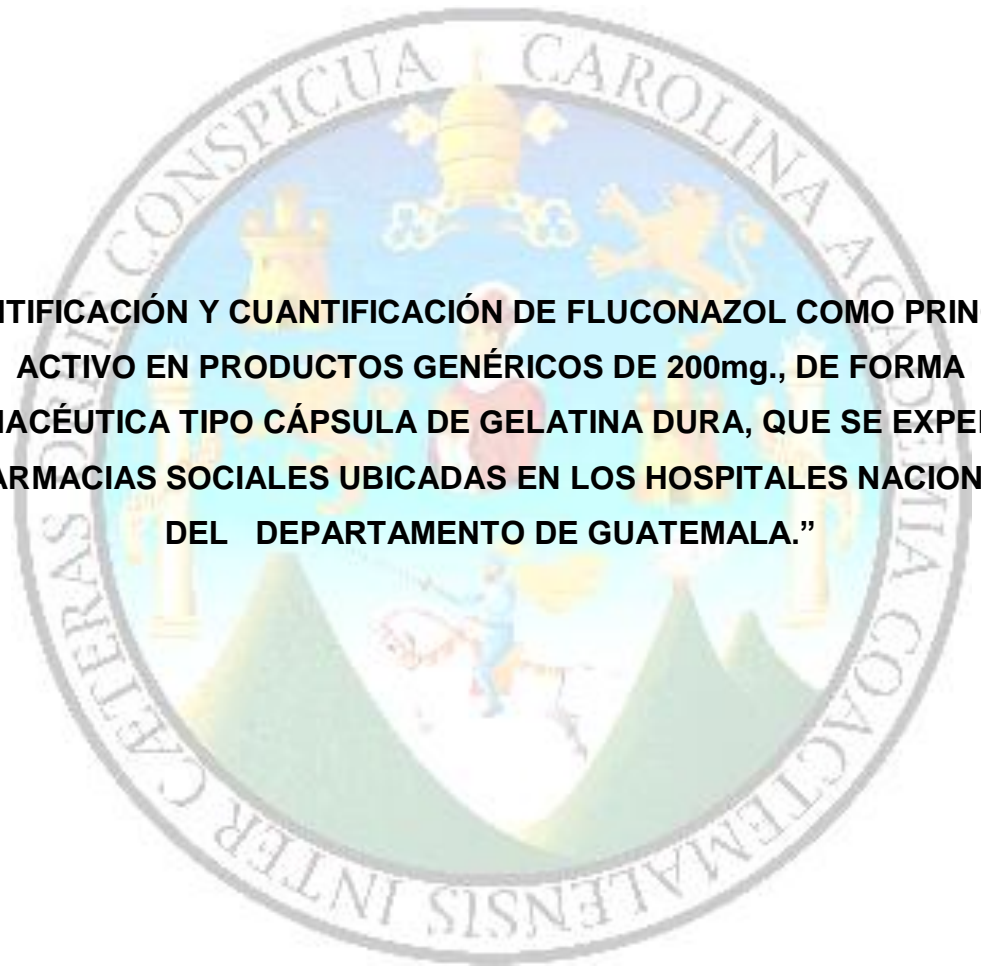


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**


The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central shield with a blue background, depicting a figure on a white horse. Above the shield is a golden crown. The shield is flanked by two golden lions. The entire emblem is set against a light blue background with a subtle pattern. The Latin motto "SICUT ERAS CONSPICUA CAROLINA ACQUISITA COACTEMALENSIS INTER CETERAS" is inscribed around the perimeter of the seal.

**“IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE FLUCONAZOL COMO PRINCIPIO  
ACTIVO EN PRODUCTOS GENÉRICOS DE 200mg., DE FORMA  
FARMACÉUTICA TIPO CÁPSULA DE GELATINA DURA, QUE SE EXPENDEN  
EN FARMACIAS SOCIALES UBICADAS EN LOS HOSPITALES NACIONALES  
DEL DEPARTAMENTO DE GUATEMALA.”**

**Alicia Noemí Guevara Guamuche  
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

**Guatemala, Mayo de 2008**

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central shield with a blue background, depicting a figure on a white horse. Above the shield is a golden crown. The shield is flanked by two golden lions. The entire emblem is set against a light blue background with a subtle pattern. The seal is surrounded by a circular border containing the Latin text "UNIVERSITAS SAN CAROLINIENSIS" at the top and "CONSPICUA CAROLINA ACADÉMICA COACTEMALENSIS INTER CÆTERAS" at the bottom.

**“IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE FLUCONAZOL COMO PRINCIPIO  
ACTIVO EN PRODUCTOS GENÉRICOS DE 200mg., DE FORMA  
FARMACÉUTICA TIPO CÁPSULA DE GELATINA DURA, QUE SE EXPENDEN  
EN FARMACIAS SOCIALES UBICADAS EN LOS HOSPITALES NACIONALES  
DEL DEPARTAMENTO DE GUATEMALA.”**

**INFORME DE TESIS**

**Presentado por:**

**Alicia Noemí Guevara Guamuche**

**Para optar al título de  
QUÍMICO FARMACÉUTICO  
Guatemala, Mayo de 2008**

## ÍNDICE

1.	RESUMEN .....	5
2.	INTRODUCCIÓN .....	7
3.	ANTECEDENTES .....	9
	3.1 FLUCONAZOL .....	9
	3.1.1 QUÍMICA .....	9
	3.1.2 USOS Y ADMINISTRACIÓN .....	9
	3.1.3 EFECTOS ADVERSOS .....	11
	3.1.4 PRECAUCIONES .....	12
	3.2 CÁPSULAS .....	13
	3.3 METODOLOGÍA DE ANÁLISIS .....	14
	3.3.1 ESPECTROFOTOMETRÍA UV/VISIBLE.....	14
	3.4 NORMATIVA PARA CONCENTRACIÓN DE FLUCONAZOL EN CÁPSULAS DE GELATINA DURA ...	15
	3.5 ESTUDIOS ANTERIORES REALIZADOS .....	15
4.	JUSTIFICACIÓN .....	17
5.	OBJETIVOS .....	18
	5.1 OBJETIVO GENERAL .....	18
	5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	18
6.	HIPÓTESIS .....	19
7.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	20
	7.1 UNIVERSO DE TRABAJO .....	20
	7.1.1 MUESTRA .....	20

7.2 MEDIOS .....	20
7.2.1 RECURSOS HUMANOS .....	20
7.2.2 RECURSOS MATERIALES .....	20
7.2.3 RECURSOS INSTITUCIONALES .....	21
7.2.4 RECURSOS BIBLIOGRÁFICOS .....	21
7.3 MÉTODOS (PROCEDIMIENTO) .....	22
7.3.1 ENSAYOS ORGANOLÉPTICOS .....	22
7.3.2 ENSAYO DE IDENTIFICACIÓN .....	22
7.3.3 CUANTIFICACIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO.....	24
7.4 DISEÑO ESTADÍSTICO .....	25
8. RESULTADOS .....	27
9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	37
10. CONCLUSIONES .....	41
11. RECOMENDACIONES .....	42
12. REFERENCIAS .....	43
13. ANEXOS .....	46

## 1. RESUMEN

El fluconazol es un medicamento utilizado para el tratamiento de infecciones micóticas, y como tratamiento profiláctico en pacientes que son VIH positivo, el esquema de tratamiento con fluconazol es para terapias prolongadas, actualmente se encuentran en el mercado diferentes marcas de fluconazol como principio activo de productos genéricos, en forma farmacéutica tipo cápsula de gelatina dura de 200 mg, y los precios varían significativamente entre marcas.

El objetivo de esta investigación fue verificar que la identidad y concentración de principio activo fluconazol en forma farmacéutica tipo cápsula de gelatina dura, que son distribuidas en farmacias sociales ubicadas en los Hospitales Nacionales del Departamento de Guatemala, cumplen con las especificaciones establecidas para esta forma farmacéutica con fines terapéuticos.

Se adquirieron en estas farmacias sociales, muestras de productos genéricos, por conveniencia según los precios más bajos en el mercado, en el momento del estudio. Se analizaron tres marcas de dicho producto, de cada marca se tomaron 20 cápsulas para el ensayo, los análisis se realizaron por triplicado, teniendo un total de 60 cápsulas de cada marca, siendo en total 180 cápsulas analizadas. Como resultados se obtuvo que el 100% de las muestras de cada marca cumplieron con los ensayos organolépticos.

Debido a que no se contaba con un método espectrofotométrico para la cuantificación de fluconazol, se procedió a la estandarización de este método, para ello se realizaron veinticinco determinaciones ( cinco concentraciones, cinco réplicas de cada concentración) en dos espectrofotómetros, con los datos obtenidos se procedió al análisis estadístico de los resultados, para evaluar que el método fuera exacto, repetible, reproducible y lineal, se determinó que este método es exacto, con un porcentaje de recuperación de 98.48% (Criterio 98% - 102%), repetible con un coeficiente de variación de 2.82% ( $CV \leq 3\%$ ), a una

concentración de 0.16155mg/mL (dilución al 100% de principio activo), reproducible, con un análisis de varianza que no muestra diferencia significativa entre los resultados obtenidos en ambos equipos y lineal con un coeficiente de determinación  $(r)^2$ , el cual fue de 0.984679728, lo que indicó que la curva es lineal, es decir que los valores de la absorbancia tienen una relación directamente proporcional con la concentración de la muestra, y un valor de significancia estadística (P) de 2.2387E-22. Se construyó la ecuación de la curva para determinar la concentración de las muestras analizadas de las diferentes marcas.

Como resultado en la cuantificación de principio activo se obtuvo que el 70.37% de las muestras cumplen con las especificaciones de la farmacopea mexicana para esta forma farmacéutica, el 29.63% de las muestras no cumplen con este ensayo (8 muestras no cumplen con el contenido de fluconazol, están por encima del rango establecido que corresponde de 90 – 110%). De las muestras analizadas de los lotes de la marca A, el 100% de las muestras cumplieron con la especificación de 90-110% de contenido de principio activo indicado en la etiqueta. Los lotes analizados de las marcas B y C, el 55.55 % de las muestras cumplen con las especificaciones de la Farmacopea Mexicana para esta forma farmacéutica, el 45.55 % de cada lote está por encima del límite especificado (90 – 110% de lo indicado en la etiqueta).

## 2. INTRODUCCIÓN

El fluconazol es un fármaco triazol, el cual posee efecto antimicótico, cuya actividad resulta de la disminución de la síntesis del ergosterol por inhibición de las enzimas del sistema citocromo P450 de la pared micótica (1, 2, 3).

El espectro de acción de fluconazol abarca microorganismos tales como *Cándida spp.*, *Criptococcus neoformans*, *Hystoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* y *Coccidioides immitis*, *Microsporium spp.* Y *Trichophyton spp.* (4).

Es utilizado para tratamiento de: Candidiasis de la mucosa superficial (oro faríngea, esofágica o vaginal) o infecciones fúngicas de la piel, también es utilizada en infecciones sistémicas incluyendo candidiasis sistémica, coccidiomicosis y criptococcosis, en tratamiento de blastomicosis, histoplasmosis y Esporotricosis (4), así como en tratamientos profilácticos a pacientes inmunocoprometidos con riesgo de infecciones fúngicas.

En la actualidad el fluconazol se puede encontrar en el mercado como principio activo de productos genéricos en forma farmacéutica tipo cápsulas de gelatina dura, las cuales se pueden obtener a precios módicos comparándolos con un estándar, lo que es de gran beneficio para los pacientes que hacen uso de este producto por tiempo prolongado, de allí la importancia de corroborar que este tipo de producto genérico cumpla con la especificación de concentración, ya que el no cumplir con lo especificado, provocaría en los pacientes dosis inexactas que pondrían en riesgo la salud .

Para este estudio se tomaron muestras de productos genéricos de fluconazol como principio activo en forma farmacéutica tipo cápsulas de gelatina dura, el muestreo se realizó aleatoriamente por conveniencia a tres marcas que se expenden en Hospitales Nacionales del Departamento de Guatemala (Hospital Roosevelt y Hospital San Juan de Dios) a los precios más bajos. De cada una de las marcas se analizaron 20 cápsulas por cada ensayo, los análisis fueron

realizados por triplicado, teniendo un total de 60 cápsulas por cada marca, sumando a su vez 180 cápsulas para concluir el análisis, el estudio incluyó análisis de identidad de principio activo, concentración de principio activo y análisis de características organolépticas.

El fluconazol se incluye en los esquemas de tratamiento para pacientes inmunocomprometidos, como profilaxis para pacientes con riesgo de infecciones micóticas, por lo que es de gran importancia que estas cápsulas cumplan con las condiciones especificadas (5).



### 3. ANTECEDENTES

#### 3.1 FLUCONAZOL

Es un antifúngico bacteriostático, inhibidor altamente selectivo del citocromo P-450 y de la  $\alpha$  - desmetilación del C – 14 de los esteroides de los hongos que inhibe la síntesis del ergosterol, con lo que logra que la membrana de los hongos se debilite y pueda de esta manera ser destruidos (6, 7).

##### 3.1.1 QUÍMICA:

- Nombre químico es 1H-1,2,4,-Triazol-1-etanol, alfa-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1, 2,4-triazol-1-ylmetil)-.
- Fórmula molecular:  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$   
C 50.98%, H 3.95%, F 12.41%, N 27.44%, O 5.22%.
- Peso molecular: 306.27
- Descripción, fluconazol USP-blanco o casi blanco, polvo cristalino o cristales blancos que funden alrededor de 139°C (4, 6,8).

##### 3.1.2 USOS Y ADMINISTRACIÓN

El fluconazol es un medicamento que tiene gran importancia clínica debido a que no induce los efectos adversos endocrinos que poseen otros azoles, como el ketoconazol, además posee una gran capacidad de penetrar en el líquido cefalorraquídeo (LCR) a través de las meninges normales o inflamadas (3, 9,10).

Su mecanismo de acción es suprimir la síntesis de ergosterol en la membrana micótica (9).

El fluconazol es un triazol antifúngico utilizado para tratamiento de: Candidiasis de la mucosa superficial (orofaríngea, esofágica o vaginal) o infecciones fúngicas de la piel, también es utilizada en infecciones

sistémicas incluyendo candidiasis sistémica, coccidiomicosis y criptococcosis en tratamiento de blastomicosis, histoplasmosis y Sporotricosis (2, 4).

El Fluconazol es administrado por vía oral o en infusión intravenosa en dosis similares, su absorción es excelente

### **POSOLÒGIA:**

- Dosis usual de fluconazol es de 50mg diario por vía oral, también puede darse 100 mg diario si es necesario. El tratamiento usualmente continua por 7 a 14 días en candidiasis orofaríngea (excepto en pacientes con inmunocompromiso severo), por 14 días en candidiasis oral atrófica asociado con la dentadura, y por 14 – 30 días en otras infecciones mucosas por *Cándida*, incluyendo esofagitis.
- Las dosis altas son recomendadas en USA cuando la dosis inicial de fluconazol de 200 mg es seguida de 100 mg diarios y cuando el tratamiento es un periodo mínimo de 14 días por infección orofaríngea, o un mínimo de 21 días y en los últimos 14 días después de resueltos los síntomas de infección esofágica.
- Dosis arriba de 400 mg diario puede ser usada para candidiasis esofágica si es necesario.
- 150 mg de fluconazol por vía oral en una dosis única puede ser usado para candidiasis vaginal o *Cándida balanitis*.
- Dermatofitosis, pitiriasis versicolor e infecciones de la piel por *Cándida* pueden ser tratadas con 50 mg de fluconazol diario vía oral por 6 semanas.
- Candiadiasis sistémica, meningitis criptococcica y otras infecciones criptococicas pueden ser tratadas con fluconazol vía oral o por infusión intravenosa; la dosis inicial es de 400 mg

seguidas de 200 – 400 mg diarios, la duración de la terapia se basa en la respuesta microbiológica y clínica, pero usualmente es de 6 – 8 semanas en meningitis criptococcica (4,7).

- El fluconazol también puede ser usado diariamente en dosis de 100 – 200 mg por vía oral o intravenosa para prevención de meningitis criptococica en pacientes con Síndrome De Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) (4). Lastimosamente han surgido fracasos terapéuticos debido a resistencia en pacientes infectados con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) (5, 9).
- En pacientes inmunocomprometidos con riesgo de infección fúngica, puede administrárseles fluconazol como tratamiento profiláctico en dosis de 50 – 400 mg diario por vía oral o por infusión intravenosa, los tratamientos profilácticos a largo término ha sido asociado con la emergencia de organismos resistentes (4).

