

ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA DE CÁPSULAS DE FLUOXETINA 20 mg

ACCELERATED STABILITY STUDY OF FLUOXETINE 20 mg
CAPSULES

Cristhian Paul Rojas Anhuaman¹
Ericson Felix Castillo Saavedra²
Maritza Rodrigo Villanueva³

Fecha de recepción: 14 septiembre 2015

Fecha de aceptación: 28 marzo 2016

Resumen

El estudio tuvo como propósito determinar la estabilidad acelerada de cápsulas de fluoxetina 20 mg, evaluado a través del control físico y químico, basado en la directiva de estabilidades, bajo las condiciones de temperatura asignadas para la zona climática IVa. La estabilidad acelerada se realizó por 6 meses a una temperatura y humedad relativa de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y no más de 25% respectivamente. Las características físicas y químicas y del producto se realizaron según la técnica interna del laboratorio fabricante, basada en la Farmacopea de los Estados Unidos de América, versión 38 (USP-38); tomando como puntos de análisis las características físicas de aspecto, peso promedio, uniformidad de unidades de dosificación y análisis de disolución; y como características químicas la determinación de contenido y el análisis de pureza

1 Área de industrias farmacéuticas, Químico Farmacéutico, Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo, Perú. paul_6_87@hotmail.com, registro ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-0147-274X>

2 Facultad de Farmacia y Bioquímica, Químico Farmacéutico, Doctor, Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo, Perú, ericson_fcs@hotmail.com, registro ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-9279-7189>

3 Facultad de Farmacia y Bioquímica. Químico Farmacéutico, Doctora, Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo, Perú, eldamary40@hotmail.com, registro ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2391-8194>

cromatográfica. Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que las cápsulas de fluoxetina 20 mg son conformes respecto a los parámetros físicos y químicos.

Palabras clave: Control físico, control químico, estabilidad, fluoxetina.

Abstract

The study was to determine the accelerated stability of fluoxetine 20 mg capsules, evaluated through physical and chemical control, based on the directive of stabilities, low temperature conditions assigned to the climatic zone IVa. The accelerated stability was performed for 6 months at a temperature and relative humidity of 40 ° C ± 2 ° C and not more than 25% respectively. The physical and chemical characteristics of the product were performed according to manufacturer's internal laboratory technique based on the Pharmacopoeia of the United States of America, version 38 (USP-38); taking as analysis points physical characteristics of appearance, average weight, uniformity of dosage units and dissolution test; and chemical characteristics as content determination and analysis of chromatographic purity. The results obtained in this study show that the 20 mg capsules of fluoxetine conform regarding physical and chemical parameters.

Keywords: Fluoxetine, stability, physical, chemical control.

1. Introducción

Las autoridades sanitarias y la industria farmacéutica a nivel mundial, tras reconocer la necesidad de revisión y actualización de las normas de las Good Manufacturing Practices (GMP), están realizando esfuerzos por incorporar nuevos conceptos y desarrollar normativas de nivel internacional que permitan evaluar la calidad de los productos, teniendo en consideración las nuevas tendencias en el ámbito farmacéutico, composición cualitativa y cuantitativa del producto, proceso de fabricación, especificaciones de materias primas, materiales y producto terminado, metodología analítica y, finalmente estudios de estabilidad (Food Drug Administration, 1998; Vadas, 2000).

Los estudios de estabilidad proveen evidencia respecto a la calidad de una sustancia o un producto y su variación en el tiempo, bajo la influencia de factores ambientales, tales como: temperatura, humedad y luz (Aguilar, 2010; Amador, 2007; Gómez, 2013).

La International Conference on Harmonisation (ICH) establece cuatro zonas climáticas que la industria farmacéutica debe cumplir para la elaboración de productos farmacéuticos, que permitan mantener las especificaciones de temperatura y humedad a lo largo de la cadena de almacenamiento y distribución (European Medicines Agency, 2006).

En la zona climática I se encuentran Canadá, Estados Unidos, Europa, Japón, Reino Unido, Rusia y los demás países con clima templado, correspondiéndole una temperatura de $21^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa de $45\% \pm 5\%$. Respecto a la zona climática II, Estados Unidos, Portugal, Grecia, Japón y demás países con clima subtropical y Mediterráneo, se les asigna una temperatura de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa de $60\% \pm 5\%$. Por otro lado, la zona climática III presenta un clima cálido y seco, y se encuentran en este grupo Irán, Irak, correspondiéndole una temperatura de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa de $35\% \pm 5\%$. Finalmente, en la zona climática IV se encuentran Brasil, Colombia, Filipinas, Ghana, Indonesia, Perú y demás países con clima cálido y húmedo, y se les exige realizar estudios de estabilidad con temperatura de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa de $65\% \pm 5\%$ (European Medicines Agency, 2006; Arellano, 2004).

