



FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE FARMACIA
Y BIOQUÍMICA

DETERMINACIÓN DE LA CALIDAD DE LA MATERIA PRIMA
CELECOXIB EN SEIS LOTES DIFERENTES MEDIANTE LOS
RESULTADOS DE ENSAYOS FÍSICOQUÍMICOS SEGÚN USP
39, LIMA 2016-2017.

Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

Presentado por:

Br.: Felipe Chávez, Ross Bereniz

Br.: Lázaro Cartolín, Johana Milagros

Asesor:

Q.F. Guevara Ortega, Fredy Alberto

Lima – Perú

2017

DEDICATORIA

Está dedicada a Dios por guiarme en este camino largo de esfuerzos y sacrificios, que me permitió llegar a este momento especial en mi vida y haberme dado salud para lograr mis objetivos.

A mis padres y familiares por motivarme y apoyarme en la construcción de mi vida profesional, a mi sobrino Christofer por ser mi motivación e inspiración de salir cada día adelante y dejarle un buen ejemplo de estudio, perseverancia y que con esfuerzo todo se puede lograr.

A mi nueva familia que está a mi lado brindándome palabras de ánimo en todo momento y sobre todo a mi pequeña hija Dayana Kendra por ser mi mayor fuente de motivación y lucha contra todos los obstáculos que se presenten en mi vida profesional.

Johana Milagros Lázaro Cartolín

Dedico la presente tesis al ser que me dio la vida, amor, educación, salud, vivienda y una familia, ese ser que trabajó día a día para que no le falte nada a su familia, me enseñó con el ejemplo los valores para ser una persona de bien, con ese mismo ejemplo de no dejarme caer ante las adversidades, luchar, esforzarme, perseverar y superarme continuamente para lograr mis objetivos. Esta meta es tuya y mía. Sin duda sin tu ejemplo no sería lo que soy. Estaré eternamente agradecida contigo por todo.

Que la vida nos permita permanecer juntas mucho tiempo más.

A mi madre con amor.

Ross Bereniz Felipe Chávez

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Dios por protegernos durante todo nuestro largo camino universitario y darnos las fuerzas para superar todos los obstáculos y dificultades que se presentan a lo largo de todas nuestras vidas.

A nuestros padres, familiares porque siempre estuvieron apoyándonos y motivándonos a seguir estudiando para lograr nuestro objetivo y así ser el orgullo de toda nuestra familia.

Agradecemos a la Universidad Norbert Wiener por habernos acogido en sus instalaciones, por brindarnos un buen ambiente de estudio y además unos laboratorios con los materiales, equipos y reactivos necesarios para el aprendizaje de nuestra carrera. Así también a los diferentes docentes que nos brindaron sus conocimientos dejándonos una buena base profesional.

A nuestro asesor de tesis Q.F Guevara Ortega, Fredy Alberto, por su importante apoyo, consejos y sugerencias para realizar un buen trabajo, que con su colaboración no hubiera sido posible la realización de este trabajo de investigación.

Así mismo al Mg. Máximo Vergaray Chávez quién fue el docente encargado de la revisión de nuestro proyecto de investigación, con sus conocimientos nos orientó para obtener un mejor resultado dedicando parte de su valioso tiempo.

A los distinguidos miembros del jurado:

- Presidente: Dr. Errol Alberto Camacho Alva,
- Secretaria: Dra. Norma Angelica Ramos Cevallos y
- Vocal 1: Q.F. Tito Segura Vílchez.

Por sus sugerencias recibidas en la culminación de este trabajo de investigación.

Y a todos los que compartieron sus conocimientos con nosotras, nos llevamos un “granito de arena” de cada persona involucrada.

ÍNDICE

RESUMEN..	VII
SUMMARY	VII
I. INTRODUCCIÓN	1
1.1.Planteamiento del problema.....	2
1.2.Objetivos	4
1.2.1.Objetivo general:	4
1.2.2.Objetivos específicos:	4
1.3.Hipótesis:	4
1.3.1.Hipótesis general:	4
1.3.2.Hipótesis específicas:.....	5
1.4.Variables	5
1.4.1.Variable independiente.....	5
1.4.2.Variable dependiente	5
1.5.Indicadores:.....	5
1.5.1.Indicadores de la variable independiente	5
1.5.2.Indicadores de las variables dependientes	6
II. MARCO TEÓRICO	7
2.1.Antecedentes de la investigación.....	7
2.1.1.Estudios a nivel internacional.....	7
2.1.2.Estudios a nivel nacional	8
2.2.Base teórica	10
2.2.1.Celecoxib.....	10
a.Indicaciones terapéuticas	10
b.Mecanismo de acción.....	10
c.Propiedades fisicoquímicas	10
2.2.2.Industria farmacéutica peruana	11
2.2.3.Calidad en la industria farmacéutica	12
2.2.3.1.Concepto de calidad :	12
2.2.3.2.Administración de la calidad en la industria farmacéutica.	12
2.2.4.Control de calidad	13

2.2.4.1. Buenas prácticas de laboratorio para el control de calidad de productos farmacéuticos	14
a.Organización y gestión:	14
b.Materiales, Equipos, Instrumentos.....	15
c.Trazabilidad.	15
2.2.5.Materias primas en la industria farmacéutica.....	16
2.2.6.Flujo de las materias primas en la industria farmacéutica	16
2.2.6.1. Adquisición de materias primas.....	16
2.2.6.2. Ingreso de las materias primas	16
2.2.6.3. Muestreo de la materias prima.	17
2.2.6.4. Almacenamiento y etiquetado.	19
2.2.6.5. Análisis de materia prima	20
2.2.6.6. Reporte de análisis de la materia prima	20
2.2.6.7. Resultados e identificación del estado de calidad.	21
2.2.7.Ensayos fisicoquímicos para definir la calidad de una materia prima .	23
2.2.7.1. Descripción y solubilidad.	23
2.2.7.2. Identificación.....	24
2.2.7.3. Determinación de agua.....	25
2.2.7.4. Metales pesados	26
2.2.7.5. Residuo de incineración	26
2.2.7.6. Impurezas orgánicas y valoración por cromatografía de líquidos (HPLC)	27
III. PARTE EXPERIMENTAL	28
3.1. Diseño de investigación	28
3.2. Método	28
3.3. Población y muestra de estudio	29
3.3.1.Población.....	29
3.3.2.Muestra.....	29
3.4. Materiales y equipo	29
3.4.1.Materiales.....	29
3.4.2.Equipos.....	29
3.5. Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de datos.....	29
3.5.1.Técnica operatoria:	29
3.5.2.Instrumentos	29
3.5.3.Procedimiento de recolección de datos	30

3.5.4. Procesamiento de las muestras:	30
IV. RESULTADOS	35
4.1. Análisis de datos obtenidos.....	35
V. DISCUSIONES	52
VII. RECOMENDACIONES.....	57
VIII. BIBLIOGRAFÍA	58
XI. ANEXOS	58

RESUMEN

El presente trabajo de investigación se desarrolló con el objetivo de determinar la calidad de la materia prima celecoxib en seis lotes diferentes mediante los resultados de ensayos fisicoquímicos según USP 39. La población fue de seis muestras de materia prima de diferentes lotes analizadas en el área de control de calidad en un laboratorio farmacéutico nacional, durante el periodo comprendido entre mayo de 2016 hasta febrero de 2017. 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 en el equipo mufla, las impurezas orgánicas y la valoración por método de HPLC. Los resultados fueron 100% conforme en descripción, 100% conforme en la Identificación, 100% conforme en la solubilidad, 100% conforme menor de 0,1 % en la determinación de agua, 100% conforme menor de 0,2 % en residuo de incineración, 100% conforme no más de 20 ppm en metales pesados, 100 % conforme no más de 0,5% en impurezas orgánicas y 100 % conforme en valoración con un rango de 98,0% - 102,0%. Estos resultados indicaron que la materia prima de celecoxib de diferentes lotes ingresada a un laboratorio farmacéutico nacional durante el periodo de mayo 2016 hasta febrero de 2017 es de calidad según las especificaciones de la USP 39, independientemente de su lugar de procedencia; con ello se garantizó la calidad de la materia prima la cual se plasmó en una posterior fabricación de una forma farmacéutica terminada, que terminará siendo consumida por la población peruana que tenga acceso a los medicamentos producidos por este laboratorio farmacéutico nacional.

Palabras clave: materia prima, celecoxib, USP 39, ensayos fisicoquímicos, control de calidad.

SUMMARY

The present research work was developed with the objective of determining the quality of the raw material celecoxib in six different batches through the results of physicochemical tests according to USP 39. The population was six samples of raw material from different batches analyzed in the area of quality control in a national pharmaceutical laboratory, during the period from May 2016 to February 2017. The research work method was developed according to the specifications of the technical standard USP 39: the description and solubility was developed through an examination visual direct, the identification was developed by two methods; by method A: Infrared absorption (IR) and by method B: HPLC (high pressure liquid chromatography), water determination by method I in Karl Fischer equipment, determination of heavy metals by method I in the muffle equipment, the organic impurities and the evaluation by HPLC method. The results were 100% conformal in description, 100% according to the Identification, 100% according to the solubility, 100% as less than 0.1% in the determination of water, 100% as less than 0.2% in the residue of incineration, 100% according to no more than 20 ppm in heavy metals, 100% according to no more than 0.5% in organic impurities and 100% according to valuation with a range of 98.0% - 102.0%. These results indicated that the celecoxib raw material from different batches admitted to a national pharmaceutical laboratory during the period from May 2016 to February 2017 is of quality according to the specifications of USP 39, regardless of its place of origin; with this, the quality of the raw material was guaranteed, which was reflected in a later manufacture of a finished pharmaceutical form, which will end up being consumed by the Peruvian population that has access to the medicines produced by this national pharmaceutical laboratory.

Key words: raw material, celecoxib, USP 39, physicochemical tests, quality con

I. INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica es un sector empresarial muy importante ya que se dedica a la manufactura de productos farmacéuticos que tienen como fin prevenir, tratar o mejorar el estado de salud de la población que padezca de alguna o varias enfermedades. Este proceso de manufactura está determinado el Informe 32 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), donde se establece las consideraciones, características, generalidades y especificaciones a seguir en la elaboración de medicamentos de óptima calidad para el cumplimiento del efecto terapéutico deseado para mejorar la calidad de vida de la población.

En el Perú en el año de 1999, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), teniendo como base el Informe 32 la OMS, elaboró el proyecto de Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos (BPM), el que establece pautas para la Industria Farmacéutica Nacional, a fin de asegurar la calidad de los medicamentos, con la consiguiente garantía para la salud de la población. Dentro este manual se detalla el área control de calidad, esta se refiere a los procedimientos de organización, documentación, muestreo, ensayos y especificaciones, donde se pueda asegurar que los ensayos necesarios pertinentes realmente se efectúen, también está presente en todas las decisiones respectivas a la calidad del producto farmacéutico, evitando que se autorice la venta de los productos hasta que su calidad haya sido aprobada como conforme según las especificaciones del producto final.

Para la elaboración de productos farmacéuticos el proceso inicia con la etapa de manipulación de materias primas e insumos. Es esencial la aprobación de sólo materia prima de elevada calidad para la elaboración de productos farmacéuticos uniformemente aceptables.

El presente trabajo de investigación analiza y evalúa comparativamente los resultados de los ensayos fisicoquímicos de la materia prima Celecoxib, en el área de control de calidad de un laboratorio farmacéutico nacional durante el periodo de febrero 2016 a mayo 2017. Dichos ensayos fisicoquímicos son los que van a determinar si la materia prima analizada es o no es de calidad según la norma

técnica USP 39. Para determinar la calidad de dicha materia prima, existen especificaciones que deben cumplirse, mismas que son fundamentales, éstas son: Identidad, Pureza y Concentración.

1.1. Planteamiento del problema

En la actualidad muchas industrias peruanas vienen sufriendo una crisis debido a la falsa información brindada al consumidor, debiendo ésta ser clara, correcta y precisa. Muchas de estas empresas están relacionadas a la industria de alimentos, otras de ellas son empresas que brindan servicios. El resultado puede ser perjudicial para la salud del consumidor genera además malestar, descontento, falta de confianza para consumirlos, de esta manera se ve alterada la calidad de sus productos, bienes y/o servicios, atentando contra la calidad de vida de la población peruana.

Dentro de las industrias peruanas, se encuentra la industria farmacéutica que es un sector industrial y empresarial que está dedicada a la investigación, desarrollo, producción y comercialización de medicamentos para el tratamiento y para la prevención de diversas enfermedades, así como el cuidado de la salud en general. Se considera como uno de los sectores empresariales más rentables e influyentes en el mundo por sus contribuciones a la salud y a la ciencia ⁽¹⁾. Dentro de la organización de la industria farmacéutica debe estar presente la “Garantía de la Calidad” que es el conjunto de medidas que se deben adoptar con el objetivo de asegurar que los productos farmacéuticos sean de la calidad requerida para el uso al que están destinados. Para que sea posible alcanzar el mencionado objetivo, se debe contar con un sistema de garantía de la calidad de amplio alcance y correctamente aplicado, que incorpore las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y de Laboratorio de Control de Calidad (BPL).

En la industria farmacéutica, la calidad se determina en el área denominada control de calidad, donde se realiza las pruebas analíticas de laboratorio, muestreo; especificaciones, y ensayos, como también a los procedimientos de organización, documentación, y autorización que aseguren que los

ensayos necesarios y pertinentes realmente se efectúen; y que no se permita la circulación de los materiales, ni se autorice la venta o suministro de los productos, hasta que su calidad haya sido aprobada como satisfactoria. Para producir productos farmacéuticos es esencial probar y aceptar solo materia prima de elevada calidad para la producción de productos uniformemente aceptables, así mismo debe ser adquirida a proveedores reconocidos y calificados ⁽²⁾. La industria farmacéutica tiene una elevada dependencia de las importaciones de materia prima que son oriundas de mercados emergentes de India, China o Pakistán que se constituyen como muy competitivos, lo que significa que no comprenden costos que puedan repercutir significativamente en la rentabilidad ⁽³⁾. Por ello es fundamental determinar la calidad de la materia prima en este caso la materia prima.

Dentro de las materias primas, tenemos que tenemos al celecoxib que es una sustancia terapéuticamente activa, está indicado en procesos inflamatorios de largo plazo y generalmente a pacientes adultos mayores, esta sustancia es importante ya que no va a presentar los efectos adversos que comúnmente presentan los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) que son irritaciones a nivel gastrointestinal.

