



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA Y CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

TESIS

**“COMPARACION DE LA CALIDAD DE LAS TABLETAS DE
FLUOXETINA 20 mg GENERICO Y SU INNOVADOR EN EL HOSPITAL
MILITAR CORONEL LUIS ARIAS SCHREIBER 2015”**

**PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

AUTOR: CHAYÑA MAMANI, Zoidi Lizbeth

ASESOR: Q.F. GRANDE ORTIZ, Miguel Ángel

LIMA – PERÚ

2016

Dedico este trabajo y toda mi carrera universitaria a Dios, a mis padres David y Natividad, a mis hermanas Danitza y Lady. A mi estimado Omar y a mis amigos que hicieron que mi transcurso por la universidad sea más agradable. Los amo y siempre los llevo en mi corazón.

A mis padres y a mis queridas hermanas por su apoyo incondicional en cada momento.

Al Q.F. Miguel Ángel Grande Ortiz asesor de esta tesis, para mí es un honor haber realizado este trabajo bajo su dirección y le estaré siempre muy agradecida porque ha dedicado su valioso tiempo a ello.

RESUMEN

Debido a que todo medicamento debe cumplir con especificaciones de calidad, es de suma importancia que se cumplan los requerimientos según sea el ensayo para garantizar así su seguridad y efectividad. Derivado de estos aspectos se buscó determinar la concentración de fluoxetina 20 mg de clasificación genérica y comercial, para comprobar si la concentración del principio activo declarado por los laboratorios farmacéuticos, se encuentren dentro de los criterios de aceptación establecidos en la farmacopea brasilera 2010.

En el análisis cualitativo y cuantitativo realizado se utilizó 20 tabletas como muestra representativa de fluoxetina de 20 mg expendidos en el servicio de farmacia del Hospital Militar Coronel Luis Arias Schreiber y 20 tabletas de fluoxetina 20 mg de su innovador; analizadas por espectrofotometría UV – Vis de acuerdo a la técnica y a los criterios de aceptación establecidos en la Farmacopea Brasileira 2010.

Obteniéndose como resultados de las muestras analizadas, para la de procedencia genérica fluoxetina de 20 mg del laboratorio Medrock un peso promedio de 155,2 mg y contenido de 20.46 mg/tab, equivalente a 102.30% de la cantidad declarada de fluoxetina, y para la del laboratorio de la muestra del producto innovador Emozac del laboratorio Vita Pharma, un peso promedio de 154,5 mg, con un contenido de 20.09 mg/tab, correspondiente a 100.46 % de fluoxetina.

Según los resultados obtenidos ambas muestras de tabletas conteniendo fluoxetina cumplen con los criterios de calidad establecidos por la farmacopea brasilera 2010, por contener valores que se encuentran dentro de los límites establecidos de no menor de 90,0% y no mayor de 110,0% de la cantidad declarada.

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTOS.....	iii
RESUMEN.....	iv
ÍNDICE DE CUADROS.....	viii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	ix
ÍNDICE DE TABLAS.....	x
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	xi
ÍNDICE DE ANEXOS.....	xii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xiii
INTRODUCCIÓN.....	xiv
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
1.1 Descripción de la Realidad Problemática.....	15
1.2 Formulación del Problema.....	16
1.2.1 Problema general.....	16
1.3 Objetivos de la Investigación.....	16
1.3.1 Objetivo General.....	16
1.3.2 Objetivos Específicos.....	16
1.4 Hipótesis de la Investigación.....	17
1.4.1 Hipótesis General.....	17
1.4.2 Hipótesis Secundarias.....	17
1.5 Justificación e Importancia de la Investigación.....	17
1.5.1 Justificación de la Investigación.....	17
1.5.2 Importancia de la Investigación.....	18
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	20
2.1 Antecedentes de la Investigación.....	20
2.1.1 Antecedentes Internacionales.....	20
2.2 Bases Teóricas.....	23
2.2.1 La calidad en la Industria Farmacéutica.....	23
2.2.2 Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).....	24
2.2.3 Control de Calidad.....	25
2.2.4 Método Analítico.....	26

2.2.5	Técnica Instrumental.....	27
2.2.6	Tabletas.....	33
2.2.6.1	Clasificación.....	34
2.2.6.2	Características de las Tabletas.....	35
2.2.6.3	Partes y propiedades de las Tabletas.....	36
a.	Excipientes.....	37
b.	Métodos de Manufactura.....	38
c.	Calidad de las Tabletas.....	38
2.2.7	Medicamento.....	41
2.2.7.1	Definición.....	41
2.2.7.2	Medicamento de Marca.....	41
2.2.7.3	Medicamento Genérico.....	41
2.2.8	Fluoxetina.....	42
2.2.8.1	Farmacodinamia y mecanismo de acción.....	42
2.2.8.2	Farmacocinética.....	43
2.2.8.3	Efectos Adversos y precaución.....	44
2.2.8.4	Interacciones.....	46
2.2.8.5	Contraindicaciones.....	47
2.2.9	Términos básicos.....	48
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....		50
3.1	Tipo de Investigación.....	50
3.1.1	Método.....	50
3.1.2	Técnica.....	50
3.1.3	Diseño.....	50
3.2	Población y Muestreo de la Investigación.....	50
3.2.1	Población.....	50
3.2.2	Muestra.....	50
3.3	Variables e indicadores.....	51
3.4	Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	51
3.4.1	Técnicas.....	51
3.4.2	Fórmula.....	51
3.4.3	Tolerancia.....	52
3.4.4	Materiales y Equipos.....	52
3.4.5	Reactivos.....	52

3.4.6 Ensayo.....	53
CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE	
RESULTADOS.....	54
RESULTADOS.....	54
DISCUSIÓN.....	56
CONCLUSIONES.....	58
RECOMENDACIONES.....	59
FUENTES BIBLIOGRÁFICAS.....	60
ANEXOS.....	63
GLOSARIO.....	70

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro N° 1: Ventajas y Desventajas de las Tabletas..... 35

Cuadro N° 2: Parámetros de comprobación de la calidad de las
Tabletas..... 40

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N°1: Diagrama de niveles de energía.....	28
Figura N°2: Espectrofotómetro.....	32
Figura N° 3: Estructura de Fluoxetina.....	42

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N° 1	: Determinación de peso promedio (mg/tab) según Formulación.....	53
Tabla N° 2	: Concentración de fluoxetina Formulación...	54

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico N° 1: Peso Promedio de las Tabletas (mg/tab) según Formulación.....	53
Gráfico N°2: Concentración de fluoxetina Formulación.....	54

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo N°1	: Matriz de Consistencia.....	62
Anexo N°2	: Informe de Ensayo de la formulación Genérica.....	63
Anexo N°3	: Informe de Ensayo de la formulación Comercial....	64
Anexo N°4	: Criterios de aceptación según Farmacopea brasileira.....	65
Anexo N°5:	Ensayo De Cuantificación De Tabletas De Fluoxetina Farmacopea Brasileira 2010.....	66
Anexo N°6:	Boletín De Estándar Secundario De Fluoxetina Clorhidrato.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS

- g : Gramos
- ug : Microgramos
- mg : Miligramos
- ml : Mililitros
- ul : Microlitros
- mm : Milímetros
- cm : Centímetros
- nm : Nanómetros
- min : Minutos
- j : Relación de la cantidad declarada
- NMT : No mayor que
- NLT : No menor que
- Tab : Tabletas
- DSR : Desviación estándar relativa.
- % : Porcentaje
- OMS : Organización Mundial de la Salud
- BPM : Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos

INTRODUCCIÓN

La cuantificación de principios activos por valoración es “el examen para determinar la variabilidad de cantidad del principio activo presente en unidades que sirven de muestra de un determinado lote”. Es un ensayo imprescindible que está establecido por entidades regulatorias estatales sustentadas en las diversas Farmacopeas. Es parte integral del sistema de control de calidad, puesto que confiere fiabilidad a los resultados analíticos obtenidos a fin de asegurar que un medicamento cumpla los parámetros de calidad establecidos.

La presente investigación se basó en la cuantificación del ingrediente activo fluoxetina 20 mg en tabletas, mediante la técnica analítica de espectrofotometría UV- Vis, analizando el producto de dos laboratorios farmacéuticos respectivos, una de clasificación genérica y otra de clasificación comercial.

El análisis por espectrofotometría UV de productos farmacéuticos es una necesidad y es de uso rutinario. Esta técnica evita y minimiza los errores que conllevan a situaciones de riesgo al usuario, garantizando que el contenido en el producto sea el correcto, además es un beneficio para la empresa farmacéutica por ser una técnica de alto desempeño que brinda seguridad en la calidad de productos farmacéuticos. (7)

Para esto, se realizaron las pruebas que establece la farmacopea brasilera, para evaluar la calidad del medicamento; como son las pruebas de identificación y contenido de las tabletas de fluoxetina 20 mg que se comercializan y distribuyen en el servicio de farmacia del Hospital Militar Coronel Luis Arias Schreiber.

La evaluación del contenido de fluoxetina 20 mg tabletas, es conveniente debido a que beneficiará a la sociedad en la medida en que se demuestre si existe la seguridad que el contenido del principio activo presente en las tabletas sea el correcto con respecto a lo declarado y dentro de los criterios de aceptación establecidos en la Farmacopea Brasileira 2010.

CAPÍTULO I:

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la Realidad Problemática:

La Organización Mundial de la Salud considera la accesibilidad a fármacos esenciales como uno de los problemas de salud pública de mayor importancia, especialmente en países con economías en desarrollo. Sin embargo, la introducción de medicamentos genéricos inicialmente estuvo acompañada de problemas de calidad, falsificaciones, adulteraciones, productos con bajas concentraciones o pobres disoluciones del principio activo, que podían afectar la efectividad del tratamiento. El cumplimiento de las denominadas Buenas Prácticas de Manufactura les dio a los laboratorios la tarea de trabajar con elevados estándares de calidad. Los ensayos analíticos biofarmacéuticos o ensayos de equivalencia farmacéutica in vitro, en el cual se demuestra comprobando que los productos cumplen en forma similar con los parámetros de identidad, potencia, uniformidad de dosis, ensayo de disolución y perfiles de disolución, de acuerdo a especificaciones establecidas por una normatividad, en este caso las farmacopeas oficiales . (1)

Todo medicamento debe cumplir con los requisitos descritos en las farmacopeas para el análisis correspondiente ya que todo medicamento antes de ser expuesto al mercado tiene que pasar por un ensayo de validación, identificación, disolución, uniformidad y ensayos microbiológicos como producto terminado para así asegurar la efectividad del producto, debido a que en algunas ocasiones se han dado casos de falsificaciones o adulteraciones de medicamentos que no benefician a la población por no contar con la cantidad de principio activo adecuado.