Respecto a formas farmacéuticas medicamentosas, el término estabilidad se refiere al grado de resistencia a los cambios físicos y químicos; es decir, la magnitud a la cual un producto mantiene, dentro de las especificaciones establecidas y en el envase de almacenamiento, las mismas propiedades y características que poseía en el momento de su manufactura (European Medicines Agency, 2013; Arellano, 2004; Edwar, 2000; Enríquez, 2006).

Las pruebas de estabilidad deben ser conducidas bajo condiciones que permitan proporcionar información sobre la estabilidad del producto en el menor tiempo posible, para lo cual, las muestras deben ser almacenadas en condiciones que aceleren los cambios posibles que pueden ocurrir durante el periodo de validez. Asimismo, se debe tener en consideración que estas condiciones no sean extremas, porque en vez de acelerar el envejecimiento, podrían provocar alteraciones que no ocurrirían en condiciones reales (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2009; Enríquez, 2006).

La United States Pharmacopeia USP (2015) versión 38 considera la estabilidad como el grado hasta el cual un producto conserva, dentro de los límites especificados y durante todo el periodo de almacenamiento y uso, sus propiedades químicas, físicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas.

Los estudios de estabilidad acelerados se realizan bajo condiciones exageradas de almacenamiento, para incrementar la velocidad de degradación química, biológica o los cambios físicos de un medicamento. Estos datos, conjuntamente con los obtenidos a largo plazo, permiten evaluar los efectos químicos en condiciones no aceleradas y el impacto de cortos periodos fuera de las condiciones de almacenamiento indicadas, y en este sentido, pueden no ser siempre predictivos de los cambios físicos (European Medicines Agency, 2013; Arellano, 2004; Enríquez, 2006).

Asimismo, durante el periodo de tiempo que dure el estudio, se puede dar confianza que el producto mantendrá sus características de calidad bajo condiciones naturales de almacenamiento o las especificadas en la rotulación

del producto durante un periodo mínimo de 2 años, salvo en aquellos casos en que las características de estabilidad propias del producto obligan al fabricante a establecer un periodo de validez menor de 2 años (por ejemplo: vacunas, hemoderivados y otros medicamentos que contengan principios activos con escasa estabilidad demostrada o reconocida). Estos estudios no tienen carácter predictivo, ni son comprobatorios del periodo de validez del medicamento, sino que respaldan un periodo máximo de 2 años para su comercialización (Food Drug Administration, 1998; Torres & Gil, 2013; World Health Organization, 2014).

Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en tres lotes industriales o pilotos, o una combinación de ambos tipos, elaborados con la misma fórmula cualitativa y cuantitativa, empaque primario (mismo sistema contenedor-cierre), proceso de manufactura y condiciones generales declaradas para los lotes industriales y aplicando el método de fabricación que simule el proceso que será usado en la fabricación de los lotes de producción para comercialización (Aguilar, 2010; Amador, 2007). De esta manera, cuando los estudios acelerados por seis meses no presentan cambios significativos en las especificaciones químicas o físicas y estabildades microbiológicas evaluadas (inicio y final), y a largo plazo por seis meses no presentan variabilidad (inicio y seis meses), se otorga un periodo de validez máximo de dos años. En el caso de que el producto sea sensible a la temperatura, podrá presentarse estudios de largo plazo mínimo de un año, otorgándose el periodo de validez semejante al estudio presentado (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2009).

La realización de un estudio de estabilidad implica tener una metodología analítica que sea capaz de discriminar entre el principio activo y los productos de degradación; por tal razón, se requiere aplicar métodos analíticos validados respecto a exactitud y precisión, a fin de demostrar que son específicas en relación con el producto que se examina y que posee suficiente sensibilidad (Monfort, 2014; World Health Organization, 2006).

En el caso de las cápsulas de gelatina, cuando se almacenan en condiciones adversas, las cubiertas pueden ablandarse y pegarse entre ellas, o endurecerse y resquebrajarse con una mínima presión. La cápsula de gelatina utilizada para diversos productos como fluoxetina es ideal porque es soluble a la temperatura del cuerpo, comestible y forma fuertes capas delgadas (Brian, 2007; Guerrero & Santos, 1994; Vadas, 2000).