La determinación de la calidad de la materia prima celecoxib que se obtiene al evaluar los resultados de los ensayos fisicoquímicos según una norma técnica establecida por el laboratorio farmacéutico que es la USP 39, en estos documentos se obtiene un resultado confiable y con ello se garantiza la calidad de la materia prima o en caso contrario se rechaza la materia prima, dicha calidad se plasma en la posterior fabricación de una forma farmacéutica terminada, esta misma es la que va a ser consumida por la población peruana que tenga acceso a estos medicamento.

Por lo tanto, el presente trabajo pretende demostrar la calidad de la materia prima celecoxib mediante la evaluación de los ensayos fisicoquímicos realizados en el área de Control de Calidad de un Laboratorio Farmacéutico peruano dando así la confiabilidad al paciente consumidor.

Por lo tanto, los ensayos fisicoquímicos de la materia prima son primordiales porque aseguran la calidad de la misma, la cual está íntimamente relacionado con la procedencia del proveedor, es por esta situación que surge la siguiente interrogante: ¿La materia prima celecoxib en seis lotes diferente mediante los resultados de ensayos fisicoquímicos según USP 39, Lima 2016-2017 es de calidad y cumple con las especificaciones técnicas autorizadas?

1.2. Objetivos

1.2.1. Objetivo general:

Determinar la calidad de la materia prima celecoxib en seis lotes diferentes mediante los resultados de ensayos fisicoquímicos según USP 39, Lima 2016-2017.

1.2.2. Objetivos específicos:

- Analizar los resultados de la materia prima celecoxib en seis lotes diferentes según especificaciones técnicas USP 39, Lima 2016-2017.
- Comparar los resultados de la materia prima celecoxib en seis lotes diferentes realizados según sus especificaciones técnicas USP 39, Lima 2016-2017.

1.3. Hipótesis

1.3.1. Hipótesis general:

La 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 cumplen con sus especificaciones técnicas analíticas.

1.3.2. Hipótesis Específicas:

- El análisis de los resultados de la materia prima celecoxib en seis lotes cumplen con sus especificaciones según USP 39, Lima 2016-2017.
- La comparación de los resultados de la materia prima celecoxib en seis lotes cumplen con sus especificaciones según USP 39, Lima 2016-2017.

1.4. Variables

1.4.1. Variable independiente

Materia prima celecoxib

1.4.2. Variable dependiente

Ensayos fisicoquímicos: identificación, descripción solubilidad, determinación de agua, residuo de incineración, metales pesados, sustancias relacionadas y valoración.

1.5. Indicadores: Según USP 39:

1.5.1. Indicadores de la variable independiente

- **Identificación:**
 - a. Absorción en el infrarrojo: El espectro IR de la muestra es semejante al estándar.
 - b. HPCL: El tiempo de retención del pico principal de la solución muestra corresponde al de la solución estándar (HPLC)

1.5.2. Indicadores de las variables dependientes

- **Solubilidad:** Soluble en etanol, cloruro de metileno, prácticamente insoluble en agua.
- **Metales pesados:** No más de 20 ppm
- **Residuo de incineración:** No más de 0,2 %
- **Determinación de agua:** No más de 0,5 %
- **Impurezas orgánicas:**
 - a. Compuesto relacionado a de celecoxib: No más de 0,4 %
 - b. Compuesto relacionado b de celecoxib: No más de 0,10 %
 - c. Impurezas individuales no especificadas: No más de 0,10 %
 - d. Impurezas totales No más de 0,5 %
- **Valoración:** No menos de 98,0 % y no más de 102,0 % de $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$, calculado con respecto a la sustancia anhidra.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de la investigación

2.1.1. Estudios a nivel internacional

García O. (2013) presenta el trabajo de investigación: “Registro y Control de la Materia Prima” para optar el título de Ingeniero en Procesos y Operaciones industriales, en la empresa Fabricaciones CNC de Querétaro S.A. de C.V en México. La finalidad fue mejorar la organización de la empresa en cuanto al control de la información de futuras adquisiciones en la recepción de la materia prima que es necesaria para la fabricación de los productos. Método: primero, se hizo la revisión de toda la documentación existente, el siguiente paso fue ordenar los documentos para tener un mejor manejo de ellos, después de eso se realizó el respaldo por medio de un escáner y por último se realizó el ordenamiento y la clasificación de los documentos en electrónico en la computadora. Se realizó dentro del área de control de calidad de la empresa, dando como resultado a los clientes de dicha empresa más confiabilidad en los productos requeridos entregando un certificado de calidad de la materia prima con la cual fueron fabricados los productos ⁽⁴⁾.

Villalba D, et al (2011) en su estudio “Calidad bromatológica y organoléptica de ensilajes de residuos orgánicos del sistema de producción café – musáceas”. Se realizó en el Laboratorio de Ecofisiología Animal de la Universidad del Tolima (Ibagué, Colombia). El objetivo fue analizar la calidad nutricional mediante las características bromatológicas y organolépticas de ensilajes de residuos orgánicos del agroecosistema café y musáceas. Se preparó un ensilaje con cada uno de los residuos orgánicos (café, hoja de plátano y vástago de plátano), se adiciono 5% de melaza como fuente energética. Se evaluaron 4 tiempos de fermentación (1, 7, 14 y 21 días). Semanalmente se evaluaron las variables: pH, temperatura, materia seca, cenizas. En la evaluación organoléptica se realizó los análisis mediante estadística descriptiva donde se evidenció que todos los ensilajes

presentaron características aceptables dentro de los parámetros de calidad en las características de color, olor, humedad y textura ⁽⁵⁾.

2.1.2. Estudios a nivel nacional

Jiménez R. (2016): “Control de calidad de materia prima en el Laboratorio VITALINE S.A.C.” para optar el título profesional de Químico Farmacéutico, tuvo el objetivo determinar el porcentaje de materia prima aceptada y el porcentaje de estándares secundarios generadas en el Laboratorio. En dicha investigación se hace un enfoque de las actividades que se ejecutan en la sub-área de Materia Prima, como: muestreo, análisis, elaboración de reportes y protocolos de materia prima, revisión, actualización y modificación de las especificaciones técnicas y técnicas analíticas, así como todo lo que implica la generación de estándares secundarios, y el análisis de material de envase. Analizando 11 principios activos durante el periodo de octubre 2015 hasta abril 2016 de las cuales el 93% de materias primas fueron aprobadas y el 7 % rechazados y el porcentaje de estándares secundarios generados en el laboratorio que fue un 43 % ⁽⁶⁾.

Ramírez R. (2016) “Calidad fisicoquímica de nafazolina clorhidrato materia prima de un laboratorio farmacéutico nacional” para optar el título profesional de Químico Farmacéutico. Tuvo como finalidad evaluar el cumplimiento de las especificaciones de los ensayos de control de calidad de Nafazolina clorhidrato materia prima establecidas por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 37). Obteniendo la conformidad en los ensayos de descripción, solubilidad e identificación. Los resultados fueron pH: 6,32, pérdida por secado 0,0%, residuo de incineración 0,1%, se obtuvo 1,5% para impurezas comunes y la valoración fue de 99,4% con respecto a la base seca. Estas características fisicoquímicas son conformes según las especificaciones técnicas establecidas en documentos oficiales, por lo que se concluyó que Nafazolina clorhidrato materia prima cumple con las especificaciones de los ensayos de control de calidad ⁽⁷⁾.

Zapata C. (2016) “Análisis fisicoquímicos para determinar la calidad del Ciprofloxacino Clorhidrato como materia prima para la fabricación del producto Ciproxlab tabletas realizado en el laboratorio farmacéutico VitaPharma SAC.” para optar el título profesional de Químico Farmacéutico. El objetivo fue verificar la calidad de la materia prima para la fabricación del producto farmacéutico Ciproxlab tabletas. La materia prima de Ciprofloxacino clorhidrato se muestreo de seis tamboras de cartón a los cuales se les realizó diversos análisis físicos y químicos para verificar la calidad de las materias primas, como la descripción, identificación, solubilidad, determinación de agua, residuo de incineración, metales pesados, impurezas orgánicas y valoración, de los cuales en sus resultados salieron conformes al 100% ⁽⁸⁾.

En el trabajo de Salazar A. (2015) “Control de la calidad fisicoquímica de clorhidrato de fenazopiridina materia prima realizado en el laboratorio IQ-FARMA S.A.” para optar el título profesional de Químico Farmacéutico. El objetivo fue verificar que el control de la calidad fisicoquímica de clorhidrato de fenazopiridina materia prima realizado en el laboratorio IQ-FARMA S.A. cumple con las especificaciones establecidas en la farmacopea USP 36. Se tomó muestras de cuatro lotes clorhidrato de fenazopiridina. Realizaron el muestreo de 18 – 20 gramos de materia prima por tambor de cada lote. Se analizaron los parámetros fisicoquímicos analizados según la USP 36, concluyendo que la materia prima cumple con las especificaciones de la USP 36, dando como resultados conformes al 100%. ⁽⁹⁾.

Mariños F. (2013) realizo la investigación “Calidad química y fisicoquímica de materias primas utilizadas para la fabricación de Broncopulmin NF jarabe” para optar el título profesional de Químico Farmacéutico, teniendo como finalidad dar a conocer los diferentes análisis tanto químicos como fisicoquímicos realizados a las diferentes materias primas que fueron utilizadas para la fabricación del jarabe Broncopulmin NF fabricado por el Laboratorio Farminindustria S.A. analizaron 8 materias primas luego de su ingreso a almacén en el año 2012, y se contrasto con las especificaciones según lo establecido por la USP 35. Teniendo como resultado la conformidad

para cada ensayo y concluyeron que las materias primas analizadas cumplen con los criterios de calidad al 100% como conformes establecidos en la correspondiente monografía de la USP 35 ⁽¹⁰⁾.

2.2. Base teórica

2.2.1. Celecoxib

a. Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis, de la artritis reumatoide y de la espondilitis anquilosante ⁽¹¹⁾.

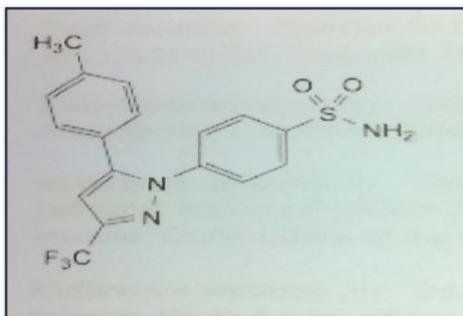
b. Mecanismo de acción

El celecoxib es un inhibidor no competitivo de la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2) a diferencia de los AINES (Antinflamatorios no esteroideos) convencionales que son inhibidores de la COX-1 y COX-2. Estas enzimas catalizan la conversión del ácido araquidónico a prostaglandina H₂ y a tromboxanos. La enzima COX-1 es una isoenzima constitutiva presente en muchos tejidos que participa en la regulación de importantes procesos como la citoprotección gástrica o la homeostasis vascular. Por el contrario, la isoenzima COX-2 es una enzima inducible que se expresa durante procesos inflamatorios. Estas observaciones han abierto el camino a una hipótesis consistente en que fármacos capaces de inhibir selectivamente COX-2 serían eficaces para contrarrestar los procesos inflamatorios dejando inalterada COX-1 y sus efectos citoprotectores gástricos ⁽¹²⁾.

c. Propiedades Fisicoquímicas

- **Formula Estructural**

Figura 1: Fórmula Estructural del Celecoxib.



Fuente: *British Pharmacopoeia 2016* ⁽¹³⁾.

- **Denominación Química:** 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo] benzenosulfonamida
- **Formula Molecular:** C₁₇H₁₄F₃N₃O₂S
- **Peso Molecular:** 381,4 g/mol
- **Aspecto:** Polvo amorfo de color blanco o casi blanco ⁽¹³⁾.

2.2.2. Industria farmacéutica peruana

La industria farmacéutica juega un rol estratégico dentro de un país, ya que es la encargada de producir medicamentos utilizados para prevenir y tratar enfermedades, lo cual es muy importante, pues está relacionado a la mejora de la calidad de vida de la población. En el Perú la industria farmacéutica data del siglo XIX con el establecimiento del Laboratorio Farmacéutico Leonard (1874). Recientemente, el último Censo Económico, identificó 196 empresas que elaboran productos farmacéuticos, concentradas principalmente en Lima (84,7%).

En la última década, la industria farmacéutica ha presentado un desempeño mixto. Por un lado, el periodo 2006 – 2008 estuvo caracterizado por tasas de crecimiento positivas, mientras que para el periodo 2009 – 2015, hubo decrecimientos, con la excepción de los años 2011 y 2012, que registraron tasas positivas ⁽³⁾.

La industria de productos farmacéuticos se ha constituido como un sector importante en la economía peruana por la participación en el PBI (Producto Bruto Interno) Manufacturero, su contribución sobre el empleo industrial y su generación de divisas vía exportaciones, el país

no cuenta con plantas farmacoquímicas, es decir, aquellas que producen sustancias activas necesarias para la elaboración de medicamentos. Pocos excipientes pueden ser proveídos localmente, entre ellos el azúcar, almidón, envases primarios y secundarios. La totalidad de las sustancias activas se importan de países asiáticos: India, China, y en menor grado de países europeos como España, Alemania, Italia ⁽¹⁴⁾.

2.2.3. Calidad en la industria farmacéutica

2.2.3.1. Concepto de calidad ⁽¹⁵⁾:

De acuerdo con el diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, la calidad se puede definir como “el conjunto de atributos o cualidades que constituyen la manera de ser de una cosa”, lo cual quiere decir que la calidad está determinada por las características de un producto con el objetivo de satisfacer una necesidad o un deseo del consumidor.

En la práctica, la calidad es un concepto relativo, ligado al binomio producto- consumidor, y en este sentido se puede aceptar como definición la que identifica calidad con “el grado de satisfacción que ofrecen las características del producto en relación con las exigencias del consumidor al que éste se destina”.

2.2.3.2. Administración de la calidad en la industria farmacéutica ⁽¹⁶⁾.

En la industria farmacéutica en general, la administración de la calidad es un aspecto de la función administrativa ligado a la ejecución de las políticas de la calidad de la empresa.

Los elementos básicos de la administración de la calidad son los siguientes:

- Sistema de Calidad que comprende la estructura, procedimientos, procesos y recursos.

