2 mg/mL de ER Gemfibrozilo, 0,05 mg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Gemfibrozilo USP y 0,05 mg/mL de 2,5- dimetilfenol en Fase móvil

Solución madre del estándar: 0,1 mg/mL de ER Gemfibrozilo y de ER Compuesto Relacionado A de Gemfibrozilo USP en metanol

Solución estándar: 0,01 mg/mL de ER Gemfibrozilo y de ER Compuesto Relacionado A de Gemfibrozilo USP en Fase móvil, a partir de Solución madre del estándar

Solución muestra: 10 mg/mL de Gemfibrozilo en Fase móvil

Sistema Cromatográfico (Ver Cromatografía <621>, Aptitud del Sistema.)

Modo: HPLC

Detector: UV 276 nm

Columna: 4,0 mm x 25 cm; relleno L 1

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 100 µL

Aptitud del sistema

Muestra: Solución estándar

Requisitos de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 3,0% para cada pico

Análisis

Cromatografiar la Solución de identificación de picos e identificar los componentes basándose en sus tiempos de retención relativos. Los tiempos de retención relativos para 2,5-dimetilfenol, gemfibrozilo y compuesto relacionado A de gemfibrozilo son 0,35; 1,0 y 2,1 respectivamente.

Muestras: Solución estándar y Solución muestra

Calcular el porcentaje de compuesto relacionado A de gemfibrozilo en la porción de Gemfibrozilo tomada:

$$\text{Resultado} = (r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times 100$$

r_u = área del pico de compuesto relacionado A de gemfibrozilo de la Solución muestra

r_s = área del pico de compuesto relacionado A de gemfibrozilo de la Solución estándar

C_s = concentración de ER Compuesto Relacionado A de Gemfibrozilo USP en la Solución estándar (mg/mL)

C_u = concentración de Gemfibrozilo en la Solución muestra (mg/mL)

Calcular el porcentaje de cualquier otra impureza en la porción de Gemfibrozilo tomada:

$$\text{Resultado} = (r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times 100$$

r_u = área del pico de cada impureza individual de la Solución muestra

r_s = área del pico de gemfibrozilo de la Solución estándar

C_s = concentración de ER Gemfibrozilo USP en la Solución estándar (mg/mL)

C_u = concentración de Gemfibrozilo en la Solución muestra (mg/mL)

Criterios de aceptación:

Compuesto relacionado A de gemfibrozilo: No más de 0, 1%

Cualquier otra impureza: No más de 0,1 %

Impurezas totales: No más de 0,5%

6. DETERMINACIÓN DE AGUA

Transferir metanol anhidro al vaso de titulación del equipo de Karl Fischer, asegurándose de que el volumen sea suficiente para cubrir los electrodos, y titular con el Reactivo hasta que este acondicionado. Agregar rápidamente una cantidad de muestra, mezclar y titular con el reactivo hasta el punto final electrométrico. Repetir el procedimiento hasta obtener 2 lecturas con RSD < 2,0 %. Registrar el resultado final emitido por el equipo.

Criterios de aceptación: No más de 0,25%.

7. ENSAYO MICROBIOLÓGICO <61>, <62>, <1111>

Recuento total de Microorganismos Aerobios: No mayor de 1000 ufc/g.

Recuento total combinado de Hongos Filamentosos y Levaduras: No mayor de 100 ufc/g.

TÉCNICA ANALÍTICA DE MATERIA DE PRIMA DE GABAPENTINA

1. MATERIA PRIMA : GABAPENTINA

2. CÓDIGO : IMP00216

3. NOMBRE QUÍMICO : Cyclohexaneacetic acid, 1-(aminomethyl)-;
Ácido 1-(aminometil) ciclohexanoacético

4. DCI : GABAPENTINA

5. SINONIMIA : -

6. PESO MOLECULAR : 171,24

7. FÓRMULA EMPÍRICA : C₉H₁₇NO₂

8. CONTENIDO

No menos de 98,0% y no más de 102% de gabapentina (C₉H₁₇NO₂), calculado con respecto a la sustancia anhidra.

9. CONSERVACIÓN

Conservar en envases bien cerrados. Almacenar a temperatura ambiente.

10. BIBLIOGRAFÍA

USP Vigente.

METODOLOGÍA ANALÍTICA

1. DESCRIPCIÓN

Sólido cristalino blanco a blanquecino.

2. SOLUBILIDAD

Fácilmente soluble en agua y en soluciones alcalinas y acidas.

3. IDENTIFICACIÓN

A. ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO <197>

Criterio de aceptación: El espectro de absorción IR obtenida a partir de la muestra presenta máximos solo a las mismas longitudes de onda que el del estándar.

B. El tiempo de retención del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

4. VALORACIÓN

• PROCEDIMIENTO

Diluyente: 2,32 g/L de fosfato monobásico de amonio en agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,0.