### **3.1.3 EFECTOS ADVERSOS:**

Los efectos adversos reportados con el fluconazol más comunes son en el tractogastrointestinal, incluyen dolor abdominal, diarrea, flatulencia, nausea, vómitos, y cambios en el sabor. Otros efectos adversos incluyen dolor de cabeza, discinecia, leucopenia, trombocitopenia hiperlipidemia y cambios en los valores de las enzimas del hígado. Hepatotóxicidad seria ha sido reportada en pacientes con enfermedad severa por Síndrome Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). angioedema y anafilaxia se han reportada raramente (2, 4, 7, 9,11,).

Reacciones en la piel son raras, pero la reacción de exfoliación cutánea como necrolisis epidermal tóxica y el síndrome de Stevens Jonson puede ocurrir, mas comúnmente en pacientes con Síndrome Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Alopecia es ocasionalmente

reportada en pacientes que reciben fluconazol, especialmente durante periodos prolongados (2, 4,7).

### **3.1.4 PRECAUCIÓN**

El fluconazol puede usarse con cuidado en pacientes con función renal o hepática disminuida, las anormalidades en la hematología, hepática y en el test de función renal se ha observado en pacientes con serias enfermedad provocados por el Síndrome Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) (4).

Los pacientes que padece de condición pro/arrítmica deben informar cuando se cuando se administre fluconazol (4).

Embarazo: (tóxico) altas dosis de fluconazol, itraconazol y ketoconazol, ha reportado teratogenicidad en roedores , existe muy poca información acerca del uso de esta droga en embarazo en humanos, existe un reporte de una mujer que recibía fluconazol 400 mg al día durante su embarazo y dio a luz a un infante con craneocefalia severa y anormalidades límbicas., en prescripción con estudios monitoreados de fluconazol no revelaron efectos adversos en el feto, las anormalidades congénitas ocurren en infantes cuyas madres han recibido altas dosis de fluconazol por 3 meses o más (2,4).

La Teratogenicidad ha ocurrido en animales que reciben altas dosis de fluconazol y este no se recomienda en el embarazo (2,4).

El fluconazol se distribuye en la leche materna, las concentraciones acumuladas son similares a las encontradas en el plasma materno, y el uso en mujeres que están en período de lactancia no se recomienda (2,4).

### 3.2 CÁPSULAS

Las cápsulas son formas farmacéuticas sólidas, en las cuales el fármaco o droga se encuentra encerrado en un recipiente o cubierta soluble ya sea duro o blando el cual tiene una forma adecuada de gelatina (12, 13, 14).

Las cápsulas de gelatina dura poseen dos secciones, una que se desliza sobre la otra también son llamadas cápsulas de llenado en seco (CLS) o cápsulas de gelatina rígida (CGR) (12).

Las cápsulas blandas o elásticas (CGE), como las rígidas o duras (CGR), se confeccionan básicamente con gelatina, existen diferencias en la composición. Las rígidas no llevan plastificante adicional, y en general, se confeccionan con solución de gelatina adicionada de coadyuvantes (15).

Se utiliza una gelatina de primera calidad y de pureza aceptable (tipo diamante). Estos criterios de hacen muy rigurosos en los que se refiere al contenido microbiano, que debe ser bajo (menos de 500 microorganismos / gramo), y negativo respecto a *E. coli*, *Clostridia* y *salmonella*. Otras características que el fabricante de los cuerpos y tapas de CGR tiene en cuenta son: buen poder gelificante, buena viscosidad, pH adecuado, cenizas bajas, ausencia de arsénico y metales pesados; también se atiende a un escaso color y un olor aceptable. Además de los conservadores las cápsulas de gelatina rígida suelen incluir en su composición agentes dispersantes, que aceleran la humectación y desintegración estomacal (laurilsulfonato, Na); opacificantes (dióxido de titanio) y colorantes autorizados, en ocasiones las cápsulas de gelatina rígida incluyen además coadyuvantes especiales: agentes de saborización, como esencias varias, reforzadas o no como etilvainillina, que permiten disimular tanto el olor de la gelatina como la de los fármacos vehiculizados (15).

### 3.3 MÉTODOS DE ANÁLISIS

#### 3.3.1 ESPECTROFOTOMETRÍA VISIBLE Y ULTRAVIOLETA

La espectrofotometría es un método que establece la técnica para la identificación y cuantificación de sustancias por medio de la espectrofotometría de absorción ultravioleta y visible (18).

La espectrofotometría se basa en la medida de la absorción por las diferentes sustancias de una radiación electromagnética de longitudes de onda situadas en una banda definida y estrecha, esencialmente monocromática. La banda espectral empleada en las mediciones se extiende desde las longitudes de onda corta de la zona ultravioleta hasta la visible del espectro. Por cuestiones prácticas este intervalo espectral puede considerarse como si estuviera constituido por dos zonas, la ultravioleta de 190nm a 380 nm y la visible a 380nm a 780 nm. (18, 19, 20).

La espectrofotometría en la zona visible (que antes solía llamarse colorimetría), es la medida de la absorción de luz visible, que generalmente no es monocromática pero que se selecciona mediante el empleo de filtros pigmentados o de interferencia. En general, los espectros ultravioleta y visible de una sustancia, no tienen un alto grado de especificidad, sin embargo son muy adecuados para las valoraciones cuantitativas y en el caso de muchas sustancias constituyen un medio útil de identificación adicional (18).

La energía de un haz radiante disminuye en relación con la distancia que viaja a través de un medio absorbente. También disminuye en relación con la concentración de iones o moléculas absorbentes presentes en el medio. Estos dos factores determinan la proporción de la energía incidente total que es transmitida (18).

La disminución de la energía radiante de radiación monocromática que pasa a través de un medio absorbente homogéneo, se establece cuantitativamente por la ley de Beer:

$$A = abc = \text{Log}_{10} (1/T)$$

donde

A= Absorbancia: Logaritmo en base 10 del inverso de la transmitancia (T), entre los términos descriptivos usados anteriormente se incluye densidad óptica y extinción.

a= Absortividad: Cociente de dividir la absorbancia (A) entre el producto de la concentración de la sustancia (c), y la longitud de la trayectoria de la energía luminosa (b)

b= Longitud de la trayectoria expresada en centímetros.

c= Concentración de la sustancia expresada en gramos por litro.

T= Transmitancia: Cociente de dividir la energía radiante transmitida por la sustancia presente en el medio entre la energía radiante incidente (18, 19, 20).

### **3.4 NORMATIVA PARA ESTA FORMA FARMACÉUTICA:**

Las cápsulas de fluconazol contienen no menos del 90.0 por ciento no más del 110.0 por ciento de la cantidad de fluconazol indicada en la etiqueta. (18)

### **3.5 ESTUDIOS ANTERIORES REALIZADOS**

Dentro de la bibliografía consultada en bibliotecas y centros de información, no se encontraron reportadas investigaciones o trabajos relacionados con la evaluación física y del contenido de fluconazol en cápsulas de gelatina dura, producidas por laboratorios nacionales. Se presentan a continuación algunos

trabajos de tesis desarrollados en la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, referentes al análisis de medicamentos en formas farmacéuticas tipo cápsula de gelatina dura.

#### UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

- 1997, Septiembre. Zuchini Morales, Nineth Rossina. Químico Farmacéutico. Tesis ad-gradum.

Evaluación del contenido de clorhidrato de tetraciclina en formas farmacéuticas tipo cápsulas de gelatina dura elaborada y distribuidas por laboratorios nacionales.

Se analizaron cápsulas con el objetivo de determinar si el contenido de clorhidrato de tetraciclina en formas farmacéuticas tipo cápsulas de gelatina dura, elaboradas y distribuidas por laboratorios nacionales cumple con las especificaciones establecidas para ser utilizadas con fines terapéuticos. Como resultado se obtuvo un 99% de contenido de clorhidrato de tetraciclina en las cápsulas analizadas y se observó que cumplen con las características y con las normas de calidad en cuanto al contenido de principio activo (21).

- 1995, Julio. Lau Fuentes, Claudia Karina. Químico Farmacéutico. Tesis Ad-gradum.

Evaluación de la calidad fisicoquímica de antigripales en cápsulas que manufactura y distribuye la industria farmacéutica de Guatemala.

Se analizaron muestras de antigripales adquiridos en diferentes farmacias comerciales, cada una de diferentes lotes, de acuerdo a los resultados obtenidos solamente tres marcas (A, C y E) cumplieron con todas las especificaciones de calidad que se evaluaron en este estudio, ya que todas las muestras analizadas de esas marcas cumplieron con todos los ensayos organolépticos, físicos y químicos realizados (22).



#### 4. JUSTIFICACIÓN

La importancia del análisis de este producto, se debió a que el tratamiento de infecciones micóticas tratadas con fluconazol, generalmente son esquemas prolongados, por lo que para el paciente significaría un alto costo económico para adquirir el tratamiento, lo que dificulta muchas veces el cumplimiento, por lo que prefieren utilizar este producto (fluconazol genérico) que se expende en el mercado a bajo costo en farmacias sociales a las cuales acude un alto porcentaje de la población, especialmente personas con recursos económicos limitados.

La evaluación del contenido de fluconazol en productos genéricos de 200 mg, provee al paciente la seguridad de que el producto que está utilizando y a las dosis indicadas realizará el efecto terapéutico que se espera.

El análisis del contenido de fluconazol en las cápsulas se consideró valioso debido a que el ingerir dosis inexactas de este antimicótico podría repercutir en daños graves en la salud del paciente, por la falta total del efecto terapéutico, o la posibilidad de resistencia, especialmente en aquellos pacientes con infecciones micóticas sistémicas, y en pacientes inmunocomprometidos.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 GENERAL

Evaluar que las cápsulas de gelatina dura de fluconazol como principio activo de productos genérico de 200mg, que se expenden en farmacias sociales ubicadas en los Hospitales Nacionales del Departamento de Guatemala, cumplen con las pruebas de identificación de principio activo y con la concentración especificado para esta forma farmacéutica.

### 5.2. ESPECÍFICOS

- 5.2.1. Identificar el principio activo fluconazol en las formas farmacéuticas tipo cápsulas de gelatina dura de fluconazol de productos genéricos de 200mg.
- 5.2.2. Evaluar que el contenido de fluconazol en productos genéricos, tipo cápsula de gelatina dura de 200mg, cumplan con las especificaciones de contenido según la farmacopea mexicana, Octava edición, 2004. para el principio activo fluconazol (no menos del 90% y no más de 110% de fluconazol indicado en la etiqueta)
- 5.2.3. Determinar que las cápsulas de gelatina dura de fluconazol de 200 mg en productos genéricos, cumplen con las características organolépticas especificadas para esta forma farmacéutica.

## 6. HIPÓTESIS

El fluconazol genérico de 200mg en forma farmacéutica tipo cápsula de gelatina dura, que se expende en farmacias sociales ubicadas en los Hospitales Nacionales del Departamento de Guatemala, cumplen con la normativa que indica que el rango del fluconazol para esta forma farmacéutica es de 90 por ciento – 110 por ciento de contenido de principio activo indicado en la etiqueta.  
(18)

## 7. MATERIALES Y MÉTODOS

**7.1 UNIVERSO DE TRABAJO:** Cápsulas de fluconazol como principio activo de productos genéricos, en forma farmacéutica tipo cápsula de gelatina dura de 200mg.

**7.1.1 MUESTRA:** 3 marcas diferentes de cápsulas de fluconazol como principio activo de productos genéricos, en forma farmacéutica tipo cápsula de gelatina dura de 200mg que se expenden en farmacias sociales ubicadas en los Hospitales Nacionales del Departamento de Guatemala, muestreadas al azar con un número de muestras asignadas a conveniencia.

### 7.2 MEDIOS:

#### 7.2.1 RECURSOS HUMANOS:

- Autora: Br. Alicia Noemí Guevara Guamucho.
- Asesora: Licda. Julia Amparo García Bolaños.
- Lic. André Choco. (Asesor Análisis Estadístico)

#### 7.2.2 RECURSOS MATERIALES:

##### 7.2.2.1 Reactivos:

- ✓ Metanol.
- ✓ Estándar de referencia USP de Fluconazol.

##### 7.2.2.2 Cristalería de laboratorio:

- ✓ 11 balones aforados de 50 mL
- ✓ 25 balones aforados de 25 mL.
- ✓ 1 pizeta.
- ✓ 1 bulbo para pipetear.
- ✓ 1 pipeta volumétrica de 1 mL
- ✓ 1 pipeta volumétrica e 2 mL.

- ✓ 1 pipeta volumétrica de 3 mL.
- ✓ 1 pipeta volumétrica de 4 mL.
- ✓ 1 pipeta volumétrica de 5 mL.
- ✓ 2 beacker de 50 mL.
- ✓ Varilla de vidrio.
- ✓ 1 espátula.
- ✓ Papel aluminio.
- ✓ Papel encerado.
- ✓ Papel limpia lentes.

#### 7.2.2.3 Equipo de laboratorio:

- ✓ 2 Espectrofotómetros UV.
- ✓ 1 baño de ultrasonido.
- ✓ Campanas de extracción.
- ✓ Mesas de trabajo de laboratorio.

### **7.2.3 RECURSOS INSTITUCIONALES**

- Departamento de Análisis Aplicado
- Unidad de Análisis Instrumental
- Laboratorio de Química medicinal.
- Laboratorio de Investigación de Productos Naturales –LIPRONAT-

### **7.2.4 RECURSOS BIBLIOGRÁFICOS**

- Centro de Documentación Biblioteca CEDOFB Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia USAC.
- Departamento de Bioestadística
- Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos (CEGIMED)

## 7.3 MÉTODOS (PROCEDIMIENTO)

### 7.3.1 ENSAYOS ORGANOLÉPTICOS:

- Se adquirieron las muestras de las tres marcas de fluconazol.
- Se asignó a cada marca una letra para identificarlas.
- Se evaluaron las características organolépticas de las muestras: para cada marca se analizaron 20 cápsulas. Se evaluaron por observación, la apariencia, brillantez, homogeneidad de la superficie, si había o no presencia de puntos o manchas de diferentes colores, si presentaban irregularidades o deformaciones.
- Se evaluaron las dimensiones promedio de las cápsulas de cada marca, para determinar el No. de la cápsula: peso de la cápsula vacía (mg), longitud del cuerpo (mm), longitud de la tapa (mm) y longitud total de la cápsula tapada (mm).
- Ensayo de Variación de peso:
  - El análisis de la variación de peso se realizó así:
  - ✓ Muestra de cápsulas llenas, sin abrir.
  - ✓ Se tomaron 20 cápsulas.
  - ✓ Se pesaron individualmente.
  - ✓ Si cada uno de los pesos individuales estuvo dentro del 90 – 110% del peso promedio, USP da como satisfactorio el ensayo de variación de peso.

Sin embargo puede que no todas estuvieran dentro de esos límites en tal caso:

- ✓ Se irían pesando individualmente las 20 cápsulas.
- ✓ Se vaciaría su contenido con cuidado, eliminando del cuerpo las últimas trazas de polvo con un pequeño pincel o con una mota de algodón en un mondadientes.

- ✓ Por diferencia se calcularía el peso neto del contenido de cada cápsula. Se sumaría y calcularía el peso neto promedial (PNP). (El lote para bien el ensayo sí)
  - No más de dos de las diferencias PNP-peso individual pasan del 10%.
  - En ningún caso la diferencia es mayor del 25%
  - Si más de dos, pero no más de seis cápsulas se desvían del PNP entre 10 y 25 %, se determina el contenido neto de otras cuarenta cápsulas, y se establece el peso neto promedio de las sesenta cápsulas ( $PNP_{60}$ ), se determinan las sesenta desviaciones del nuevo promedio  $PNP_{60}$ , el lote se aceptaría sí:
    - No más de seis, si las sesenta, tuvieran una diferencia con el  $PNP_{60}$  mayor del 10%, y
    - En ningún caso la diferencia debe exceder el 25% del  $PNP_{60}$  (15).

### 7.3.2 IDENTIFICACIÓN:

- Solución: 0.016155 mg/mL
- Medio: metanol.
- Longitud de onda: 261 nm.
- Tamaño de la celda: 1 cm.
- Preparación del estándar: se pesó una cantidad del estándar de Referencia USP de fluconazol, para obtener una concentración de solución de 0.016155mg/mL y disolvió en metanol.
- Preparación de la muestra: se pesó no menos de 20 cápsulas, se calculó su contenido neto promedio y mezclaron los contenidos, se pesó una cantidad del polvo equivalente a 0.016155 mg/mL, y disolvió en el medio, para obtener una solución problema con la concentración indicada para la solución.