- Garantía de la Calidad, concepto que involucra las medidas que se adoptan para asegurar que el producto satisface determinadas condiciones de calidad.

Dentro de una organización, la garantía de la calidad constituye una herramienta administrativa. En las relaciones contractuales, la garantía de la calidad genera confianza en el proveedor.

El fabricante debe asumir la responsabilidad de la calidad de los productos farmacéuticos que produce para asegurar que sean apropiados para el uso previsto, que reúnan los requerimientos del Registro Sanitario y que no sean riesgosos para el paciente, debido a su seguridad, calidad o eficacia inadecuadas. Las principales autoridades administrativas de la empresa son responsables del cumplimiento de este objetivo de calidad, con la participación activa y el compromiso de todos los departamentos y a todos los niveles dentro de la compañía, de los proveedores y de los distribuidores. Para que sea posible alcanzar el mencionado objetivo cualitativo, se debe contar con un sistema de garantía de la calidad de amplio alcance y correctamente aplicado, que incorpore las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y de Laboratorio de Control de Calidad (BPL).

2.2.4. Control de calidad

El control de la calidad está detallado en las BPM y comprende el muestreo, especificaciones y ensayos como también a los procedimientos de organización, documentación y autorización que aseguren que los ensayos necesarios y pertinentes realmente se efectúen, y que no se permita liberación de los materiales, ni se autorice la venta o suministro de los productos, hasta que su calidad haya sido aprobada como satisfactoria. Toda empresa fabricante debe contar con un Departamento de Control de Calidad. El departamento de control de calidad debe ser independiente de la producción y de otros departamentos, y estar bajo la autoridad de una persona calificada y experimentada. Debe contar con recursos suficientes

para asegurar que los procedimientos de control de calidad puedan efectuarse con eficacia y confiabilidad ⁽¹⁶⁾.

Control de calidad implica a las BPL, se detalla a continuación:

2.2.4.1. Buenas prácticas de laboratorio para el control de calidad de productos farmacéuticos (BPL)

Las Buenas Prácticas de Laboratorio es el conjunto de normas que establecen los procedimientos operativos y prácticas adecuadas para garantizar que los datos generados por los laboratorios cuando realizan el control de calidad sean confiables. Fundamentalmente se basa en los siguientes puntos ⁽¹⁷⁾:

a. Organización y gestión ⁽¹⁷⁾:

El laboratorio debe estar legalmente autorizada para funcionar y ser legalmente responsable, debe estar organizado y operar de manera que cumpla los siguientes requisitos:

- Tener personal gerencial y técnico con la autoridad y los recursos necesarios para cumplir sus obligaciones y para realizar los ensayos y/o calibraciones, validaciones y verificaciones, y para iniciar acciones a fin de prevenir o minimizar tales desviaciones.
- Proveer supervisión adecuada al personal, incluyendo personal en entrenamiento, por personas con experiencia en los ensayos y/o métodos, procedimientos de calibración, validación y verificación, así como los objetivos de los ensayos y la evaluación de los resultados.
- Asegurar la trazabilidad de la muestra desde la recepción, a través de todas las etapas analíticas, hasta completar el informe de análisis.
- Mantener una relación actualizada de todas las especificaciones y documentos relacionados (en papel o medio electrónico) utilizados en el laboratorio.
- Tener procedimientos apropiados de seguridad.

- Tener un Director técnico que tenga responsabilidad total por las operaciones técnicas y la provisión de recursos necesarios para asegurar la calidad requerida de las operaciones del laboratorio.

b. Materiales, Equipos, Instrumentos

- **Reactivos:** Todos los reactivos y sustancias químicas, incluyendo solventes y materiales usados en ensayos y valoraciones, deben ser de calidad requerida. Los reactivos deben ser comprados a proveedores calificados y deben ir acompañados por el certificado de análisis y la hoja de datos de seguridad ⁽¹⁷⁾.
- **Sustancias de referencia y materiales de referencia**
Las sustancias de referencia (sustancias de referencia primaria o sustancias de referencia secundaria) son usadas para el análisis de una muestra. Se deben emplear sustancias de referencia farmacopeica cuando estén disponibles y sean apropiadas para el análisis. Cuando una sustancia de referencia no se encuentra disponible, el laboratorio podrá usar la sustancia de referencia certificada del fabricante ⁽¹⁸⁾.
- **Calibración, verificación del desempeño y calificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos** ⁽¹⁸⁾.

Acción que demuestra, en forma documentada, que un proceso, equipo, material, actividad o sistema conduce a los resultados previstos.

Cada parte del equipo, instrumento u otro dispositivo usado para el ensayo, verificación y/o calibración, debe tener una identificación única.

c. Trazabilidad ⁽¹⁸⁾.

El resultado de un análisis debe ser trazable hasta la sustancia de referencia primaria usada.

2.2.5. Materias primas en la industria farmacéutica ⁽¹⁶⁾.

La materia prima es toda sustancia de calidad definida empleada en la fabricación de un producto farmacéutico, excluyendo los materiales de envasado y empaque.

Básicamente se pueden dividir en:

- Principio Activo; cualquier sustancia destinada a ser usada en la fabricación de una forma farmacéutica como una sustancia terapéuticamente activa.
- Excipiente; sustancia que a las concentraciones presentantes en una forma farmacéutica, carece de actividad farmacológica. Ello no excluye la posibilidad de que determinados excipientes puedan causar reacciones alérgicas o efectos indeseables. Los excipientes se usan a fin de dotar a la forma farmacéutica de características que aseguren la estabilidad, biodisponibilidad. Aceptabilidad y facilidad de administración de uno o más excipientes.

2.2.6. Flujo de las materias primas en la industria farmacéutica

2.2.6.1. Adquisición de materias primas ⁽¹⁸⁾.

La adquisición de las materias primas es una operación importante que debe involucrar al personal que posea conocimientos acerca de los productos y sus proveedores.

Las materias primas deben adquirirse solamente de los proveedores que figuran en la especificación respectiva y siempre que sea posible, directamente del productor. Se recomienda que el tema de las especificaciones establecidas por el fabricante para las materias primas sea discutido por éste con los proveedores.

2.2.6.2. Ingreso de las materias primas

Al ingreso de las materias primas se deben revisar todos los materiales recibidos, para asegurar que el envío corresponda al

pedido. Los contenedores deben limpiarse si fuera necesario y deben incluirse los datos correspondientes en las etiquetas.

Cualquier daño en los contenedores u otro problema que pueda influir negativamente en la calidad de un producto debe registrarse y comunicarse al departamento de control de calidad para su debida investigación ⁽¹⁸⁾.

Una vez recibida la nota de recepción y la solicitud de análisis de materia prima del almacén, se verifica el certificado de análisis de tal manera que correspondan a la materia prima recibida y se verifica que la nota de recepción contenga los datos de acuerdo con el certificado de análisis ⁽¹⁹⁾.

Se debe contar con un registro de ingresos de materia prima, donde se registra todos los ingresos de las materias primas, luego se procede a verificar las especificaciones del certificado de análisis contra la vigente, si estas son concordantes se procede a coordinar el muestreo con el almacén, en el área de muestreo de materia prima, dicho ambiente debe contar con aire filtrado, con temperatura y humedad relativa controlada, además debe tener una exclusiva de ingreso ⁽¹⁹⁾.

2.2.6.3. Muestreo de la materia prima.

La materia prima está compuesta de diversos lotes cada lote debe considerarse independientemente para el muestreo, ensayo y liberación.

Una muestra proveniente de cada contenedor de materia prima debe someterse a prueba de identidad ⁽¹⁶⁾.

El personal de muestreo encenderá el Sistema de aire una hora antes de iniciar el muestreo. El área deberá limpiarse antes de cada muestreo ⁽¹⁹⁾.

Materiales para muestreo: guantes descartables estériles, uniforme de muestreo (chaqueta y pantalón), mandil limpio, mascarilla, cubre calzados, frascos de muestreo estériles, bolsas para toma de

muestras para ensayo de identificación, cucharas para muestreo limpias y desinfectadas, muestreador de tres niveles, tijeras limpias, piseta con alcohol al 70%.

Antes de entrar a la cabina de muestreo, el personal de muestreo verifica las condiciones ambientales:

- Temperatura: 15°C -25°C.
- Humedad relativa: 35% - 60%
- Diferencial de presión: 0,02 – 0,4 mm Hg

El plan de muestreo de materia prima, antes de abrir el envase se hará una verificación de buen estado y limpieza del mismo, el envase debe estar libre de polvo y partículas, no presentar rajadura, golpe o rotura, ni filtrar el material a muestrear, debe estar identificado con etiqueta original del proveedor, que indique: nombre, lote y fecha de expira, consignar todos estos datos y alguna observación si hubiera, si no hay observaciones se procederá a realizar la apertura, en ese momento se debe comprobar que los recipientes se encuentren sellados, inicia la toma de muestra para el análisis microbiológico y luego para el análisis fisicoquímico ⁽¹⁹⁾.

Para al análisis de identificación se toma muestra de todos los envases por separado, para todos los demás ensayos se trabaja sobre un pool ⁽¹⁹⁾. Cantidad por muestrear:

Tabla 1: Cantidad de muestreo por tambora.

Materia Prima	Identificación (g)	Ensayos y Contra muestras (g)
Principios Activos sólidos y semisólidos	Tambora 25 Kg	15-30
Excipientes sólidos y semisólidos	Tambora 50 Kg	20-200

Fuente: Registro e inspección y muestreo del laboratorio

Muestreos de tamboras: se rompen los precintos y se verifica que contenga doble bolsa, de contener solo una se coloca como observación, en caso de no tener ninguna bolsa y estar el producto en contacto directo con la tambora, se procede a suspender el muestreo e informar al Jefe de Sección de Materia Prima. Abierta la bolsa exterior se procede a cogerla por la parte externa y deslizarse hacia los lados del envase, luego se abre la bolsa interna y se homogeniza el contenido antes de tomar la muestra. Para el cierre se debe eliminar todo el aire contenido en la bolsa interna y se procede a envolver la parte de arriba de la bolsa sobre si misma con un precinto, luego se realiza la misma operación con la bolsa externa, se coloca la tapa y el precinto de seguridad ⁽¹⁹⁾.

Terminado el muestreo se realiza un despeje del área de muestreo cerrando todos los envases y se coloca la etiqueta “Toma de muestra” en todos los envases muestreados. Seguidamente se ubican en la exclusiva para que el personal de almacén los retire y ubique en el área designada ⁽¹⁹⁾.

A los frascos que contengan las muestras de materia prima se coloca la etiqueta “Muestra para análisis” y luego se colocan en la bandeja de muestreo, se cierra y se transporta las muestras al área de control de calidad, teniendo precaución con las muestras fotosensibles las cuales serán cubiertas con aluminio y las muestras líquidas selladas con parafilm ⁽¹⁹⁾.

2.2.6.4. Almacenamiento y etiquetado ⁽¹⁹⁾.

Las materias primas en el área de almacenamiento deben ser etiquetadas adecuadamente. Las etiquetas deben contener la siguiente información como mínimo:

- a. El nombre con que ha sido designado el producto y cuando sea aplicable.

- b. Él(los) número(s) de lote(s) asignado(s) por el proveedor, y si lo(s) hubiera, el (los) número(s) de lote(s) asignado(s) por el fabricante al recibirlo(s);
- c. Siempre se debe indicar, la condición en que se encuentra el material (en cuarentena, en análisis, liberados, rechazados, devueltos o retirados); y
- d. Cuando corresponda, la fecha de caducidad o la fecha después de la cual se hace necesario un reanálisis.

En caso de que los sistemas de almacenamiento se encuentren computarizados, no es necesario que toda la información mencionada figure en la etiqueta.

2.2.6.5. Análisis de materia prima ⁽²⁰⁾

Los análisis de la materia prima deben realizarse antes de autorizar el uso de materias primas; el jefe de control de calidad debe cerciorarse de que se ha comprobado que las materias primas reúnen las especificaciones referentes a la identidad, actividad, pureza y otros indicadores de la calidad.

Toda materia prima deberá ser analizada de acuerdo con su técnica analítica vigente. Estos insumos deben cumplir con sus especificaciones de calidad para ser aprobadas.

- El analista de materia prima antes de realizar los ensayos correspondientes verifica previamente los envases de la muestra, estos deben coincidir con los datos de la solicitud.
- El ensayo de Identificación se realiza en todos los envases ingresados. Para los demás ensayos se realiza sobre un pool de todas las muestras tomadas.

2.2.6.6. Reporte de análisis de la materia prima ⁽²⁰⁾.

- Debe ir acompañado de la nota de recepción y solicitud de análisis de materia prima.
- Certificado analítico del proveedor.

- Todos los datos, cálculos y reportes generados en los ensayos fisicoquímicos con sus respectivos formatos y de acuerdo con las especificaciones indicadas en el Reporte de Análisis.
- Los rangos de aceptación para la desviación estándar serán establecidos en la bibliografía de referencia.

2.2.6.7. Resultados e identificación del estado de calidad ⁽²⁰⁾.

- Una vez concluidos los análisis el analista que los realizó elabora el reporte de análisis de materia prima donde se coloca los resultados.
- Luego se adjunta todos los ensayos, cálculos, reportes, etc. que ha realizado y entrega la documentación de su análisis al Jefe de Sección de Materia Prima, quién revisará la totalidad de los documentos.
- De estar conformes todos los ensayos el Jefe de Sección de Materia Prima aprobará el insumo.
- Finalmente, la documentación es entregada al jefe de Control de Calidad quien dará la conformidad final de los análisis realizados.
- Cuando una materia prima no cumple con las especificaciones se procede a rechazar en el sistema de información y se coloca una etiqueta de rechazo.

2.2.6.8. Contramuestras de materia prima ⁽²¹⁾.

- Las contramuestras se toman al momento de muestreo y en cantidades que sean suficientes para realizar dos análisis completos.
- El tiempo de conservación de las contramuestras de los principios activos es hasta sus fechas de expira, en caso de otra materia prima el tiempo mínimo es de 2 años.
- Las contramuestras se almacenan en envases estériles con tapa rosca, de polietileno para principios activos y excipientes.