Solución amortiguadora: 0,58 g/L de fosfato monobásico de amonio y 1,83 g/L de perclorato de sodio en agua. Ajustar con ácido perclórico a un pH de 1,8.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (24:76)

Solución estándar: 14,0 mg/mL de ER Gabapentina USP en *Diluyente*.

Solución de aptitud del sistema: 2,3 mg/mL de ER Gabapentina USP, a partir de *Solución estándar* en *Diluyente*.

Solución muestra: 14 mg/mL de Gabapentina en *Diluyente*.

Sistema cromatográfico (Ver *Cromatografía* <621>, *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 215 nm

Columna: 4,6 mm x 25 cm; relleno L1 de 5µm

Temperatura de la columna: 40°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Tiempo de corrida: No menos de 5 veces el tiempo de retención de gabapentina

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución estándar* y *Solución de aptitud del sistema*.

Requisitos de aptitud

Eficiencia de la columna: No menos de 1900 platos teóricos para el pico de gabapentina, *Solución de aptitud del sistema*

Desviación estándar relativa: No más de 0,73%, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de gabapentina (C₉H₁₇NO₂) en la porción de Gabapentina tomada:

$100 \times \frac{r_u}{C(C_x)} / r(r_{\text{Resultado USSU}})$

r_u = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_s = respuesta del pico de la *Solución estándar*

C_s = concentración de ER Gabapentina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_u = concentración de Gabapentina en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: No menos de 98,0% y no más de 102% de gabapentina (C₉H₁₇NO₂), calculado con respecto a la sustancia anhidra.

5. IMPUREZAS

RESIDUO DE IGNICIÓN <281>

Pesar de 1g a 2g de muestra en un crisol de porcelana, previamente incinerado a 600°C ± 50°C durante 30 minutos enfriado en un desecador y pesado, humedecer la muestra con una pequeña cantidad (generalmente 1 mL) de ácido sulfúrico.

Calentar suavemente al principio a una temperatura tan baja como sea posible hasta que la sustancia se carbonice totalmente enfriar y luego, a menos que se indique algo diferente en la monografía individual, humedecer con una pequeña cantidad (generalmente 1 mL) de ácido sulfúrico, calentar moderadamente hasta que no se generen humos blancos e incinerar a 600°C ± 50°C a menos que se indique algo diferente en la monografía individual, hasta que el carbón se consuma. Asegurarse que no se produzcan llamas en ningún momento durante todo el procedimiento.

Enfriar en un desecador, pesar y calcular el porcentaje del residuo. A menos que se especifique algo diferente, si la cantidad de residuo así obtenido excede el límite especificado en la monografía individual, humedecer nuevamente el residuo con ácido sulfúrico calentar e incinerar como se indicó anteriormente, hasta obtener un peso constante o hasta que el porcentaje de residuo cumpla con el límite establecido.

Cálculos:

$100 \frac{W - W_0}{W_1 - W_0} \times 100 =$

Donde:

W₀ : Peso del crisol vacío.

W₁ : Peso del crisol con muestra.

W₂: Peso del crisol después de la prueba.

Criterios de aceptación: No más de 0,1%.

• IMPUREZAS ORGÁNICAS DE ELUCIÓN TEMPRANA

Diluyente, Solución amortiguadora y Fase móvil: Preparar según se indica en la *Valoración*.

Solución madre de aptitud del sistema: 1,4 mg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Gabapentina USP y 0,84 mg/mL de ER Compuesto Relacionado B de Gabapentina USP en metanol

Solución de aptitud del sistema: Disolver una cantidad adecuada de ER Gabapentina USP en *Diluyente* en un matraz volumétrico adecuado y agregar un volumen apropiado de *Solución madre de aptitud del sistema* para obtener una solución que contenga 14,0 mg/mL de ER Gabapentina USP, 14 µg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Gabapentina USP y 8,4 µg/mL de ER Compuesto Relacionado B de Gabapentina USP en *Diluyente*. Inyectar dentro de las 24 horas.

Solución estándar: 0,0084 µg/mL de ER Compuesto Relacionado E de Gabapentina USP en *Diluyente*

Solución muestra: 14 mg/mL de Gabapentina en *Diluyente*

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatográfico <621>*, *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 215 nm

Columna: 4,6 mm x 25 cm; relleno L1 de 5µm

Temperaturas

Muestreador automático: 5 ± 2°

Columna: 40°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 20 uL

Tiempo de corrida: No menos de 5 veces el tiempo de retención de gabapentina.

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución de aptitud del sistema y Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 2,3 entre compuesto relacionado A de gabapentina y compuesto relacionado B de gabapentina, Solución de aptitud del sistema.

Tiempo de corrida: No menos de 1,5 veces el tiempo de retención de compuesto relacionado D de gabapentina.