De acuerdo a lo expuesto anteriormente se busca saber si el principio activo se encuentra en la cantidad correspondiente que indica el rotulado para proporcionarle a la población mayor seguridad sobre los medicamentos que consume.

1.2 Formulación del Problema:

1.2.1 Problema General

¿Cuál será el nivel de la calidad de las tabletas de fluoxetina 20 mg genérico y su innovador distribuidas en el Hospital Militar Hospital Militar Coronel Luis Arias Schreiber?

1.3 Objetivos de la Investigación:

1.3.1 Objetivo General

Determinar el nivel de la calidad de las tabletas de fluoxetina 20 mg genérico y su innovador distribuido en el Hospital Militar Hospital Militar Coronel Luis Arias Schreiber.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Determinar la presencia del principio activo fluoxetina en las tabletas 20 mg genérico y su innovador, distribuido en el Hospital Militar Coronel Luis Arias Schreiber según la Farmacopea Brasileira 2010.
- Calcular la concentración del principio activo fluoxetina en las tabletas de 20 mg genérico y su innovador distribuido en el Hospital Militar Coronel Luis Arias Schreiber según la Farmacopea Brasileira 2010.

1.4 Hipótesis de la Investigación:

1.4.1 Hipótesis General

- Las tabletas de fluoxetina 20 mg genérico, comparado con su innovador no cumplirían con los estándares de calidad establecidos por la Farmacopea Brasileira 2010.

1.4.2 Hipótesis Secundarias

- Las tabletas de fluoxetina 20 mg genérico, comparado con su innovador es probable que no contengan el principio activo fluoxetina y no cumpla con los criterios de aceptación de la Farmacopea Brasileira 2010.
- Las tabletas de fluoxetina 20 mg genérico, comparado con su innovador es probable que no contengan la concentración de principio activo dentro de los límites establecidos por la Farmacopea Brasileira 2010.

1.5 Justificación e Importancia de la Investigación:

1.5.1 Justificación de la Investigación

Las Buenas Prácticas de Fabricación y Control constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo a normas de calidad adecuadas

al uso que se pretende dar a los productos, conforme a las condiciones exigidas para su comercialización.

Se busca comprobar si el principio activo a analizar se encuentra en la cantidad debida como lo exige la norma para ser administrados.

Los medicamentos son sustancias que van a ser ingeridas para producir un efecto si este no se encuentra en la cantidad adecuada no se podría obtener el resultado esperado.

La finalidad del presente trabajo fue de conocer el nivel de la calidad de las tabletas fluoxetina 20 mg genérico comparándolo con su innovador, para demostrar la seguridad y eficacia del producto que se encuentra disponible en el Militar Hospital Militar Coronel Luis Arias Schreiber.

1.5.2 Importancia de la Investigación

La fluoxetina es un fármaco que pertenece a la clase de los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina. Con la introducción de esta clase de drogas se obtuvo una mejora significativa en la seguridad y la tolerabilidad de los antidepresivos. El uso generalizado de clorhidrato de fluoxetina en los últimos años ha requerido el desarrollo de métodos de análisis destinados al control de calidad en las preparaciones farmacéuticas, existen varias metodologías analíticas para la determinación de clorhidrato de fluoxetina de los productos comerciales tales como; espectrofotometría (Darwish, 2005), electroforesis capilar (Himmelsbach, 2005) y Métodos cromatográficos (cubierto de nieve 2006).

Por lo tanto el objetivo de este trabajo fue utilizar la espectrofotometría ultravioleta para determinar si este producto

farmacéutico (fluoxetina 20mg) cumple con los estándares establecidos por la Farmacopea Brasileira 2010, garantizando a la población que es de calidad y de alta confiabilidad terapéutica, con la ventaja de tener un bajo costo de adquisición frente al medicamento innovador. (6)

CAPÍTULO II:

MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la Investigación:

2.1.1 Antecedentes Internacionales

La investigación realizada por Elisa Rettore, Pinheiro Mostardeiro (2007), titulado **“EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE CÁPSULAS FLUOXETINA 20MG EN ALGUNAS FARMACIAS DE SANTO ANGELO-CONDADO”**; en este trabajo se evaluó la calidad de cápsulas fluoxetina manipuladas en tres farmacias Santo Angelo Brasil. La cuantificación del fármaco en las cápsulas se realizó por espectrofotometría UV-Visible a 227 nm utilizando metanol como disolvente. La validación de la metodología analítica se efectuó según la directiva IE N° 899 2003 Anvisa. El método mostró especificidad y linealidad con $r = 0,9999$ durante un intervalo de 5 a 30 mg/mL. La precisión presentó CV fue menos de 5%, 90% de precisión y robustez con CV de 1,43% para las muestras de cápsulas de 20 mg. Las muestras evaluadas mostraron promedio de peso y el contenido del principio activo dentro de los límites de aceptación.

En la investigación realizada por Fregonezi-Nery, Baracat (2008) titulada; **“MÉTODOS DE VALIDACIÓN PARA LA DETERMINACIÓN DE LAS CÁPSULAS DE FLUOXETINA”**; el método espectrofotométrico UV fue desarrollado y validado, adaptado a la Farmacopea Americana para el análisis de las cápsulas fluoxetina clorhidrato. El etanol se utiliza como disolvente para el método espectrofotométrico, con detección y determinación a 276 nm. Los resultados obtenidos por ambos métodos mostraron ser exactos, precisos, robusto y lineal en el rango de concentración de clorhidrato de fluoxetina para los métodos espectrofotométrico y cromatográfico, respectivamente. La precisión de los métodos se evaluó mediante una prueba de recuperación y resultados se encontraron entre 98,89% y 101,10%. (3)

En el estudio realizado por Izidório De Moura y Ciaramella Moita (2012); **“DETERMINACIÓN SIMULTÁNEA OLANZAPINA Y FLUOXETINA CLORHIDRATO EN FORMULACIONES FARMACÉUTICAS POR ESPECTROFOTOMETRÍA”**; se realizó el análisis de fármacos en formulaciones farmacéuticas que contienen la combinación de olanzapina y clorhidrato de fluoxetina, el estudio de espectrofotometría derivada, una técnica sencilla para la determinación simultánea de mezclas binarias y ternarias, tiene el foco de interés en los últimos años, ya que es útil en el análisis mezclas de componentes que tienen espectros de superposición, lo que permite la cuantificar uno o más analitos sin separación o purificación previa. De esta manera, el objetivo del trabajo fue desarrollar un método que utiliza espectrofotometría derivada para la determinación simultánea de la olanzapina mezcla y clorhidrato de fluoxetina en formulaciones farmacéuticas.

En todos los órdenes de estudio derivado, el intervalo de respuesta lineal fue de 10 a 60 mg L⁻¹, con límite de cuantificación (LOQ), que van desde 0.73 hasta 1.49 mg L⁻¹ para el clorhidrato de fluoxetina y 0.18 a 0.96 mg L⁻¹ de la olanzapina. Los mejores órdenes para los análisis derivados mostraron recuperaciones que van desde 99% hasta 103 % y de 98% a 100%, y entre los intervalos de precisión menor o igual a 2.1% - 2.8 %, para el clorhidrato de fluoxetina y olanzapina, respectivamente. (4)

El estudio realizado por Barros, Rossana Barreto (2014); **“CONTROL DE CALIDAD DE LAS CÁPSULAS DE FLUOXETINA INDUSTRIALES Y MANIPULADA QUE SE VENDEN EN LA CIUDAD DE JOAO PESSOA”**; el objetivo de este estudio fue evaluar la calidad de cápsulas compuestas en farmacias de especialidades farmacéuticas (referencia y similares) que se venden en la ciudad de Joao Pessoa, conteniendo 20 mg de fluoxetina. Con este fin, se analizaron estas formas de dosificación para los ensayos de peso medio, desintegración, disolución, contenido de ingrediente activo y la uniformidad de unidades de dosificación. En los análisis se emplearon las especificaciones dadas por la Farmacopea Brasileña Edición 2010, así como la metodología especificada en Farmacopea de Estados Unidos USP 30. Los resultados mostraron que todas las muestras analizadas, tanto los de farmacia enseñanza (Farmacia A, B, C y D), como industrializados (referencia y similares) cumplieron con todas las especificaciones contenidas en la Farmacopea de Estados Unidos y de Brasil, para estas farmacopeas, el peso medio , ensayo de desintegración, ensayo de disolución y la uniformidad de contenido, indican la eficiencia del proceso de pesaje y mezclar polvos de los constituyentes de la formulación y encapsulación. (5)

2.2 Bases Teóricas:

2.2.1. La calidad en la industria farmacéutica

La industria farmacéutica, al igual que otras industrias, está sometida a las reglas del mercado, que imponen unas exigencias de calidad sin las cuales un determinado producto no sería utilizado por los consumidores.

El consumidor es especialmente sensible a los productos farmacéuticos, y los laboratorios fabricantes cuidan mucho la calidad de estos, ya que cualquier deficiencia puede originar problemas sanitarios, en ocasiones graves para la salud de los pacientes y provocar la inmediata retirada del producto e incluso el cierre del laboratorio fabricante por parte de las autoridades sanitarias (6).

Concepto de calidad

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 (6).

Con frecuencia, la gente relaciona la calidad con un producto caro y piensa que el producto barato carece de calidad. Esto difiere del concepto técnico, ya que en la industria tanto el producto caro como el barato tienen una calidad intrínseca definida por sus propias características, independientemente de su precio. En el caso de la industria farmacéutica, debido al riguroso control de las administraciones sanitarias y a los sistemas de reembolso de la seguridad social, los precios están controlados, al menos en lo que se refiere a los medicamentos de prescripción, y los medicamentos más antiguos, que aun siendo terapéuticamente tan útiles como los productos nuevos, puedan tener precios más bajos que los medicamentos modernos y, sin embargo, su nivel de calidad sea el mismo. (6)

2.2.2 Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos (BPM)

Dentro del concepto de garantía de la calidad, las Buenas Prácticas de Manufactura constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a los requerimientos del Registro Sanitario. Las BPM tiene por objeto principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica que no pueden prevenirse completamente mediante el control definitivo de los productos. Esencialmente, tales riesgos son de dos tipos: contaminación cruzada (en particular, por contaminantes imprevistos) y confusión (causada por la colocación de etiquetas equivocadas en los envases). (7)

2.2.3 Control de Calidad

El control de calidad es una función de la empresa que tiene por objeto mantener la calidad prevista para la producción y la reducción de los costos de calidad. Es también una actividad directiva que no debe confundirse con un departamento especial que suele denominarse de la misma manera.