- Las contramuestras se almacena en cajas identificadas con número y año. Se almacenan en el “Áreas de Contramuestra” en las siguientes condiciones: Temperatura no mayor a 25°C y humedad relativa no mayor de 70%

2.2.7. Ensayos fisicoquímicos para definir la calidad de una materia prima ⁽³⁾.

Los ensayos fisicoquímicos son pruebas que se realizan en el laboratorio farmacéuticos las cuales son fundamentales en una materia prima para definir la calidad de las mismas, estas son las siguientes:

- **Identidad.** La materia prima contiene exactamente el principio activo que se desea utilizar. Se suelen emplear métodos analíticos de índole cualitativa, como por ejemplo la espectrofotometría de infrarrojos (IR), la espectrofotometría UV y visible, HPLC y por reacciones de identificación.
- **Pureza.** Lo ideal es que la materia prima no contenga contaminantes (impurezas). En la práctica, esto es muy raro y lo normal es que se señalen los límites en las monografías de las farmacopeas, o bien, para sustancias nuevas, en las especificaciones de los laboratorios que han descubierto el nuevo medicamento. Las impurezas más frecuentes son las siguientes:
 - Intermedios o subproductos de síntesis.
 - Productos de degradación durante la síntesis y durante el almacenamiento.
 - Metales pesados.
 - Arsénico.
 - Cloruros.
 - Sulfatos.
 - Agua.
 - Solventes residuales.
- **Potencia o Valoración:** Es la concentración de principio activo tomado en la muestra de la materia prima, se determina por un método analítico cuantitativo como, por ejemplo:

- Potenciometría.
- Espectrofotometría UV-Vis con patrón de referencia.
- HPLC con patrón de referencia.

Es normal encontrar valores de entre el 98-102% del contenido teórico declarado.

2.2.7.1. Descripción y Solubilidad ⁽²²⁾.

La información es solo para indicar las propiedades descriptivas y de solubilidad de un artículo que cumple con las normas de la monografía. Las propiedades no son normas o pruebas de pureza en sí mismas, aunque pueden contribuir indirectamente a la evaluación preliminar de la integridad de un artículo.

Las solubilidades aproximadas de sustancias de la Farmacopea y del Formulario Nacional se indican mediante los términos descriptivos de la siguiente tabla. El término "miscible" utilizado en esta Farmacopea se refiere a una sustancia que produce una mezcla homogénea al mezclarse en cualquier proporción con el disolvente designado.

Tabla 2: Solubilidades.

Término Descriptivo	Partes de Disolvente Requeridas para 1 Parte de Sóluto
Muy soluble	Menos de 1
Fácilmente soluble	De 1 a 10
Soluble	De 10 a 30
Moderadamente soluble	De 30 a 100
Poco soluble	De 100 a 1000
Muy poco soluble	De 1000 a 10000
Prácticamente insoluble o insoluble	Mayor o igual a 10 000

Fuente: USP 39 NF 34

2.2.7.2. Identificación ⁽²²⁾.

La prueba de Identidad o Identificación para un artículo en particular puede comprender uno o más procedimientos. Cuando se lleva a cabo una prueba de Identidad o Identificación, se debe cumplir todos los requisitos de todos los procedimientos especificados para satisfacer los requisitos de la prueba. El incumplimiento de un artículo con los requisitos de la prueba de Identidad o Identificación prescrita (es decir, que no cumpla con los requisitos de todos los procedimientos que componen dicha prueba) indica que el artículo está rotulado incorrectamente y/o adulterado.

a. Absorción en el Infrarrojo ⁽²³⁾.

Las pruebas espectrofotométricas son las de mayor importancia en la identificación de muchas sustancias químicas, siendo capaz de distinguir sustancias con diferencias estructurales, se aplica a sustancias que absorben radiación infrarroja (IR).

La espectrofotometría infrarroja es un método de medida de la absorción de la radiación en un rango de longitudes de onda, cuando ésta pasa a través de una capa delgada de sustancia. Cuando la radiación infrarroja incide sobre una muestra, es capaz de provocar cambios en los estados vibracionales de las moléculas constituyentes de la misma. La absorción de radiación por parte de una muestra es indicativa del tipo de enlaces y grupos funcionales presentes.

De las tres regiones de infrarrojo (cercano, medio y lejano), la región comprendida entre 4000 a 400 cm^{-1} es la más empleada para fines de identificación (Ver tabla n° 2) El espectro de infrarrojo (IR) es único para cualquier compuesto químico con excepción de los isómeros ópticos que tienen espectros idénticos.

Tabla 3: Rangos de longitud de onda de espectrofotometría infrarrojo.

Infrarrojo cercano (NIR)	780 nm-2500 nm (12800 cm ⁻¹ – 4000 cm ⁻¹)
Infrarrojo medio (MIR)	2,5 μm-25 μm (4000 cm ⁻¹ – 400 cm ⁻¹)
Infrarrojo lejano	25 μm-400 μm (400 cm ⁻¹ – 25 cm ⁻¹)

Fuente: Farmacopea Mercosur 205 ⁽²⁴⁾.

2.2.7.3. Determinación de Agua ⁽²²⁾.

Numerosos artículos farmacopeicos son hidratos o contienen agua en forma adsorbida. Como consecuencia, la determinación de agua es importante para demostrar el cumplimiento con las normas farmacopeicas.

a. Método I (Volumétrico)

La determinación volumétrica del agua está basada en la reacción cuantitativa del agua con una solución anhidra de dióxido de azufre y yodo en presencia de una solución amortiguadora que reacciona con los iones hidrogeno ⁽²²⁾.

En la solución volumétrica conocida como reactivo de Karl Fischer, el dióxido de azufre y el yodo se disuelven en la piridina y metanol. La muestra de prueba puede valorarse con el Reactivo directamente. La reproducibilidad de la determinación depende de factores tales como las concentraciones relativas de los ingredientes del reactivo, la naturaleza del disolvente inerte utilizado para disolver la muestra de prueba y la técnica utilizada en la determinación en cuestión. Por lo tanto, para conseguir exactitud deseada se utiliza una técnica empíricamente estandarizada. La precisión del método depende en gran parte de la medida en que la humedad atmosférica es eliminada del sistema. Normalmente la valoración de agua se realiza utilizando metanol anhidro como disolvente para la muestra de prueba ⁽²²⁾.

Aparato: Puede utilizarse cualquier aparato que garantice la exclusión de la humedad atmosférica y una determinación del punto final adecuadas. Los aparatos disponibles comercialmente comprenden por lo general un sistema cerrado que consta de uno o dos buretas automáticas y un vaso de valoración cubierto herméticamente equipado con los electrodos necesarios y un mezclador magnético. El aire en el sistema se mantiene seco con un desecante adecuado y el vaso de valoración puede purgarse mediante una corriente de nitrógeno seco o de aire seco ⁽²²⁾.

2.2.7.4. Metales pesados

Esta prueba se proporciona para demostrar que el contenido de impurezas metálicas coloreadas por el ión sulfuro, en las condiciones de prueba especificadas, no excede el límite de Metales pesados, especificados en la monografía individual correspondiente al porcentaje (en peso) de plomo en la sustancia en análisis, según se determina mediante comparación visual concomitante con un control preparado a partir de una Solución Estándar de Plomo (Las sustancias que generalmente responderán a esta prueba son plomo, mercurio, bismuto, arsénico, antimonio, estaño, cadmio, plata, cobre y molibdeno) ⁽²²⁾.

El método I se utiliza para preparaciones transparentes e incoloras en las condiciones de prueba especificadas. El olor de la solución de la preparación de prueba no es más oscuro que el de la solución de la preparación estándar y el color de la solución de la preparación control es igual o más oscuro que el color de la preparación estándar.

2.2.7.5. Residuo de incineración

La prueba de Residuo de Incineración/Cenizas Sulfatadas emplea un procedimiento para medir la cantidad de sustancia residual no volatilizada de una muestra cuando ésta se incinera en presencia de ácido sulfúrico. Generalmente esta prueba se emplea para

determinar el contenido de impurezas inorgánicas en una sustancia orgánica ⁽²⁵⁾.

2.2.7.6. Impurezas orgánicas y valoración por cromatografía de líquidos (hplc) ⁽²⁶⁾.

El término cromatografía de líquidos, es sinónimo de cromatografía de alta presión y de cromatografía líquida de alta resolución.

Es una técnica utilizada para separar los componentes de una mezcla, basada en una fase estacionaria sólida y una fase móvil líquida.

La fase estacionaria son comúnmente las de sílice modificada.

La fase móvil es un disolvente o mezcla de disolventes que actúan de portador de la muestra.

La muestra en solución es inyectada en la fase móvil. Los componentes de la solución emigran de acuerdo con las interacciones no-covalentes de los compuestos con la columna. Estas interacciones químicas, determinan la separación de los contenidos en la muestra. La utilización de los diferentes detectores dependerá de la naturaleza de los compuestos a determinar.

Aparato: Un cromatógrafo de líquidos consta de un recipiente que contiene la fase móvil, una bomba para forzar el paso de la fase móvil a través del sistema de alta presión un inyector para introducir la muestra en la fase móvil, una columna cromatográfica, un detector y un dispositivo de recolección de datos.

Resultado final es un cromatograma que es la representación gráfica de la respuesta del detector, concentración del analito en el efluente u otra cantidad de medida de concentración.

III. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Diseño de investigación

- **Longitudinal:** El interés del investigador es analizar cambios a través del tiempo en determinadas variables o en las relaciones entre éstas ⁽²⁷⁾.
- **Retrospectivo:** El investigador observa la manifestación de algún fenómeno e intenta identificar retrospectivamente sus antecedentes o causas ⁽²⁸⁾.

3.1.1. Tipo de Investigación:

- Descriptiva: “Exhibe el conocimiento de la realidad tal como se presenta en una situación de espacio y de tiempo” ⁽²⁹⁾.
- Retrospectivo: “Cuando se realiza estudio el efecto ya ha sucedido” ⁽³⁰⁾.

3.2. Método

Todos los ensayos fisicoquímicos de la materia prima celecoxib se van a desarrollar según las especificaciones que se encuentran en la norma técnica USP 39 ⁽³¹⁾.

- ✓ La descripción es un análisis visual directo de la materia prima.
- ✓ La solubilidad es también un análisis visual directo de la materia prima.
- ✓ La identificación se determina mediante el método de Absorción al Infrarrojo y por HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Eficacia).
- ✓ La determinación de agua es por el Método I en el Equipo de Karl Fischer.
- ✓ El residuo de incineración se realiza en la Mufla.
- ✓ La determinación de Metales Pesados se realiza por el método I.
- ✓ Impurezas Orgánicas y Valoración se determinan utilizando el método de HPLC (cromatografía líquida de alta eficacia).

Todos estos análisis fisicoquímicos van a determinar la calidad de la materia prima Celecoxib.

3.3. Población y muestra de estudio

3.3.1. Población

Está constituida por los seis lotes de la materia prima celecoxib de diferentes procedencias analizadas en un Laboratorio Farmacéutico peruano durante el periodo de mayo 2016 hasta febrero 2017. (Ver anexos, tabla 19)

3.3.2. Muestra

El tamaño de cada muestra de la materia prima de celecoxib analizadas en un Laboratorio Farmacéutico peruano es de 16g, durante el periodo de mayo 2016 hasta febrero 2017. (Ver anexos, tabla 20)

3.4. Materiales y equipos

3.4.1. Materiales

Protocolos finales de los resultados de los ensayos fisicoquímicos de la materia prima de celecoxib analizados en el área de control de calidad de un Laboratorio Farmacéutico peruano, durante el periodo de mayo 2016 hasta febrero 2017.

3.4.2. Equipos

- Computadora marca LG W1943SB
- Laptop marca Lenovo G40
- Calculadora marca Casio Natural Display fx-991 ES

3.5. Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de datos

3.5.1. Técnica operatoria: La técnica operatoria utilizada es la Farmacopea USP 39.

3.5.2. Instrumentos: Los instrumentos son los protocolos de los resultados de los ensayos fisicoquímicos brindado por el laboratorio farmacéutico peruano en donde se analizarán las muestras, el

Manual de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), el de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) y USP 39

3.5.3. Procedimiento de recolección de datos

a. **Obtención de muestra:** Para la recolección de los datos se tendrá en cuenta lo siguiente:

- ✓ Gestionar la autorización de la recolección de datos
- ✓ Obtener la muestra de forma aleatoriamente del total de los ingresos de materia prima de celecoxib.

3.5.4. **Procesamiento de las muestras:** Todos los análisis se realizaron según USP 39

a. **Descripción:** Colocar aproximadamente 1 g de la muestra en una luna de reloj y visualizar sobre un fondo blanco ⁽²⁸⁾.

b. **Identificación** ⁽²⁶⁾:

- **Absorción al Infrarrojo:** En el equipo de Infrarrojo Perkin Elmer, registrar primero el espectro de absorción del estándar de referencia en el intervalo de aproximadamente (4000 cm^{-1} – 650 cm^{-1}), luego registrar el espectro de absorción de la muestra, éste se realizará según los números de envase por cada lote.
- **HPLC:** En el Cromatograma que se obtiene en la Valoración, el tiempo de retención del pico principal de la solución muestra corresponde al de la solución estándar, según se obtiene en el ensayo de Valoración (Ver Valoración HPLC).

c. **Solubilidad** ⁽²⁶⁾:

- Soluble en etanol: Pesar 1,0 mg de materia prima Celecoxib y disolver en un tubo de ensayo conteniendo 1,0 mL de etanol.
- Soluble en cloruro de metileno: Pesar 1,0 mg de materia prima Celecoxib, colocarlo en un segundo tubo de ensayo conteniendo 1,0 mL de cloruro de metileno.

- Prácticamente insoluble en agua: Pesar 0,001 mg de materia prima de Celecoxib y disolver en un tubo de ensayo conteniendo 10,0 mL de agua.

d. Metales Pesados ⁽²⁶⁾.

- Diluyente: Acetona y agua (17:3)
- Solución estándar: Diluir 1,0 mL de Solución Estándar de Plomo, con diluyente hasta 20 mL.
- Solución muestra: Disolver 0,5 g de Celecoxib en 20 mL de disolvente.

Análisis: Se realizará en tubos de comparación de color. Agregar a cada tubo de comparación de color (Solución estándar, Solución muestra y Solución blanco) 2 mL de la Solución Amortiguadora de Acetato pH 3,5. Mezclar y agregar a cada solución 1,2 mL de Tioacetamida-glicerina básica SR. Mezclar inmediatamente y dejar en reposo durante 2 minutos. Pasar las soluciones a través de un filtro de un tamaño de poro de 0,45 μm . Comparar las manchas en los filtros, obtenidas a partir de cada una de las soluciones.

e. Residuo De Incineración ⁽²⁶⁾.