Fluoxetina es un antidepresivo de administración oral que no está químicamente relacionado con los antidepresivos tricíclicos. Su efecto más importante es incrementar las acciones de la serotonina al bloquear de manera específica su recaptación en la membrana de la neurona (Bañon, 2010; Centro colaborador de la administración nacional de medicamentos, alimentos y tecnología médica, 2009).

Por lo anterior, es importante realizar un análisis de estabilidad para obtener información sobre la vida útil de cápsulas de fluoxetina de 20 mg, y

así garantizar que se cumplan las especificaciones internas establecidas para obtener productos de alta calidad. Se plantea el siguiente problema:

¿Cumplen las cápsulas de fluoxetina de 20 mg con las especificaciones de estabilidad acelerada respecto a parámetros físicos y químicos?

El estudio planteó como objetivo determinar la estabilidad física y química de cápsulas de fluoxetina 20 mg bajo procedimientos acelerados.

2. Material y métodos

Población muestral

La muestra de tres lotes industriales fueron seleccionados aleatoriamente del producto terminado, cantidad suficiente según norma interna para realizar estudios de estabilidad programada y cumplir con todas las especificaciones requeridas por la USP vigente a la cual se acoge el producto (Aguilar, 2010; Amador, 2007).

Determinación de parámetros físicos. (Aguilar, 2010; Amador, 2007; Rodríguez, Sierra, González & Marrero, 2009)

- **Aspecto**

Se verificó que la cápsula de gelatina presente tapa y cuerpo de color blanco, conteniendo un polvo homogéneo. Se determinó visualmente las características externas de la cápsula; se vació el contenido en una placa y determinó visualmente las características del polvo.

- **Peso promedio**

Se separó individualmente 20 unidades tomadas al azar y se determinó el peso promedio de cada cápsula con contenido, luego se abrió la cápsula sin perder ninguna parte de la cubierta y se removió el contenido tan completamente como sea posible. Se pesó la cápsula vacía, donde el peso del contenido es la diferencia entre dichos pesos.

Tabla 1.

Especificaciones del peso promedio para cápsulas de gelatina.

Forma farmacéutica	Peso promedio	Porcentaje de desviación
Cápsula	Menos de 300 mg	10

No más de 2 de dos pesos individuales se desvían del porcentaje de desviación y ninguno se desvía por más del doble de dicha desviación.

Prueba de uniformidad de unidades de dosificación: Método de cromatografía líquida de alta performance (hplc)

- Sistema cromatográfico: Columna de octilsilano químicamente unida a partículas de sílica (L7) Lichrospher 100 Rp8. 250 mm x 4.6 mm Merck o equivalente (5µm), flujo 1.0 mL/min, longitud de onda 227 nm, volumen de inyección 10µL, temperatura 30°C, tiempo de corte aproximado 50 minutos.
- Fase móvil: Se preparó una mezcla filtrada y desgasificada de solución amortiguadora de trietilamina, tetrahydrofurano y metanol (600:300:100).
- Solución amortiguadora de trietilamina: Se tomaron 10 mL de trietilamina exactamente medidos, se transfirió a un beacker de 1000mL, se adicionó 980 mL de agua y se ajustó a pH 6.0 ± 0,1 con ácido fosfórico y se homogenizó.
- Solución estándar de referencia: Concentración final aproximada de fluoxetina 0,11 mg/mL.
Se pesaron 11 mg de fluoxetina clorhidrato; se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL; se adicionaron 30 mL de fase móvil, se llevó a ultrasonido si fuera necesario hasta disolver, se enfrió a temperatura ambiente. Se diluyó a volumen con fase móvil y homogenizar.
- Solución Muestra: Concentración final aproximada: Fluoxetina 0,10 mg/mL.

Se seleccionaron 10 cápsulas y se colocó cada cápsula en un matraz volumétrico de 100 mL, se añadieron 70 mL de fase móvil, se llevó a ultrasonido durante 30 minutos con agitación periódica hasta lograr que la cápsula quede totalmente disgregada. Se enrasó con fase móvil y se homogenizó. Luego, se transfirió una alícuota de 10 mL a un matraz volumétrico de 20 mL, se enrasó con fase móvil y se homogenizó. Se filtraron las soluciones por membrana de nylon 0,45 µm de poro descartando los primeros mililitros del filtrado.

Tabla 2.

Especificaciones de la prueba de uniformidad de unidades de dosificación.