La calidad de los medicamentos se basa fundamentalmente en dos factores:

- Fabricación de acuerdo a las normas recomendadas.
- Controles realizados inicialmente sobre los materiales, durante el proceso de fabricación y en el producto terminado. (8)

El control de la calidad es parte de 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 .el control de la calidad no se limita a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar presente en todas las decisiones concernientes a la calidad del producto. (8)

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.

La evaluación del producto terminado debe abarcar todos los factores pertinentes, incluyendo las condiciones de producción, los resultados de los ensayos realizados durante el proceso de producción y una revisión de la documentación de fabricación, el cumplimiento de las especificaciones del producto terminado y el examen del empaque final. (9)

2.2.4 Método Analítico

Un Método Analítico se define como la descripción de la secuencias de actividades, recursos materiales y parámetros establecidos que se deben cumplir, para llevar a cabo el análisis de un componente específico de la muestra. Como todo proceso de medición este debe ser confiable para ser utilizado con un propósito definido. La validación de métodos analíticos es el proceso por medio del cual se demuestra por estudios de laboratorios, que la capacidad del método satisface los requisitos para la aplicación analítica deseada; es decir cumple con su propósito. (9)

Los métodos analíticos están definidos como un sistema crítico en el aseguramiento de la calidad en una empresa farmacéutica ya que impacta de manera directa en la calidad de análisis del producto. (1)

2.2.5 Técnica Instrumental

Espectrofotometría Uv-Visible

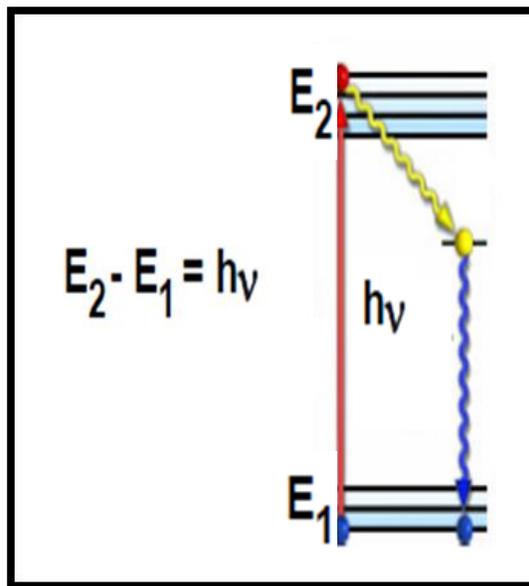
La espectrofotometría UV-visible es una técnica analítica que permite determinar la concentración de un compuesto en solución. Se basa en que las moléculas absorben las radiaciones electromagnéticas y a su vez que la cantidad de luz absorbida depende de forma lineal de la concentración. Para hacer este tipo de medidas se emplea un espectrofotómetro, en el que se puede seleccionar la longitud de onda de la luz que pasa por una solución y medir la cantidad de luz absorbida por la misma. (18)

El fundamento de la espectroscopia se debe a la capacidad de las moléculas para absorber radiaciones, entre ellas las radiaciones dentro del espectro UV-Visible. Las longitudes de onda de las radiaciones que una molécula puede absorber y la eficiencia con la que se absorben dependen de la estructura atómica y de las condiciones del medio (pH, temperatura, fuerza iónica, constante dieléctrica), por lo que dicha técnica constituye un valioso instrumento para la determinación y caracterización de biomoléculas.

Las moléculas pueden absorber energía luminosa y almacenarla en forma de energía interna. Esto permite poner en funcionamiento ciclos vitales como la fotosíntesis en plantas y bacterias. Cuando la luz (considerada como energía) es absorbida por una molécula se origina un salto desde un estado energético basal o fundamental, E_1 , a un estado de mayor energía (estado excitado), E_2 . y sólo se absorberá la energía que permita el salto al estado excitado. Cada molécula tiene una serie de estados excitados (o bandas) que la distingue del resto de moléculas. Como consecuencia, la absorción

que a distintas longitudes de onda presenta una molécula esto es, su espectro de absorción constituye una señal de identidad de la misma. Por último, la molécula en forma excitada libera la energía absorbida hasta el estado energético fundamental. (18)

Figura N° 1. Diagrama de niveles de energía en una molécula.



Fuente:

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Campus Universitario de Rabanales- España.

E1: estado fundamental

E2: estado excitado

La absorción de energía luminosa hace que la molécula pase desde un estado fundamental (E₁) a otro excitado (E₂). Posteriormente la molécula relaja su energía mediante distintos mecanismos (vibración, rotación, entre otros)

En espectroscopia el término luz no sólo se aplica a la forma visible de radiación electromagnética, sino también a las formas UV e IR, que son

invisibles. En espectrofotometría de absorbancia se utilizan las regiones del ultravioleta (UV cercano, de 195-400 nm) y el visible (400-780 nm).

La región UV se define como el rango de longitudes de onda de 195 a 400 nm. Es una región de energía muy alta. Provoca daño al ojo humano así como quemadura común. Los compuestos con dobles enlaces aislados, triples enlaces, enlaces peptídicos, sistemas aromáticos, grupos carbonilos y otros heteroátomos tienen su máxima absorbancia en la región UV, por lo que ésta es muy importante para la determinación cualitativa y cuantitativa de compuestos orgánicos. Diversos factores como pH, concentración de sal y el disolvente- que alteran la carga de las moléculas, provocan desplazamientos de los espectros UV.

La fuente de radiación ultravioleta es una lámpara de deuterio. En la región visible apreciamos el color visible de una solución y que corresponde a las longitudes de onda de luz que transmite, no que absorbe. El color que absorbe es el complementario del color que transmite.

Por tanto, para realizar mediciones de absorción es necesario utilizar la longitud de onda en la que absorbe luz la solución coloreada.

La fuente de radiación visible suele ser una lámpara de tungsteno y no proporciona suficiente energía por debajo de 320 nm.

Transmitancia y Absorbancia

Cuando un rayo de luz de una determinada longitud de onda de intensidad I_o incide perpendicularmente sobre una disolución de un compuesto químico que absorbe luz o cromóforo, el compuesto absorberá una parte de la radiación incidente (I_a) y dejará pasar el resto (I_t), de forma que se cumple: $I_o = I_a + I_t$

La transmitancia (**T**) de una sustancia en solución es la relación entre la cantidad de luz transmitida que llega al detector una vez que ha atravesado la muestra, I_t y la cantidad de luz que incidió sobre ella, I_o , y se representa normalmente en tanto por ciento: **% T = $I_t / I_o \times 100$**

La transmitancia nos da una medida física de la relación de intensidad incidente y transmitida al pasar por la muestra. La relación entre %T y la concentración no es lineal, pero asume una relación logarítmica inversa.

La **absorbancia (A)** es un concepto más relacionado con la muestra puesto que nos indica la cantidad de luz absorbida por la misma, y se define como el logaritmo de 1/T, en consecuencia: **A = log 1/T = -log T = -log I_t / I_o** .

Cuando la intensidad incidente y transmitida son iguales ($I_o = I_t$), la transmitancia es del 100% e indica que la muestra no absorbe a una determinada longitud de onda, y entonces A vale $\log 1 = 0$.

La cantidad de luz absorbida dependerá de la distancia que atraviesa la luz a través de la solución del cromóforo y de la concentración de éste.

Ley de Lambert-Beer

Esta ley expresa la relación entre absorbancia de luz monocromática (de longitud de onda fija) y concentración de un cromóforo en solución:

$$A = \log I/I_o = \epsilon \cdot c \cdot l$$

La absorbancia de una solución es directamente proporcional a su concentración a mayor número de moléculas mayor interacción de la luz con ellas; también depende de la distancia que recorre la luz por la solución a igual concentración, cuanto mayor distancia recorre la luz por la muestra más moléculas se encontrará; y por último, depende de ϵ , una

constante de proporcionalidad denominada coeficiente de extinción que es específica de cada cromóforo. Como A es adimensional, las dimensiones de ϵ dependen de las de c y l . La segunda magnitud (l) se expresa siempre en cm mientras que la primera (c) se hace, siempre que sea posible, en M, con lo que las dimensiones de ϵ resultan ser:

$M^{-1}\cdot cm^{-1}$. Este coeficiente así expresado, en términos de unidades de concentración molar (o un submúltiplo apropiado), se denomina coeficiente de extinción molar (ϵ_M). Cuando, por desconocerse el peso molecular del soluto, la concentración de la disolución se expresa en otras unidades distintas de M, por ejemplo $g\cdot L^{-1}$, las dimensiones de ϵ resultan ser distintas, por ejemplo $g^{-1}\cdot L\cdot cm^{-1}$, y al coeficiente así expresado se denomina coeficiente de extinción específico (ϵ_s).

La ley de Lambert-Beer se cumple para soluciones diluidas; para valores de c altos, ϵ varía con la concentración, debido a fenómenos de dispersión de la luz, agregación de moléculas, cambios del medio, entre otros.

Instrumentación para la medición de absorbancias de la luz visible y ultravioleta: **Espectrofotómetro UV-visible**

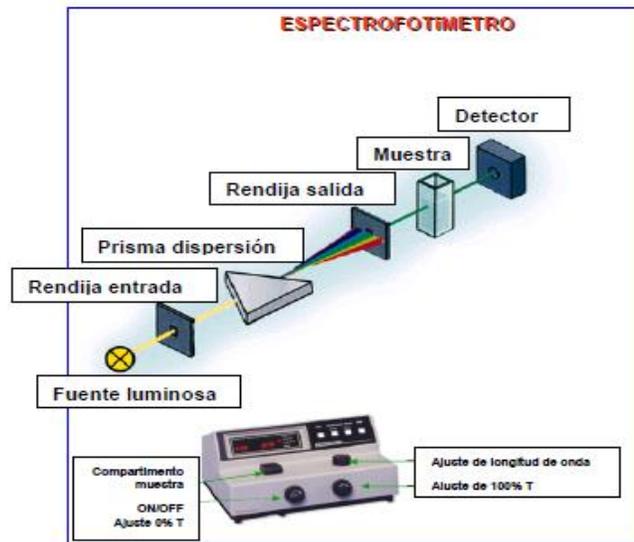
La medición de absorbancia de la luz por las moléculas se realiza en unos aparatos llamados espectrofotómetros. Aunque pueden variar en diseño, en especial con la incorporación de ordenadores para el análisis de datos, todos los espectrofotómetros constan, de:

- Una fuente de energía radiante: lámpara de deuterio y tungsteno.
- Un monocromador para la selección de radiaciones de una determinada longitud de onda: filtros, prismas, redes de difracción.
- Un compartimento donde se aloja un recipiente transparente (cubetas o tubos) que contenga la muestra. Las cubetas pueden ser de vidrio, cuarzo o plástico transparente. Para medir en UV se

deben usar las de cuarzo o sílice fundido, porque el vidrio no transmite la radiación UV.