### 7.3.3 CUANTIFICACIÓN:

- Debido a que no se contaba con una metodología establecida para la cuantificación espectrofotométrica de fluconazol, se procedió a la estandarización de un método de cuantificación por espectrofotometría, para lo cual se evaluó que el método fuera lineal, exacto, preciso, repetible y reproducible. (ver anexo 2)
- Se procedió a realizar 25 determinaciones (cinco concentraciones diferentes de un estándar de concentración conocida, cinco réplicas de cada concentración) en dos espectrofotómetros, con los datos obtenidos, se realizó el análisis estadístico. (ver anexo 3)
- Elaboración de curva de calibración: para la curva de calibración se realizaron cinco réplicas para cada concentración de estándar. Se pesaron 68 mg de estándar de fluconazol (pureza del estándar es de 98.99%) y disolvieron en metanol, se aforó con 50 mL de metanol, y prepararon diluciones tomando alícuotas de 1, 2, 3, 4 y 5 mL de esta solución y aforaron con metanol, en balones de 25 mL. Se elaboró la curva de calibración, utilizando como blanco metanol, este procedimiento se repitió cinco veces. Con los datos obtenidos de cada curva, se realizó una sola curva de calibración, para evaluar la linealidad de esta (ver anexo No.4).
- (concentración de solución madre: 1.346264mg/mL, concentración de diluciones 1/25 (33%)=0.05385 mg/mL, 2/25(66%)= 0.1077 mg/mL, 3/25(100%) = 0.16155 mg/mL, 4/25(133%) = 0.2154 mg/mL, 5/25 (166%)=0.26925mg/mL).
- Preparación de la solución problema para cada marca: Se pesaron no menos de 20 cápsulas, se calculó su contenido neto promedio y mezclaron los contenidos, se pesó una cantidad de polvo equivalente a 68 mg de fluconazol. Se Colocó en un balón para aforar de 50 mL, se disolvió en 10 mL de



metanol y aforó a 50 mL con metanol. Con una pipeta volumétrica se transfirieron 3 mL de esta solución, a un balón para aforar de 25 mL y aforó con metanol. Esta solución tiene concentración de 0.1632 mg/mL, se leyó la absorbancia de la solución, a una longitud de onda de 261 nm y se realizaron las lecturas por triplicado de cada muestra.

#### **7.4 DISEÑO ESTADÍSTICO:**

- Se seleccionó por conveniencia tres marcas de fluconazol, como principio activo de productos genéricos en forma farmacéutica tipo cápsula de gelatina dura de 200 mg, que se expenden en farmacias sociales ubicadas en los Hospitales Nacionales del Departamento de Guatemala.
- Se asignó a cada marca una letra para identificarlas.
- Se recolectaron 60 Cápsulas de cada marca seleccionada por conveniencia.
- Para la cuantificación se realizó la estandarización de un método espectrofotométrico, evaluando los criterios de exactitud, precisión, repetibilidad, reproducibilidad y linealidad. Exactitud definida por el porcentaje de recuperación (98 – 102%), y la correlación de la concentración teórica Versus la concentración detectada. Repetibilidad y reproducibilidad (Precisión) se evaluó con los criterios de la desviación estándar y coeficiente de variación ( $CV \leq 3\%$ ), la linealidad se evaluó mediante un análisis de regresión lineal, el coeficiente de correlación debe ser cercano a 1, el valor de P debe ser menor o igual al 0.05 para que la regresión lineal sea estadísticamente significativa.
- Análisis de datos: Se realizó un estudio descriptivo, del promedio de la concentración de fluconazol, desviación estándar, coeficiente de variación el cual se estableció debe ser no mayor al 10 %, cumplimiento o no de lo establecido por la Farmacopea y el análisis de

frecuencia de cuántas cumplen o no con la farmacopea, los rangos para concentración de fluconazol en esta forma farmacéutica se encuentran en la Farmacopea Mexicana, octava edición, estos valores son de 90 – 110 por ciento de concentración de principio activo indicado en la etiqueta.

## 8. RESULTADOS

### 8.1 CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

TABLA No. 1  
RESUMEN DE LAS TRES MARCAS  
“A, B y C”

MARCA	COLOR UNIFORME	BRILLANTEZ	PUNTOS	IRREGULARIDADES	DEFORMACIONES	DICTAMEN
A	+	+	-	-	-	Cumple
B	+	+	-	-	-	Cumple
C	+	+	-	-	-	Cumple

+ Positivo- Negativo

(Ver anexo No. 1, Tablas No. 8, 9 y 10)

#### 8.1.1 DIMENSIONES DE LAS CÁPSULAS

TABLA No. 2  
RESUMEN DE LAS TRES MARCAS  
“A, B y C”

Marca	Longitud Total (mm)	Longitud cuerpo (mm)	Longitud Cabeza (mm)	Peso cápsula (mm)	No. de Cápsula	Dictamen
A	21.5	19.15	10	0.1003	0	Cumple
B	19.2	16.42	9.55	0.0771	1	Cumple
C	19.55	16.93	9.75	0.0790	1	Cumple

(Ver anexo No. 1, Tablas No. 11, 12 y 13)

### 8.1.2 ENSAYO VARIACIÓN DE PESO

TABLA No. 3  
CÁPSULAS DE FLUCONAZOL 200mg

No.	Peso bruto (gramos) (cápsula y contenido) MARCA "A"	Peso bruto (gramos) (cápsula y contenido) MARCA "B"	Peso bruto (gramos) (cápsula y contenido) MARCA "C"
Total	7.3246	8,2922	8.2292
Promedio	0.3662	0.4146	0.4114
10%	0.0366	0.0415	0.04114
Rango $\pm 10\%$	0.3296-0.4028	0.370-0.4561	0.37026-0.4525
DICTAMEN	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE

(Ver anexo No. 1, Tablas No. 14, 15 y 16)

## 8.2 CUANTIFICACIÓN

### 8.2.2 CUANTIFICACIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO EN LAS TRES MARCAS EVALUADAS

TABLA No. 4

#### CUANTIFICACIÓN DE FLUCONAZOL EN CÁPSULAS DE 200 mg. MARCA "A"

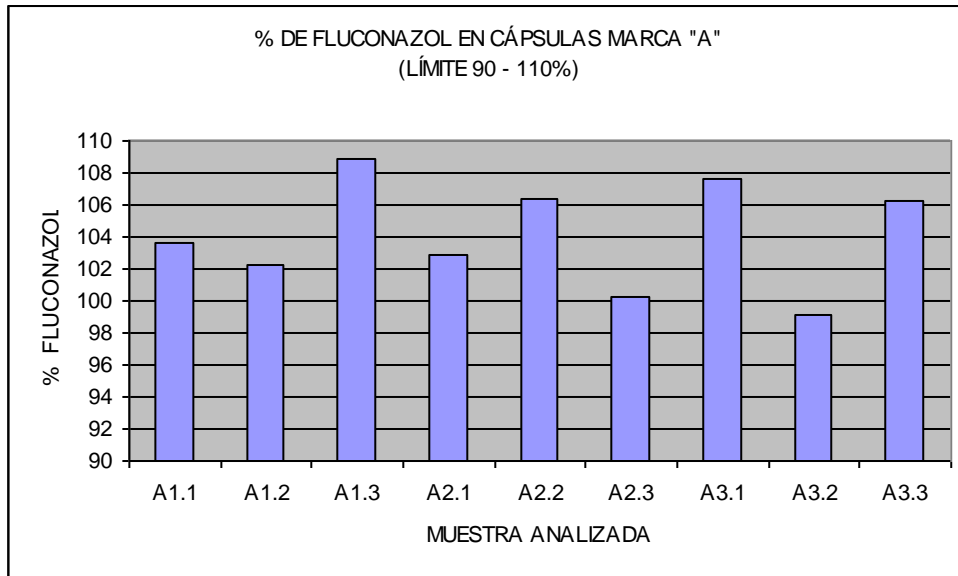
MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACIÓN TEÓRICA	CONCENTRACIÓN REAL	Mg de fluconazol (180 – 220 mg)	%(90 -110%) SEGÚN FARMACOPEA MEXICANA
A1.1*	0.36150	0.1635	0.169456	207.23	103.64
A1.2	0.35687	0.1635	0.167251919	204.54	102.29
A1.3	0.37935	0.1635	0.177953883	217.62	108.84
A2.1*	0.35807	0.1632	0.167823198	205.69	102.83
A2.2	0.37024	0.1632	0.173616922	212.78	106.38
A2.3	0.34922	0.1632	0.163610013	200.52	100.25
A3.1*	0.37399	0.1630	0.175402169	215.21	107.61
A3.2	0.34495	0.1630	0.161577212	198.25	99.13
A3.3	0.36938	0.1630	0.173207505	212.52	106.26
<b>Promedio</b>				<b>208.26</b>	<b>104.13</b>
<b>Desviación estándar</b>				<b>6.67</b>	<b>3.34</b>
<b>Coefficiente de variación</b>				<b>3.2 %</b>	<b>3.2 %</b>

\* A1.1 significa marca A, lote uno, primera lectura, y así respectivamente.

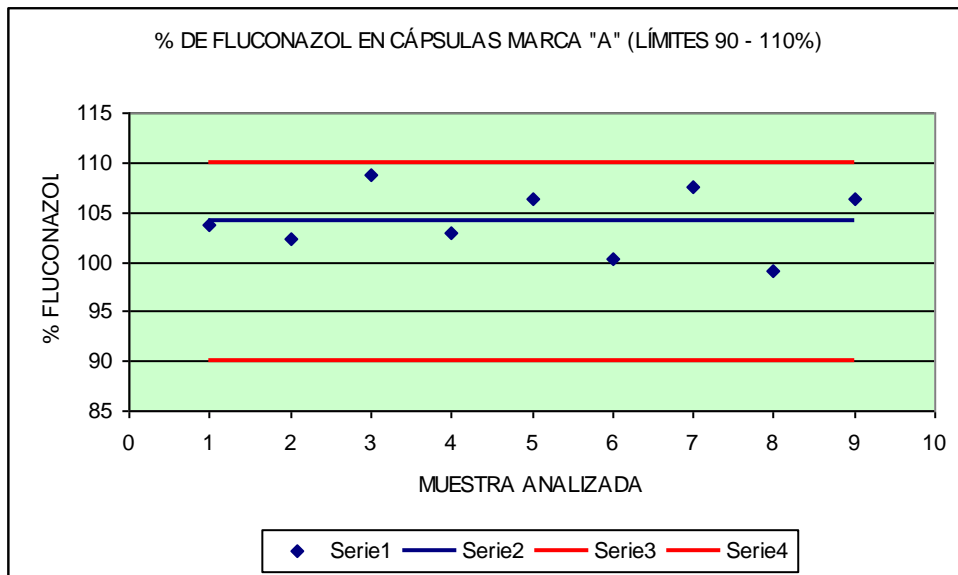
\*A2.1 significa marca A, lote dos, primera lectura, y así respectivamente.

\*A3.1 significa marca A, lote tres, primera lectura, y así respectivamente.

GRÁFICA No. 1



GRÁFICA No. 2



(Serie 1= muestras, Serie 2 = promedio, Serie 3= límite superior, Serie 4= límite inferior)

TABLA No. 5

## CUANTIFICACIÓN DE FLUCONAZOL EN CÁPSULAS DE 200 mg. MARCA "B"

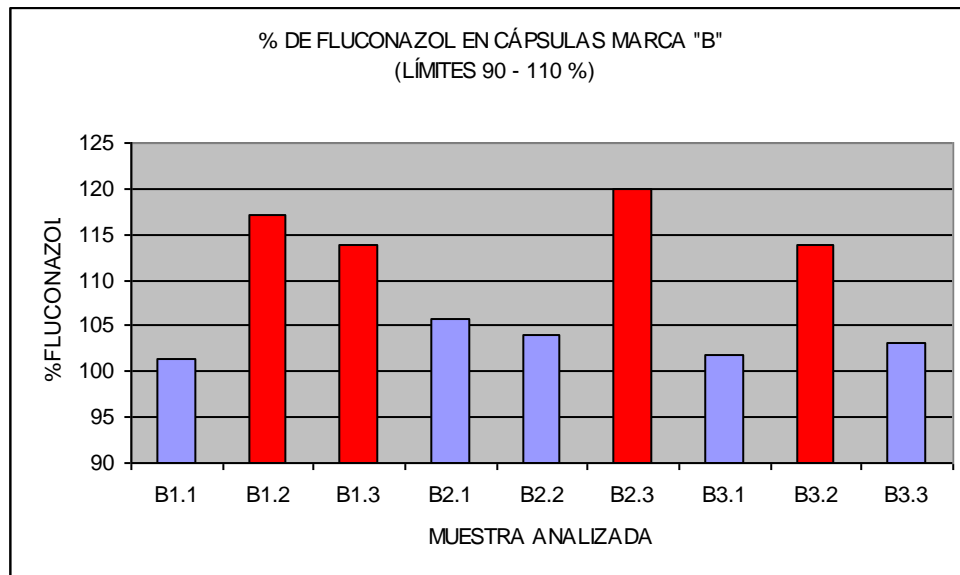
MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACIÓN TEÓRICA	CONCENTRACIÓN REAL	Mg de fluconazol (180 – 220 mg)	%(90 -110%) SEGÚN FARMACOPEA MEXICANA
B1.1 *	0.35292	0.1631	0.16537	202.80	101.39
B1.2	0.40676	0.1631	0.19100	234.24	117.11
B1.3	0.39536	0.1631	0.1855757	227.58	113.78
B2.1 *	0.36800	0.1632	0.1725505	211.43	105.73
B2.2	0.36206	0.1632	0.1697227	207.96	103.99
B2.3	0.41769	0.1632	0.196206255	240.41	120
B3.1 *	0.35392	0.16294	0.165847524	203.57	101.78
B3.2	0.39486	0.16294	0.185337667	227.49	113.74
B3.3	0.35835	0.16294	0.167956496	206.156	103.08
<b>Promedio</b>				<b>217.96</b>	<b>108.96</b>
<b>Desviación Estándar</b>				<b>14.4537158</b>	<b>7.18462092</b>
<b>Coefficiente de Variación</b>				<b>6.63%</b>	<b>6.59%</b>

\*B1.1 significa marca B, lote uno, primera lectura, y así respectivamente.

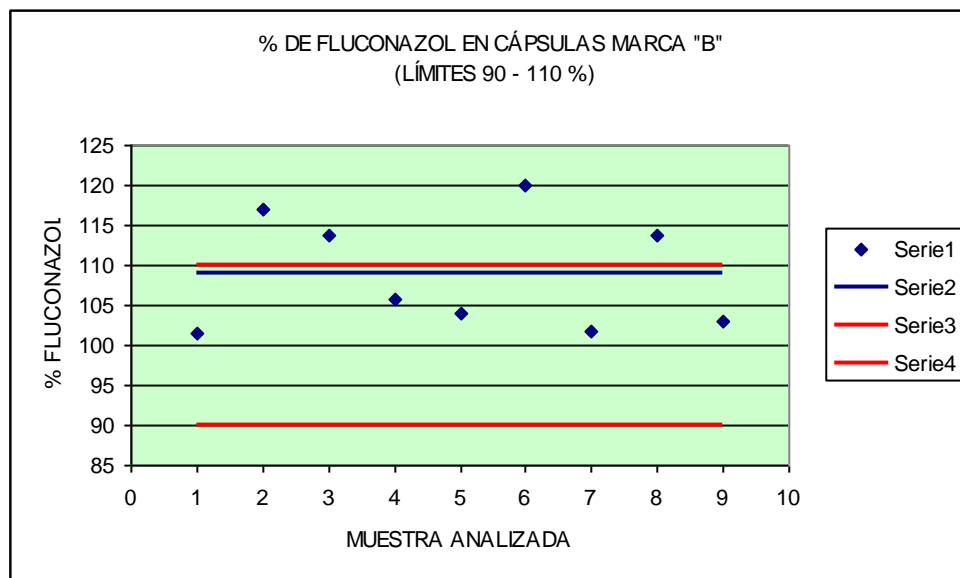
\*B2.1 significa marca B, lote dos, primera lectura, y así respectivamente.

\*B3.1 significa marca B, lote tres, primera lectura, y así respectivamente.