Variable	Definición	Valor
L1	Máximo valor de aceptación permitido	L1 = 15.0 a menos que se especifique algo diferente.
L2	Máximo intervalo permitido para la desviación de cada unidad de dosificación analizada a partir del valor calculado de M	L2 = 25.0 a menos que se especifique algo diferente.

Análisis de disolución: Método de cromatografía líquida de alta performance (HPLC)

- Condiciones operativas: Aparato tipo 2, medio agua, temperatura 37°C ± 0.5°C, volumen 900 mL, velocidad 50 rpm, tiempo 30 minutos.

- Sistema cromatográfico: Columna con grupos nitrilo químicamente unida a partículas de sílice (L10) Lichrospher 100 CN. 150 mm x 4.6 mm Merck o equivalente (5µm), flujo 2.0 mL/min, longitud de onda 226 nm, volumen de inyección 50µL, temperatura 30°C, tiempo de corte aproximado 18 minutos.
- Fase Móvil: Se preparó una mezcla filtrada y desgasificada de agua, acetonitrilo y dietilamina (600:400:4). Se ajustó a pH 3.5 ± 0.1 con ácido fosfórico.
- Suspensión de fosfato de dietilamina: Se transfirieron 250 mL de acetonitrilo a un recipiente apropiado, se agregó 1 mL de dietilamina, se mezcló y se ajustó a pH 3,5 con ácido fosfórico.
- Solución estándar de referencia: Concentración final aproximada de fluoxetina 0,02 mg/mL. Se pesaron 22,5 mg de fluoxetina clorhidrato estándar de referencia (equivalente a 55,5 mg de fluoxetina), se transfirió a una fiola de 100 mL, se adicionaron 50 mL de agua, se llevó a ultrasonido hasta disolver, se diluyó a volumen con agua y se homogenizó. Se tomó una alícuota de 5 mL a una fiola de 50 mL, se llevó a volumen con agua destilada y se homogenizó. Luego, se transfirió una alícuota de 5 mL a un recipiente adecuado, se añadió con pipeta volumétrica 2 mL de suspensión fosfato dietilamina y se homogenizó.
- Solución muestra: Concentración final aproximada de fluoxetina 0,02 mg/mL. Se colocó una cápsula en cada uno de los 6 recipientes conteniendo el volumen especificado del medio de disolución.

Tabla 3.
 Especificaciones del análisis de disolución.

Etapa	Número de unidades utilizadas	Criterios de aceptación
S1	6	Ninguna unidad es menor que Q + 5%
S2	6	El promedio de 12 unidades (S1 + S2) es igual o mayor que Q y ninguna unidad es menor que Q - 15%
S3	12	El promedio de las 24 unidades (S1 + S2 + S3) es igual o mayor que Q, no más de 2 unidades es menos que Q - 15%, y ninguna unidad es menor que Q - 25%
Especificación: No menos de 80% (Q) en 30 minutos.		

Determinación de parámetros químicos. (Aguilar, 2010; Amador, 2007; Rodríguez, Sierra, González & Marrero, 2009; United State Pharmacopeia, 2015)

• **Determinación de contenido:** Método de cromatografía líquida de alta performance (HPLC)

- Sistema cromatográfico: Columna de octilsilano químicamente unida a partículas de sílica (L7) Lichrospher 100 Rp8. 250 mm x 4.6 mm Merck o equivalente (5µm), flujo 1 mL/min, longitud de onda 227 nm, volumen de inyección 10µL, temperatura 30°C, tiempo de corte aproximado 50 minutos.
- Fase móvil: Se preparó una mezcla filtrada y se desgasifica de solución amortiguadora de trietilamina, tetrahidrofurano y metanol (600:300:100).
- Solución amortiguadora de trietilamina: Se tomaron 10 mL de trietilamina exactamente medidos, se transfirió a un beacker de 1000mL, se adicionaron 980 mL de agua y se ajustó a pH 6,0 ± 0,1 con ácido fosfórico y se homogenizó.
- Solución estándar de referencia: Concentración final aproximada de fluoxetina 0,11 mg/mL. Se pesaron 11 mg de fluoxetina clorhidrato; se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL; se adicionó 30 mL de fase móvil, se llevó a ultrasonido si fuera necesario hasta disolver, se enfrió a temperatura ambiente. Se diluyó a volumen con fase móvil y se homogenizó.
- Solución muestra: Concentración final aproximada de fluoxetina 0,10 mg/mL. Se removió el contenido de 20 cápsulas y se mezcló. Se pesó con exactitud aproximadamente 120 mg de polvo (equivalente a 10 mg de fluoxetina), se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL, se agregaron 30 mL de fase móvil, se llevó a ultrasonido por 20 minutos y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se diluyó a volumen con fase móvil y se homogenizó. Se filtró las soluciones de trabajo por membrana de nylon de 0,45µm de poro descartando los primeros mililitros del filtrado.