- ✓ Un detector de luz y un amplificador convertidor de las señales luminosas en señales eléctricas.
- ✓ Un registrador o sistema de lectura de datos.

Figura Nº 2: Espectrofotometro



Fuente: Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Campus Universitario de Rabanales. España

Curvas de calibrado

Para obtener una curva de calibrado de un compuesto se preparan soluciones de diferentes concentraciones del mismo, determinándose para cada una de ellas el valor de absorbancia a λ_{max} . Estos valores de absorbancia se representan en el eje de abscisas (eje de x) y los de concentración en el eje de ordenadas (eje de y). Se observará que, a bajas concentraciones, el aumento de concentración se corresponde con un incremento lineal en la absorbancia (zona de cumplimiento de la ley de Lambert-Beer). A concentraciones altas la

linealidad se pierde y se observa que la línea se aplana, por lo que las medidas son poco fiables.

La representación de Lambert-Beer, $A = \varepsilon \cdot c \cdot l$, nos permitirá calcular el valor del coeficiente de extinción molar, que corresponde a la pendiente de la recta.

2.2.6 Tabletas

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, obtenidas por compresión mecánica de granulados o de mezclas de polvos con uno o varios principios activos, con la adición, en la mayoría de los casos, de diversos excipientes. Las tabletas constituyen en la actualidad la forma farmacéutica sólida más administrada por vía oral. Contienen uno o más principios activos y diversos excipientes, llamados en ocasiones coadyuvantes, y se obtienen por compresión de la mezcla resultante de unos y otros. La forma, el tamaño y el peso de los comprimidos pueden variar sensiblemente de unos a otros. Por lo general, el tamaño se sitúa entre 5 y 17 mm; el peso, entre 0.1 y 1.5 g, y la forma puede ser redonda, oblonga, biconvexa, ovoide, entre otros. Sobre la superficie pueden llevar una inscripción y una ranura para fraccionarlos y facilitar así el ajuste posológico a las necesidades individuales. (9)

2.2.6.1 Clasificación

Podemos clasificar a las tabletas de administración oral en tres grupos:

1. Tabletetas no recubiertas.

B. Tabletetas recubiertas

a) Con recubrimiento de azúcar.

b) Con recubrimiento de película fina.

C. Tabletetas especiales

a) Efervescentes

b) De disolución en la cavidad bucal: tabletetas bucales y sublinguales

c) Con recubrimiento gastrorresistente o entérico.

d) De capas múltiples

e) De liberación controlada o modificada, que puede ser sostenida, retardada o prolongada, lenta, rápida o acelerada, o pulsátil

f) Masticables.

2.2.6.2 Características de las tabletas

Cuadro N° 1: Ventajas y Desventajas de las Tabletas

VENTAJAS	DESVENTAJAS
<ul style="list-style-type: none">• Dosificación exacta	<ul style="list-style-type: none">• Pueden ser confundidas con dulces
<ul style="list-style-type: none">• Fácil de administrar	<ul style="list-style-type: none">• Formulación limitada en algunas ocasiones: Grandes dosis no pueden ser formuladas en tabletas.
<ul style="list-style-type: none">• Aceptado por los pacientes	<ul style="list-style-type: none">• No pueden ser administradas en pacientes que presenten vomito o que se encuentren inconscientes.
<ul style="list-style-type: none">• Pueden controlar la actividad del activo	<ul style="list-style-type: none">• Algunos pacientes pueden tener dificultad de deglución.
<ul style="list-style-type: none">• Estabilidad	<ul style="list-style-type: none">• Problemas en la uniformidad de contenido (exactitud y precisión en la uniformidad de contenido) para dosis bajas del fármaco.
<ul style="list-style-type: none">• Manufactura económica	<ul style="list-style-type: none">• Biodisponibilidad comprometida (baja solubilidad del fármaco; mal formulación)

Fuente: Oscar Arturo Manzano Yescas. Formas Farmacéuticas Sólidas. Tabletas.¹

2.2.6.3 Partes y propiedades de las Tabletas

La parte central de una tableta es el núcleo. Las tabletas sin recubrimiento constan únicamente de núcleo. El principio de fabricación de los núcleos es simple, pero su aplicación plantea bastantes problemas habitualmente. No basta con colocar la cantidad necesaria de polvo o granulado en la matriz de una tableteadora y compactarlo entre dos punzones.

Es preciso que ese polvo o granulado reúna una serie de condiciones: por un lado, las partículas han de aglutinarse suficientemente para resistir a golpes y manipulaciones tras la compresión, y, a la vez, deben deslizarse sin resistencia por la máquina y no adherirse a los punzones ni a otras partes; por otro lado, los comprimidos tienen que disgregarse dentro del organismo para liberar el principio activo y disolverse en los líquidos biológicos para su absorción. Además, es muy importante que las tabletas permanezcan estables física y químicamente durante un determinado periodo de exposición al aire y a la luz, así como a ciertas temperaturas y grados de humedad.

Por último, la aceptabilidad de las tabletas por el consumidor tiene igualmente una relevancia nada desdeñable. Esta es, de hecho, una razón fundamental para el recubrimiento del núcleo con sustancias que, por ejemplo, oculten al paladar su sabor amargo. Por todos estos motivos, los principios activos requieren prácticamente siempre el acompañamiento de excipientes y un tratamiento especial, la granulación, para su transformación en tabletas mediante la compresión. (14)

a) Excipientes

- **Diluentes:** Los diluentes son sustancias con función de relleno, sin actividad farmacológica, utilizadas para alcanzar el tamaño deseado de las tabletas. Uno de los diluentes más utilizados es la lactosa, por su rapidez de disolución en agua y agradable sabor, pero sus propiedades de deslizamiento o flujo son desfavorables.
- **Aglutinantes:** Estas sustancias unen las partículas entre sí cuando la sola presión no basta para mantenerlas agrupadas en gránulos. Además aumentan la resistencia a la ruptura de las tabletas, pero reducen su velocidad de disolución. De entre los aglutinantes más utilizados cabe destacar la goma arábiga (acacia) y la gelatina como aglutinantes naturales, y de los sintéticos, la polivinilpirrolidona y ciertos derivados de la celulosa (metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica y hidroxipropilmetilcelulosa).
- **Lubricantes y deslizantes:** A veces se les denomina, de manera global, agentes antifricción, pues una de sus funciones principales consiste en reducir o eliminar la fricción entre la mezcla para comprimir.
- **Desintegrantes:** Los desintegrantes se utilizan para acelerar la disgregación del principio activo en el agua y en los jugos gástricos, facilitando así su disolución y absorción. Esta función la pueden ejercer en virtud de su solubilidad,

mayor que la del principio activo; por ejemplo, cuando este es un poco hidrosoluble. Desintegrantes de uso frecuente son el almidón de maíz o de papa, la croscarmelosa, la crospovidona y el glicolato sódico de almidón. (14)

b). Métodos de Manufactura

La selección del proceso adecuado para fabricar tabletas será determinada por las propiedades reológicas del fármaco, por el nivel de dosis y la economía de la operación.¹⁴

- Compresión Directa
- Granulación Húmeda
- Granulación Seca

c) Etapas de comprobación de la calidad de las Tabletas

En cada uno de las etapas del proceso, se acostumbra a hacer ciertos controles o inspecciones de calidad que pueden dividirse en varios tipos.

- **Materias primas y excipientes:** Se les hacen los controles respectivos que estipula la farmacopea oficial que sigue el laboratorio fabricante.
- **Etapas intermedia de producción:** Se deben controlar los procesos de molienda, mezclado, granulación, y secado, para verificar la buena marcha de las operaciones, y si es preciso haciendo correcciones en los procesos. Los factores claves en estas etapas son la frecuencia

granulométrica, cantidad de fármaco, humedad, ángulo de reposo entre otros.

- **Fase final de producción:** Durante la compresión de un lote, se debe verificar permanentemente el peso, dureza y friabilidad de los comprimidos, los datos se deben pasar a gráficos de control.
- **Control producto terminado:** Cuando termina la producción, se hace un muestreo de este para hacer un análisis detallado. Con base en estos resultados, se decide si se aprueba, rechaza o se reprocesa el lote.

A las tabletas se les evalúan sus propiedades físicas, químicas y farmacopeicas. Estas propiedades en conjunto, describen la calidad total de cualquier formulación dada según su método de manufactura y condiciones de almacenamiento. Todas estas tres propiedades pueden cambiar el perfil de estabilidad y por tanto se deben realizar.

(14)

Cuadro N° 2: Parámetros de comprobación de la calidad de las tabletas.

Parámetros	Características
<ul style="list-style-type: none"> • Caracteres organolépticos 	<ul style="list-style-type: none"> • Apariencia visual, olor, textura, sabor
<ul style="list-style-type: none"> • Caracteres geométricos 	<ul style="list-style-type: none"> • Forma, grabados, y dimensiones
<ul style="list-style-type: none"> • Caracteres químicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Contenido del fármaco, productos de degradación, contaminantes, y humedad.
<ul style="list-style-type: none"> • Caracteres posológicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Variación de peso y uniformidad de contenido.
<ul style="list-style-type: none"> • Caracteres de estabilidad 	<ul style="list-style-type: none"> • Estabilidad del fármaco a la luz, humedad, calor.
<ul style="list-style-type: none"> • Caracteres de biodisponibilidad 	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de desintegración y velocidad de disolución

Fuente: Oscar Arturo Manzano Yescas. Formas Farmacéuticas Sólidas. Tabletas.¹⁴

2.2.7 Medicamento

2.2.7.1 Definición

Es aquel preparado farmacéutico obtenido a partir de uno o más principios activos, que puede o no contener excipientes, que es presentado bajo una forma farmacéutica definida, dosificado y empleado para la prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o estado patológico o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien le fue administrado. (12)

2.2.7.2 Medicamento de Marca

Es aquel producto farmacéutico que se comercializa bajo un nombre o una marca que el fabricante registra para asegurar su uso exclusivo. (12)

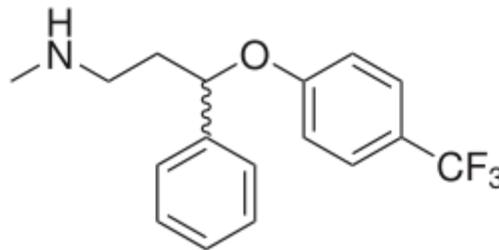
2.2.7.3 Medicamento Genérico

Es el producto farmacéutico cuyo nombre corresponde a la Denominación Común Internacional del principio activo, recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y no es identificado con el nombre de marca. Por lo común se fabrica sin licencia de la empresa innovadora y se comercializa tras haber vencido la patente y otros derechos de exclusividad.