GRÁFICA No. 3



GRÁFICA No. 4



(Serie 1= muestras, Serie 2 = promedio, Serie 3= límite superior, Serie 4= límite inferior)



TABLA No. 6

## CUANTIFICACIÓN DE FLUCONAZOL EN CÁPSULAS DE 200 mg. MARCA "C"

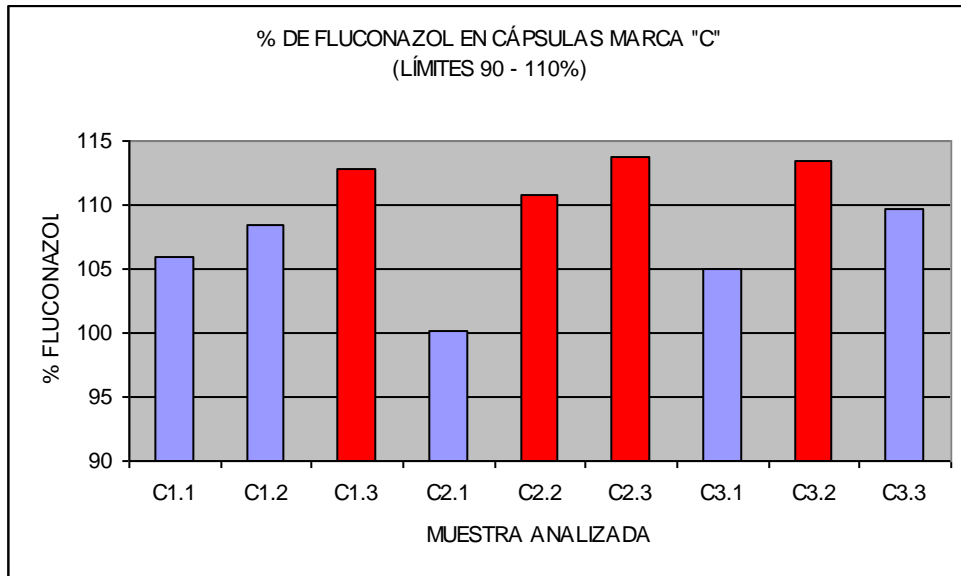
MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACIÓN TEÓRICA	CONCENTRACIÓN REAL	Mg de fluconazol (180 – 220 mg)	%(90 -110%) SEGÚN FARMACOPEA MEXICANA
C1.1*	0.36838	0.16297	0.172731	211.97	105.99
C1.2	0.37702	0.16297	0.176344	217.015	108.51
C1.3	0.39195	0.16297	0.183952	225.74	112.87
C2.1*	0.34852	0.1631	0.163277	200.19	100.11
C2.2	0.38526	0.1631	0.180767	221.63	110.83
C2.3	0.39514	0.1631	0.185471	227.40	113.72
C3.1*	0.36588	0.16326	0.171541	210.14	105.07
C3.2	0.39430	0.16326	0.185071	226.71	113.36
C3.3	0.38180	0.16326	0.179120	219.42	109.71
<b>Promedio</b>				<b>217.80</b>	<b>108.91</b>
<b>Desviación Estándar</b>				<b>9.05039916</b>	<b>4.52518723</b>
<b>Coefficiente de Variación</b>				<b>4.155%</b>	<b>4.155%</b>

\* C1.1 significa marca C, lote uno, primera lectura, y así respectivamente.

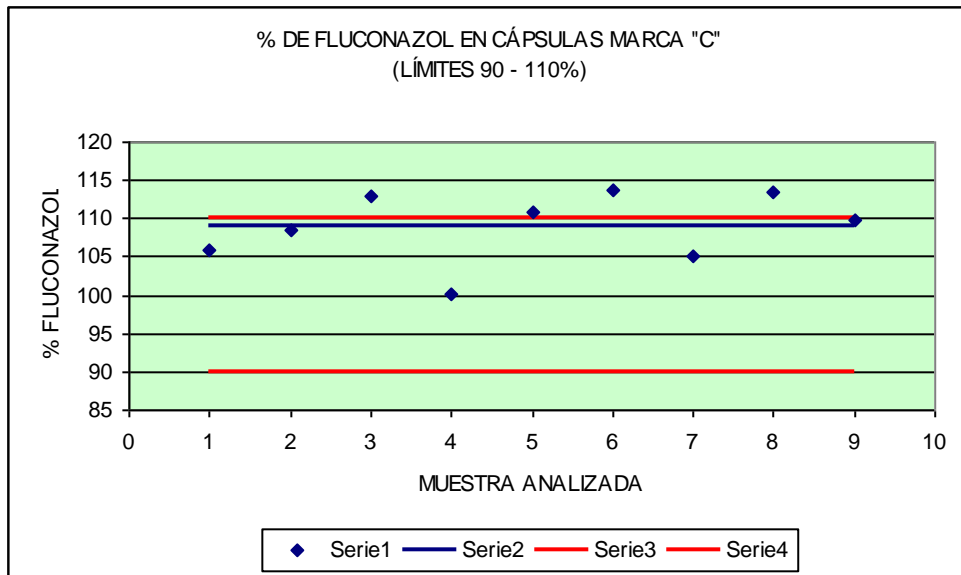
\*C2.1 significa marca C, lote dos, primera lectura, y así respectivamente.

\*C3.1 significa marca C, lote tres, primera lectura, y así respectivamente.

GRÁFICA No. 5

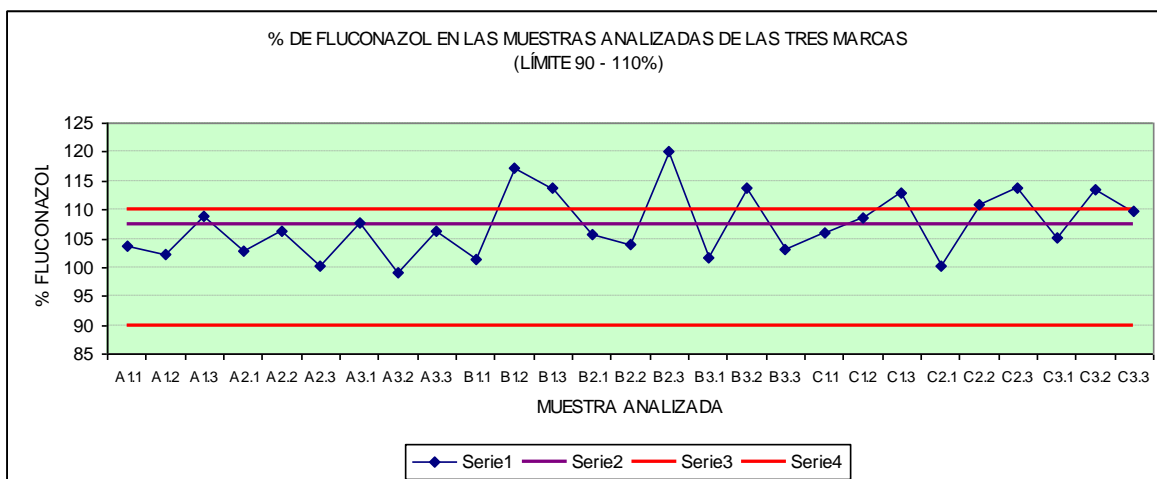


GRÁFICA No. 6



(Serie 1= muestras, Serie 2 = promedio, Serie 3= límite superior, Serie 4= límite inferior)

GRÁFICA No. 7



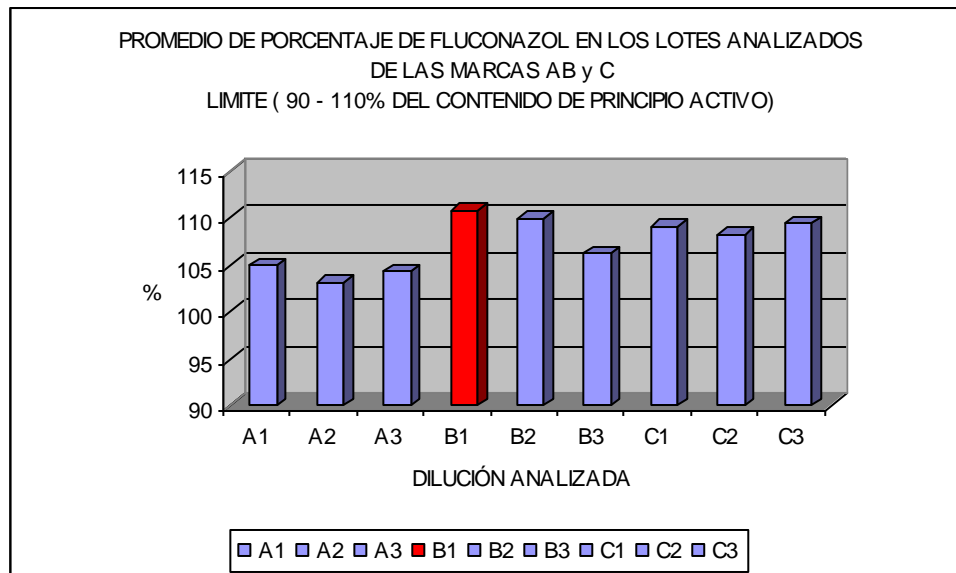
(Serie 1= muestras, Serie 2 = promedio, Serie 3= límite superior, Serie 4= límite inferior)

PORCENTAJE DE PRINCIPIO ACTIVO PROMEDIO, DE LOS LOTES ANALIZADOS DE LAS MARCAS "A", "B" y "C", DE CÁPSULAS DE FLUCONAZOL DE 200 mg.

TABLA No. 7

No. ANÁLISIS	MUESTRA ANALIZADA	PORCENTAJE PROMEDIO DE CADA MARCA (Límite 90 -110%)	mg DE FLUCONAZOL (límite 180 – 220 mg)
1	A1	104.92	209.796
2	A2	103.15	206.33
3	A3	104.33	208.66
4	B1	110.76	221.54
5	B2	109.91	219.93
6	B3	106.2	212.54
7	C1	109.12	218.24
8	C2	108.22	216.41
9	C3	109.38	218.76

GRÁFICA No. 8



## 9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Las muestras analizadas se adquirieron en diferentes farmacias sociales, las cuales están ubicadas en los hospitales Nacionales del Departamento de Guatemala, se identificó a cada marca con letras del alfabeto, con el fin de no indicar nombre o marca comercial.

El 100% de las muestras analizadas de cada marca, cumplen con los ensayos organolépticos de apariencia, al evaluarlas visualmente presentaron brillantez y homogeneidad en la superficie. El color estaba distribuido uniformemente en toda la superficie visible de la cápsula y no se observaron puntos ni deformidades en las cápsulas.

Al evaluar las dimensiones de las mismas, se determinó que las cápsulas de la marca "A" eran No. 0, las cápsulas de la marca "B" eran No. 1 y las cápsulas de la marca "C" eran No. 1, el 100% de las muestras analizadas cumplen con los caracteres físicos de las cápsulas según el número de cápsula al que pertenece. (Ver anexo No. 5)

De las muestras analizadas de las marcas A, B y C, el 100% dió satisfactorio el ensayo de variación de peso, ya que cada uno de los pesos individuales de cada cápsula estuvo dentro del 90 – 110% del peso promedio, de cada marca.

En la identificación del principio activo fluconazol, el 100% de las muestras mostraron sus picos de absorbancia a la longitud de 261 nm, a la cual la solución estándar de fluconazol tiene su mayor pico de absorbancia.

Debido a que no se contaba con un método espectrofotométrico, para cuantificar fluconazol, se procedió a la estandarización de un método, para poder evaluar las

cápsulas sujetas al estudio, para ello se llevaron a cabo veinticinco determinaciones (cinco concentraciones diferentes, cinco réplicas de cada una) en dos espectrofotómetros, con los resultados obtenidos (ver anexo No. 3), se procedió a la evaluación de los parámetros de exactitud, repetibilidad, reproducibilidad (precisión) y linealidad.

En la prueba de exactitud se observó que las concentraciones de 0.1077mg – mL, 0.16155mg/mL, 0.2154m/mL y 0.26925mg/mL cumplieron con el rango de porcentaje de recuperación (98%– 102%), la solución con una concentración de 0.05385 mg/mL que era la más diluida no cumple con este criterio.

En la prueba de repetibilidad solamente la concentración de 0.16155mg/mL, cumplió con el criterio de coeficiente de variación menor al 3%, este fue de 2.83%, las otras diluciones no cumplieron con este criterio ya que su coeficiente de variación fue mayor al 3%.

Para la prueba de reproducibilidad se realizó una análisis de varianza, de los resultados obtenidos en los espectrofotómetros (UV-1700 PharmaSpec UV-VIS Spectrophotometer y Agilent 8453) con una probabilidad del 98.9%, con lo que se demostró que no hay diferencia estadísticamente significativa entre los resultados obtenidos en ambos equipos con respecto a la misma concentración de trabajo.

En la prueba de linealidad, se elaboraron cinco curvas de calibración con cinco concentraciones conocidas de una solución estándar, con estos datos se elaboró una curva de calibración, el análisis estadístico de la regresión lineal, proporcionó un coeficiente de determinación lineal ( $r^2$ ) de 0.984679728, el cual es muy cercano a 1, lo que indicó que la curva de calibración es lineal, el valor P, fue de 2.2387E-22 lo que indicó que la ecuación de la recta representa adecuadamente la relación entre las variables, lo cual es lógico si se observan los resultados de regresión lineal individuales de cada curva, la variación en el coeficiente de correlación en la

unión de las cinco curvas se debió a cierta dispersión de los datos sin significancia estadística, es decir que la regresión es estadísticamente significativa. Con estos datos se construyó la ecuación de la curva para determinar las concentraciones de las muestras problema.

La dilución que cumplió con los criterios especificados para exactitud, repetibilidad, reproducibilidad y linealidad, fue la de concentración de 0.16155mg/mL, equivalente al 100% de principio activo, por ello se procedió para la cuantificación a preparar diluciones de la muestra problema a esta concentración.

Los valores obtenidos en las determinaciones, para evaluar el cumplimiento de cada concentración con los criterios especificados pudieron haber sido afectados, por errores del analista, sensibilidad del equipo y la misma concentración de las diluciones.

Este método fue estandarizado y no validado, debido a que para la validación era necesario llevar a cabo la calificación de todo el equipo y de los laboratorios.

En la cuantificación de principio activo el 70.37% de las muestras cumplen con las especificaciones de la farmacopea mexicana para esta forma farmacéutica, (se utilizó esta farmacopea, debido a que en ella se encontraban las especificaciones para este principio activo, en esta forma farmacéutica, y en otras farmacopeas solo se encontraban las especificaciones para materia prima). El 29.63% de las muestras no cumplen con este ensayo (ocho muestras no cumplen con el contenido de fluconazol ya que están por encima del rango establecido que corresponde de 90 – 110% de principio activo indicado en la etiqueta).

De los lotes analizados de la marca "A", el 100% de las muestras cumplieron con las especificaciones de contenido de principio activo. (90-110% de contenido de principio activo indicado en la etiqueta).

De los lotes analizados de la marca "B", el 55.55 % de las muestras cumplen con las especificaciones de la farmacopea mexicana para esta forma farmacéutica, el 45.55 % de cada lote esta por encima del límite superior especificado.

De los lotes analizados de la marca "C", el 55.55 % de las muestras cumplen con las especificaciones de la farmacopea mexicana para esta forma farmacéutica, el 45.55 % de las muestras esta por encima del límite superior especificado.

Al realizar un promedio del contenido de principio activo en cada lote de las marcas A, B y C, solamente el lote B1 con un porcentaje de 110.76, estuvo fuera de los límites especificados para esta forma farmacéutica el cual es de 90 – 110%, de contenido de principio activo indicado en la etiqueta.

En la prueba de variación de peso se determinó que el contenido neto de polvo en las cápsulas de la marca "A" era de 266 mg, de la marca "B" era de 337mg y de la marca "C" era de 333mg, estas diferencias en el contenido de polvo, pudieron ser la causa de los resultados en la cuantificación de principio activo, ya que las marcas B y C, en las que el contenido de principio activo se encontraba en mayor cantidad de excipientes, fueron las que presentaron valores de principio activo fuera de las especificaciones para esta forma farmacéutica.

Para cada marca se obtuvieron los promedios, desviación estándar y coeficiente de variación, del porcentaje de fluconazol, todas las marcas cumplieron con el coeficiente de variación, el cual no debía ser mayor al 10 %.



## 10. CONCLUSIONES

- 10.1** EL 100 % de las muestras analizadas cumplen con la prueba de identificación de fluconazol.
- 10.2** El 70.37% de las muestras analizadas cumplen con el ensayo de cuantificación de fluconazol, al estar dentro de los límites especificados para esta forma farmacéutica del 90- 110% de fluconazol indicado en la etiqueta.
- 10.3** El 29.63 % de las muestras analizadas presentaron un porcentaje de Principio Activo, arriba del límite superior especificado.
- 10.4** El 100% de las muestras analizadas, de las tres marcas, cumplieron con las Características organolépticas especificadas para esta forma farmacéutica.
- 10.5** El 100 % de las muestras analizadas, cumplieron con el ensayo de variación de peso.
- 10.6** El método espectrofotométrico, para cuantificar fluconazol, es exacto, repetible, reproducible y lineal únicamente utilizando diluciones con una concentración de 0.16155mg/mL equivalente al 100% de principio activo, bajo las condiciones de trabajo utilizadas en este estudio.