Tabla 4.

Especificaciones de la determinación de contenido.

Parámetro	Criterio de aceptación
Valoración	18 g/caps. - 22 mg/caps.

• **Análisis de pureza cromatográfica:** Método de cromatografía líquida de alta performance (HPLC)

- Sistema cromatográfico: Columna de grupos nitrilo químicamente unida a partículas de sílice (L10) Lichrospher 100 CN. 150 mm x 4,6 mm Merck o equivalente (5µm), flujo 1 mL/min, longitud de onda 215 nm, volumen de inyección 10µL, temperatura 30°C, tiempo de corte aproximado 75 min.
- Fase móvil: Se preparó una mezcla filtrada y desgasificada de solución amortiguadora de trietilamina y acetonitrilo (65:35).

- Solución amortiguadora de trietilamina: Se tomaron 10 mL de trietilamina exactamente medidos, se transfirió a un beacker de 1000mL, se adicionaron 980 mL de agua y se ajustó a pH $6,0 \pm 0,1$ con ácido fosfórico y homogenizar.
- Solución aptitud de sistema: Concentración final aproximada de fluoxetina 0,01 mg/mL. Se pesaron aproximadamente 28 mg de fluoxetina clorhidrato estándar de referencia (equivalente a 25 mg de fluoxetina), se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL, se agregaron 20 mL de fase móvil y se homogenizó. Se transfirió una alícuota de 1mL a un matraz volumétrico de 50 mL, se enrasó con fase móvil y se homogenizó.
- Solución muestra: Concentración final aproximada de fluoxetina 2 mg/mL. Se pesaron aproximadamente 240 mg de polvo (equivalente a 20 mg de fluoxetina), se transfirió a un matraz volumétrico de 10 mL, se agregaron 5 mL de fase móvil, se llevó a ultrasonido por 10 minutos y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se diluyó a volumen con fase móvil y se homogenizó.
- Solución placebo: Se pesaron 220 mg de placebo de fluoxetina, se transfirió a un matraz volumétrico de 10 mL, se agregaron 5 mL de fase móvil, se llevó a ultrasonido por 10 minutos y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se diluyó a volumen con fase móvil y se homogenizó.

Tabla 5.
Especificaciones del análisis de pureza cromatográfica.

Parámetro	Criterio de aceptación
Impureza Individual	Máximo 0,25%
Impureza Total	Máximo 0,80%

3. Resultados

Tabla 6.
Aspecto del contenido de cápsulas de fluoxetina 20 mg.

Tiempo (meses)	Muestra		
	A	B	C
0	Conforme	Conforme	Conforme
3	Conforme	Conforme	Conforme
6	Conforme	Conforme	Conforme

Tabla 7.

Peso promedio de cápsulas de fluoxetina de 20 mg.

Tiempo (meses)	Muestra		
	A	B	C
0	241,24	241,00	242,50
3	241,10	241,70	242,53
6	241,32	241,48	243,06

Tabla 8.

Porcentaje de variación de uniformidad de dosis de cápsulas de fluoxetina 20 mg.

Tiempo (meses)	Muestra		
	A	B	C
0	3,83	10,11	7,07
3	4,81	9,23	6,25
6	2,86	8,24	6,00

Tabla 9.

Porcentaje de disolución de cápsulas de fluoxetina 20 mg.

Tiempo (meses)	Muestra		
	A	B	C
0	97,70	98,00	94,98
3	96,52	99,38	97,75
6	95,46	91,37	91,70

Tabla 10.

Valoración de cápsulas de fluoxetina 20 mg.

Tiempo (meses)	Muestra		
	A	B	C
0	20,15	20,27	19,91
3	20,24	19,80	20,36
6	20,23	19,91	19,81

Tabla 11.
Porcentaje de impurezas totales de cápsulas de fluoxetina 20 mg.