Calcinar un crisol de platino, a $600 \pm 50^\circ$ durante 30 minutos, enfriar el crisol en un desecador (gel de sílice u otro desecante adecuado) y pesarlo con exactitud.

Pesar con exactitud 1g de la materia prima celecoxib en el crisol. Humedecer la muestra con una pequeña cantidad (generalmente 1 mL) de ácido sulfúrico y luego calentar suavemente 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 el residuo con una pequeña cantidad (generalmente 1 mL) de ácido sulfúrico; calentar suavemente hasta que no se generen humos blancos y calcinar a $600 \pm 50^\circ$. Hasta que el residuo esté completamente incinerado.

Pesar con exactitud y calcular el porcentaje del residuo.

Realizar la incineración en una campana bien ventilada, pero protegida de las corrientes de aire y a la menor temperatura posible para lograr la combustión completa del carbón. Puede usarse una mufla, si se desea, cuyo uso para la calcinación final.

f. Determinación de Agua

Verificar las condiciones de humedad del ambiente en el que se van a realizar el análisis, verificar que el material de desecación (silica gel) se encuentre conforme.

Agregar al vaso de valoración aproximadamente 40 mL de metanol anhidro, acondicionar previamente el equipo de Karl Fischer con el reactivo Combitran.

Pesar 400 mg de Celecoxib en un recipiente adecuado, tarar, transferir la muestra al equipo y volver a pesar, ingresar el peso por diferencia de peso con respecto al peso inicial del recipiente.

Realizar el procedimiento tres veces consecutivas.

g. Impurezas Orgánicas ⁽²⁶⁾.

- Solución amortiguadora, Fase móvil, Diluyente, Solución de Aptitud del Sistema, Solución muestra y Sistema Cromatográfico: Proceder según se indica en la Valoración.

- Solución Estándar: 0,5 µg/mL de ER de Celecoxib en Diluyente

- Requisitos de Aptitud del Sistema:

Resolución: No menos de 1,8 entre compuesto relacionado A de celecoxib y celecoxib y no menos de 1,8 entre celecoxib y compuesto relacionado B de celecoxib en la Solución de aptitud del Sistema.

Relación señal-ruido: No menos de 20, Solución estándar.

Análisis: muestras de Solución estándar y Solución muestra.

Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Celecoxib tomada:

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

r_u : Respuesta del pico de cada impureza de la Solución muestra.

r_s : respuesta del pico de celecoxib de la Solución estándar.

C_s : concentración de celecoxib en la Solución estándar (mg/mL).

C_u : concentración de celecoxib en la Solución muestra (mg/mL).

h. Valoración ⁽²⁶⁾.

Solución amortiguadora: Se pesará 2.7g/L de fosfato monobásico de potasio ajustado con ácido fosfórico a un pH 3.0 +/- 0.2.

Fase móvil: Está compuesto por metanol, acetonitrilo y Solución amortiguadora en una proporción de 3:1:6.

Diluyente: Metanol y agua en proporción de 3:1.

Solución de Aptitud del Sistema: 0,5 mg/mL de ER de Celecoxib y 2,4 µm/mL de ER de Compuesto Relacionado A de Celecoxib USP y ER de Compuesto Relacionado B de Celecoxib USP en diluyente.

Solución estándar: 0,5 mg/mL de ER de Celecoxib en Diluyente.

Solución muestra: 0,5 mg/mL de Celecoxib en Diluyente.

Sistema cromatográfico:

- Modo: HPLC
- Detector: UV 215 nm
- Columna: 4,6 nm x 25 cm; relleno de L11 de 5 µm
- Temperatura de la columna: 60°
- Velocidad de flujo: 1,5 mL/min
- Tiempo de corrida: aproximadamente 1,5 veces la elución del pico de Celecoxib.

Aptitud del Sistema

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

Requisitos de aptitud

- Resolución: No menos de 1,8 entre compuesto relacionado A de celecoxib y celecoxib y no menos de 1,8 entre celecoxib y compuesto relacionado B de celecoxib, Solución de aptitud del sistema.
- Deviación estándar relativa: No más de 0,73 %, Solución estándar.

Análisis

Muestras: Solución estándar y Solución muestra.

Calcular el porcentaje de $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ en la porción de Celecoxib tomada

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

r_u : Respuesta del pico de la Solución muestra.

r_s : Respuesta del pico de la Solución estándar

C_s : concentración de la Solución estándar (mg/mL)

C_u : concentración de la Solución muestra (mg/mL)

- **Toma de la cantidad de muestra a utilizar:** Se realizó con un peso de 25mg de la muestra de materia prima de celecoxib para proceder a diluir en una fiola de 50mL enrazado con el diluyente que está compuesto por metanol agua en una proporción de 3 a 1.
- **Peso del estándar:** Se realizó el peso del estándar de referencia de celecoxib de 25mg el cual se colocará en una fiola de 50mL enrazado con el diluyente que está compuesto por metanol agua en una proporción de 3 a 1.

IV. RESULTADOS

4. Análisis de datos obtenidos

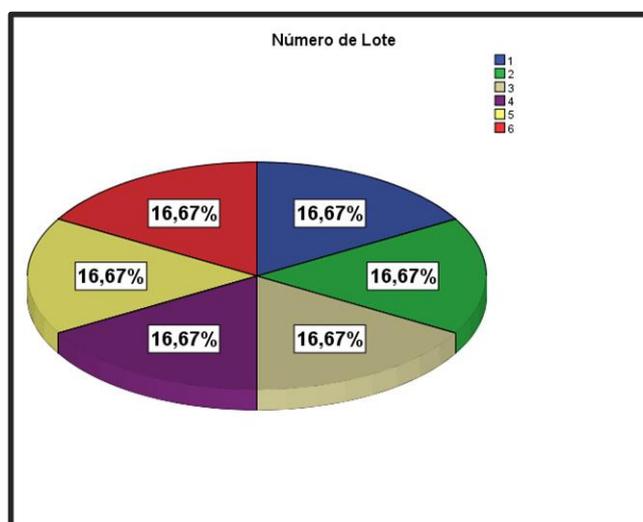
4.1. Cantidad de número de lotes

Tabla 4: Estudio de la cantidad de números de lote

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 1	1	16,7	16,7	16,7
2	1	16,7	16,7	33,3
3	1	16,7	16,7	50,0
4	1	16,7	16,7	66,7
5	1	16,7	16,7	83,3
6	1	16,7	16,7	100,0
Total	6	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia en IBM - SPSS Statistics Editor de Datos. Fecha: 2017-05-24

Figura 2: Estudio de la cantidad de números de lote



Fuente: Elaboración propia en IBM - SPSS Statistics Editor de Datos. Fecha: 2017-05-24

Análisis: En este estudio se analiza seis lotes de Materia de Celecoxib, el cual cada lote representa un 16,67 %.

4.2. Identificación

Tabla 5: Estudio de la prueba de la Identificación

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Conforme	6	100,0	100,0	100,0

Fuente: Elaboración propia en IBM - SPSS Statistics Editor de Datos.
Fecha: 2017-05-24

Figura 3: Estudio de la prueba de la Identificación



Fuente: Elaboración propia en IBM - SPSS Statistics Editor de Datos. Fecha: 2017-05-24

Análisis: En este estudio se analiza los resultados prueba de Identificación según las especificaciones de la USP 39, donde indica que: El espectro IR de la muestra es semejante al del estándar y que el tiempo de retención del pico principal de la solución muestra corresponde al de la solución estándar HPLC, todo esto nos indica que el 100% de esta prueba da como resultado conforme

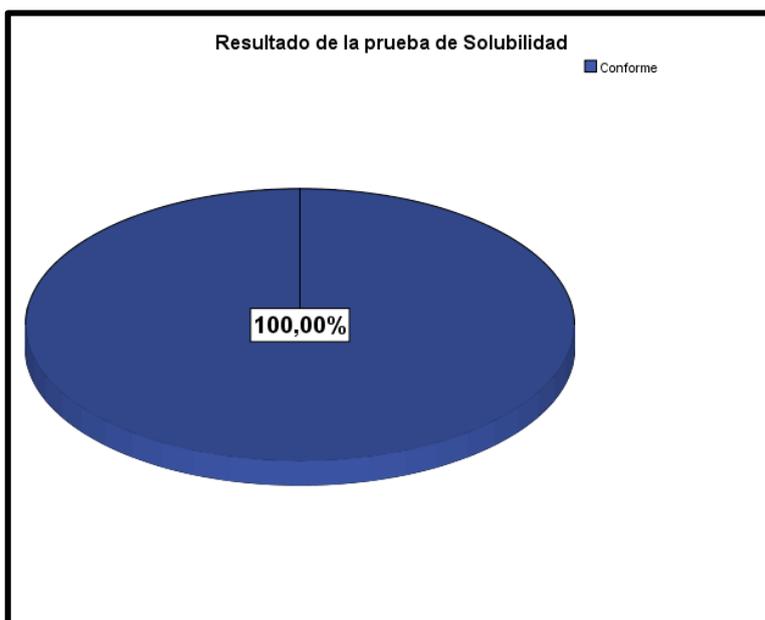
4.3. Solubilidad

Tabla 6: Estudio de la prueba de Solubilidad

Resultado de la prueba de Solubilidad				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Conforme	6	100,0	100,0	100,0

Fuente: Elaboración propia en IBM - SPSS Statistics Editor de Datos.
Fecha: 2017-05-24

Figura 4: Estudio de la prueba de Solubilidad



Fuente: Elaboración propia en IBM - SPSS Statistics Editor de Datos. Fecha: 2017-05-24

Análisis: En este estudio se analiza la prueba de Solubilidad según las especificaciones de la USP 39, donde indica que: la materia prima de Celecoxib es soluble en etanol, cloruro de metileno y prácticamente insoluble en agua, todo esto nos indica que el 100% de esta prueba da como resultado conforme.

4.4. Residuo de Incineración

Tabla 7: Estudio de la prueba de Residuo de Incineración

Resultado de la prueba de Residuo de Incineración				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 0,1 %	6	100,0	100,0	100,0

Fuente: Elaboración propia en IBM - SPSS Statistics Editor de Datos. Fecha: 2017-06-05

Figura 5: Estudio de la prueba de Residuo de Incineración



Fuente: Elaboración propia en IBM - SPSS Statistics Editor de Datos. Fecha: 2017-06-05

Análisis: En este estudio se analiza la prueba de Residuo de Incineración según la especificación de la USP 39 NF 34, donde indica que la materia prima de Celecoxib contiene no más de 0,2% de residuo de incineración. En esta prueba el 100% da como resultado 0,1% de residuo de incineración, esto nos indica que esta prueba es conforme.

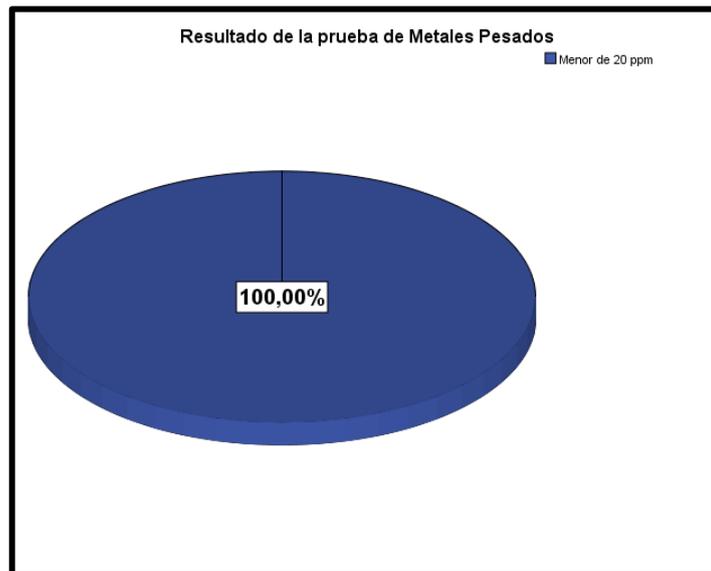
4.5. Metales Pesados

Tabla 8: Estudio de la prueba de Metales Pesados

Resultado de la prueba de Metales Pesados				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Menor de 20 ppm	6	100,0	100,0	100,0

Fuente: Elaboración propia en IBM - SPSS Statistics Editor de Datos. Fecha: 2017-06-05

Figura 6: Estudio de la prueba de Metales Pesados



Fuente: Elaboración propia en IBM - SPSS Statistics Editor de Datos. Fecha: 2017-06-05

Análisis: En este estudio se analiza la prueba de Metales pesados según la especificación de la USP 39, donde indica que la materia prima de Celecoxib contiene no más de 20 ppm de metales pesados. En esta prueba el 100% da como resultado menor de 20 ppm de metales pesados, esto nos indica que esta prueba es conforme.