## 11. RECOMENDACIONES

- 11.1 Validar el método de cuantificación de fluconazol, por Espectrofotometría UV-VIS.
- 11.2 Llevar a cabo un estudio de biodisponibilidad de productos genéricos de fluconazol en forma farmacéutica tipo cápsula de gelatina dura.
- 11.3 Llevar a cabo más determinaciones, para evaluar la repetibilidad de este método a otras concentraciones.
- 11.4 Al utilizar este método de cuantificación espectrofotométrica, verificar que las condiciones de trabajo sean las que se utilizaron en este estudio.

## 12. REFERENCIAS

- 12.1 Katsung, B. 2005. Farmacología Básica y Clínica. Trad. Basis & clinical pharmacology. 9ª. Edición. México. Editorial EL MANUAL MODERNO. Pp. 788, 790.
- 12.2 Rodríguez, A., et. al. Farmacología clínica. México. Editores McGraw-Hill S.A. de C.V. Pp. 444 – 445.
- 12.3 Pharmacologie Clinique: Bases de la Thérapeutique. 2ª Edición. Editorial Expansion Scientifique Francaise. Pp. 1757.
- 12.4. Sweetman, Sean C. 2007. Martindale: The Complete Drug Reference. 35ª Editions. U.S.A. Editorial Pharmaceutical Press. Pp. 480 –481.
- 12.5. Velásquez, G. y Darío, R. 1996. Fundamentos de Medicina. SIDA. Enfoque integral. 2ª Edición. Medellín Colombia. Editorial CIB Corporación para Investigaciones Biológicas. Pp 354
- 12.6. Merck & CO. 2001. The Index Merck. 13ª Edición. Estados Unidos de Norte America. MERCK. Whitehouse Station. NJ. pp. 728 - 729.
- 12.7 Hardman, J. y Limbird, L. 2003. Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Trad. Bengiopirt, J. et. al. 10ª Edition. México. Pp. 1320 – 1321
- 12.8 2006, USP DI: Approved Drug Products and Legal Requirements. 26ª Editions. USA. Editorial Thompson Micromedex. Pp. 1072
- 12.9 Mycek, M. et. al. 2004. Farmacología. Trad. Gómez, J. Y Sapiña, S. 2ª Edición. México. McGraw-Hill Interamericana. Pp. 406
- 12.10 Litter, M. Farmacología Experimental y Clínica. 7ª Edición. Buenos Aires Argentina. Manual Ateneo.
- 12.11 Velasco, A., et. al. 2003. Farmacología Básica. España. Editorial McGraw-Hill. Interamericana. Pp. 827.
- 12.12 1998. Rémington Farmacia. Trad. Editorial Medica Panamericana S. A. Giovanali O. Y Klajn D. 19ª Edición. Argentina. Editorial Panamericana pp. 2519

- 12.13** Le Hir, A. 1995. Farmacia Galenica. Trad. Gavilán, C. Ministerio de Cultura Francés. Paris. Masson. Pp 265
- 12.14** 1970. Especificaciones Para la inspección de la calidad de las Preparaciones Farmacéuticas. 2ª Edición. OMS Ginebra. Bélgica. Pp 100
- 12.15** Helman, J. 1982. Farmacotécnica Teórica y Práctica. México. Editorial Continental. Pp. 1665 – 1680.
- 12.16** Brown, T. et. al. 1998. Química: La Ciencia Central. Trad. Bonilla. J. 7ª Edición. México. Editorial Prentice Hall. Pp. 139
- 12.17** Chang. R. 1999. Química. Trad. Ramírez. M. & Zugazagoitia. R. 6ª Edición. México. Editorial McGraw-Hill. Pp 138.
- 12.18** 2004. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Trad. Secretaria de Salud México. 8ª edición. México. Pp. 378 – 379, 422 - 423, 1338, 1720 – 1721.
- 12.19** Skoog, D. Holler, F. et. al. 2001. Principios de Análisis Instrumental. Trad. Martín, M. López, B. 5ª Edición. Editorial McGraw-Hill. España. Pp 353
- 12.20** Willard H. Merritt, L. et. al. 1991. Métodos Instrumentales de Análisis. Trad. Rojas, A. Capella, S. Estados Unidos de Norteamérica. Editorial Iberoamericana. Pp 157 – 158.
- 12.21** Zuchini Morales, N. 1997. Evaluación del contenido de clorhidrato de Tetraciclina en formas farmacéuticas tipo cápsulas de gelatina dura elaboradas y distribuidas por laboratorios nacionales. Guatemala. Tesis Licenciada en Químico Farmacéutico. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad De Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Químico Farmacéutico.
- 12.22** Lau Fuentes, C. Evaluación de la Calidad fisicoquímica de antigripales en cápsulas que manufactura y distribuye la industria farmacéutica de Guatemala. Guatemala. Químico Farmacéutico. Tesis Licenciada en Químico Farmacéutico. Universidad de San Carlos de Guatemala.

Facultad De Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Químico Farmacéutico.

- 12.23** Colombo, B. 1976. Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms. Italia. Editorial Medico Farmacéutica. Pp. 17, 112, 122, 126, 127, 131, 133, 136, 167, 170, 201.
- 12.24** USP 30 NF 25: The United States Pharmacopeia. The National Formulary. Pp. 828 – 829, 2295 – 2296.
- 12.25** Base de datos de medicamentos. Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos. 2007. CEGIMED
- 12.26** Aiache, J.M. 1996. Manuales de Farmacia: Introducción al Estudio del Medicamento. España. Editorial MASSON. Pp. 168 - 171.
- 12.27** Mistral, G. 1999. Genéricos claves para su conocimiento y comprensión. España. Editorial Médicos.
- 12.28** <http://www.monografias.com/trabajos43/medidas-dispersion/medidas-dispersion2.shtml>
- 12.29** World Health Organization. 2007. Quality assurance of Pharmaceuticals a compendium of guidelines and related material. Vol. 2. Second Updated Edition. Good manufacturing practices and inspección. Printed on India
- 12.30** <http://www.ministeriodesalud.go.cr/protocolos/guiavalidacionmetodosanaliticos.pdf>

## 13. ANEXOS

**ANEXO 1**  
**CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS**  
**TABLA No. 8**  
**CÁPSULAS DE FLUCONAZOL MARCA "A"**

No.	Color uniforme	brillantez	puntos	irregularidades	deformaciones
1	+	+	-	-	-
2	+	+	-	-	-
3	+	+	-	-	-
4	+	+	-	-	-
5	+	+	-	-	-
6	+	+	-	-	-
7	+	+	-	-	-
8	+	+	-	-	-
9	+	+	-	-	-
10	+	+	-	-	-
11	+	+	-	-	-
12	+	+	-	-	-
13	+	+	-	-	-
14	+	+	-	-	-
15	+	+	-	-	-
16	+	+	-	-	-
17	+	+	-	-	-
18	+	+	-	-	-
19	+	+	-	-	-
20	+	+	-	-	-

+ Positivo, - negativo

TABLA No. 9  
CÁPSULAS DE FLUCONAZOL MARCA "B"

No.	Color uniforme	brillantez	Puntos	irregularidades	Deformaciones
1	+	+	-	-	-
2	+	+	-	-	-
3	+	+	-	-	-
4	+	+	-	-	-
5	+	+	-	-	-
6	+	+	-	-	-
7	+	+	-	-	-
8	+	+	-	-	-
9	+	+	-	-	-
10	+	+	-	-	-
11	+	+	-	-	-
12	+	+	-	-	-
13	+	+	-	-	-
14	+	+	-	-	-
15	+	+	-	-	-
16	+	+	-	-	-
17	+	+	-	-	-
18	+	+	-	-	-
19	+	+	-	-	-
20	+	+	-	-	-

+ positivo

- negativo



TABLA No. 10

## CÁPSULAS DE FLUCONAZOL MARCA "C"

No.	Color uniforme	brillantez	puntos	irregularidades	Deformaciones
1	+	+	-	-	-
2	+	+	-	-	-
3	+	+	-	-	-
4	+	+	-	-	-
5	+	+	-	-	-
6	+	+	-	-	-
7	+	+	-	-	-
8	+	+	-	-	-
9	+	+	-	-	-
10	+	+	-	-	-
11	+	+	-	-	-
12	+	+	-	-	-
13	+	+	-	-	-
14	+	+	-	-	-
15	+	+	-	-	-
16	+	+	-	-	-
17	+	+	-	-	-
18	+	+	-	-	-
19	+	+	-	-	-
20	+	+	-	-	-

+ positivo

- negativo

TABLA No. 11

## DIMENSIONES DE CÁPSULAS DE FLUCONAZOL DE 200 mg, MARCA "A"

No.	Longitud total mm	Longitud cuerpo mm	Longitud cabeza	Peso de la cápsula
1	21*	19	10	0.1035
2	21	19	10	0.0992
3	21	19	10	0.1005
4	21	19	10	0.1005
5	21.5	19.5	10	0.0991
6	21	19	10	0.1018
7	21.5	19.5	10	0.1007
8	21.5	19.5	10	0.1001
9	21.5	19.5	10	0.1009
10	21	19	10	0.1012
11	21	19	10	0.0989
12	21	19	10	0.0992
13	21	19	10	0.0987
14	21	19	10	0.1008
15	21	19	10	0.1009
16	21	19	10	0.1015
17	21	19	10	0.0977
18	21.5	19.5	10	0.1005
19	21	19	10	0.0998
20	21.5	19.5	10	0.0996
<b>Total</b>	<b>423</b>	<b>383</b>	<b>200</b>	<b>2.0051</b>
<b>Promedio</b>	<b>21.5</b>	<b>19.15</b>	<b>10</b>	<b>0.1003</b>
<b>especificación</b>	<b>21.32</b>	<b>18.6</b>	<b>10.8</b>	<b>0.1006</b>
<b>10%</b>	<b>2.13</b>	<b>1.86</b>	<b>1.08</b>	<b>0.01</b>
<b>Rango ±10%</b>	<b>19.08 – 23.32</b>	<b>16.74 – 20.46</b>	<b>9.72 – 11.88</b>	<b>0.0954-0.1166</b>

\* Las medidas se tomaron con un escalímetro con escala 1:100

TABLA No. 12  
DIMENSIONES DE CÁPSULAS DE FLUCONAZOL MARCA "B"

No.	Longitud total	Longitud cuerpo	Longitud cabeza	Peso de cápsula vacía
1	19*	17	10	0.0773
2	19	17	10	0.0802
3	19	17	10	0.0783
4	19	16	10	0.0790
5	19	17	10	0.0767
6	19	16	10	0.0790
7	19	16	10	0.0782
8	19	16	10	0.0723
9	19	16	10	0.0795
10	19	16	10	0.0765
11	19	16	10	0.0754
12	20	16	9	0.0748
13	20	17	9	0.0805
14	19	17	9	0.0751
15	20	17	9	0.0749
16	19	16.5	9	0.0740
17	20	17	9	0.0794
18	19	16	9	0.0760
19	19	16	9	0.0773
20	19	16	9	0.0790
<b>Total</b>	<b>384</b>	<b>328.5</b>	<b>191</b>	<b>1.5434</b>
<b>Promedio</b>	<b>19.2</b>	<b>16.42</b>	<b>9.55</b>	<b>0.0771</b>
<b>especificación</b>	<b>19.2</b>	<b>16.73</b>	<b>9.66</b>	<b>0.0790</b>
<b>10%</b>	<b>1.9</b>	<b>1.67</b>	<b>0.97</b>	<b>0.0079</b>
<b>Rango ±10%</b>	<b>17.3 - 21.1</b>	<b>15.06 – 18.4</b>	<b>8.69 - 10.63</b>	<b>0.0692-0.0869</b>

\*Las medidas se tomaron con un escalímetro con escala 1:100

TABLA No. 13  
DIMENSIONES DE CÁPSULAS DE FLUCONAZOL MARCA "C"

No.	Longitud total	Longitud cuerpo	Longitud cabeza	Peso de la cápsula vacía
1	20*	17	9	0.0816
2	20	17	9	0.0810
3	20	17	10	0.0774
4	20	17	10	0.0790
5	20	17	10	0.0778
6	19	17	10	0.0769
7	19	17	10	0.0788
8	19	17	10	0.0824
9	20	17	10	0.0738
10	20	16.5	10	0.0792
11	20	16.5	10	0.0770
12	20	16.5	10	0.0778
13	19	17	10	0.0781
14	20	17	10	0.0773
15	20	17	10	0.0770
16	19	17	9	0.0768
17	19	17	9	0.0808
18	19	17	9	0.0774
19	19	17	10	0.0810
20	19	17	10	0.0779
<b>Total</b>	<b>391</b>	<b>338.5</b>	<b>195</b>	<b>1.569</b>
<b>Promedio</b>	<b>19.55</b>	<b>16.93</b>	<b>9.75</b>	<b>0.07845</b>
<b>Límite</b>	<b>19.2</b>	<b>16.73</b>	<b>9.66</b>	<b>0.0790</b>
<b>10%</b>	<b>1.9</b>	<b>1.67</b>	<b>0.97</b>	<b>0.0079</b>
<b>Rango ±10%</b>	<b>17.3 - 21.1</b>	<b>15.06 – 18.4</b>	<b>8.69 - 10.63</b>	<b>0.0692-0.0869</b>

\* Las medidas se tomaron con un escalímetro con escala 1:100

## ENSAYO VARIACIÓN DE PESO

TABLA No. 14

### CÁPSULAS DE FLUCONAZOL 200mg MARCA "A"

No.	Peso bruto (gramos) (cápsula y contenido)	Peso cápsula vacía (gramos)	Peso contenido neto (gramos)
1	0.3597	0.1035	0.2562
2	0.3538	0.0992	0.2546
3	0.3680	0.1005	0.2675
4	0.3787	0.1005	0.2782
5	0.3655	0.0991	0.2664
6	0.3609	0.1018	0.2591
7	0.3531	0.1007	0.2524
8	0.3580	0.1001	0.2579
9	0.3935	0.1009	0.2926
10	0.3724	0.1012	0.2712
11	0.4027	0.0989	0.3038
12	0.3558	0.0992	0.2566
13	0.3559	0.0987	0.2572
14	0.3766	0.1008	0.2758
15	0.3552	0.1009	0.2543
16	0.3909	0.1015	0.2894
17	0.3617	0.0977	0.2640
18	0.3393	0.1005	0.2388
19	0.3405	0.0998	0.2407
20	0.3824	0.0996	0.2828
<b>Total</b>	<b>7.3246</b>	<b>2.0051</b>	<b>5.3195</b>
<b>Promedio</b>	<b>0.3662</b>	<b>0.1003</b>	<b>0.2660</b>
<b>10%</b>	<b>0.0366</b>	<b>0.0100</b>	<b>0.0266</b>
<b>Rango ±10%</b>	<b>0.3296-0.4028</b>	<b>0.0903-0.1103</b>	<b>0.2394-0.2926</b>

Concentración teórica de principio activo en cada cápsula.

200 mg fluconazol en 266 mg de polvo.

TABLA No. 15  
CÁPSULAS DE FLUCONAZOL 200mg MARCA "B"

No.	Peso bruto (gramos) (cápsula y contenido)	Peso cápsula vacía (gramos)	Peso contenido neto (gramos)
1	0.4423	0.0773	0.365
2	0.4141	0.0802	0.334
3	0.4207	0.0783	0.3424
4	0.4213	0.0790	0.3423
5	0.4073	0.0767	0.3283
6	0.4181	0.0790	0.3391
7	0.4053	0.0782	0.3271
8	0.4213	0.0723	0.349
9	0.4174	0.0795	0.3379
10	0.4047	0.0765	0.3282
11	0.4014	0.0754	0.326
12	0.4297	0.0748	0.3549
13	0.4167	0.0805	0.3362
14	0.4211	0.0751	0.346
15	0.4037	0.0749	0.3288
16	0.4130	0.0740	0.339
17	0.4173	0.0794	0.3379
18	0.4074	0.0760	0.3314
19	0.4063	0.0773	0.329
20	0.4031	0.0790	0.3241
<b>Total</b>	<b>8,2922</b>	<b>1.5434</b>	<b>6.7466</b>
<b>Promedio</b>	<b>0.4146</b>	<b>0.0771</b>	<b>0.3373</b>
<b>10%</b>	<b>0.0415</b>	<b>0.0077</b>	<b>0.0337</b>
<b>Rango ±10%</b>	<b>0.370-0.4561</b>	<b>0.0694-0.0848</b>	<b>0.3036-0.371</b>

Concentración de principio activo en cada cápsula.