Los productos genéricos se pueden comercializar ya sea bajo el nombre común aprobado o bajo un nuevo nombre comercial (de patente). En ocasiones se comercializan bajo formas farmacéuticas o concentraciones distintas a las de los productos innovadores. (12)

2.2.8 Fluoxetina

Figura N° 3: Estructura de Fluoxetina



FUENTE: Prozac Pharmacology, Pharmacokinetics, Studies, Metabolism. RxList.com. 2007

La fluoxetina es un fármaco antidepresivo que pertenece a la familia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Este fármaco difiere tanto química como farmacológicamente de otros fármacos antidepresivos como los inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAOs) o los antidepresivos tricíclicos.

2.2.8.1 Farmacodinamia: Mecanismo de acción

El mecanismo exacto de acción de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina no es del todo conocido. Se cree que su efecto más importante es el que incrementan

las acciones de la serotonina al bloquear de una manera muy específica su recaptación en la membrana de la neurona. Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina tienen menos efectos sedantes, anticolinérgicos y cardiovasculares que los antidepresivos tricíclicos por no ser ligandos para los receptores a la histamina, acetilcolina y norepinefrina. Tampoco tienen ningún efecto inhibitor sobre la monoaminoxidasa. (15)

2.2.8.2 Farmacocinética y Mecanismo de acción

La fluoxetina se administra por vía oral y se absorbe muy bien por el tracto digestivo. La presencia de alimentos en el estómago retrasa la absorción pero no la extensión de esta. El fármaco experimenta un cierto metabolismo de primer paso hepático. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 6-8 horas. Las concentraciones en el estado de equilibrio ("steady state") de la fluoxetina y de su metabolito más importante, la norfluoxetina, se alcanzan a las 2-4 semanas. La fluoxetina tiene un carbono asimétrico y, por lo tanto, existen dos enantiómeros que difieren en su farmacocinética y actividad. La S-fluoxetina parece tener una mayor duración del efecto antidepresivo en comparación con el racémico.

La fluoxetina se une en gran medida a las proteínas del plasma, sobre todo a la glicoproteína, y se distribuye ampliamente por todo el organismo, cruza fácilmente la barrera hematoencefálica y, muy probablemente, la placentaria. También se excreta en la leche materna.

La fluoxetina es desmetilada en el hígado, produciéndose varios metabolitos, de los cuales, el único activo es la norfluoxetina que parece ser tan efectivo como la fluoxetina en el bloqueo de la recaptación de serotonina. De todos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, la fluoxetina es el que se elimina más lentamente. La semi-vida de eliminación de la fluoxetina es de 2-3 días, y la de su principal metabolito, de 7 a 9 días. Existen grandes variaciones interindividuales en lo que se refiere a la eliminación de este fármaco, debido probablemente a las diferentes velocidades de metabolización entre los diferentes sujetos. Aproximadamente el 60% de una dosis se elimina en los 35 días siguientes en la orina, mientras que en las heces se excreta alrededor del 12%.

Las personas mayores metabolizan y responden a los efectos clínicos de la fluoxetina igual que los pacientes de menor edad. La insuficiencia hepática puede afectar la eliminación de este fármaco, aumentando la semi-vida de eliminación de la fluoxetina y de su metabolito, la norfluoxetina, a 7,6 y 12 días respectivamente en los pacientes cirróticos en comparación con los sujetos normales. La insuficiencia renal no parece afectar la farmacocinética de la fluoxetina ni de la norfluoxetina y no se ha observado acumulación de estas sustancias en pacientes sometidos a hemodiálisis. (17)

2.2.8.3 Efectos Adversos y Precauciones

Mareos y cefaleas. Las cefaleas son la reacción adversa sobre el sistema nervioso central SNC más frecuentemente

observada. Algunos de estos efectos adversos pueden ir reduciéndose con el tratamiento debido a que están asociados a un estado depresivo pero, en ocasiones, si son muy graves, pueden obligar a discontinuar el tratamiento. La sedación es el efecto secundario menos importante que en el caso de los antidepresivos tricíclicos, si bien los pacientes deben ser advertidos de que el uso de fluoxetina puede reducir el estado mental de alerta y, afectar algunas actividades que requieren la totalidad de la actividad mental. De acuerdo con el fabricante, el fármaco produce somnolencia en el 11.6% de los casos, mientras que la sensación de sedación sólo afecta al 1.9%.

La fluoxetina puede inducir a convulsiones pero la incidencia de esta reacción adversa es realmente baja (12 casos en 6.000 pacientes). Además esta reacción solo parece darse en casos de sobredosis, tratamientos muy prolongados o cuando existe un estado convulsivo previo.

(22)

Las náuseas y vómitos aparecen hasta en un 20% de los pacientes. En la mayor parte de los casos, desaparecen al cabo de unas pocas semanas de tratamiento, pero en algunos pacientes pueden llegar a ser tan intensos que obligan a la retirada del fármaco. Las náuseas aparecen con mayor frecuencia con la fluoxetina que con los antidepresivos tricíclicos. Otras reacciones adversas frecuentes (alrededor del 10%) que pueden requerir cuidados médicos son la anorexia, la diarrea y la xerostomía. (24)

Se ha observado ocasionalmente hipoglucemia en los pacientes tratados con fluoxetina e hiperglucemia al

discontinuar el fármaco. Los pacientes con diabetes mellitus deberán ser monitorizados al iniciar o discontinuar un tratamiento con fluoxetina.

En un 3% aproximadamente de los pacientes la fluoxetina produce algún deterioro de la visión, incluyendo visión borrosa.

Se ha descrito anemia en menos del 1% de los casos. Igualmente el sangrado es una reacción adversa muy infrecuente, debida al parecer a los efectos de la fluoxetina sobre la hemostasia, en concreto sobre la agregación plaquetaria. (25)

2.2.8.4 Interacciones

De todos los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, la fluoxetina es, quizás, el que inhibe en mayor grado la mayoría de las enzimas lisosomales hepáticas.

Los efectos farmacológicos de la fluoxetina se deben a una inhibición de la recaptación de la serotonina. La serotonina es metabolizada a través de una monoaminoxidasa tipo A, por lo que la administración de un fármaco que bloquee dicha enzima al mismo tiempo que la fluoxetina, puede provocar una seria reacción adversa conocida como "síndrome de la serotonina o síndrome serotoninérgico". Se caracteriza por confusión, convulsiones e hipertensión elevada así como por otros síntomas menos graves. La mayor parte de los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) bloquean el tipo A de esta enzima, por lo que no se deben administrar con la fluoxetina. Tampoco se debe usar concomitantemente con la fluoxetina la seleginina, un

inhibidor selectivo de la monoaminoxidasa tipo B debido a que, en dosis altas, este fármaco también puede inhibir la MAO tipo A. Se recomienda un plazo de al menos 2 semanas entre la retirada de una medicación IMAO y el inicio de un tratamiento con fluoxetina y al menos de 5 semanas entre la discontinuación de un tratamiento con fluoxetina y el inicio de una medicación IMAO

La isoniazida, un fármaco antituberculoso, también muestra una cierta actividad inhibidora de la monoaminoxidasa y no se debe usar al mismo tiempo que la fluoxetina. (24)

2.2.8.5 Contraindicaciones

La fluoxetina está contraindicada en los pacientes con hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los componentes de su formulación. La retirada de una medicación con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina se debe hacer gradualmente para evitar un síndrome de retirada. En el caso de la fluoxetina el riesgo de que se produzca este síndrome es menor debido a la larga semi-vida del fármaco y de su metabolito activo.

La fluoxetina se debe utilizar con precaución en pacientes con epilepsia o desórdenes convulsivos. Aunque se han comunicado convulsiones con la fluoxetina sólo en raras ocasiones, pueden ocurrir en caso de sobredosis.

En los pacientes con cirrosis, la semi-vida de eliminación de la fluoxetina y de la norfluoxetina está prolongada de forma significativa y, por lo tanto se debe administrar con precaución, reduciendo la dosis o aumentando el intervalo entre dosis.

La fluoxetina puede ocasionar el síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH). Los ancianos y los pacientes tratados con diuréticos son más propensos a desarrollar este síndrome.

La fluoxetina debe ser administrada con precaución en los pacientes con diabetes mellitus que pueden ver afectado el control de su enfermedad y necesitar ajustes en su medicación hipoglucémica. La fluoxetina ocasiona una pérdida de peso y se debe administrar con precaución en los pacientes con anorexia nerviosa. (24)

2.2.9 Definición de Términos Básicos:

Medicamento innovador.-Es aquel medicamento que cuenta con la patente original a nivel mundial.

Medicamento genérico.-Especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables, que después de cumplir con las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia, y que se encuentra registrado en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, y se identifica con su denominación genérica.

Control de calidad de medicamento.-Conjunto de procedimientos técnicos y actividades, incluyendo muestreo, análisis, certificado analítico, para asegurar que los insumos, materiales, productos o dispositivos, en cualquier etapa, cumplan con las especificaciones

establecidas para identidad, potencia, pureza y otras características que sean requeridas.

Equivalencia terapéutica.- Relación entre dos productos farmacéuticos que son equivalentes farmacéuticos y muestran idéntica biodisponibilidad por lo cual, después de administrados en la misma dosis, son similar a tal grado que sus efectos serían esencialmente los mismos.

Espectrofotometría UV-VIS.-Es la medición de la cantidad de energía radiante que absorbe o transmite un sistema químico en función de la longitud de onda; es el método de análisis óptico más usado en las investigaciones químicas y bioquímicas

CAPÍTULO III:

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1 Tipo de Investigación:

3.1.1 Método:

Deductivo; porque la técnica analítica van a guiar en la aplicación del procedimiento.

3.1.2 Técnica:

Descriptiva; porque detalla procesos y procedimientos que debe ejecutarse para la cuantificación.