4.6. Determinación de Agua

Tabla 9: Estudio de la prueba de Determinación de Agua

Resultado de la prueba de Determinación de Agua				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido ,1	3	50,0	50,0	50,0
,2	2	33,3	33,3	83,3
,3	1	16,7	16,7	100,0
Total	6	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia en IBM - SPSS Statistics Editor de Datos.
Fecha: 2017-06-05

Tabla 10: Estadísticos

Resultado de la prueba de Determinación de Agua		
N	Válido	6
	Perdidos	0
Media		,167
Mediana		,150
Moda		,1
Desviación estándar		,0816

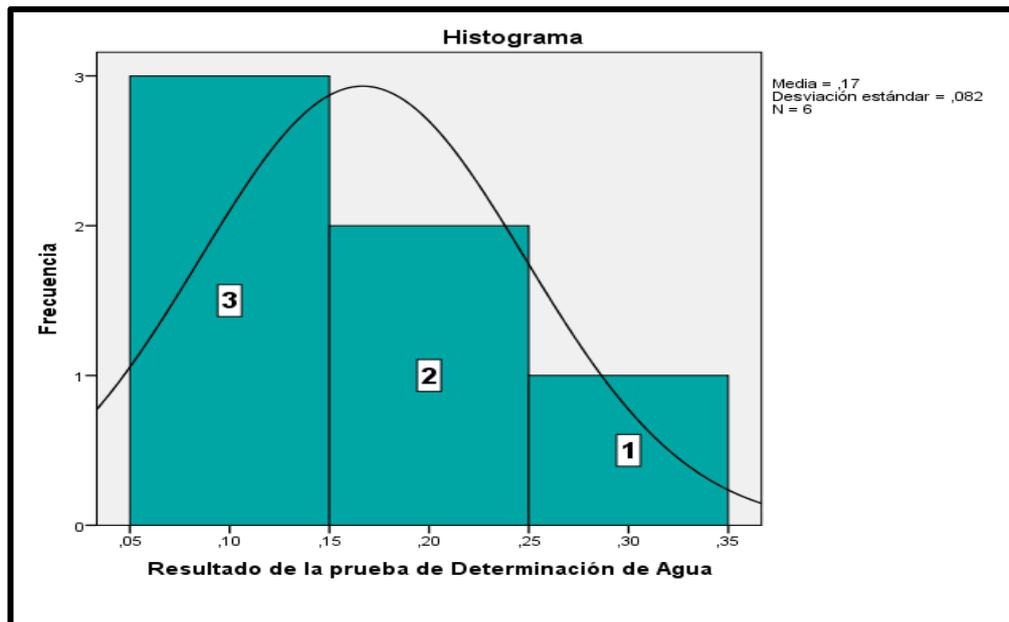
Fuente: Elaboración propia en IBM - SPSS Statistics Editor de Datos. Fecha: 2017-06-08

Tabla 11: Prueba T de muestra única

	Valor de prueba = 0.5					
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
					Inferior	Superior
Resultado de la prueba de Determinación de Agua	-10,000	5	,000	-,3333	0,081	0,252

Fuente: Elaboración propia en IBM - SPSS Statistics Editor de Datos. Fecha: 2017-06-08

Figura 7: Estudio de la prueba de determinación de agua



Fuente: Elaboración propia en IBM - SPSS Statistics Editor de Datos. Fecha: 2017-06-05

Análisis: En este estudio se analiza la prueba de la Determinación de Agua según la especificación de la USP 39 NF 34, donde indica que la materia prima de Celecoxib debe contener no más de 0,5 % de agua. De las seis frecuencias de esta prueba el 50% da como resultado 0,1 %, el 33,3% presentó 0,2 % y el 16,7 % presentó 0,3 %

esto nos indica que esta prueba es conforme, ya que el 100% contiene menos de 0,5 % de agua. (Tabla 9)

En cuanto a las medidas de tendencia central, el promedio de las seis frecuencias es de 0,167% de agua y el 50 % de las seis frecuencias son menores a 0,150% y el otro 50% son mayores a 0,150% y la mayoría de las seis frecuencias es 0,1% de agua. (Tabla 10)

En las medidas de dispersión la desviación estándar es 0,0816, el cual nos indica que los datos son homogéneos y hay poco distanciamiento de los datos respecto al valor central. (Tabla 10)

El valor de $p < 0,05$ por lo cual los datos están alejados al valor límite permitido de determinación de agua de las materias primas de celecoxib, de 0,5% y los lotes se encuentran dentro de los parámetros normales. (Tabla 11)

En estas muestras hay precisión y exactitud, por lo que sus resultados se encuentran alrededor de su media y sus valores son cercanos entre sí. (Tabla 11)

El intervalo de confianza de los resultados indica que el 95% de los análisis están entre 0,081% y 0,252% de determinación de agua, mismos que se hallan dentro de las especificaciones técnicas. (Tabla 11).

4.6. Impurezas Orgánicas

Tabla 12: Estudio de la prueba de Impurezas Orgánicas

Resultado de la prueba de Impurezas Totales				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido ,0	5	83,3	83,3	83,3
,1	1	16,7	16,7	100,0
Total	6	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia en IBM - SPSS Statistics Editor de Datos. Fecha: 2017-06-08

Tabla 13: Estadísticos

Estadísticos		
Resultado de la prueba de Impurezas Totales		
N	Válido	6
	Perdidos	0
Media		,017
Mediana		,000
Moda		,0
Desviación estándar		,0408

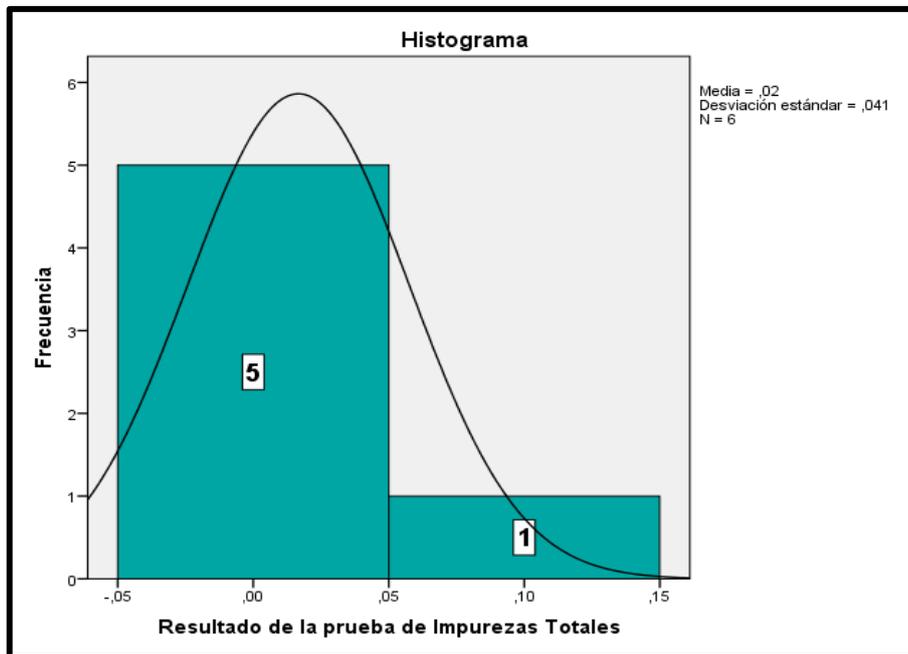
Fuente: Elaboración propia en IBM - SPSS Statistics Editor de Datos. Fecha: 2017-06-08

Tabla 14: Prueba T de muestra única

	Prueba T de muestra única					
	Valor de prueba = 0.5					
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
Inferior					Superior	
Resultado de la prueba de Impurezas Totales	-29,000	5	,000	-,4833	0,026	0.060

Fuente: Elaboración propia en IBM - SPSS Statistics Editor de Datos. Fecha: 2017-06-08

Figura 8: Estudio de la prueba de impurezas totales



Fuente: Elaboración propia en IBM - SPSS Statistics Editor de Datos. Fecha: 2017-06-08

Análisis: En este estudio se analiza la prueba de Impurezas Orgánicas según la especificación de la USP 39, donde indica que la materia prima de Celecoxib debe contener no más de 0,5 % de

Impurezas Orgánicas. De las seis frecuencias de esta prueba el 83,3% da como resultado 0,0 %, y el 16,7 % presentó 0,1 % esto nos indica que esta prueba es conforme, ya que el 100% contiene menos de 0,5 % de impurezas orgánicas totales. (Tabla 12)

En cuanto a las medidas de tendencia central, el promedio de las seis frecuencias es de 0,017% de impurezas orgánicas y el 50 % de las seis frecuencias son menores a 0,0 % y el otro 50% son mayores a 0,0 % y la mayoría de las seis frecuencias es 0,0% de impurezas orgánicas totales. (Tabla 13)

En las medidas de dispersión, la desviación estándar es 0,0408, el cual nos indica que los datos son homogéneos y hay poco distanciamiento de los datos respecto al valor central. (Tabla 13)

El valor de p es $< 0,05$ por lo cual los datos están lejos al valor de 0,5% que nos indican que las muestras están alejadas al límite permitido del total de impurezas totales en las materias primas de celecoxib, y los lotes se encuentran dentro de los parámetros normales. (Tabla 14)

En estas muestras hay precisión y exactitud, por lo que sus resultados se encuentran alrededor de su media y sus valores son cercanos entre sí. (Tabla 14)

El intervalo de confianza de los resultados indica que el 95% de los análisis están entre 0,026% y 0,060% de impurezas orgánicas, mismos que se hallan dentro de las especificaciones técnicas. (Tabla 14).

4.7. Valoración

Tabla 15: Estudio de la prueba de Valoración

Resultado de la prueba de Valoración				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 99,6	1	16,7	16,7	16,7
99,8	1	16,7	16,7	33,3
100,0	1	16,7	16,7	50,0
100,2	1	16,7	16,7	66,7
100,5	1	16,7	16,7	83,3
100,6	1	16,7	16,7	100,0
Total	6	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia en IBM - SPSS Statistics Editor de Datos.
Fecha: 2017-06-08

Tabla 16: Estadísticos

Estadísticos		
Resultado de la prueba de Valoración		
N	Válido	6
	Perdidos	0
Media		100,117
Mediana		100,100
Moda		99,6 ^a
Desviación estándar		,3920

a. Existen múltiples modos. Se muestra el valor más pequeño.

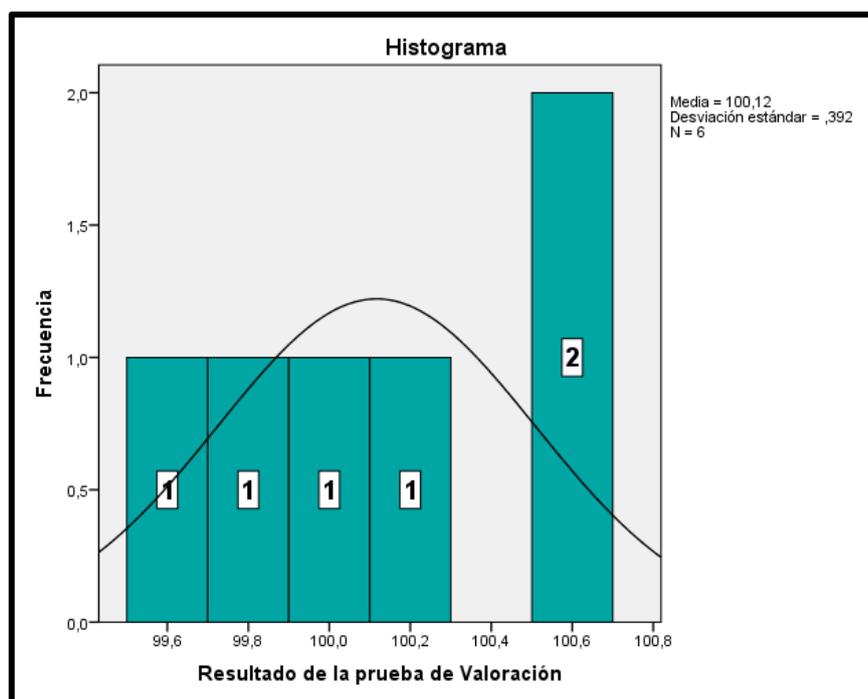
Fuente: Elaboración propia en IBM - SPSS Statistics Editor de Datos. Fecha: 2017-06-08

Tabla 17: Prueba T de muestra única

	Valor de prueba = 100					
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
					Inferior	Superior
Resultado de la prueba de Valoración	,729	5	,499	,1167	99,705	100,528

Fuente: Elaboración propia en IBM - SPSS Statistics Editor de Datos. Fecha: 2017-06-08

Figura 9: Estudio de la prueba de valoración



Fuente: Elaboración propia en IBM - SPSS Statistics Editor de Datos. Fecha: 2017-06-08

Análisis: En este estudio se analiza la prueba de la Valoración según la especificación de la USP 39, donde indica que la materia prima de Celecoxib debe contener entre 98,0% y 102,0% con respecto a la sustancia anhidra. De las seis frecuencias de esta prueba el resultado de cada lote en forma individual fue de: 99,6 %; 99,8 %; 100,0 %; 100,2%; 100,5% y 100,6%; cada lote representa 16,7% de un total de 100%; esto

nos indica que esta prueba es conforme, ya que el 100% de esta prueba se encuentra dentro del rango según la especificación mencionada anteriormente. (Tabla 15)

En cuanto a las medidas de tendencia central, el promedio de las seis frecuencias es de 100,117% de valoración y el 50 % de las seis frecuencias son menores a 100,100 % y el otro 50% son mayores a 100,100 % y la mayoría de las seis frecuencias es 99,6% ^a de valoración. (Tabla 16)

En las medidas de dispersión, la desviación estándar es 0,3920, el cual nos indica que los datos son homogéneos y hay poco distanciamiento de los datos respecto al valor central. (Tabla 16)

El valor de p es > 0.05 por ende significa que los datos son cercanos al promedio de la especificación de la valoración con respecto a la sustancia anhidra que es 100%, lo que nos indica que las muestras de materias primas de celecoxib, se encuentran dentro de los parámetros normales y cumplen su especificación. Además, tiene la exactitud requerida de la concentración de la materia prima. (Tabla 17) En estos análisis se observa una muestra homogénea cuyos valores analíticos están alrededor de su media, por ende, entre las muestras hay precisión y a su vez reproducibilidad y robustez porque son análisis en diferentes días, reactivos y equipos siendo algunos cambios en las condiciones operativas. (Tabla 17) El intervalo de confianza de los resultados indica que el 95% de los análisis están entre 99,705% y 100,528% de la prueba de valoración respecto a la sustancia anhidra, mismos que se hallan dentro de las especificaciones técnicas. (Tabla 17)

TABLA 18: Resultados de los seis lotes de la materia prima Celecoxib

N° de Ingreso	ESPECIFICACIONES	MPC-01	MPC-02	MPC-03	MPC-04	MPC-05	MPC-06
Técnica de Análisis	UPS 39	UPS 39	UPS 39	UPS 39	UPS 39	UPS 39	UPS 39
DESCRIPCIÓN	Polvo amorfo de color blanco o casi blanco.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
IDENTIFICACIÓN	A. El espectro IR de la muestra es semejante al estándar.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
	B. EL tiempo de retención del pico principal de la solución muestra corresponde al de la solución estándar (HPLC)	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
SOLUBILIDAD	Soluble en etanol, cloruro de metileno, prácticamente insoluble en agua	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

DETERMINACIÓN DE AGUA (Método I)	No más de 0,5 %	0,1 %	0,3 %	0,1 %	0,1 %	0,2 %	0,2 %
RESIDUO DE INCINERACIÓN	No más de 0,2 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %
METALES PESADOS	No más de 20 ppm	Menor de 20 ppm	Menor de 20 ppm	Menor de 20 ppm	Menor de 20 ppm	Menor de 20 ppm	Menor de 20 ppm
IMPUREZAS ORGÁNICAS							
-Compuesto Relacionado A de celecoxib	-No más de 0,4 %	-0,00 %.	-0,00 %	-0,0 %	-0,00 %	-0,00 %	-0,00 %
- Compuesto Relacionado B de celecoxib	-No más de 0,10 %	- 0,00 %	- 0,00 %	-0,00 %	- 0,00 %	- 0,00 %	- 0,02 %
- Impurezas individuales no especificadas.	-No más de 0,10 %	-0,09 %	-0,00 %	-0,03 %	-0,00 %	-0,00 %	- 0,00 %
-Impurezas Totales	-No más de 0,5 %	-0,1 %	-0,0 %	-0,0 %	-0,0 %	-0,0 %	-0,0 %
VALORACIÓN	98,0 % - 102,0 % con respecto a la sustancia anhidra.	99,7 % (t/c) 99,8 % (s/a)	99,3 % (t/c) 99,6 % (s/a)	100,1 % (t/c) 100,2 % (s/a)	100,5 % (t/c) 100,6 % (s/a)	99,8 % (t/c) 100,0 % (s/a)	100,3 % (t/c) 100,5 % (s/a)
FECHA DE ANÁLISIS	-	2016-06-02	2016-09-19	2016-10-12	2016-12-13	2017-02-10	2017-02-22
RESULTADO	APROBADO O RECHAZADO	APROBADO	APROBADO	APROBADO	APROBADO	APROBADO	APROBADO

Como se observa en la tabla anterior (Tabla 18), los seis lotes dieron como resultado conforme al 100% en todos los resultados de los ensayos fisicoquímicos, es decir, que cumple con todas las especificaciones técnicas según la norma técnica USP 39, por lo tanto se puede decir que los seis lotes son de calidad, esto independientemente de su procedencia. Por lo tanto, la materia prima de Celecoxib está conforme para que el laboratorio pueda continuar con su flujo normal hacia la producción de la forma farmacéutica en capsulas que contengan Celecoxib.