200 mg fluconazol en 337 mg de polvo.

TABLA No. 16  
CÁPSULAS DE FLUCONAZOL 200 mg. MARCA "C"

No.	Peso bruto (gramos) (cápsula y contenido)	Peso cápsula vacía (gramos)	Peso contenido neto (gramos)
1	0.4125	0.0816	0.3309
2	0.4279	0.0810	0.3469
3	0.4126	0.0774	0.3352
4	0.4052	0.0790	0.3265
5	0.4171	0.0778	0.3393
6	0.4026	0.0769	0.3257
7	0.4067	0.0788	0.3279
8	0.4034	0.0824	0.321
9	0.3946	0.0738	0.3208
10	0.4159	0.0792	0.3389
11	0.4181	0.0770	0.3411
12	0.4164	0.0778	0.3386
13	0.4224	0.0781	0.3443
14	0.4221	0.0773	0.3448
15	0.4106	0.0770	0.3336
16	0.4000	0.0768	0.3232
17	0.4005	0.0808	0.3197
18	0.4079	0.0774	0.3305
19	0.4174	0.0810	0.3364
20	0.4153	0.0779	0.3374
<b>Total</b>	<b>8.2292</b>	<b>1.569</b>	<b>6.6627</b>
<b>Promedio</b>	<b>0.4114</b>	<b>0.07845</b>	<b>0.3331</b>
<b>10%</b>	<b>0.04114</b>	<b>0.007845</b>	<b>0.0333</b>
<b>Rango ±10%</b>	<b>0.37026-0.4525</b>	<b>0.070605-0.086295</b>	<b>0.2998-0.3664</b>

Concentración de principio activo en cada cápsula

200 mg de fluconazol en 333 mg de polvo.

## ANEXO No. 2

### ESTANDARIZACIÓN DE MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO:

Debido a que no se contaba con un método espectrofotométrico validado para la cuantificación de fluconazol, se procedió a la estandarización de un método para la cuantificación de este principio activo en forma farmacéutica tipo cápsula de gelatina dura de 200 mg.

Los parámetros fueron evaluados según la USP 30, y los criterios de la Conferencia Internacional de Harmonización (ICH). Estos parámetros fueron:

- **Exactitud.**
- **Precisión.**
- **Repetibilidad**
- **Reproducibilidad.**
- **Linealidad.**

**EXACTITUD:** Expresa la cercanía entre el valor que es aceptado, sea como un valor convencional verdadero (material de referencia interno de la firma), sea como un valor de referencia aceptado (material de referencia certificado o estándar de una farmacopea) y el valor encontrado (valor promedio) obtenido al aplicar el procedimiento de análisis un cierto número de veces.

El método que se utilizó para determinar la exactitud fue:

**Comparación de los resultados obtenidos de un estándar o material de referencia certificado:**

**Verificación:**

El material de referencia puede ser obtenido en el mercado por algún suplidor o puede ser preparado internamente en el laboratorio. Se analiza por replicado el material, por el método a validar y se compara el resultado obtenido con el valor verdadero declarado, este método se encuentra limitado por la disponibilidad y la estabilidad del material de referencia, así como por el grado de certidumbre que se tenga del valor verdadero de la concentración del material de referencia.



**Criterio de aceptación**

Es del 98%-102% de porcentaje de recuperación o 2% de error aleatorio. La Conferencia Internacional de Harmonización (ICH), recomienda utilizar para esta prueba un mínimo de nueve determinaciones, cubriendo un rango especificado. (Tres concentraciones y tres replicas de cada concentración), puede ser determinada por el porcentaje de recuperación en el rango del análisis o evaluando la linealidad de la relación entre el valor estimado y el valor actual.

**PRECISIÓN:** expresa la cercanía de coincidencia (grado de dispersión) entre una serie de mediciones obtenidas de múltiples muestreos de una misma muestra homogénea bajo condiciones establecidas.

Debe determinarse utilizando muestras originales y homogéneas. Sin embargo, si no es posible obtener una muestra homogénea puede ser determinada usando muestras preparadas o una disolución de la muestra.

**Verificación: Existen** diferentes formas de evaluar la precisión, En términos generales la precisión, debe determinarse, analizando un número suficiente de alícuotas, que permitan calcular estadísticamente la desviación estándar y la desviación estándar relativa. La ICH, recomienda llevar a cabo un total de nueve determinaciones, que cubran el intervalo especificado en el procedimiento. Para ello se pueden trabajar tres niveles diferentes de concentración (80, 100, 120 %), con tres muestras independientes de cada nivel.

**Criterios de aceptación:**

Para evaluar la precisión se debe contar con un coeficiente de variación ideal de 3%, el coeficiente de variación puede ser establecido a priori por el investigador.

**REPETIBILIDAD (REPETITIVIDAD):** Precisión obtenida bajo las mismas condiciones de operación en un intervalo corto de tiempo (mismo día), por un mismo analista, en la misma muestra homogénea y en el mismo equipo. Se refiere al uso del procedimiento analítico sobre un periodo corto de tiempo utilizando la

misma muestra el mismo equipo, se determina con la desviación estándar y con el coeficiente de variación.

**REPRODUCIBILIDAD:** Expresa la precisión entre laboratorios como resultado de estudios interlaboratoriales diseñados para estandarizar la metodología. Se refiere a que el método analítico se utiliza en dos laboratorios, expresa la precisión entre laboratorios.

**ROBUSTEZ:** Medida de la capacidad de un procedimiento analítico de permanecer inafectado por pequeñas pero deliberadas variaciones en los parámetros del método y provee una indicación de su fiabilidad en condiciones de uso normales. Es la habilidad de un procedimiento para proveer resultados analíticos con exactitud y precisión aceptable bajo una variedad de condiciones, se evalúa con la reproducibilidad del método.

### ANEXO 3

## RESULTADOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE PARAMETROS PARA LA ESTANDARIZACIÓN DEL MÉTODO DE CUANTIFICACIÓN DE FLUCONAZOL POR ESPECTOFOTOMETRÍA.

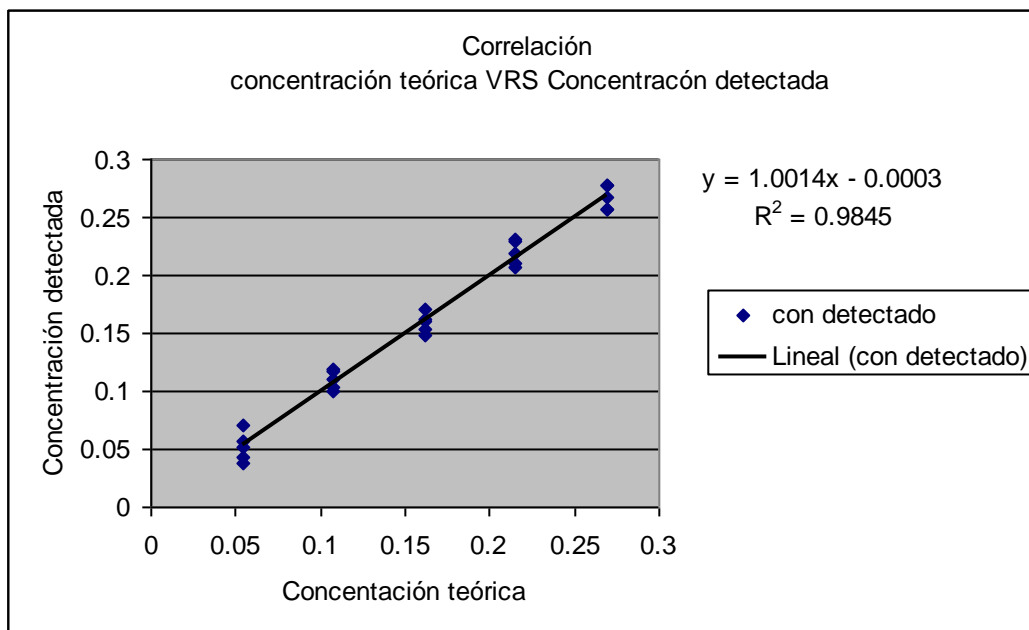
### EXACTITUD:

TABLA No.17

Lecturas realizadas en ESPECTROFOTOMETRO Agilet 8453			
No. De Análisis	Concentración teórica (mg/mL)	Concentración detectada (mg/mL)	Porcentaje de Recuperación (%)
1	0.05385	0.05247	97.44
2	0.05385	0.05674	105.37
3	0.05385	0.03721	69.09
4	0.05385	0.0435	80.77
5	0.05385	0.07137	132.53
6	0.1077	0.11856	110.08
7	0.1077	0.11654	108.2
8	0.1077	0.10332	95.93
9	0.1077	0.09968	92.55
10	0.1077	0.11042	102.53
11	0.16155	0.16229	100.46
12	0.16155	0.160996	99.66
13	0.16155	0.15394	95.29
14	0.16155	0.14802	91.63
15	0.16155	0.17023	105.37
16	0.2154	0.22883	106.23
17	0.2154	0.23104	107.26
18	0.2154	0.21066	97.8
19	0.2154	0.20667	95.95
20	0.2154	0.21878	101.57
21	0.26925	0.26745	99.33
22	0.26925	0.27742	103.03
23	0.26925	0.25636	95.21
24	0.26925	0.25706	95.47
25	0.26925	0.27735	103.01

Gráfica No. 9

Correlación lineal de concentración teórica VRS Concentración detectada



El coeficiente de correlación es de 0.992219. Lo que indica que hay una relación estadísticamente aceptable, según el criterio del coeficiente de determinación, el 98% del error está explicado en esta gráfica descrita por la ecuación de la gráfica.

TABLA No. 18

Prueba T para medias de dos muestras emparejadas

	Concentración teórica	Concentración detectada
Media	0.16155	0.16147624
Varianza	0.006041297	0.00615317
Observaciones	25	25
Coeficiente de correlación de Pearson	0.99221488	
Diferencia hipotética de las medias	0	
P(T<=t) dos colas	0.970199366	
Valor crítico de t (dos colas)	2.063898547	

La probabilidad de que las concentraciones detectadas, sean iguales a la concentración teórica es de 97%.

TABLA No. 19

Estadística descriptiva para el porcentaje de recuperación.

Media	99.6704
Nivel de confianza (95.0%)	4.585849974

Al evaluar todas las concentraciones y generar un intervalo de confianza del 95% con los resultados del porcentaje de recuperación, se obtuvieron los valores de recuperación de 95.0845% - 104.26%.

Al eliminar las concentraciones de 0.05385mg/mL y 0.1077mg/mL y generar un intervalo de confianza del 95% con el porcentaje de recuperación se obtuvieron valores de 97.26 %– 102.38%.

TABLA No. 20

Porcentaje de recuperación

No. de análisis	Concentración Teórica (mg/mL)	Promedio de los resultados obtenidos de cada concentración Límite (98 – 102% de porcentaje de recuperación)
1	0.05385 (dilución al 33%)	97.04%
2	0.1077 (dilución al 66%)	101.858%
3	0.16155 (dilución al 100%)	98.48%
4	0.2154 (dilución al 133%)	101.76%
5	0.26925 (dilución al 166%)	99.21%

Al evaluar la exactitud de cada concentración, el método es exacto en un intervalo de concentración de 0.1077mg/mL – 0.26925mg/mL, ya que el promedio del porcentaje de recuperación en este rango de concentraciones se encuentra dentro del rango especificado (y no fuera de el).

**REPETIBILIDAD:**

La ICH recomienda tres concentraciones, tres determinaciones de cada una.

TABLA No. 21

No. de Análisis	Concentración Teórica (mg/mL)	Concentración Detectada (mg/mL)	Porcentaje de recuperación (%)	Media	Desviación Estándar	Coefficiente de Variación (%)
1	0.05385	0.05247	97.44	0.05090333	0.00675761	13.2753695
2	0.05385	0.05674	105.37			
3	0.05385	0.0435	80.77			
4	0.1077	0.11654	108.2	0.110093	0.00661605	6.009
5	0.1077	0.10332	95.93			
6	0.1077	0.11042	102.53			
7	0.16155	0.16229	100.46	0.15907533	0.00449415	2.82516816
8	0.16155	0.160996	99.66			
9	0.16155	0.15394	95.29			
10	0.2154	0.23104	107.26	0.22016	0.01025984	4.66
11	0.2154	0.21066	97.8			
12	0.2154	0.21878	101.57			
13	0.26925	0.26745	99.33	0.26728667	0.01014599	3.79591926
14	0.26925	0.25706	95.47			
15	0.26925	0.27735	103.01			

Análisis estadístico para todas las concentraciones:

Media: 99.34%

Desviación estándar: 6.55

Coefficiente de Variación: 6.59%

Al eliminar las concentraciones de 0.05385mg/mL y 0.1077 mg/mL, se obtuvieron los siguientes resultados

Media: 99.98 %

Desviación estándar: 3.7508

Coefficiente de Variación: 3.75%

Al evaluar el coeficiente de variación de cada concentración, solamente la concentración de 0.16155mg/mL presentó un coeficiente de variación menor al 3%.

### REPRODUCIBILIDAD:

La reproducibilidad se evaluó utilizando dos espectrofotómetros, en dos laboratorios diferentes.

Espectrofotómetro UV-1700 PharmaSpec. UV-VIS Spectropotometer. Shimadzu y Espectrofotómetro Agilent 8453.

TABLA No. 22

Lecturas realizadas en Espectrofotómetro UV-1700 PharmaSpec. UV-VIS Spectropotometer. Shimadzu					
Concentración teórica	Concentración detectada (mg/mL), Replica 1	Concentración detectada (mg/mL), Replica 2	Concentración detectada (mg/mL), Replica 3	Concentración detectada (mg/mL), Replica 4	Concentración detectada (mg/mL), Replica 5
0.05385	0.05247	0.05674	0.03721	0.0435	0.07137
0.1077	0.11856	0.11654	0.10332	0.09968	0.11042
0.16155	0.16229	0.160996	0.15394	0.14802	0.17023
0.2154	0.22883	0.23104	0.21066	0.20667	0.21878
0.26925	0.26745	0.27742	0.25636	0.25706	0.27735

TABLA No. 23

Lecturas realizadas en Espectrofotómetro Agilent 8453					
Concentración teórica	Concentración detectada (mg/mL), Replica 1	Concentración detectada (mg/mL), Replica 2	Concentración detectada (mg/mL), Replica 3	Concentración detectada (mg/mL), Replica 4	Concentración detectada (mg/mL), Replica 5
0.05385	0.05476	0.051042	0.051042	0.056621	0.05802
0.1077	0.10033	0.10544	0.10312	0.10079	0.11334
0.16155	0.15519	0.16402	0.15984	0.161698	0.161698
0.2154	0.21284	0.22493	0.2179576	0.22075	0.22075
0.26925	0.25794	0.26724	0.26585	0.2713	0.27282

La Probabilidad de que los datos obtenidos en ambos aparatos sean iguales es de 98.9%. La varianza de las mediciones realizadas en cada equipo es de 0.0061.