3.1.3 Diseño:

No experimental porque hay una técnica de fluoxetina, tabletas como referencia en la farmacopea brasilera2010 el cual cuenta con los parámetros establecidos.

3.2 Población y Muestreo de la Investigación:

3.2.1 Población

Constituido por las tabletas de fluoxetina 20 mg expendidos en el servicio de farmacia del Hospital Militar Coronel Luis Arias Schreiber.

3.2.2 Muestra

El tamaño de muestra elegido para esta prueba fue de 20 tabletas del medicamento genérico y 20 tabletas de su innovador, esta muestra se elige de acuerdo al criterio de aceptación establecida en la Farmacopea Brasileira 2010.

3.3 Variables e Indicadores:

VARIABLE	DIMENSIONES	INDICADORES
Variable Dependiente (Y): Calidad de tabletas de fluoxetina 20 mg	Porcentaje de principio activo, presente en las tabletas de fluoxetina 20 mg	Cumple No cumple.
Variable Independiente (X): Porcentaje del principio activo	Concentración de principio activo	Tolerancia, No menor a 90.0 % No mayor a 110.0 %

3.4 Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos:

3.4.1 Técnicas

Para determinar la calidad de las tabletas de fluoxetina 20 mg se utilizó la prueba establecida por la Farmacopea Brasileira 2010.

3.4.2 Formula

Cada tableta contiene:

Fluoxetina.....20, 00 mg/Tab
Excipientes.....c.s.p 1 Tab

3.4.3 Tolerancia

No menor a 90.0 % -No mayor a 110.0 %

3.4.4 Materiales y equipos

- Hoja de registro de datos
- Farmacopea Brasileira 2010
- Software Excel
- Espectrofotómetro UV/VIS.Marca: Thermo Scientific
Modelo: Helis Zeta V-vis
- Balanza analítica.Marca: Radwag
- Modelo: As220.R2
- Matraces aforados 200mL y 500mL
- Agua destilada
- Pipeta volumétrica 5 mL y 10 mL
- Papel filtro whatman N°42
- Membrana nylon 0.45 um

3.4.5 Reactivos

- Agua purificada
- Ácido clorhídrico 37 % p.a.
- Metanol p.a
- Fluoxetina estándar de referencia
- Lote: 20130115

3.4.6 Ensayo

Definición:

Contenido de fluoxetina clorhidrato equivalente a por lo menos, 90,0% y no más del 110,0% de la cantidad declarada de fluoxetina. (C₁₇H₁₈F₃O).

Identificación:

Pesar y la pulverizar las tabletas y transferir la cantidad de polvo equivalente a 10 mg de fluoxetina a un vaso de precipitados, disolver en 10 ml de etanol y filtrar. El espectro de absorción ultravioleta en el rango de 200nm a 400m, de la muestra presenta máximo y mínimo expone sólo las mismas longitudes de onda Observados en espectro de la solución estándar.

Determinación de Fluoxetina:

Pesar y pulverizar las tabletas. Cantidad de transferencia de polvo equivalente a 15 mg de fluoxetina (C₁₇H₁₈F₃NO) a un matraz volumétrico de 100 ml. Añadir 70 ml. de ácido clorhídrico 0,1 M. dejar en ultrasonido durante 5 minutos. Mezclar mecánicamente durante 15 minutos; completar el volumen con el mismo disolvente, homogenizar y filtrar, diluir, sucesivamente, el mismo disolvente hasta obtener la concentración de 0,0015% (p/v) de fluoxetina. Preparar la solución estándar a la misma concentración de la fluoxetina (C₁₇H₁₈F₃NO), usando clorhidrato de fluoxetina y el mismo disolvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes a 227 nm utilizando ácido clorhídrico 0,1 M para ajuste de cero. Calcular la cantidad de fluoxetina (C₁₇H₁₈F₃NO) en las tabletas a partir de las lecturas obtenidas.

CAPÍTULO IV PRESENTACIÓN, ANALISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

TABLA N° 1:

PESO PROMEDIO SEGÚN FORMULACIÓN

MUESTRAS	Formulación genérica (mg)	Formulación comercial (mg)
Promedio (x) =	155,2	154,4

Fuente: Elaboración Propia

GRÁFICO N° 1: PESO PROMEDIO SEGÚN FORMULACIÓN



Fuente: Elaboración Propia

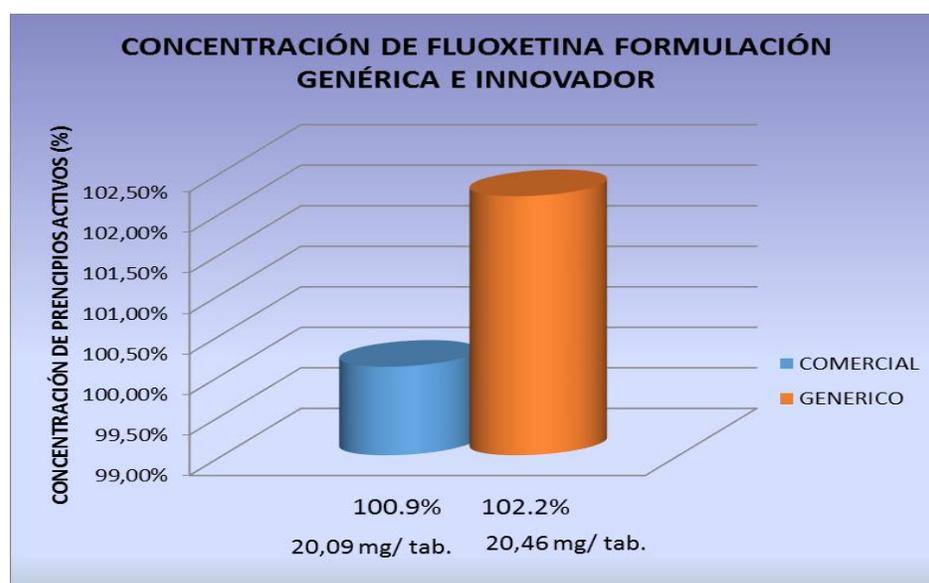
Gráfico N° 1 Nos muestra que el peso promedio del producto genérico fue de 155,2 mg marcando una diferencia con el peso promedio del producto comercial que fue de 154,4 mg.

**TABLA N° 2:
CONCENTRACIÓN DE FLUOXETINA FORMULACIÓN GENÉRICA E INNOVADOR**

GENÉRICA		INNOVADOR	
mg/tab	(%)	mg/tab	(%)
20,46 ^F _F	102,30	20,09	100,46

Fuente: Elaboración Propia

GRÁFICO N° 2: CONCENTRACIÓN DE FLUOXETINA FORMULACIÓN GENÉRICA E INNOVADOR



Fuente: Elaboración Propia

El gráfico N° 2; Se detalla que en la formulación genérica y su innovador se encontró la concentración de fluoxetina fue de 102.30 % y 100.46% respectivamente, cumpliendo con los criterios de aceptación de la farmacopea brasilera 2010.

DISCUSIÓN

1. En la investigación realizada por Elisa Rettore (2007) sobre la “Evaluación de la calidad de capsulas de fluoxetina de 20 mg en algunas farmacias de Santo Ángel”, los lotes analizados presentaron una concentración de principio activo en el rango establecido por la Farmacopea. Los lotes estudiados son estadísticamente iguales en potencia con respecto al medicamento de referencia.

Los resultados obtenidos mostraron que cada lote analizado cumple con las especificaciones farmacopeicas tanto en la prueba de uniformidad de dosis, uniformidad de contenido y variación de masa presentando un coeficiente de variación menor del 5,0% indicando de esta manera que presentan una cantidad homogénea de principio activo.

En esta investigación los resultados obtenidos de la clasificación comercial fueron: 100.46 % de fluoxetina y según clasificación genérica se obtuvo 102.30 % de fluoxetina respectivamente confirmando que ambas clasificaciones presentaron una concentración de principios activos en el rango establecido por la farmacopea con criterios no menor de (90%) y no mayor de (110%) para fluoxetina de la cantidad declarada por el fabricante. Coincidiendo con el estudio realizado por Elisa Rettore y esta investigación, con hincapié en la cuantificación del producto comercial, cumplieron con los criterios de aceptación establecidos por la farmacopea.

2. Por otra lado en la investigación realizada por Bacarat (208) referida a “Métodos de validación para la determinación de las capsulas de fluoxetina” se obtuvo como resultados que los lotes analizados poseen

un % de valoración de 98.89%, 101.10%, respectivamente, concluyendo que el medicamento innovador y las réplicas del genérico cumple con la cuantificación de principio activo de cápsulas de fluoxetina de 20mg establecido por la Farmacopea Americana.

De tal manera, se indica que en esta investigación se rigió bajo la Farmacopea Brasileira 2010, para la cuantificación de tabletas de fluoxetina 20mg, concluyendo que tanto la clasificación comercial y genérica cumplieron con lo establecido en la farmacopea, con un 100.46 % y 102.30% de fluoxetina respectivamente. Además, se ve reflejado que las tabletas analizadas contienen a veracidad la cantidad declarada por el fabricante, ya que la desviación estándar relativa de las muestras evaluadas presenta un valor menor del 2%, como requerimiento indispensable del sistema.

CONCLUSIONES

Con la presente investigación se pudo determinar la cuantificación de las tabletas de fluoxetina 20 mg, de clasificación genérica obteniéndose un 102.30% e innovador de 100.46%, aduciéndose que cumplieron con los criterios de aceptación establecidos en la farmacopea brasilera 2010 (90.00 % - 110.00% de la cantidad declarada), demostrando que el contenido de principios activos declarado por el fabricante es el correcto, de tal manera que ambos productos garantizan a la sociedad un medicamento de eficiente calidad.

Se logró determinar la cuantificación de tabletas de fluoxetina 20mg, para el producto innovador obteniéndose un 100.46% de fluoxetina y para el producto genérico 102.30%, confirmando que ambas clasificaciones presentaron una concentración de principios activos en el rango establecido en la farmacopea para fluoxetina de la cantidad declarada por el fabricante.

Con esta investigación se demostró que tanto las tabletas del producto farmacéutico innovador como genérica cumplieron con las especificaciones técnicas de producto terminado establecidos por la Farmacopea Brasileira 2010 de 90 % a 110 % de la cantidad declarada de fluoxetina, infiriendo así ser de laboratorios eficaces y seguros, por lo que los resultados obtenidos garantizan a la sociedad que el producto que está consumiendo contiene los principios activos declarado por el fabricante.