Tiempo (meses)	Muestra		
	A	B	C
0	0,14	0,18	0,02
3	0,11	0,20	0,17
6	0,21	0,22	0,20

4. Discusión

En la tabla 6 se observa el aspecto del contenido de cápsulas de fluoxetina 20 mg encontrando conformidad en las muestras analizadas. Las cápsulas de fluoxetina estuvieron sometidas a condiciones degradativas de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ con una humedad relativa de $75\% \pm 5\%$, por un periodo de seis meses para así asegurar su calidad durante todo el tiempo de vida útil (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2009). El aspecto indica la conservación del producto a través del tiempo, un cambio en el aspecto es indicativo de impurezas, reacciones químicas entre los excipientes y el principio activo, entre otras. Asimismo, señala la existencia de una degradación importante en ciertas sustancias que en condiciones adversas pueden descomponerse con facilidad (World Health Organization, 2014). Del mismo modo, el aspecto es un factor importante cuando los medicamentos son enviados a lugares tropicales, ya que el cambio de su aspecto indicaría alguna degradación, y alteraría la fecha de caducidad del producto (European Medicines Agency, 2006).

En la tabla 7 se evidencian los resultados del peso promedio de las cápsulas; siendo un requisito de calidad para caracterizar al producto. Su utilidad radica en la uniformidad de unidades de dosificación, a la vez que influye en la valoración del medicamento en estudio; puesto que, la cantidad en peso puede variar por efecto de la temperatura y la humedad. La cápsula de gelatina es higroscópica, produce cambios en la cantidad de principio activo, y por consiguiente en su peso. El peso promedio se mantuvo dentro de los rangos establecidos y no varió durante todo el tiempo de vida útil del medicamento. De igual forma, variaciones en la temperatura y la humedad generan reblandecimiento, deformación e incluso rompimiento; el principio activo se degrada con mayor rapidez y disminuye su potencia (Arellano, 2004; Guerrero & Santos, 1994). El ensayo del peso promedio no es un indicador de estabilidad; no obstante, informa si se ha tenido una buena preparación de la cápsula. Esta forma farmacéutica al someterla a condiciones drásticas de temperatura y humedad, hace que se incremente el peso total de la cápsula (World Health Organization, 2014). Con una dosis de 20 mg/día, es la cantidad necesaria para poder obtener efectos terapéuticos y más del 80% de los pacientes no necesitan dosis mayores para conseguir los efectos

máximos del tratamiento (Centro colaborador de la administración nacional de medicamentos, alimentos y tecnología médica, 2009)

En la tabla 8 se pueden observar los resultados obtenidos de las tres muestras del ensayo de uniformidad de unidades de dosificación, y estaría relacionado con la desviación de cada unidad de dosificación analizada, la cual es menor al 15%, y mientras menor sea el resultado, la desviación del contenido de principio activo frente al contenido medio de principio activo disminuye. El ensayo de uniformidad de unidades de dosificación puede realizarse por variación de peso o por uniformidad de contenido, que varía según la cantidad de principio activo presente en la forma farmacéutica, siguiendo el criterio de aceptación adaptado de la USP 38. Este ensayo nos asegura el grado de uniformidad en la cantidad de droga por cada una de las unidades de las formas farmacéuticas (Aguilar, 2010; Amador, 2007). La influencia de la humedad y la temperatura en un ensayo de uniformidad de contenido varía de cápsula en cápsula; e influye en el peso de la cápsula respecto al peso promedio. El peso promedio y la uniformidad de contenido se encuentran relacionados entre sí (Amador, 2007).

En la tabla 9 se observan los resultados de la disolución de las tres muestras de fluoxetina, encontrando que para la muestra A disminuye la capacidad para liberar principio activo, disminuyendo en 1% por cada tres meses, comenzando desde 97,70%, 96,52% a los tres meses y 95,46% a los seis meses, evidenciando una tendencia adecuada respecto a las especificaciones establecidas por la USP 38 para la aceptación del ensayo de disolución. Por otra parte, en la muestra B se observa que se comienza con 98%, 99,38% a los tres meses y 91,37% a los seis meses, evidenciando un incremento en la disolución, y estaría relacionado a las variaciones de humedad y temperatura a las cuales estuvieron expuestas. El ensayo de disolución se enfoca solo a la cantidad disuelta en un determinado tiempo, y en este aspecto, las cápsulas pueden alterarse por causa de factores externos produciendo el retardo en la liberación del principio activo. La humedad genera que la cápsula de gelatina se adhiera al principio activo, retardando su liberación, así como la posible interacción con los excipientes. Del mismo modo, la temperatura influye sobre la desintegración del principio activo, siendo una fase preliminar antes de la disolución (United State Pharmacopeia, 2015a). La capacidad de que el medicamento pueda liberar el principio activo depende también de la capacidad de desintegración, que permite al principio activo liberarse y poder disolverse en el seno de un medio de disolución determinado. La desintegración de un producto no implica la disolución completa de la unidad ni de su ingrediente activo, permite la liberación del principio activo para luego poder disolverse (United State Pharmacopeia, 2015b). Los cambios observados en la disolución también se generan por la actividad del principio activo, la interacción potencial con los excipientes, el sistema de recipiente y el tiempo transcurrido desde la elaboración hasta el uso del producto. El ensayo de disolución permite asegurar la calidad del medicamento, cuyo objetivo principal es que el fármaco se libere