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Eficiencia de la columna: No menos de 13 600 platos teóricos

Desviación estándar relativa: No más de 7,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar y Solución muestra*

[NOTA-No tomar en cuenta los picos con un tiempo de retención relativo de no más de 0,35, relativo a compuesto relacionado D de gabapentina.]

Calcular el porcentaje de cualquier impureza en la porción de Gabapentina tomada:

Resultado = $(r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$

r_U = respuesta del pico de cualquier impureza de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de compuesto relacionado D de gabapentina de la *Solución estándar*

C_S = concentración de *ER Compuesto Relacionado D de Gabapentina USP en la Solución estándar (mg/mL)*

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

Criterios de aceptación:

Impurezas individuales: No más de 0,10%.

Impurezas totales: No más de 0,5% (incluyendo las impurezas cuantificadas en la prueba de Impurezas Orgánicas de Elución Temprana).

6. PRUEBAS ESPECÍFICAS

• pH <791>

Se utiliza un potenciómetro apropiado y calibrado, las mediciones se realizan a $25^\circ \pm 2^\circ\text{C}$.

Solución muestra: 20 mg/mL en agua

Criterios de aceptación: Entre 6,5 y 8,0.

• **DETERMINACIÓN DE AGUA** <921>, Método I

Transferir metanol anhidro al vaso de titulación del equipo de Karl Fischer, asegurándose de que el volumen sea suficiente para cubrir los electrodos, y titular con el Reactivo hasta que este acondicionado. Agregar rápidamente una cantidad de muestra, mezclar y titular con el reactivo hasta el punto final electrométrico. Repetir el procedimiento hasta obtener 2 lecturas con RSD < 2,0 %. Registrar el resultado final emitido por el equipo.

Criterios de aceptación: No más de 0,5%.

7. DISOLVENTES RESIDUALES

Según procedimiento CCMP014 (Disolventes Residuales en Materia Prima).

Criterios de aceptación: Cumple con los requerimientos.

8. ENSAYO MICROBIOLÓGICO <61>, <62>, <1111>

Recuento total de Microorganismos Aerobios: No mayor de 1000 ufc/g.

Recuento total combinado de Hongos Filamentosos y Levaduras: No mayor de 100 ufc/g.

8.5 Modelo de protocolo

PROTOCOLO DE ANÁLISIS DE MATERIA PRIMA VISTA PREVIA			
Nombre	:GLIBENCLAMIDA		
Cantidad:	:		
Código M.P	:	Marca	:
Lote:	:	Protocolo de Analisis	:
Fecha de Recepción	:20/08/2024	Proveedor	:
N° Documento	:	Guía / Factura	:
Fecha de Manufactura	:		
Condiciones de Almacenamiento	Conservar en envases impermeables.		
Envase	:		
ENSAYO FÍSICOQUÍMICO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS	
DESCRIPCIÓN	Polvo cristalino blanco o casi blanco. Muestra polimorfismo.**	CONFORME	
SOLUBILIDAD	Prácticamente insoluble en agua; moderadamente soluble en cloruro de metileno; poco soluble en etanol (96%) y metanol.**	CONFORME	
IDENTIFICACIÓN	A. El espectro IR de la preparación de la muestra presenta valores máximos sólo a los mismos números de onda que los del estándar B. El cromatograma de la Preparación de valoración obtenido según se indica en la Valoración presenta un pico principal para glibenclamida, cuyo tiempo de retención corresponde con el que se obtiene en el cromatograma de la Preparación estándar, ambos relativos al estándar interno, obtenidos según se indica en la Valoración.	CUMPLE	
RESIDUO DE INCINERACIÓN	No más de 0,5%.	0,04%	
PÉRDIDA POR SECADO	No pierde más de 1,0 % de su peso.	0,2%	
PUREZA CROMATOGRÁFICA	No se encuentra más de 1,5 % de cada impureza que ehuya antes que el pico de la Glibenclamida; no se encuentran más de 0,5 % de ninguna otra impureza individual; y no se encuentra más del 2,0 % del total de las impurezas.	CONFORME	
VALORACIÓN	No menos de 98,0 % y no más de 102,0 % de $C_{21}H_{25}ClN_4O_5S$, calculado con respecto a la sustancia seca.	99,0% Tal Cual 99,2% Sustancia Seca	
DISOLVENTES RESIDUALES	Cumple los requerimientos	CUMPLE	
TAMAÑO DE PARTÍCULA	100% menor de 100 μm	CONFORME	
ENSAYO MICROBIOLÓGICO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS	
Recuento Total de Microorganismos Aerobios	No mayor de 1000 ufc/g	Menor de 10 ufc/g	
Recuento Total combinado de Hongos filamentosos y Levaduras	No mayor de 100 ufc/g	Menor de 10 ufc/g	
Fecha de Siembra	22/08/2024	Fecha de Lectura	27/08/2024
Observaciones	(**) Según BP vigente		
Fecha de Análisis:	:22/08/2024	Norma Técnica	:USP Vigente
		Fecha de Reanálisis:	:31/08/2026
		Fecha de Vencimiento	:31/03/2029