RECOMENDACIONES

- El trabajo de investigación que se realizó fue la cuantificación del principio activo fluoxetina obteniéndose resultados favorables, sin embargo es importante seguir investigando otros parámetros que confirmen la calidad de dicho medicamento; por lo tanto se recomienda realizar estudios de control de calidad post comercialización en productos de clasificación genérica y su innovador a fin de asegurar que estos cumplan con los criterios de aceptación establecidos por la farmacopea Brasileira 2010, según el criterio de cuantificación de principios activos.
- Se recomienda realizar estudios de control de calidad post comercialización en productos de clasificación comercial, para comprobar y verificar que estos productos cumplen exactamente, según el criterio de cuantificación, con lo establecido en la farmacopea Brasileira 2010.
- Se recomienda realizar conjuntamente la cuantificación de principios activos de medicamentos de clasificación genérica y de clasificación comercial con el mismo principio activo, para determinar si existe diferencia significativa entre los dos productos para luego comparar con lo establecido en la farmacopea Brasileira 2010
- Es recomendable inspeccionar la calidad de productos farmacéuticos expendidos en zonas alejadas y de difícil acceso como lugares sospechosos y que probablemente no cumplan con los estándares establecidos por la DIGEMID.

FUENTES BIBLIOGRÁFICAS

- 1) *Elisa Rettore, Clarice Pinheiro Mostardeiro, Cristiane de Pelegrine Kratz.* Evaluación de la calidad de cápsulas fluoxetina 20mg en algunas farmacias de Santo Angelo-Condado. *Revista contexto & saúde*, v.7, n.14, 7-14. (2007)
- 2) Fregonezi-Nery, M. M; Baracat, M. M; Casagrande, R. métodos de validación para la determinación de las cápsulas de fluoxetina. *Revista química nova*, 31(7), 1-7 (2008)
- 3) Izidório De Moura, Ciaramella Moita. Determinación simultánea olanzapina y fluoxetina clorhidrato en formulaciones farmacéuticas por espectrofotometría. *Revista química nova* 35(3), 627-633(2012)
- 4) Arros, Barreto R. Control de calidad de las cápsulas de fluoxetina industriales y manipulada que se venden en la ciudad de Joao Pessoa. 21-36 (2014).
- 5) Ricachenevsky C., Vieira F. Dosis de experimental clorhidrato de fluoxetina uso Espectroscopia de Fluorescencia. p. 2015-2018 (2007).
- 6) Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de productos farmacéuticos. Ministerio de Salud. DIGEMID. 1999. Pág. 21- 23.
- 7) Vila Jato, José Luis. Tecnología farmacéutica vol: II. Control de calidad. Editorial síntesis. Madrid 2001. Pág. 517.
- 8) Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de productos farmacéuticos. Ministerio de Salud. DIGEMID. 1999. Pág. 23-24
- 9) Valles Onol, del castillo Benito. Técnicas instrumentales en farmacia y ciencias de la salud. Primera edición. Fondo editorial. Perú 2009. p 528.
- 10) E Verges - Malgor LA, Valsecia ME; *Farmacología Médica*, 1999.pag. 175.
- 11) Oscar Arturo Manzano Yescas. *Formas Farmacéuticas Sólidas. Tabletas.* URL disponible en: <http://www.innovacion.gob.sv//formas%20farmacéuticas>
- 12) Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. (DIGEMID). *Medicamentos Esenciales, Genéricos y Alternativas de Marca.* Lima: ministerio de salud. 2006. pág. 103
- 13) Swarbrick, James. 1997. *Enciclopedia de Tecnología farmacéutica.* Boylan,

James. Marcel Dekker Inc. Tomo XIV. Pg. 407.

14) Oscar Arturo Manzano Yescas. Formas Farmacéuticas Sólidas. Tabletas. URL disponible en: <http://www.innovacion.gob.sv//formas%20farmacéuticas>

15) Martensson B, S Nyberg, Toresson G et al. Tratamiento de la depresión fluoxetina. Los efectos clínicos, las concentraciones de fármacos y metabolitos de monoaminas y substance P N-terminal extendida en el líquido cefalorraquídeo. Acta Psychiat Scand 2005; 79: 586-596

16) Delgado PL. Depresión: el caso de una deficiencia de monoamina. J Clin Psiquiatría 2000; 61 (Suppl 6): 7-11

17) Silva H, Jerez S, Paredes A et al. Fluoxetina en el Tratamiento de los trastornos de personalidad Límite. Actas luso-Esp Neurol Psychiatr 2007; 25: 391-395

18) Nieves Abril Díaz, J. Antonio Bárcena Ruiz, Emilio Fernández Reyes, Aurora Galván Cejudo, Jesús Jorrín Novo, José Peinado Peinado, Fermín Toribio Meléndez-Valdés, Isaac Túnez Fiñana/ Espectrometría: Espectros de absorción y cuantificación colorimétrica de biomoléculas/ Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Campus Universitario de Rabanales, Edificio Severo Ochoa, 14071-Córdoba.

19) Coccaro EF, Kavoussi RJ. La fluoxetina y el comportamiento agresivo en los sujetos impulsivos de la personalidad desordenada. Arco General Psychiatry 2007; 54: 1081-1088

20) Salzman C, Wolfson AN, Schatzberg A et al. Efecto de la fluoxetina en la ira en voluntarios sintomáticos con trastorno límite de la personalidad. J Clin Psychopharmacol 2005; 15: 23-29

21) De la Fuente JC. La comprensión y la prevención de las interacciones entre medicamentos en pacientes de edad avanzada. Crítico Rev Oncol / Hematol 2003; 48: 133-43

22) Edwards I R, Aronson JK. Fármacos Reacciones adversas: definiciones, diagnóstico y manejo. Lancet 2000; 356: 1255-9.

23) Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen L, S pequeños, Servi D, et al. La incidencia de eventos adversos de medicamentos y fármacos potenciales eventos adversos. JAMA 2005; 274: 29-34.

24) Laporte JR, Capellà D. Mecanismos de Producción y Diagnóstico Clínico de los Efectos Indeseables producidos por Medicamentos. Es: Principios de epidemiología del Medicamento. 2ªed. Barcelona: Masson-Salvat, 2003: 95-102.

25) Simón Armijo JA, antiepilépticos Herranz Fernández J L. Fármacos. Medicina 2008; 7 (99): 4605-16.

26) Oquendo MA, Mann JJ. La biología de la impulsividad y las tendencias suicidas. Psychiat Clin North Am 2000; 23: 11-25

ANEXOS

ANEXO N°1: MATRIZ DE CONSISTENCIA

TÍTULO: “COMPARACION DE LA CALIDAD DE LAS TABLETAS DE FLUOXETINA 20 MG GENERICO Y SU INNOVADOR EN EL HOSPITAL MILITAR CORONEL LUIS ARIAS SCHREIBER2015”

PROBLEMA GENERAL	OBJETIVO GENERAL	HIPÓTESIS GENERAL	TIPO Y NIVEL DE INVESTIGACION	METODO Y DISEÑO DE INVESTIGACION	VARIABLES
¿Cuál será el nivel de la calidad de las tabletas de fluoxetina 20 mg genérico y su innovador distribuidas en el Hospital Militar Coronel Luis Arias Schreiber?	<p>Determinar el nivel de la calidad de las tabletas de fluoxetina 20 mg genérico y su innovador distribuido en el HOPITAL Militar Hospital Militar Coronel Luis Arias Schreiber.</p> <p>O.E.1: Determinar la presencia del principio activo fluoxetina en las tabletas 20 mg genérico y su innovador, distribuido en el Militar Hospital Militar Coronel Luis Arias Schreiber según la Farmacopea Brasileira 2010.</p> <p>O.E.2: Calcular la concentración del principio activo fluoxetina en las tabletas de 20 mg genérico y su innovador distribuido en el Hospital Militar Coronel Luis Arias Schreiber según la Farmacopea Brasileira 2010.</p>	<p>Las tabletas de fluoxetina 20 mg genérico, comparado con su innovador no cumplirían con los estándares de calidad establecidos por la Farmacopea Brasileira.</p> <p>H.E.1: Las tabletas de fluoxetina 20 mg genérico, comparado con su innovador es probable que no contengan el principio activo fluoxetina.</p> <p>H.E.2: Las tabletas de fluoxetina 20 mg genérico, comparado con su innovador es probable que no contengan la concentración de principio activo dentro de los límites establecidos por la Farmacopea Brasileira 2010.</p>	<p>Método de la investigación: Deductivo</p> <p>Técnica de la investigación: Descriptiva</p> <p>Diseño de la investigación: No experimental el investigador trata de probar o invalidar.</p>	<p>Método de Investigación: Cuantitativo e inductivo, porque se trabajara con muestras representativas, en la cual obtendremos como resultado cifras porcentuales tomando como referencia la farmacopea brasileira 2010.</p> <p>Es transversal porque el tiempo en efectuar es corto (2015), constando solo de tres meses en elaborarlo y ejecutarlo.</p>	<p>Variable Independiente (Y)</p> <p>Y: Calidad de tabletas de fluoxetina 20 mg.</p> <p>Indicadores:</p> <p>Y1: Cumple No cumple.</p> <p>Variable Dependiente (X)</p> <p>X: Concentracion del principio activo.</p> <p>Indicadores:</p> <p>X1: Tolerancia, No menor a 90.0 % No mayor a 110.0 %</p>

ANEXO N° 2: Informe del ensayo de formulación genérica



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
 (Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
CENPROFARMA
CENTRO DE CONTROL ANALÍTICO



PROTOCOLO DE ANÁLISIS N.° 00040-CPF-2016

ORDEN DE ANÁLISIS : 004056/2016
 SOLICITADO POR : ZOIDI CHAYÑA MAMANI
 DIRECCIÓN : JR. YUNGAI 798 MAGDALENA DEL MAR
 MUESTRA : FLUOXETINA TABLETA (GENÉRICO)
 NÚMERO DE LOTE : 109065
 CANTIDAD : Blister x 20 tabletas
 FECHA DE RECEPCIÓN : 03 de Febrero del 2016
 FECHA DE FABRICACIÓN : -----
 FECHA DE VENCIMIENTO : Setiembre del 2018

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	MÉTODOS	RESULTADOS
ENSAYO DE ESPECIFICACIÓN	90 – 110 %	Farmacopea Brasileira	102.2958% 20.4594 mg/Tab (0.1552g)= Peso Promedio de Tableta

Fuente: Laboratorio de ensayo y control de calidad UNMSM

ANEXO N° 3: Informe del ensayo de formulación comercial



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
CENPROFARMA
CENTRO DE CONTROL ANALÍTICO



PROTOCOLO DE ANÁLISIS N.º00039-CPF-2016

ORDEN DE ANÁLISIS : 004053/2016
 SOLICITADO POR : ZOIDI CHAYÑA MAMANI
 DIRECCIÓN : JR. YUNGAI 798 MAGDALENA DEL MAR
 MUESTRA : FLUOXETINA (Emozac 20)
 NÚMERO DE LOTE : 1053084
 CANTIDAD : Blister x 20 tabletas
 FECHA DE RECEPCIÓN : 02 de Febrero del 2016
 FECHA DE FABRICACIÓN : -----
 FECHA DE VENCIMIENTO : Mayo del 2017

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	MÉTODOS	RESULTADOS
ENSAYO DE ESPECIFICACIÓN	90 – 110 %	Farmacopea Brasileira	100,4587% 20,0917 mg/Lab (0,1544g) = Peso Promedio de Tableta

Fuente: Laboratorio de ensayo y control de calidad UNMSM

ANEXO N° 4: Ensayo de Cuantificación de tabletas de fluoxetina – farmacopea brasileira 2010

Farmacopeia Brasileira, 5ª edição 831

Transferir 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*. Homogeneizar.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. O fator de cauda não é maior que 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_{17}H_{18}F_3NO \cdot HCl$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Soluções padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO
Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM
Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA
Antidepressivo.