lo más cercano al 100% y que la velocidad de liberación de las muestras en estudio sea uniforme para que sean clínicamente efectivos (Amador, 2007).

En la tabla 10 se muestran los resultados de las valoraciones de las muestras y los meses de análisis. Se observa los resultados de la muestra A en los tres meses, evidenciando una tendencia de menor a mayor, el valor inicial fue de 20,15 mg, terminando a los seis meses con 20,23 mg. Los resultados que se obtuvieron en esta muestra fueron concordantes a pesar de que existió un incremento en la valoración del principio activo. Asimismo, se debe considerar que la variación entre analista y analista es diferente provocando así una desviación interanalista, que fue 2%. En la muestra B, la cantidad de principio activo fue decreciendo desde 20,27 mg hasta llegar a 19,91mg a los seis meses de estudio. En la muestra C se encontraron variaciones en la valoración, en el inicio se obtuvo valores de 19,91 mg, 20,35 mg en el tercer mes de estudio, y 19,81 mg a los seis meses de estudio. Los resultados obtenidos se encuentran dentro del rango establecido (18 mg – 22 mg) y no varían dentro del 2%.

En la tabla 11 se observa las tendencias de las impurezas totales de las tres muestras de cápsulas de fluoxetina 20 mg. Las muestras A, B y C incrementan su porcentaje de impurezas totales en función del tiempo, producidas por la síntesis, preparación o degradación del principio activo. Las impurezas pueden ser orgánicas, inorgánicas y disolventes residuales, que varían según la humedad, temperatura y condiciones de almacenamiento. Las impurezas pueden ser conocidas o no conocidas, y deben encontrarse dentro de un intervalo aceptable, ya que el medicamento por su naturaleza tiende a degradarse por estar en contacto con diversos excipientes, los cuales favorecen al mantenimiento del producto, pero a la vez inducen a la degradación del principio activo. Asimismo, produce que se generen más impurezas individuales pero también provoca que la cantidad total de impurezas produzcan un daño perjudicial al ser humano.

La cantidad de impurezas totales varía según la cantidad de impurezas individuales que existen en el producto, dependiendo del medio en el que se encuentra, factores ambientales como temperatura que acelera la velocidad de degradación del producto; humedad, produciendo que el producto se inactive o forme sustancias relacionadas; el envase primario en el que este se encuentra, que produce interacción con el principio activo; el envase secundario, permitiendo que ingrese humedad; los excipientes, que reaccionan con el principio activo afectando así los diversos ensayos como valoración, disolución e impurezas (Aguilar, 2010; Amador, 2007).

Los resultados obtenidos durante 6 meses de estudio dan conformidad a las cápsulas de fluoxetina 20 mg, manteniendo sus características desde el inicio hasta el final del ensayo, y asegura que no exista degradación del principio activo o reacciones químicas de producción de impurezas.

5. Conclusiones

- Las cápsulas de fluoxetina 20 mg cumplen con las especificaciones físicas y químicas del fabricante, respecto a parámetros de estabilidad acelerada: temperatura $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y humedad relativa de $75\% \pm 5\%$, alcanzando una fecha de expiración de 2 años.