V. DISCUSIONES

La Industria Farmacéutica es una de las Industrias que debe sostener los más altos niveles de calidad por el tipo de producto que elabora es por ello por lo que cuentan con un área de control de calidad de materia prima. Se considera de importancia fundamental que el control de calidad sea independiente de la producción ⁽³²⁾.

En los análisis de los seis lotes de Materia prima de Celecoxib, está representada en la tabla 04 y grafica 02 con un 16,67 % cada lote.

En la tabla 05 y figura 03 se muestra el estudio de análisis de la prueba de Identificación según las especificaciones de la USP 39, donde indica que: El espectro IR de la muestra es semejante al del estándar y que el tiempo de retención del pico principal de la solución muestra corresponde al de la solución estándar HPLC, todo esto nos indica que el 100% de esta prueba da como resultado Conforme. Al igual que en los trabajos de Evelyn Ramírez, y José Zapata que realizaron en el 2016 la calidad fisicoquímica de otras materias primas como la nafazolina y ciprofloxacino que resultaron conforme en su análisis.

En la tabla 06 y figura 04 se muestra que todas las muestras resultaron conformes en la prueba de solubilidad según su especificación de la USP39, representando un 100%, siendo soluble en etanol, cloruro de metileno e insoluble en agua. Asimismo, en los análisis de materia prima fenazopiridina resultaron conforme en su análisis según su técnica analítica, siendo poco soluble en agua, en alcohol y en cloroformo, en sus 4 lotes de trabajo. En el análisis de materia prima de ciprofloxacino también resulto conforme en su prueba de solubilidad, cuyas muestras son moderadamente soluble en agua, poco soluble en ácido acético y en metanol, muy poco soluble en alcohol deshidratado y prácticamente insoluble en acetona en acetonitrilo en acetato de etilo, en hexano y en cloruro de metileno.

En los análisis de residuo por incineración que se muestra en la tabla 07 y grafica 05 debidamente representada donde indica que la materia prima de

Celecoxib contiene no más de 0,2% de residuo de incineración. En esta prueba el 100% da como resultado 0,1% de residuo de incineración, esto nos indica que esta prueba es Conforme. Al igual que las muestras de materia prima de fenazopiridina y nafazolina que en su especificación técnica indica que no debe mayor que 0.2% siendo en sus resultados valores menores, dando la conformidad de la prueba de Residuo de Incineración de la materia prima según la especificación técnica.

Tanto en la materia prima de celecoxib y materia prima de nafazolina resultan 0.1% a diferencia de los resultados de residuo de incineración de la materia prima de fenazopiridina que resultan en promedio 0.05%, la mitad del resultado de ambos principios activos.

En el análisis de metales pesados de la materia prima de Celecoxib mostradas en la tabla 8 y figura 06 y materia prima de ciprofloxacino según la especificación de la USP 39, indica que no debe contener más de 20 ppm de metales pesados. En esta prueba el 100% da como resultado menor de 20 ppm de metales pesados, esto nos indica que esta prueba es Conforme.

En la tabla 9 y figura 07 se detalla los resultados de la Determinación de Agua según la especificación de la USP 39, donde indica que la materia prima de Celecoxib debe contener no más de 0,5 % de agua. De las seis frecuencias de esta prueba el 50% da como resultado 0,1 %, el 33,3% presentó 0,2 % y el 16,7 % presentó 0,3 % esto nos indica que esta prueba es conforme, ya que el 100% contiene menos de 0,5 % de agua. Se analizó según el método I que es el volumétrico, está basada en la reacción cuantitativa del agua con una solución anhidra de dióxido de azufre y yodo en presencia de una solución amortiguadora que reacciona con los iones hidrogeno. En la determinación de agua del ciprofloxacino clorhidrato como materia prima para la fabricación del producto ciproxlab indica en su especificación técnica en el rango 4.7% al 6.7%, resultando 6.5% que es un valor que se encuentra dentro de sus parámetros USP 39, realizados ambos análisis en el laboratorio farmacéuticos VitaPharma S.A.C.”

En la tabla 12 y figura 08 se detalla los resultados de la prueba de Impurezas Orgánicas que nos indica las frecuencias de esta prueba es el 83,3% da como resultado 0,0 %, y el 16,7 % presentó 0,1 % esto nos indica que esta prueba es conforme, ya que el 100% contiene menos de 0,5 % de impurezas orgánicas totales según la especificación de la USP 39, donde indica que la materia prima de Celecoxib debe contener no más de 0,5 % de Impurezas Orgánicas. Asimismo, la materia prima de propilparabeno utilizado para la fabricación de Broncopulmin jarabe NF presenta 0.07% de impurezas totales siendo menor a 1.0% que es el límite de impurezas totales en su especificación.

En la tabla 15 y figura 09 se muestra los resultados de los porcentajes de cada lote y en la prueba de la Valoración según la especificación de la USP 39, donde indica que la materia prima de Celecoxib debe contener entre 98,0% y 102,0% con respecto a la sustancia anhidra. Estando todos los lotes dentro lo parámetros USP representando un total de 100%; esto nos indica que esta prueba es conforme. En el trabajo de materia prima de nafazolina y de ciprofloxacino presentan la misma especificación de la materia prima de celecoxib, es decir debe contener entre 98,0% y 102,0% con respecto a la sustancia anhidra. Teniendo como resultado 99.4% para el primero y 100.4% para la segunda muestra. Siendo estos análisis conformes según sus parámetros USP 39.

García Olivera realizó el trabajo “Registro y control de la materia prima” en la empresa Fabricaciones CNC de Querétaro S.A. de C.V con la finalidad de ayudar a la organización a obtener un mejor control de toda la información para futuras adquisiciones que se tengan de la recepción de la materia prima que es necesaria para la fabricación de los productos ⁽⁴⁾. Estos pasos son muy importantes porque nos garantiza toda la información del ingreso de todas las materias primas y a su vez llevar un mejor control.

En el trabajo de villalba D et al (2011), en la evaluación organoléptica: para el análisis de los resultados obtenidos, se realizó según una estadística descriptiva, para la descripción del color se realizó teniendo en cuenta la materia prima ensilada, ya que de esta depende en cierta parte el color del sustrato, las cuales presentaron una buena calidad, siendo en el ensilaje de café presento una calificación regular debido a la coloración de la materia prima. Maza et al., (2011) en su estudio encontraron en los tratamientos experimentales una calificación excelente tonalidad verde aceituna, mejor que los del tratamiento testigo tonalidad verde amarillento. A diferencia que los demás trabajos de calidad de materia prima de Jiménez R (2016), Ramírez R (2016), Zapata C (2016), Salazar A (2015), Mariños F (2013), que se basan en la descripción de la materia prima según la especificación de un libro oficial como la Farmacopea de los Estados Unidos de América USP.

Solo en el trabajo de Yhen Jiménez en el control de calidad de materia prima de 11 principios activos durante el periodo de octubre 2015 hasta abril 2016 en el laboratorio VITALINE S.A.C. fueron aceptadas el 93% dando su conformidad que cumplen con sus especificaciones y el 7% fue rechazado. En los demás análisis fisicoquímica de materias primas resultó su conformidad en su 100%.

Todas estas pruebas son esenciales para probar y aceptar solo materia prima de elevada calidad para la producción de productos uniformemente aceptables, así mismo debe ser adquirida a proveedores reconocidos y aprobados ⁽³²⁾.

VI. CONCLUSIONES

En este trabajo de investigación los diferentes lotes de la materia prima de celecoxib analizados durante el periodo de mayo 2016 hasta febrero 2017, en un laboratorio farmacéutico nacional resultaron conformes según sus especificaciones técnicas encontradas en la Farmacopea de los Estados Unidos de Norte América USP39. Demostrando así que cumple los controles de calidad de la materia prima celecoxib para así satisfacer la necesidad del consumidor en su producto terminado.

Las características físicas y químicas de la materia prima de celecoxib tanto la descripción identificación, solubilidad, determinación de agua, metales pesados impurezas orgánicas y valoración cumplen en su totalidad con las especificaciones técnicas según la Farmacopea de los Estados Unidos de Norte América USP39.

La comparación de los resultados de los 6 lotes de materia prima celecoxib demuestra que todos se encuentran dentro del rango de sus especificaciones técnicas según la Farmacopea de los Estados Unidos de América USP39.

VII. RECOMENDACIONES

1. El personal que realice los análisis fisicoquímicos en el área de Control de Calidad debe estar debidamente capacitado, en caso contrario las industrias farmacéuticas siempre deben capacitar constantemente al personal para realizar adecuadamente sus labores.
2. Al momento de realizar el muestreo siempre realizarlas en forma individual a cada una de las tamboras ingresadas.
3. Siempre tener todas las documentaciones de ingreso de materia prima.
4. Almacenar ordenadamente todos los archivos de los análisis de la materia prima para llevar un control adecuado
5. Realizar el análisis con los materiales de vidrio debidamente secados, en un ambiente limpio, y en el espacio adecuado.
6. Realizar primero la hoja de análisis para realizar bien el reporte de resultados.
7. Realizar el análisis de cuantificación con estándares primarios USP para evitar errores.
8. Realizar bien la pesada de cada materia prima y su estándar primario USP para determinar los cálculos correctamente.
9. Seguir los pasos correctamente según la técnica analítica USP 39.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Corporación Finance. Laboratorios e industria Farmacéutica Reporte Sectorial. Julio 2013 Disponible en URL: [http://www2.congreso.gob.pe/sicr/cendocbib/con4_uibd.nsf/283461E971984BB605257C2E007D7291/\\$FILE/BDO_Reporte_Sectorial_Ind_Farmacutica.pdf](http://www2.congreso.gob.pe/sicr/cendocbib/con4_uibd.nsf/283461E971984BB605257C2E007D7291/$FILE/BDO_Reporte_Sectorial_Ind_Farmacutica.pdf)
2. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. (DIGEMID) Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos. 1999 [en línea]. [Fecha de acceso 10 de Julio de 2016]. Disponible en URL: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=499>.
3. Juan Manuel Stratico. Ontología de la Industria Farmacéutica en el mercado argentino. Editorial Dunken. Buenos Aires, 2013.
4. García Olvera, Héctor Daniel “Registro y control de materia prima” Universidad Tecnológica de Querétaro [Tesis para optar el título ingeniero en procesos y operaciones industriales] Santiago de Queretaro, México 2013 [Fecha de acceso 02 de mayo de 2017]. Disponible en URL: <http://www.uteq.edu.mx/tesis/IPOI/0275.pdf>
5. Villalba, Diana K., Holguín, Vilma A., Acuña, Julián A., Piñeros Varón, Roberto. “Calidad bromatológica y organoléptica de ensilajes de residuos orgánicos del sistema de producción café – musáceas”. Revista Colombiana de Ciencia Animal, 2011;1; 4: 47-52 [Fecha de acceso 09 de agosto de 2017]. Disponible en URL: <http://revistas.ut.edu.co/index.php/ciencianimal/article/view/143/142>
6. Jiménez Rodríguez, Yhen “Control de calidad de materia prima en el Laboratorio VITALINE S.A.C.” [Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico]. Perú. Universidad Nacional de Trujillo. Perú 2016. [Fecha de acceso 02 de mayo de 2017]. Disponible en URL: <http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/4986/Jimenez%20Rodriguez%20Yhen%20Aracely.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

7. Ramírez Rodríguez, Evelyn Katherine “Calidad fisicoquímica de Nafazolina clorhidrato materia prima de un Laboratorio Farmacéutico Nacional 2016”. [Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico]. Perú. Universidad Nacional de Trujillo. Perú, 2016 [Fecha de acceso 02 de mayo de 2017]. Disponible en URL: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/1483>
8. Zapata Castro, José Francisco “Análisis fisicoquímicos para determinar la calidad del ciprofloxacino clorhidrato como materia prima para la fabricación del producto ciproxlab tabletas realizado en el Laboratorio Farmacéutico VITAPHARMA S.A.C” [Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico]. Perú: Universidad Nacional de Trujillo Perú 2016; [Fecha de acceso 02 de mayo de 2017]. Disponible en URL: <http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/1483/Ram%C3%ADrez%20Rodr%C3%ADguez%20Evelyn%20Katherine%20%28T%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
9. Salazar Álvarez, Lorenzo Daniel “Control de la calidad fisicoquímica de clorhidrato de fenazopiridina materia prima realizado en el Laboratorio IQ-FARMA S.A.” [Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico]. Perú: Universidad Nacional de Trujillo Perú 2015. [Fecha de acceso 02 de mayo de 2017]. Disponible en URL: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/1374>
10. Mariños Flores, Ana Esmeralda “Calidad química y fisicoquímica de materias primas utilizadas para la fabricación de Broncopulmin NF jarabe” [Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico]. Perú: Universidad Nacional de Trujillo Perú 2013. [Fecha de acceso 02 de mayo de 2017]. Disponible en URL: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/1306>
11. Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS-CIMA. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. España 2017 [Última actualización: 2017; Citado el 02 de enero de 2017]. Disponible en URL:

https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/80266/FichaTecnica_80266.html#5-propiedades-farmacol-gicas