**LINEALIDAD**

TABLA No. 24

No.	Concentración teórica (mg/mL)	Absorbancia	concentración detectada (mg/mL)
1	0.05385	0.11576	0.05247
2	0.05385	0.12474	0.05674
3	0.05385	0.083701	0.03721
4	0.05385	0.1008	0.0435
5	0.05385	0.15546	0.07137
6	0.1077	0.25459	0.11856
7	0.1077	0.25034	0.11654
8	0.1077	0.22258	0.10332
9	0.1077	0.21494	0.09968
10	0.1077	0.23749	0.11042
11	0.16155	0.34645	0.16229
12	0.16155	0.34373	0.160996
13	0.16155	0.32891	0.15394
14	0.16155	0.31647	0.14802
15	0.16155	0.36312	0.17023
16	0.2154	0.48622	0.22883
17	0.2154	0.49085	0.23104
18	0.2154	0.44806	0.21066
19	0.2154	0.43967	0.20667
20	0.2154	0.46509	0.21878
21	0.26925	0.56735	0.26745
22	0.26925	0.5883	0.27742
23	0.26925	0.54405	0.25636
24	0.26925	0.54551	0.25706
25	0.26925	0.58814	0.27735



### ECUACIÓN DE LA RECTA DE LA UNIÓN Y PROMEDIO DE LAS CINCO CURVAS DE CALIBRACIÓN

$$Y = mx + b$$

$$X = (Y - b) / m$$

Y = Absorbancia

X = concentración

R = 0.992310298

R<sup>2</sup> = 0.984679728

m (pendiente) = 2.100548932

b = 0.00554916

**P = 2.2387E-22**

#### GRÁFICA No. 10

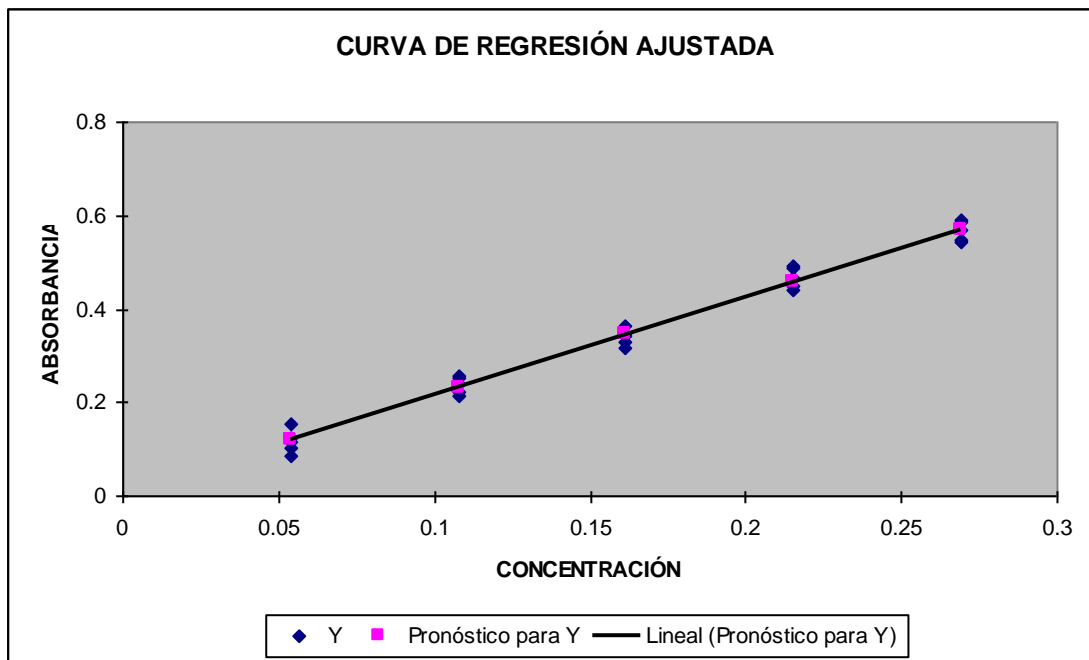


TABLA No. 25

No.	Parámetro	Criterio de aceptación	Resultado	Cumple / no cumple
1	Exactitud*	<ul style="list-style-type: none"> <li>98 -102% de recuperación.</li> <li>Correlación entre Concentración teórica VRS concentración detectada.</li> </ul>	Las concentraciones de 0.1077mg/mL – 0.26925, presentan dentro de las especificaciones	Cumple
2	Precisión	<p>Coefficiente de variación <math>\leq</math> 3%.</p> <p>Puede establecerse a priori por el investigador</p>	Se determinó con la repetibilidad y reproducibilidad, repetible a una concentración de 0.16155mg/mL, y el método es reproducible en ambos equipos utilizados.	Cumple
3	Repetibilidad	Coefficiente de variación	La concentración de 0.16155mg/mL, posee un coeficiente de Variación de 2.82516%	Cumple
4	Reproducibilidad	Análisis de Varianza	Probabilidad= 98.9%	Cumple
5	Linealidad	<p>Coefficiente de correlación (<math>r \geq 0.99</math>),</p> <p>coeficiente de determinación (<math>r^2 \geq 0.98</math>),</p> <p>Probabilidad (<math>P \leq 0.05</math>)</p> <p>Pendiente (<math>m \geq 0.95</math>)</p> <p>Intercepto (<math>b \leq 0.03</math>)</p>	<p>R= 0.9923.</p> <p><math>R^2= 0.984679728</math>.</p> <p>P= 2.2387E-22</p> <p>m= 2.1005</p> <p>B= 0.0055</p>	Cumple

**Este método es exacto, preciso, reproducible, repetible y lineal a la concentración de 0.16155mg/mL, equivalente al 100% de principio activo.**

## ANEXO No. 4

TABLA No. 26									
CURVAS DE CALIBRACIÓN LEIDAS EN ESPECTROFOTOMETRO AGILENT 8453									
CURVA NO.1		CURVA NO. 2		CURVA NO. 3		CURVA NO. 4		CURVA NO. 5	
Concentración Teórica	Absorbancia	Concentración teórica	Absorbancia	Conc. Teórica	Absorbancia	Conc. teórica	Absorbancia	Conc. Teórica	Absorbancia
*0.05385	0.11576	0.05385	0.12474	0.05385	0.083701	0.05385	0.1008	0.05385	0.15546
0.1077	0.25459	0.1077	0.25034	0.1077	0.22258	0.1077	0.21494	0.1077	0.23749
0.16155	0.34645	0.16155	0.34373	0.16155	0.32891	0.16155	0.31647	0.16155	0.36312
0.2154	0.48622	0.2154	0.49085	0.2154	0.44806	0.2154	0.43967	0.2154	0.46509
0.26925	0.56735	0.26925	0.5883	0.26925	0.54405	0.26925	0.54551	0.26925	0.58814
<b>r=0.99645241</b>		<b>r=0.99801418</b>		<b>r=0.99816465</b>		<b>r=0.99967442</b>		<b>r=0.99805456</b>	
<b>b=0.013631</b>		<b>b=0.009303</b>		<b>b=-0.0183932</b>		<b>b=-0.010767</b>		<b>b=0.033972</b>	
<b>m=2.10735376</b>		<b>m=2.1683008</b>		<b>m=2.12846425</b>		<b>m=2.06898793</b>		<b>m=2.02963788</b>	

\*Preparación de soluciones estándar ver página No. 23 y 24

## ANEXO No. 5

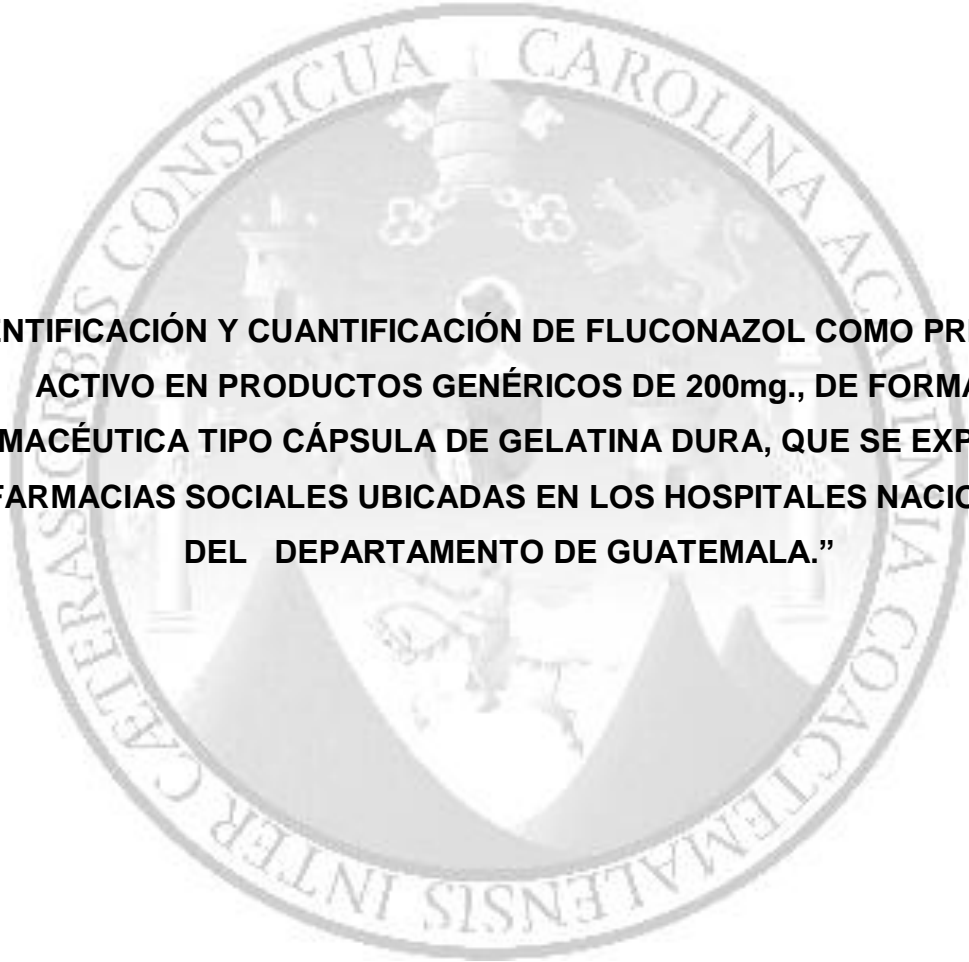
**CARACTERES FÍSICOS DE LAS CÁPSULAS DE GELATINA DURA VACIA.  
(CIFRAS APROXIMADAS)**

TABLA No. 27

	Cápsulas núms.							
	000	00	0	1	2	3	4	5
<b>Peso; mg</b>	<b>169</b>	<b>129</b>	106	79	<b>65</b>	<b>53</b>	<b>43</b>	<b>27</b>
<b>Longitud del cuerpo; mm</b>	<b>22.35</b>	<b>20.35</b>	18.6	16.73	<b>15.58</b>	<b>13.80</b>	<b>12.52</b>	<b>9.36</b>
<b>Longitud de tapa; mm</b>	<b>14.36</b>	<b>13.1</b>	10.8	9.66	<b>9.00</b>	<b>8.12</b>	<b>7.25</b>	<b>5.58</b>
<b>Longitud total tapada; mm</b>	<b>28</b>	<b>23.5</b>	21.2	19.2	<b>18</b>	<b>16</b>	<b>14</b>	<b>10.3</b>

(15)

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**



**“IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE FLUCONAZOL COMO PRINCIPIO  
ACTIVO EN PRODUCTOS GENÉRICOS DE 200mg., DE FORMA  
FARMACÉUTICA TIPO CÁPSULA DE GELATINA DURA, QUE SE EXPENDEN  
EN FARMACIAS SOCIALES UBICADAS EN LOS HOSPITALES NACIONALES  
DEL DEPARTAMENTO DE GUATEMALA.”**

**Br. Alicia Noemí Guevara Guamucho  
Licda. Julia Amparo García Bolaños**

**Guatemala, Mayo de 2008**

## ARTÍCULO CIENTÍFICO

### “IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE FLUCONAZOL COMO PRINCIPIO ACTIVO EN PRODUCTOS GENÉRICOS DE 200mg., DE FORMA FARMACÉUTICA TIPO CÁPSULA DE GELATINA DURA, QUE SE EXPENDEN EN FARMACIAS SOCIALES UBICADAS EN LOS HOSPITALES NACIONALES DEL DEPARTAMENTO DE GUATEMALA.”

**Autores: Br. Alicia Noemí Guevara Guamuche.  
Licda. Julia Amparo García Bolaños.**

#### RESUMEN

El fluconazol es un medicamento utilizado para el tratamiento de infecciones micóticas, y como tratamiento profiláctico en pacientes que son VIH positivo, el esquema de tratamiento con fluconazol es para terapias prolongadas, actualmente se encuentran en el mercado diferentes marcas de fluconazol como principio activo de productos genéricos, en forma farmacéutica tipo cápsula de gelatina dura de 200 mg, y los precios varían significativamente entre marcas.

El objetivo de esta investigación fue verificar que la identidad y concentración de principio activo fluconazol en forma farmacéutica tipo cápsula de gelatina dura, que son distribuidas en farmacias sociales ubicadas en los Hospitales Nacionales del Departamento de Guatemala, cumplen con las especificaciones establecidas para esta forma farmacéutica con fines terapéuticos.

Se adquirieron en estas farmacias sociales, muestras de productos genéricos, por conveniencia según los precios más bajos en el mercado, en el momento del estudio. Se analizaron tres marcas de dicho producto, de cada marca se tomaron 20 cápsulas para el ensayo, los análisis se realizaron por triplicado, teniendo un total de 60 cápsulas de cada marca, siendo en total 180 cápsulas analizadas. Como resultados se obtuvo que el 100% de las muestras de cada marca cumplieron con los ensayos organolépticos.

Debido a que no se contaba con un método espectrofotométrico para la cuantificación de fluconazol, se procedió a la estandarización de este método, para ello se realizaron veinticinco determinaciones ( cinco concentraciones, cinco réplicas de cada concentración) en dos espectrofotómetros, con los datos obtenidos se procedió al análisis estadístico de los resultados, para evaluar que el método fuera exacto, repetible, reproducible y lineal, se determinó que este método es exacto, con un porcentaje de recuperación de 98.48% (Criterio 98% - 102%), repetible con un coeficiente de variación de 2.82% ( $CV \leq 3\%$ ), a una concentración de 0.16155mg/mL (dilución al 100% de principio activo), reproducible, con un análisis de varianza que no muestra diferencia significativa entre los resultados obtenidos en ambos equipos y lineal con un coeficiente de determinación ( $r^2$ ), el cual fue de 0.984679728, lo que indicó que la curva es lineal, es decir que los valores de la absorbancia tienen una relación directamente proporcional con la concentración de la muestra, y un valor de significancia estadística (P) de 2.2387E-22. Se construyó la ecuación de la curva para determinar la concentración de las muestras analizadas de las diferentes marcas.

Como resultado en la cuantificación de principio activo se obtuvo que el 70.37% de las muestras cumplen con las especificaciones de la farmacopea mexicana para esta forma farmacéutica, el 29.63% de las muestras no cumplen con este ensayo (8 muestras no cumplen con el contenido de fluconazol, están por encima del rango establecido que corresponde de 90 – 110%). De las muestras analizadas de los lotes de la marca A, el 100% de las muestras cumplieron con la especificación de 90-110% de contenido de principio activo indicado en la etiqueta.

Los lotes analizados de las marcas B y C, el 55.55 % de las muestras cumplen con las especificaciones de la Farmacopea Mexicana para esta forma farmacéutica, el 45.55 % de cada lote esta por encima del límite especificado (90 – 110% de lo indicado en la etiqueta).

## 2. INTRODUCCIÓN

El fluconazol es un fármaco triazol, el cual posee efecto antimicótico, cuya actividad resulta de la disminución de la síntesis del ergosterol por inhibición de las enzimas del sistema citocromo P450 de la pared micótica (1, 2, 3).

El espectro de acción de fluconazol abarca microorganismos tales como *Cándida spp.*, *Criptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* y *Coccidioides immitis*, *Microsporium spp.* Y *Trichophyton spp.* (4).

Es utilizado para tratamiento de: Candidiasis de la mucosa superficial (oro faríngea, esofágica o vaginal) o infecciones fúngicas de la piel, también es utilizada en infecciones sistémicas incluyendo candidiasis sistémica, coccidiomycosis y criptococcosis, en tratamiento de blastomycosis, histoplasmosis y Esporotricosis (4), así como en tratamientos profilácticos a pacientes inmunocomprometidos con riesgo de infecciones fúngicas.

En la actualidad el fluconazol se puede encontrar en el mercado como principio activo de productos genéricos en forma farmacéutica tipo cápsulas de gelatina dura, las cuales se pueden obtener a precios módicos comparándolos con un estándar, lo que es de gran beneficio para los pacientes que hacen uso de este producto por tiempo prolongado, de allí la importancia de corroborar que este tipo de producto genérico cumpla con la especificación de concentración, ya que el no cumplir con lo especificado, provocaría en los pacientes dosis inexactas que pondrían en riesgo la salud.

Para este estudio se tomaron muestras de productos genéricos de fluconazol como principio activo en forma farmacéutica tipo cápsulas de gelatina dura, el muestreo se realizó aleatoriamente por conveniencia a tres marcas

que se expenden en Hospitales Nacionales del Departamento de Guatemala (Hospital Roosevelt y Hospital San Juan de Dios) a los precios más bajos. De cada una de las marcas se analizaron 20 cápsulas por cada ensayo, los análisis fueron realizados por triplicado, teniendo un total de 60 cápsulas por cada marca, sumando a su vez 180 cápsulas para concluir el análisis, el estudio incluyó análisis de identidad de principio activo, concentración de principio activo y análisis de características organolépticas.

El fluconazol se incluye en los esquemas de tratamiento para pacientes inmunocomprometidos, como profilaxis para pacientes con riesgo de infecciones micóticas, por lo que es de gran importancia que estas cápsulas cumplan con las condiciones especificadas (5).