6. Referencias

- Aguilar A. (2010). *Estabilidad de medicamentos*. Recuperada de http://personal.us.es/mfarevalo/recursos/tec_far/estabilidad-medicamentos.pdf
- Amador, E. (2007). *Estudio de estabilidad a largo plazo de medicamentos en cápsulas de gelatina blanda*. (Tesis para optar el título de Química Farmacéutica Bióloga). Recuperada de <http://avalon.cuautitlan2.unam.mx/biblioteca/tesis/363.pdf>
- Arellano, P. (2004). *Estudio de estabilidad de dos series de Grisuxdía y noche capsulas*. (Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico). Recuperada de http://repositorio.uchile.cl/tesis/uchile/2004/arellano_p/sources/arellano_p.pdf
- Bañón, E. (2010). *Dispensación de medicamentos estupefacientes, psicotrópicos y otras sustancias sujetas a fiscalización sanitaria*. Recuperada de http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad%5CUpLoaded%5CPDF/EURacMed/TrabSalud/ReuTec/RTN_Oct_2010/MR_DMPA_1-1-Dispensacion_med_estupef.pdf
- Brian, J. (2007). *Hard Capsules. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* (3a ed.). USA: Editorial Advisory Board.
- Centro colaborador de la administración nacional de medicamentos, alimentos y tecnología médica (2009). *Principios de Farmacología. Vademécum de la A hasta la Z*. Recuperada de: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/f036.htm>
- Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. (2009). *Directiva sanitaria que reglamenta los estudios de estabilidad de medicamentos*. Recuperada de <http://alafarpe.org.pe/wp-content/uploads/2013/08/Directiva-Sanitaria-que-reglamenta-los-estudios-de-estabilidad-de-medicamentos-R.M.-N%C2%BA-805-2009-MINSA.pdf>
- Edwar, M. (2000). Formas farmacéuticas orales sólidas. En: S. Belluci (Eds). *Remington*. (pp. 1027). USA: Editorial Medica Panamericana.

- Enríquez E. (2006). *Estabilidad de revisión y medicamentos*. Recuperada de <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/073ssa105.html>
- European medicines agency: International Conference on Harmonisation. (2006). *Stability data Package for registration applications in climatic Zones III and IV*. Recuperada de http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002650.pdf
- European medicines agency: International Conference on Harmonisation. (2013). *Stability testing of new drugs substances and products*. Recuperada de <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/quality-single/article/stability-testing-of-new-drug-substances-and-products.html>
- Food Drug Administration: Guidance for industry. (1998). *Stability testing of drug substances and drug products*. Recuperada de http://www.fda.gov/ora/inspect_ref/igs/estab.html
- Gómez, I. (2013). *Estabilidad del medicamento*. Recuperada de <http://prezi.com/f5lwouvh6ct1/estabilidad-del-medicamento/>
- Guerrero, A. & Santos, R. (1994). *Administración de medicamentos. Cápsulas – Cápsulas de gelatina rígida*. Recuperada de <http://books.google.com.pe/books?id=NJhzDTwqchkC&pg=PA35&dq=capsulas+y+humedad&hl=es419&sa=X&ei=eROnU4zYKqGmsASjiIG4Aw&ved=0CBUQ6AEwAQ#v=onepage&q=capsulas%20y%20humedad&f=false>
- Monfort, C. (2014). *Validación y transferencia de métodos analíticos mediante espectroscopia NIR. en productos farmacéuticos*. Recuperada de https://ddd.uab.cat/pub/tfg/2014/136795/TFG_CristinaMonfortFraga.pdf
- Oficina de transferencia de resultados de investigación. (2000). *Estabilidad de sustancias activas, medicamentos y cosméticos de uso humano y veterinario*. Recuperada de http://pendientedemigracion.ucm.es/info/otri/complutecno/fichas/tec_aitorres2.htm
- Rodríguez, E.; Sierra, R.; González, V. & Marrero, D. (2009). Estudio de estabilidad acelerada del ingrediente activo D-004 en diferentes envases. *Rev Cubana Plant Med*, 30(12), 54-60.
- Torres, A. & Gil. M. (2013). *Globalización de los requisitos para la comercialización de medicamentos: Importancia de la humedad ambiental en el diseño de los estudios de estabilidad*. Recuperada de <http://www.ranf.com/pdf/anales/2005/0105.pdf>

- United State Pharmacopeia 38. (2015a). *Consideraciones sobre estabilidad en la práctica de dispensación* (Vol.2). Rockville: Serie de informes técnicos.
- United State Pharmacopeia 38. (2015b). *Desintegración* (Vol.1). Rockville: Serie de informes técnicos.
- Vadas, E. (2000). *Estabilidad de los productos farmacéuticos. Farmacia de Remington* (20ª ed.). España: Editorial Panamericana.
- World Health Organization. Medicamentos esenciales y Productos de Salud. (2006). *Stability testing of pharmaceutical products*. Recuperada de <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5516e/4.html>
- World Health Organization. (2014). *Pruebas básicas para preparaciones farmacéuticas*. Recuperada de <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh1789s/2.html>