- 12.** Unidad de Farmacología Clínica Hospital General Universitario de Alicante. Dirección General para la Prestación Farmacéutica. [Internet] Alicante, España 2010 [Última actualización: 2010; Citado el 02 de enero de 2017]. Disponible en URL: <http://www.san.gva.es/documents/152919/170020/f4.pdf>
- 13.** British Pharmacopeia 2016, Her Majesty's Stationery office, 2016, Londres, Reino Unido. Volumen 3, pp. 3101.
- 14.** Calderon Ojeda Umberto. Análisis de la Industria Farmacéutica Peruana, Ensayo. Organizaciones Industriales y Tecnología. Universidad Pontificia Católica del Perú. Lima 2010.
- 15.** José Luis Vila Jato. Tecnología Farmacéutica Volumen II. Proyecto Editorial Síntesis Farmacia. España, 2001.
- 16.** Manual De Buenas Prácticas De Manufactura De Productos Farmacéuticos. Dirección General De Medicamentos, Insumos Y Drogas DIGEMID. Ministerio de Salud, Republica del Perú, 1999. p. 2-70.
- 17.** Manual De Buenas Prácticas De Laboratorio Para el Control de Calidad De Productos Farmacéuticos. Dirección General De Medicamentos, Insumos Y Drogas DIGEMID. Ministerio de Salud, Republica del Perú, 2013. p. 4-27.
- 18.** Manual De Buenas Prácticas De Manufactura De Productos Farmacéuticos. Dirección General De Medicamentos, Insumos Y Drogas DIGEMID. Ministerio de Salud, Republica del Perú, 1999. p. 35
- 19.** Laboratorio VitaPharma. Área de Control de Calidad Instructivo de Muestreo de Materia Prima y Material de Empaque INS-CDC-001. Versión 09. Lima 2016.

20. Laboratorio VitaPharma. Área de Control de Calidad Procedimiento Operativo Estándar de Muestreo de Identificación del Estado de Calidad de la Materia Prima y Material de Empaque. POE-CDC-001. Versión 06. Lima 2016.
21. Laboratorio VitaPharma. Área de Control de Calidad Instructivo Preparación y Conservación de Contramuestras de Producto Terminado y Materia Prima INS-CDC-003. Versión 06. Lima 2016.
22. United States Pharmacopoeia. USP39 NF34. The USP Convention. Rockville, 2016. p. 6-7, 807-8012.
23. Universidad de Alicante. Servicios Técnicos de Investigación. Fundamentos de la Espectroscopía Infrarroja. [Última actualización: 2017; Citado el 13 de enero de 2017]. Disponible en: <https://ssti.ua.es/es/instrumentacion-cientifica/unidad-de-rayos-x-de-monocristal-y-espectroscopias-vibracional-y-optica/espectroscopia-infrarroja.html>
24. FOREIGN TRADE INFORMATION SYSTEM. Mercosur/Gmc/Res. N° 11/15 Farmacopea Mercosur: Espectrofotometría Infrarrojo. Brasil 2015 [Última actualización: 2015; Citado el 13 de enero de 2017]. Disponible en: http://www.sice.oas.org/Trade/MRCSRS/Resolutions/RES_011_2015_s.pdf
25. United States Pharmacopoeia. USP39 NF34. The USP Convention. Rockville, 2016. Residuo de incineración capítulo [281] p. 308-309.
26. Cromatografía Líquida (HPLC) Disponible en URL: <http://www.ucm.es/data/cont/docs/650-2013-12-02gases%20I%C3%ADquidos.pdf>
27. Montalvo Julio. Seminario de tesis. [Diapositivas] Lima 2013. 174 diapositivas
28. Marcelo Rojas C. Manual de investigación y redacción científica [en línea] Lima 2002 Tercera reedición (Corregida): pp 11-12. [Fecha de

acceso 05 de agosto de 2017]. Disponible en URL:
<http://www.odontomarketing.com/libro01.pdf>

- 29.** Myers, D. (2006), Psicología 7ma edición. Editorial Médica Panamericana: Madrid
- 30.** Laura Martínez García Tipos de diseños de investigación [diapositiva]. Centre Cochrane Iberoamericano. 2010. 48 diapositivas [Fecha de acceso 08 de agosto de 2017]. Disponible en URL:
http://www.cochrane.es/files/Recursos/presentacio_LMartinez.pdf
- 31.** United Status Pharmacopoeia. USP39 NF34. The USP Convention. Rockville, 2016. Celecoxib p. 2422, 3343-334.

IX. ANEXOS

9.1. Reporte de análisis de materia prima del lote MPC 01

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
1.- DESCRIPCIÓN	Polvo amorfo o cristalino de color blanco o casi blanco	Conforme
2.- IDENTIFICACIÓN	A: Espectro IR semejante al estándar B: El tiempo de retención del pico principal de la solución muestra corresponde al de la Solución estándar. (HPLC)	Conforme Conforme
3.- SOLUBILIDAD	Soluble en etanol, cloruro de metileno, prácticamente insoluble en agua	Conforme
4.- DETERMINACION DE AGUA (Método I)	No más de 0,5 %	0,10 %
5.- RESIDUO DE INCINERACION	No más de 0,2%	0,1 %
6.- METALES PESADOS	No más de 20 ppm	Menor de 20 ppm
7.- SUSTANCIAS RELATIVAS -Compuesto relacionado A de celecoxib -Compuesto relacionado B de celecoxib -Impurezas individuales no especificadas - Impurezas totales	No más de 0,4 % No más de 0,10 % No más de 0,10% No más de 0,5%	No detectable No detectable 0,09% 0,10%
8.- VALORACIÓN	98,0 % - 102,0 % con respecto a sustancia anhidra	99,8% (s/a) 99,7% (t/c)
	CONSERVAR EN ENVASES IMPERMEABLES, PROGER DE LA LUZ Y	

9.2. Reporte de análisis de materia prima del lote MPC 02

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
1.- DESCRIPCIÓN	Polvo amorfo o cristalino de color blanco o casi blanco	Conforme
2.- IDENTIFICACIÓN	A: Espectro IR semejante al estándar B: El tiempo de retención del pico principal de la solución muestra corresponde al de la Solución estándar. (HPLC)	Conforme Conforme
3.- SOLUBILIDAD	Soluble en etanol, cloruro de metileno, prácticamente insoluble en agua	Conforme
4.- DETERMINACION DE AGUA (Método I)	No más de 0,5 %	0,3 %
5.- RESIDUO DE INCINERACION	No más de 0,2%	0,1 %
6.- METALES PESADOS	No más de 20 ppm	Menor de 20 ppm
7.- SUSTANCIAS RELATIVAS		
-Compuesto relacionado A de celecoxib	No más de 0,4 %	No detectable
-Compuesto relacionado B de celecoxib	No más de 0,10 %	No detectable
-Impurezas individuales no especificadas	No más de 0,10%	0,00%
- Impurezas totales	No más de 0,5%	0,00%
8.- VALORACIÓN	98,0 % - 102,0 % con respecto a sustancia anhidra	99,6% (s/a) 99,3% (t/c)
	CONSERVAR EN ENVASES IMPERMEABLES, PROTEGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD. ALMACENAR A TEMPERATURA AMBIENTE	

9.3. Reporte de análisis de materia prima del lote MPC 03

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
1.- DESCRIPCIÓN	Polvo amorfo o cristalino de color blanco o casi blanco	Conforme
2.- IDENTIFICACIÓN	A: Espectro IR semejante al estándar B: El tiempo de retención del pico principal de la solución muestra corresponde al de la Solución estándar. (HPLC)	Conforme Conforme
3.- SOLUBILIDAD	Soluble en etanol, cloruro de metileno, prácticamente insoluble en agua	Conforme
4.- DETERMINACION DE AGUA (Método I)	No más de 0,5 %	0,1 %
5.- RESIDUO DE INCINERACION	No más de 0,2%	0,1 %
6.- METALES PESADOS	No más de 20 ppm	Menor de 20 ppm
7.- IMPUREZAS ORGANICAS		
-Compuesto relacionado A de celecoxib	No más de 0,4 %	0,0%
-Compuesto relacionado B de celecoxib	No más de 0,10 %	0,00%
-Impurezas individuales no especificadas	No más de 0,10%	0,03%
- Impurezas totales	No más de 0,5%	0,0%
8.- VALORACIÓN	98,0 % - 102,0 % con respecto a sustancia anhidra	100,2% (s/a) 100,1% (t/c)
	CONSERVAR EN ENVASES IMPERMEABLES, PROGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD. ALMACENAR A TEMPERATURA AMBIENTE	

9.4. Reporte de análisis de materia prima del lote MPC 04

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
1.- DESCRIPCIÓN	Polvo amorfo o cristalino de color blanco o casi blanco	Conforme
2.- IDENTIFICACIÓN	A: Espectro IR semejante al estándar B: El tiempo de retención del pico principal de la solución muestra corresponde al de la Solución estándar. (HPLC)	Conforme Conforme
3.- SOLUBILIDAD	Soluble en etanol, cloruro de metileno, prácticamente insoluble en agua	Conforme
4.- DETERMINACION DE AGUA (Método I)	No más de 0,5 %	0,1 %
5.- RESIDUO DE INCINERACION	No más de 0,2%	0,1 %
6.- METALES PESADOS	No más de 20 ppm	Menor de 20 ppm
7.- IMPUREZAS ORGANICAS -Compuesto relacionado A de celecoxib -Compuesto relacionado B de celecoxib -Impurezas individuales no especificadas - Impurezas totales	No más de 0,4 % No más de 0,10 % No más de 0,10% No más de 0,5%	No detectable 0,0% No detectable 0,0%
8.- VALORACIÓN	98,0 % - 102,0 % con respecto a sustancia anhidra	100,6% (s/a) 100,5% (t/c)
	CONSERVAR EN ENVASES IMPERMEABLES, PROTEGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD. ALMACENAR A TEMPERATURA AMBIENTE.	

9.5. Reporte de análisis de materia prima del lote MPC 05

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
1.- DESCRIPCIÓN	Polvo amorfo o cristalino de color blanco o casi blanco	Conforme
2.- IDENTIFICACIÓN	A: Espectro IR semejante al estándar B: El tiempo de retención del pico principal de la solución muestra corresponde al de la Solución estándar. (HPLC)	Conforme Conforme
3.- SOLUBILIDAD	Soluble en etanol, cloruro de metileno, prácticamente insoluble en agua	Conforme
4.- DETERMINACION DE AGUA (Método I)	No más de 0,5 %	0,2 %
5.- RESIDUO DE INCINERACION	No más de 0,2%	0,1 %
6.- METALES PESADOS	No más de 20 ppm	Menor de 20 ppm
7.- IMPUREZAS ORGANICAS		
-Compuesto relacionado A de celecoxib	No más de 0,4 %	No detectable
-Compuesto relacionado B de celecoxib	No más de 0,10 %	0,0%
-Impurezas individuales no especificadas	No más de 0,10%	0,0%
- Impurezas totales	No más de 0,5%	0,0%
8.- VALORACIÓN	98,0 % - 102,0 % con respecto a sustancia anhidra	100,0% (s/a) 99,8% (t/c)

9.6. Reporte de análisis de materia prima del lote MPC 06

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
1.- DESCRIPCIÓN	Polvo amorfo o cristalino de color blanco o casi blanco	Conforme
2.- IDENTIFICACIÓN	A: Espectro IR semejante al estándar B: El tiempo de retención del pico principal de la solución muestra corresponde al de la Solución estándar. (HPLC)	Conforme Conforme
3.- SOLUBILIDAD	Soluble en etanol, cloruro de metileno, prácticamente insoluble en agua	Conforme
4.- DETERMINACION DE AGUA (Método I)	No más de 0,5 %	0,2 %
5.- RESIDUO DE INCINERACION	No más de 0,2%	0,1 %
6.- METALES PESADOS	No más de 20 ppm	Menor de 20 ppm
7.- IMPUREZAS ORGANICAS		
-Compuesto relacionado A de celecoxib	No más de 0,4 %	No detectable
-Compuesto relacionado B de celecoxib	No más de 0,10 %	0,02%
-Impurezas individuales no especificadas	No más de 0,10%	No detectable
- Impurezas totales	No más de 0,5%	0,0%
8.- VALORACIÓN	98,0 % - 102,0 % con respecto a sustancia anhidra	100,5% (s/a) 100,3% (t/c)
	CONSERVAR EN ENVASES IMPERMEABLES, PROTEGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD. ALMACENAR A TEMPERATURA AMBIENTE.	

9.7. Tabla de Distribución de la población de materia prima celecoxib. (Tabla 19)

Código	Peso por Tambora	Número de Tamboras	Peso Total	Envase Primario	Envase secundario	Lugar de Procedencia
MPC-01	25 kg	6	150 kg	Bolsa cristalina de polietileno	De cartón	India
MPC-02	25 kg	2	50 kg		De cartón	India
MPC-03	25 kg	1	25 kg		De cartón	India
MPC-04	25Kg	4	100 kg		De cartón	India
MPC-05	25Kg	1	25 kg		De cartón	India
MPC-06	25Kg	4	100 kg		De cartón	India

**9.8. Tabla de Pesos de cada lote de materia prima celecoxib para realizar los ensayos fisicoquímicos.
(Tabla 20).**

Código	Peso por Tambora	Número de Tamboras	Cantidad muestreada en gramos exclusivamente para la Prueba de Identificación	Cantidad muestreada en gramos para los demás ensayos fisicoquímicos
MPC-01	25 kg	6	1g por cada tambora	15g de muestra en total, tomadas en forma equitativa por cada tambora de cada lote.
MPC-02	25 kg	2	1g por cada tambora	
MPC-03	25 kg	1	1g por tambora	
MPC-04	25Kg	4	1g por cada tambora	
MPC-05	25Kg	1	1g por tambora	
MPC-06	25Kg	4	1g por cada tambora	