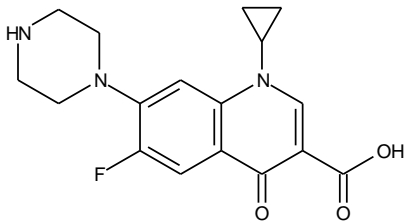


CIPROFLOXACINO



$C_{17}H_{18}FN_3O_3$ PM: 331,34 85721-33-1

Sinonimia - Ciprofloxacina.

Definición - Ciprofloxacino es Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolincarboxílico. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino amarillo pálido. Soluble en ácido acético diluido; muy poco soluble en etanol y cloruro de metileno; prácticamente insoluble en agua.

Sustancias de referencia - Ciprofloxacino SR-FA. Impureza A de Ciprofloxacino SR-FA: Ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-quinolina (Ácido fluoroquinolónico). Impureza B de Ciprofloxacino SR-FA: Clorhidrato del ácido 7-[(2-aminoetil)amino]-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (Análogo etilendiamino).

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria y Fase móvil - Proceder según se indica en *Límite de ácido fluoroquinolónico*.

Solución muestra - Disolver una cantidad de Ciprofloxacino en hidróxido de amonio 6 M para obtener una solución de aproximadamente 10,0 mg por mL.

Solución estándar - Disolver una cantidad de Ciprofloxacino SR-FA en hidróxido de amonio 6 M para obtener una solución de aproximadamente 10,0 mg por mL.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa, en forma de bandas de 1 cm, 5 μ L de la *Solución muestra* y 5 μ L de la *Solución estándar*. Colocar la placa en una atmósfera de amoníaco durante aproximadamente 15 minutos, luego transferir la placa a una cámara cromatográfica no saturada y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire durante aproximadamente 15 minutos. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 y 366 nm: la intensidad y el valor de R_f de la banda principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* deben ser similares a los obtenidos con la *Solución estándar*.

Transparencia de la solución

Disolver 0,25 g de Ciprofloxacino en 10 mL de ácido clorhídrico 0,1 M: se debe obtener una solución transparente o levemente opalescente.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de cloruro

Agregar 30,0 mL de agua a 0,5 g de Ciprofloxacino, agitar durante 5 minutos y filtrar a través de papel de filtro libre de cloruro. Transferir 15,0 mL del filtrado a un tubo de Nessler de 50 mL, emplear como *Solución muestra*. A un segundo tubo de Nessler de 50 mL, transferir 10,0 mL de una *Solución estándar* de aproximadamente 8,2 μ g de cloruro de sodio por mL, equivalente a 5 μ g de cloruro por mL, agregar 5,0 mL de agua y mezclar. Agregar a cada tubo 1 mL de ácido nítrico 2 M, mezclar, agregar 1 mL de nitrato de plata (SR) y mezclar. La *Solución muestra* no debe presentar más turbidez que la *Solución estándar* (0,02 %).

Límite de sulfato

Disolver 0,5 g de Ciprofloxacino en 5,0 mL de ácido acético 2 M y 15,0 mL de agua (*Solución muestra*). A cada uno de dos tubos de Nessler de 50 mL, transferir 1,50 mL de una *Solución estándar* de aproximadamente 18,1 μ g de sulfato de potasio por mL en alcohol al 30 %, equivalente a 10 μ g de sulfato por mL. Agregar a cada tubo, sucesivamente y agitando continuamente, 1,0 mL de solución de cloruro de bario 1 en 4 y dejar reposar durante 1 minuto. Transferir a uno de los tubos 15,0 mL de la *Solución estándar*, agregar 0,5 mL de ácido acético al 30 % y mezclar. Transferir al segundo tubo 15,0 mL de la *Solución muestra*, agregar 0,5 mL de ácido acético al 30 % y mezclar: la *Solución muestra* no debe presentar más turbidez que la *Solución estándar* (0,04 %).

96
97

98 **Límite de ácido fluoroquinolónico**

99 *Fase estacionaria* - Emplear una placa para
100 cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromato-*
101 *grafía*) recubierta con gel de sílice para cromato-
102 grafía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm
103 de espesor.

104 *Fase móvil* - Cloruro de metileno, metanol,
105 hidróxido de amonio y acetonitrilo (4:4:2:1).

106 *Solución estándar* - Transferir 5,0 mg de Impu-
107 reza A de Ciprofloxacino SR-FA a un matraz afora-
108 do de 50 mL que contenga 0,05 mL de hidróxido de
109 amonio 6 M, completar a volumen con agua y mez-
110 clar. Transferir 2,0 mL de esta solución a un matraz
111 aforado de 10,0 mL, completar a volumen con agua
112 y mezclar.

113 *Solución muestra* - Disolver una cantidad de
114 Ciprofloxacino en ácido acético 0,1 M para obtener
115 una solución de aproximadamente 10,0 mg por mL.

116 *Procedimiento* - Aplicar por separado sobre la
117 placa 5 μ L de la *Solución muestra* y 5 μ L de la
118 *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y
119 colocar la placa en una cámara apropiada en la cual
120 se ha colocado un vaso de precipitados conteniendo
121 50 mL de hidróxido de amonio. Luego de
122 15 minutos, transferir la placa a una segunda cáma-
123 ra que contenga la *Fase móvil* y desarrollar los
124 cromatogramas hasta que el frente del solvente haya
125 recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la
126 longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara,
127 marcar el frente del solvente y dejar secar al aire
128 durante aproximadamente 15 minutos. Examinar la
129 placa bajo luz ultravioleta a 254 nm: cualquier
130 mancha en el cromatograma obtenido a partir de la
131 *Solución muestra*, a un valor de R_f similar al de la
132 mancha principal en el cromatograma de la *Solu-*
133 *ción estándar*, no debe ser mayor en tamaño o in-
134 tensidad que la mancha principal obtenida con la
135 *Solución estándar* (0,2 %).