**CLORIDRATO DE FLUOXETINA
COMPRIMIDOS**

Contém cloridrato de fluoxetina equivalente a, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de fluoxetina ($C_{17}H_{18}F_3NO$).

IDENTIFICAÇÃO
Os testes de identificação B. e C. podem ser omitidos se forem realizados os testes A. e D.

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 10 mg de fluoxetina para béquer, dissolver em 10 mL de etanol e filtrar. Lavar o recipiente com 5 mL do mesmo solvente e evaporar o filtrado em banho-maria até resíduo. O resíduo obtido, dessecado a 60 °C, em estufa a vácuo, por 3 horas responde ao teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Cloridrato de fluoxetina*.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda observados no espectro da solução padrão.

C. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

D. Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 20 mg de fluoxetina para balão volumétrico de 5 mL e completar o volume com água. Homogeneizar e filtrar. A solução resultante responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 70 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Deixar em ultrassom por 5 minutos. Agitar mecanicamente por 15 minutos, completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, no mesmo solvente, até concentração de 0,0015% (p/v) de fluoxetina. Preparar solução padrão na mesma concentração de fluoxetina ($C_{17}H_{18}F_3NO$), utilizando cloridrato de fluoxetina SQR e o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 227 nm (5.2.14), utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de fluoxetina ($C_{17}H_{18}F_3NO$) em cada comprimido a partir das leituras obtidas.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)
Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL
Aparelhagem: pás, 50 rpm
Tempo: 45 minutos

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, com ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 227 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de fluoxetina ($C_{17}H_{18}F_3NO$) dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de fluoxetina SQR na concentração de 0,0015% (p/v) de fluoxetina ($C_{17}H_{18}F_3NO$), preparada com o mesmo solvente.

Tolerância: não menos que 70% (Q) da quantidade declarada de fluoxetina ($C_{17}H_{18}F_3NO$) se dissolvem em 45 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas* da monografia de *Cloridrato de fluoxetina*. Preparar a *Solução (2)* como descrito a seguir.

Solução (2): pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir, exatamente, quantidade do pó equivalente a 20 mg de fluoxetina para balão volumétrico de 10 mL, acrescentar 8 mL de *Fase móvel*, deixar em ultrassom por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar.

Procedimento: injetar replicatas de 20 µL da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a porcentagem de cada impureza no

Fuente: farmacopea brasileira edición 2010 pág. 831 - 832

ANEXO N° 5: Ensayo de Cuantificación de tabletas de fluoxetina – farmacopea brasileira 2010

832 *Farmacopeia Brasileira, 5ª edição*

cromatograma da *Solução (2)*, utilizando a fórmula: $100 (r/r_1)$ em que r_1 é a resposta de cada pico, excluindo o pico relativo à fluoxetina, e r_1 é a soma das respostas de todos os picos, incluindo o pico relativo à fluoxetina. Não considerar os picos relativos aos solventes. No mínimo, 0,25% de impureza individual e, no máximo, 0,40% de impureza total.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 15 mg de fluoxetina ($C_{17}H_{18}F_3NO$) para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 70 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Deixar em ultrassom por 5 minutos. Agitar mecanicamente por 15 minutos, completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, no mesmo solvente, até concentração de 0,0015% (p/v) de fluoxetina. Preparar solução padrão na mesma concentração de fluoxetina ($C_{17}H_{18}F_3NO$), utilizando cloridrato de fluoxetina SQR e o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 227 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste de zero. Calcular a quantidade de fluoxetina ($C_{17}H_{18}F_3NO$) nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Proceder conforme descrito no método B. de *Doseamento da monografia de Cloridrato de fluoxetina*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 10 mg de fluoxetina ($C_{17}H_{18}F_3NO$) para balão volumétrico de 100 mL, acrescentar 70 mL de *Fase móvel*. Deixar em ultrassom por 15 minutos. Agitar mecanicamente por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de fluoxetina ($C_{17}H_{18}F_3NO$) nos comprimidos a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

Fuente: farmacopea brasileira edición 2010 pág. 831 - 832

ANEXO N° 6: Boletín de Estandar Secundario de Fluoxetina Clorhidrato



BOLETÍN DE ESTÁNDAR SECUNDARIO

NOMBRE : FLUOXETINA CLORHIDRATO
 LOTE : 20130115
 CANTIDAD RECIBIDA : 75.000Kg
 FECHA INGRESO : 2013/03/19
 PROVEEDOR : SUAN PHARMA
 MANUAL : USP 36
 VENCIMIENTO : ENERO 2018
 ENVASE : PRIMARIO: DOBLE BOLSA DE POLIETILENO
 CERRADO C/PRECINTO.
 SECUNDARIO: TAMBORAS DE CARTÓN CERRADO
 C/PRECINTO.

FECHA DE ANÁLISIS : 2013/07/01

CONTROL - TÉCNICO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
DESCRIPCIÓN	POLVO CRISTALINO BLANCO A BLANQUECINO	CONFORME
IDENTIFICACIÓN	A) EL ESPECTRO DE ABSORCIÓN IR DE LA MUESTRA PRESENTA MÁXIMOS SÓLO A LAS MISMAS LONGITUDES DE ONDA QUE EL DEL ESTÁNDAR DE REFERENCIA DE FLUOXETINA CLORHIDRATO. B) CLORUROS: CON NITRATO DE PLATA SR, LAS SOLUCIONES DE CLORUROS PRODUCEN UN PRECIPITADO BLANCO, GRUMOSO, QUE ES INSOLUBLE EN ÁCIDO NITRICO PERO SOLUBLE EN UN LIGERO EXCESO DE HIDRÓXIDO DE AMONIO 6N	CONFORME CONFORME
AGUA (K.F.)	≤0,5%	0,1%
VALORACIÓN FLUOXETINA HCL (BASE ANHIDRA)	98,0% - 102,0%	99,8%
VALORACIÓN FLUOXETINA HCL (BASE TAL CUAL)		99,7%

TRAZABILIDAD : ESTÁNDAR PRIMARIO LOT: G0F085 CAT: 1279804 POTENCIA: 99,9%
 OBSERVACIONES: _____

RESOLUCIÓN: **APROBADO**

FECHA: 2013-07-01

ANALISTA: F. FLORES

JEFE DE CONTROL DE CALIDAD

DIRECTOR TÉCNICO

DRA. NIVALI HOYOS
 C.Q.F.P 05804

Dr. JUAN MARTIN VARGAS V.
 C.Q.F.P.: 05543

VIT-N°018-CC

010

GLOSARIO

- 1. Certificado de Análisis:** Es el documento técnico sanitario emitido por el Centro Nacional de Control de Calidad, por un laboratorio acreditado en el Perú o por el organismo certificador del país de origen, en el que se reportan los resultados de la totalidad de los análisis o pruebas requeridas por las obras oficiales, obras no oficiales o técnica propia del fabricante para un lote de producto, según corresponda. Cuenta con conclusiones basadas en los resultados analíticos obtenidos.
- 2. Control de Calidad:** Conjunto de procedimientos, técnicos y actividades operativas, destinados a medir, confrontar y verificar que un producto cumpla con las características y especificaciones planificadas.
- 3. Especificaciones:** Documento que describe detalladamente las condiciones que deben reunir los productos o materiales usados u obtenidos durante la fabricación, hasta obtener el producto terminado. Las especificaciones sirven de base para la evaluación de la calidad.
- 4. Forma Farmacéutica:** Es la forma como se ofrece un producto para su comercialización con relación al tipo de envase y contenido en volumen y número de unidades.
- 5. Ingrediente Farmacéutico Activo:** Una sustancia o compuesto a utilizarse en la fabricación de un producto farmacéutico como compuesto farmacológicamente activo.
- 6. Lote:** Una cantidad definida de materia prima, material de envasado o producto procesado en un solo proceso o en una serie de procesos, de tal manera que puede esperarse que sea homogéneo. En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, que se caracterice por la

homogeneidad que se busca en el producto. A veces es preciso dividir un lote en una serie de sub-lotes, que más tarde se juntan de nuevo para formar un lote final homogéneo.

- 7. Producto Terminado:** Producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción, incluyendo el empaçado en su envase final y el etiquetado.
- 8. Farmacopea:** Conjunto de técnicas y procedimientos para la preparación de medicamentos. La farmacopea se refiere a libros recopilatorios de recetas de productos con propiedades medicinales reales o supuestas, en los que se incluyen elementos de su composición y modo de preparación editados desde el Renacimiento, y que más tarde serían de obligada tenencia en las oficinas de farmacia.
- 9. Medicamento:** Es aquel preparado farmacéutico obtenido a partir de uno o más principios activos, que puede o no contener excipientes, que es presentado bajo una forma farmacéutica definida, dosificado y empleado para la prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o estado patológico o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien le fue administrado.
- 10. Medicamento genérico:** Es el producto farmacéutico cuyo nombre corresponde a la Denominación Común Internacional del principio activo, recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y no es identificado con el nombre de marca.
- 11. Medicamento comercial:** Es aquel producto farmacéutico que se comercializa bajo un nombre o una marca que el fabricante registra para asegurar su uso exclusivo.