8.6 Autorización

CARTA DE AUTORIZACIÓN DE USO DE INFORMACIÓN PARA OBTENCIÓN DE GRADO DE TÍTULO PROFESIONAL

Lima, 23 de enero del 2024

Yo César Augusto Villena Nakamura identificado con
DNI: 07031574 en pleno uso de mis facultades legales e intelectuales en
calidad de Director Técnico de la empresa Instituto Quimioterápico S.A / IQFARMA con R.U.C N°
20100287791 ubicada en la ciudad de Lima, Perú.

OTORGO LA AUTORIZACIÓN

A la señorita Jeaneth Milagros Salcedo Huamani identificado con DNI N° 71537760, Bachiller de
la carrera de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional San Luis Gonzaga -Ica, para que
utilice información de la empresa, con la finalidad de poder desarrollar su trabajo para obtener
el título profesional.



Q.F. CÉSAR AUGUSTO VILLENA NAKAMURA
DIRECTOR TÉCNICO

El Egresado o Bachiller declara que los datos emitidos en esta carta y en el trabajo, en la tesis son
auténticos. En caso de comprobarse la falsedad de datos, será sometido al inicio del procedimiento
disciplinario correspondiente; y asimismo asumirá toda la responsabilidad ante posibles acciones legales
que la empresa, otorgante de información pueda ejecutar.

8.7 Matriz de consistencia

Problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Estrategia metodológica
<p>Problema general ¿En qué medida los principios activos gemfibrozilo, gabapentina y glibenclamida utilizados como materia prima en la producción de medicamentos en un laboratorio farmacéutico cumplen con los estándares de calidad fisicoquímico y microbiológico?</p> <p>Problemas específicos.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ¿Cuáles son los análisis fisicoquímicos y microbiológicos generales utilizados en la determinación de la calidad de los principios activos utilizados como materia prima en la producción de medicamentos en un laboratorio farmacéutico? 2. ¿Cuáles son los análisis específicos en la determinación de la calidad fisicoquímica y microbiológica de los principios activos gemfibrozilo, gabapentina y glibenclamida utilizados como materia prima en la producción de medicamentos en un laboratorio farmacéutico? 3. ¿Cuáles son los valores obtenidos en la determinación de la calidad fisicoquímica y microbiológica de los principios activos gemfibrozilo, gabapentina y glibenclamida utilizados como materia prima en la producción de medicamentos en un laboratorio farmacéutico? 	<p>Objetivo general. Analizar en qué medida los principios activos gemfibrozilo, gabapentina y glibenclamida utilizados como materia prima en la producción de medicamentos en un laboratorio farmacéutico cumplen con los estándares de calidad fisicoquímico y microbiológico.</p> <p>Objetivos específicos.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Conocer los análisis fisicoquímicos y microbiológicos generales utilizados en la determinación de la calidad de los principios activos utilizados como materia prima en la producción de medicamentos en un laboratorio farmacéutico. 2. Determinar cuáles son los análisis específicos en la determinación de la calidad fisicoquímica y microbiológica de los principios activos gemfibrozilo, gabapentina y glibenclamida utilizados como materia prima en la producción de medicamentos en un laboratorio farmacéutico. 3. Determinar los valores obtenidos en la determinación de la calidad fisicoquímica y microbiológica de los principios activos gemfibrozilo, gabapentina y glibenclamida utilizados como materia prima en la producción de medicamentos en un laboratorio farmacéutico 	<p>Como estudio descriptivo, se exceptúa de la formulación de hipótesis.</p>	<p>Variable independiente: principios activos (materia prima)</p> <p>Variable dependiente: calidad (resultados analíticos)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Análisis fisicoquímicos - Análisis microbiológicos 	<p>Investigación cuantitativa</p> <p>Población: Ingredientes farmacéuticos activos utilizados en la producción de medicamentos</p> <p>Muestra. Muestras de materia prima (principio activo) para la producción de medicamentos 9 lotes de materia prima; - Tres lotes de Gemfibrozilo - Tres lotes de Gabapentina - Tres lotes de Glibenclamida</p> <p>Muestreo por conveniencia, muestreo no probabilístico.</p> <p>Técnicas. Análisis fisicoquímicos y microbiológicos. Instrumentos Equipos y reactivos de uso común en el laboratorio para la determinación de las pruebas de control de calidad. fisicoquímicas y microbiológicas. Fichas de recolección de datos USP NF 2023</p>