136 **Pureza cromatográfica**

137 *Sistema cromatográfico, Fase móvil, Solución*
138 *de resolución y Aptitud del sistema* - Proceder
139 según se indica en *Valoración*.

140 *Solución muestra* - Pesar exactamente alrededor
141 de 40 mg de Ciprofloxacino, transferir a un matraz
142 aforado de 50 mL, agregar 0,2 mL de ácido fosfóri-
143 co al 7 %, completar a volumen con *Fase móvil* y
144 mezclar.

145 *Solución estándar* - Transferir 2 mL de la *Solu-*
146 *ción Muestra* a un matraz aforado de 100 mL, com-
147 pletar a volumen con *Fase móvil* y mezclar. Trans-
148 ferir 5 mL de esta solución y llevar a volumen final
149 de 50 mL con *Fase móvil* y mezclar.

150 *Procedimiento* - Inyectar por separado en el
151 cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente
152 25 μ L) de la *Solución estándar* y la *Solución mues-*
153 *tra*, registrar los cromatogramas y medir las res-
154 puestas de todos los picos. Calcular el porcentaje
155 de cada impureza en el cromatograma obtenido a
156 partir de la *Solución muestra*, con respecto a la
157 respuesta obtenida en el cromatograma de la *Solu-*
158 *ción estándar*. No debe contener más de 0,2 % de
159 Impureza B de Ciprofloxacino o de cualquier otra
160 impureza individual; la suma de todas las impurezas
161 no debe ser mayor de 0,5 %.

162 **Límite de metales pesados <590>**

163 *Método II*. No más de 0,002 %.

164 **Pérdida por secado <680>**

165 Secar al vacío a 120 °C durante 6 horas: no debe
166 perder más de 1,0 % de su peso.

167 **Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>**

168 Cuando en el rótulo se indique que Ciprofloxa-
169 cino es estéril, no debe contener más de 0,88 Uni-
170 dades de Endotoxina por mg de ciprofloxacino.

171 **Ensayos de esterilidad <370>**

172 Cuando en el rótulo se indique que Ciprofloxa-
173 cino es estéril, debe cumplir con los requisitos
174 según se indica en *Método de filtración por mem-*
175 *brana*.

176 **VALORACIÓN**

177 *Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo
178 para cromatografía de líquidos con un detector
179 ultravioleta ajustado a 278 nm y una columna de
180 25 cm \times 4 mm con fase estacionaria constituida por
181 octadecilsilano químicamente unido a partículas
182 porosas de sílice de 3 a 5 μ m de diámetro. Mante-
183 ner la temperatura de la columna a 40 \pm 1 °C. El
184 caudal debe ser aproximadamente 1,5 mL por minu-
185 to.

186 *Fase móvil* - Ácido fosfórico 0,025 M, previa-
187 mente ajustado a pH 3,0 \pm 0,1 con trietilamina, y
188 acetonitrilo (90:10). Filtrar y desgasificar. Hacer
189 los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en
190 100. *Cromatografía*).

191 *Preparación estándar* - Pesar exactamente al-
192 rededor de 25 mg de Ciprofloxacino SR-FA, trans-
193 ferir a un matraz aforado de 50 mL, agregar 0,2 mL
194 de ácido fosfórico al 7 %, completar a volumen con
195 *Fase móvil* y mezclar.

196 *Preparación muestra* - Pesar exactamente alre-
197 dedor de 25 mg de Ciprofloxacino, transferir a un
198 matraz aforado de 50 mL, agregar 0,2 mL de ácido
199 fosfórico al 7 %, completar a volumen con *Fase*
200 *móvil* y mezclar.

201 *Solución de resolución* - Disolver una cantidad
202 exactamente pesada de Impureza B de Ciprofloxa-
203 cino SR-FA en la *Preparación estándar* para obte-
204 ner una solución de aproximadamente 0,5 mg por
205 mL.

206 *Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) -
207 Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar
208 las respuestas según se indica en *Procedimiento*: los
209 tiempos de retención relativos deben ser aproxima-
210 damente 0,7 para impureza B de ciprofloxacino y
211 1,0 para ciprofloxacino; la resolución *R* entre los
212 picos de impureza B de ciprofloxacino y cipro-
213 floxacino no debe ser menor de 6. Cromatografiar
214 la *Preparación estándar* y registrar las respuestas
215 según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de
216 la columna determinada a partir del pico de cipro-
217 floxacino no debe ser menor de 2.500 platos teóri-
218 cos; el factor de asimetría para el pico de cipro-
219 floxacino no debe ser mayor de 4,0; la desviación
220 estándar relativa para inyecciones repetidas no debe
221 ser mayor de 1,5 %.

222 *Procedimiento* - Inyectar por separado en el
223 cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente
224 10 µL) de la *Preparación estándar* y la *Prepara-
225 ción muestra*, registrar los cromatogramas y medir
226 las respuestas de los picos principales. Calcular la
227 cantidad de $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ en la porción de Cipro-
228 floxacino en ensayo.

229 **ROTULADO**

230 Cuando Ciprofloxacino esté destinado a la pre-
231 paración de formas farmacéuticas de administración
232 parenteral, indicar en el rótulo que es estéril y
233 apirógeno.