## 3. MATERIALES Y MÉTODOS

**3.1 UNIVERSO DE TRABAJO:** Cápsulas de fluconazol como principio activo de productos genéricos, en forma farmacéutica tipo cápsula de gelatina dura de 200mg.

**3.1.1 MUESTRA:** 3 marcas diferentes de cápsulas de fluconazol como principio activo de productos genéricos, en forma farmacéutica tipo cápsula de gelatina dura de 200mg que se expenden en farmacias sociales ubicadas en los Hospitales Nacionales del Departamento de Guatemala, muestreadas al azar con un número de muestras asignadas a conveniencia.

### 3.2 MEDIOS:

#### 3.2.1 RECURSOS MATERIALES:

##### 3.2.1.1 Reactivos:

- ✓ Metanol.
- ✓ Estándar de referencia USP de Fluconazol.

##### 3.2.1.2 Cristalería de laboratorio:

- ✓ 11 balones aforados de 50 mL
- ✓ 25 balones aforados de 25 mL.
- ✓ 1 pizeta.
- ✓ 1 bulbo para pipetear.
- ✓ 1 pipeta volumétrica de 1 mL
- ✓ 1 pipeta volumétrica e 2 mL.
- ✓ 1 pipeta volumétrica de 3 mL.
- ✓ 1 pipeta volumétrica de 4 mL.
- ✓ 1 pipeta volumétrica de 5 mL.
- ✓ 2 beacker de 50 mL.
- ✓ Varilla de vidrio.
- ✓ 1 espátula.
- ✓ Papel aluminio.
- ✓ Papel encerado.
- ✓ Papel limpia lentes.

##### 3.2.1.3 Equipo de laboratorio:

- ✓ Espectrofotómetros UV.
- ✓ 1 baño de ultrasonido.
- ✓ Campanas de extracción.
- ✓ Mesas de trabajo de laboratorio.

### 3.3 MÉTODOS (PROCEDIMIENTO)

#### 3.3.1 ENSAYOS ORGANOLÉPTICOS:

- Se evaluaron las características organolépticas de las muestras: para cada marca se analizaron 20 cápsulas. Se evaluaron por observación, la apariencia, brillantez, homogeneidad de la superficie, si había o no presencia de puntos o manchas de diferentes colores, si presentaban irregularidades o deformaciones.
- Se evaluaron las dimensiones promedio de las cápsulas de cada marca, para determinar el No. de la cápsula: peso de la cápsula vacía (mg), longitud del cuerpo (mm), longitud de la tapa (mm) y longitud total de la cápsula tapada (mm).
- Ensayo de Variación de peso:  
El análisis de la variación de peso se realizó así:
- ✓ Muestra de cápsulas llenas, sin abrir.
- ✓ Se tomaron 20 cápsulas.
- ✓ Se pesaron individualmente.
- ✓ Si cada uno de los pesos individuales estuvo dentro del 90 – 110% del peso promedio, USP da como satisfactorio el ensayo de variación de peso.



Sin embargo puede que no todas estuvieran dentro de esos límites en tal caso:

- ✓ Se irían pesando individualmente las 20.
- ✓ Se vaciaría su contenido con cuidado, eliminando del cuerpo las últimas trazas de polvo con un pequeño pincel o con una mota de algodón en un mondadientes.
- ✓ Por diferencia se calcularía el peso neto del contenido de cada cápsula. Se sumaría y se calcularía el peso neto promedial (PNP). (El lote para bien el ensayo sí):
  - No más de dos de las diferencias PNP-peso individual pasaran del 10%.
  - En ningún caso la diferencia debería ser mayor del 25%
  - Si más de dos, pero no más de seis cápsulas se desviarán del PNP entre 10

y 25 %, se determinaría el contenido neto de otras cuarenta cápsulas, y se establecería el peso neto promedio de las sesenta cápsulas (PNP<sub>60</sub>), se determinarían las sesenta desviaciones del nuevo promedio PNP<sub>60</sub>, el lote se aceptaría sí:

- No más de seis, si las sesenta, tienen una diferencia con el PNP<sub>60</sub> mayor del 10%, y en ningún caso la diferencia excediera el 25% del PNP<sub>60</sub>.

### 3.3.2 IDENTIFICACIÓN:

- Solución: 0.016155 mg/mL
- Medio: metanol.
- Longitud de onda: 261 nm.
- Tamaño de la celda: 1 cm.

- Preparación del estándar: se pesó una cantidad del estándar de Referencia USP de fluconazol, para obtener una concentración de solución de 0.016155mg/mL y disolvió en metanol.
- Preparación de la muestra: se pesó no menos de 20 cápsulas, se calculó su contenido neto promedio y mezclaron los contenidos, se pesó una cantidad del polvo equivalente a 0.016155 mg/mL, y disolvió en el medio, para obtener una solución problema con la concentración indicada para la solución.

### 3.3.3 CUANTIFICACIÓN:

- Debido a que no se contaba con una metodología establecida para la cuantificación espectrofotométrica de fluconazol, se procedió a la estandarización de un método de cuantificación por espectrofotometría, para lo cual se evaluó que el método fuera lineal, exacto, preciso, repetible y reproducible.
- Se procedió a realizar 25 determinaciones (cinco concentraciones diferentes de un estándar de concentración conocida, cinco réplicas de cada concentración) en dos espectrofotómetros, con los datos obtenidos, se realizó el análisis estadístico.
- Elaboración de curva de calibración: para la curva de calibración se realizaron cinco réplicas para cada concentración de estándar. Se pesaron 68 mg de estándar de fluconazol (pureza del estándar es de 98.99%) y disolvieron en metanol, se aforó con 50 mL de metanol, y prepararon diluciones tomando alícuotas de 1, 2, 3, 4 y 5 mL de esta solución y aforaron con metanol, en balones de 25 mL. Se elaboró la curva de calibración, utilizando como blanco metanol, este procedimiento se repitió cinco veces. Con los datos obtenidos de cada curva, se realizó una sola curva de calibración, para evaluar la linealidad de esta.
- (concentración de solución madre: 1.346264mg/mL, concentración de diluciones 1/25 (33%)=0.05385 mg/mL, 2/25(66%)= 0.1077 mg/mL, 3/25(100%) = 0.16155 mg/mL, 4/25(133%) = 0.2154 mg/mL, 5/25 (166%)=0.26925mg/mL)

- Preparación de la solución problema: para cada marca Se pesaron no menos de 20 cápsulas, se calculó su Contenido neto promedio y mezclaron los contenidos, se pesó una cantidad de polvo equivalente a 68 mg de fluconazol. Se Colocó en un balón para aforar de 50 mL, se disolvió en 10 mL de metanol y aforó a 50 mL con metanol. Con una pipeta volumétrica se transfirieron 3 mL de esta solución, a un balón para aforar de 25 mL y aforó con metanol. Esta solución tiene concentración de 0.1632 mg/mL, se leyó la absorbancia de la solución, a una longitud de onda de 261 nm y se realizaron las lecturas por triplicado de cada muestra.
- Se recolectaron 60 Cápsulas de cada marca seleccionada por conveniencia.
- Para la cuantificación se realizó la estandarización de un método espectrofotométrico, evaluando los criterios de exactitud, precisión, repetibilidad, reproducibilidad y linealidad. Exactitud definida por el porcentaje de recuperación (98 – 102%), y la correlación de la concentración teórica Versus la concentración detectada. Repetibilidad y reproducibilidad (Precisión) se evaluó con los criterios de la desviación estándar y coeficiente de variación ( $CV \leq 3\%$ ), la linealidad se evaluó mediante un análisis de regresión lineal, el coeficiente de correlación debe ser cercano a 1, el valor de P debe ser menor o igual al 0.05 para que la regresión lineal sea estadísticamente significativa.
- Análisis de datos: Se realizó un estudio descriptivo, del promedio de la concentración de fluconazol, desviación estándar, coeficiente de variación el cual se estableció debe ser no mayor al 10 %, cumplimiento o no de lo establecido por la Farmacopea y el análisis de frecuencia de cuantas cumplen o no con la farmacopea, los rangos para concentración de fluconazol en esta forma farmacéutica se encuentran en la Farmacopea Mexicana, octava edición, estos valores son de 90 – 110 por ciento de concentración de

#### 3.4 DISEÑO ESTADÍSTICO:

- Se seleccionó por conveniencia tres marcas de fluconazol, como principio activo de productos genéricos en forma farmacéutica tipo cápsula de gelatina dura de 200 mg, que se expenden en farmacias sociales ubicadas en los Hospitales Nacionales del Departamento de Guatemala.
- Se asignó a cada marca una letra para identificarlas.

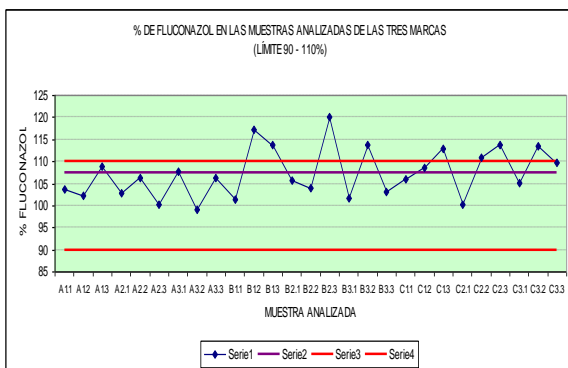
principio activo indicado en la etiqueta.

#### 4. RESULTADOS

##### CUANTIFICACIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO EN LAS TRES MARCAS EVALUADAS

GRÁFICA No. 1

PORCENTAJE DE PRINCIPIO ACTIVO PROMEDIO, DE LOS LOTES ANALIZADOS DE LAS MARCAS “A”, “B” y “C”, DE CÁPSULAS DE FLUCONAZOL DE 200 mg.



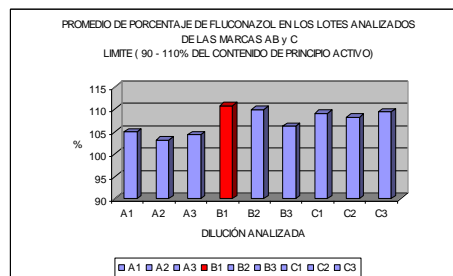
(Serie 1= muestras, Serie 2 = promedio, Serie 3= límite superior, Serie 4= límite inferior)

TABLA No. 1

PORCENTAJE DE PRINCIPIO ACTIVO PROMEDIO, DE LOS LOTES ANALIZADOS DE LAS MARCAS “A”, “B” y “C”, DE CÁPSULAS DE FLUCONAZOL DE 200 mg.

No. ANÁLISIS	MUESTRA ANALIZADA	PORCENTAJE PROMEDIO DE CADA MARCA (Límite 90 - 110%)	mg DE FLUCONAZOL (límite 180 – 220 mg)
1	A1	104.92	209.796
2	A2	103.15	206.33
3	A3	104.33	208.66
4	B1	110.76	221.54
5	B2	109.91	219.93
6	B3	106.2	212.54
7	C1	109.12	218.24
8	C2	108.22	216.41
9	C3	109.38	218.76

GRÁFICA No. 2



#### 5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Las muestras analizadas se adquirieron en diferentes farmacias sociales, las cuales están ubicadas en los hospitales Nacionales del Departamento de Guatemala, se identificó a cada marca con letras del alfabeto, con el fin de no indicar nombre o marca comercial.

El 100% de las muestras analizadas de cada marca, cumplen con los ensayos organolépticos de apariencia, al evaluarlas visualmente presentaron brillantez y homogeneidad en la superficie. El color estaba distribuido uniformemente en toda la superficie visible de la cápsula y no se observaron puntos ni deformidades en las cápsulas.

Al evaluar las dimensiones de las mismas, se determinó que las cápsulas de la marca “A” eran No. 0, las cápsulas de la marca “B” eran No. 1 y las cápsulas de de la marca “C” eran No. 1, el 100% de las muestras analizadas cumplen con los caracteres físicos de las cápsulas según el número de cápsula al que pertenece.

De las muestras analizadas de las marcas A, B y C, el 100% dió satisfactorio el ensayo de variación de peso, ya que cada uno de los pesos individuales de cada cápsula estuvo dentro del 90 – 110% del peso promedio, de cada marca.

En la identificación del principio activo fluconazol, el 100% de las muestras mostraron sus picos de

absorbancia a la longitud de 261 nm, a la cual la solución estándar de fluconazol tiene su mayor pico de absorbancia.

Debido a que no se contaba con un método espectrofotométrico, para cuantificar fluconazol, se procedió a la estandarización de un método, para ello se llevaron a cabo veinticinco determinaciones (cinco concentraciones diferentes, cinco réplicas de cada una) en dos espectrofotómetros (UV-1700 PharmaSpec UV-VIS Spectrophotometer y Agilent 8453), con los resultados obtenidos, se procedió a la evaluación de los parámetros de exactitud, repetibilidad, reproducibilidad (precisión) y linealidad.

La dilución que cumplió con todos los criterios de la estandarización, exactitud 98.48% (98-102% de recuperación), repetibilidad, reproducibilidad con un coeficiente de variación de 2.83% (Coeficiente de variación  $\leq 3\%$ ) y linealidad, coeficiente de determinación lineal ( $r^2$ ) de 0.984679728, el cual es muy cercano a 1, lo que indicó que la curva de calibración es lineal, el valor P, fue de 2.2387E-22 lo que indicó que la ecuación de la recta representa adecuadamente la relación entre las variables, fue la de concentración de 0.16155mg/mL, equivalente al 100% de principio activo, por ello se procedió para la cuantificación a preparar diluciones de la muestra problema a esta concentración.

En la cuantificación de principio activo el 70.37% de las muestras cumplen con las especificaciones de la farmacopea mexicana para esta forma farmacéutica, (se utilizó esta farmacopea, debido a que en ella se encontraban las especificaciones para este principio activo, en esta forma farmacéutica, y en otras farmacopeas solo se encontraban las especificaciones para materia prima). El 29.63% de las muestras no cumplen con este ensayo (ocho muestras no cumplen con el contenido de fluconazol ya que están por

encima del rango establecido que corresponde de 90 – 110% de principio activo indicado en la etiqueta).

De los lotes analizados de la marca “A”, el 100% de las muestras cumplieron con las especificaciones de contenido de principio activo. (90-110% de contenido de principio activo indicado en la etiqueta).

De los lotes analizados de la marca “B”, el 55.55 % de las muestras cumplen con las especificaciones de la farmacopea mexicana para esta forma farmacéutica, el 45.55 % de cada lote esta por encima del límite superior especificado.

De los lotes analizados de la marca “C”, el 55.55 % de las muestras cumplen con las especificaciones de la farmacopea mexicana para esta forma farmacéutica, el 45.55 % de las muestras esta por encima del límite superior especificado.

Al realizar un promedio del contenido de principio activo en cada lote de las marcas A, B y C, solamente el lote B1 con un porcentaje de 110.76, estuvo fuera de los límites especificados para esta forma farmacéutica el cual es de 90 – 110%, de contenido de principio activo indicado en la etiqueta.

En la prueba de variación de peso se determinó que el contenido neto de polvo en las cápsulas de la marca “A” era de 266 mg, de la marca “B” era de 337 mg y de la marca “C” era de 333mg, estas diferencias en el contenido de polvo, pudieron ser la causa de los resultados en la cuantificación de principio activo, ya que las marcas B y C, en las que el contenido de principio activo se encontraba en mayor cantidad de excipientes, fueron las que presentaron valores de principio activo fuera de las especificaciones para esta forma farmacéutica.

## 6. CONCLUSIONES

- 6.1** EL 100 % de las muestras analizadas cumplen con la prueba de identificación de fluconazol.
- 6.2** El 70.37 % de las muestras analizadas cumplen con el ensayo de cuantificación de fluconazol, al estar dentro de los límites especificados para esta forma farmacéutica del 90 - 110% de fluconazol indicado en la etiqueta.
- 6.3** El 29.63 % de las muestras analizadas presentaron un porcentaje de Principio Activo, arriba del límite superior especificado.
- 6.4** El 100% de las muestras analizadas, de las tres marcas, cumplieron con las características organolépticas especificadas para esta forma farmacéutica.
- 6.5** El 100 % de las muestras analizadas, Cumplieron con el ensayo de variación de peso.
- 6.6** El método espectrofotométrico, para cuantificar fluconazol, es exacto, repetible, reproducible y lineal únicamente utilizando diluciones con una concentración de 0.16155 mg/mL, equivalente al 100 % de principio activo, bajo las condiciones de trabajo utilizadas en este estudio.

## 7. RECOMENDACIONES

- 7.1** Validar el método de cuantificación de fluconazol, por espectrofotometría UV-VIS.
- 7.2** Llevar a cabo un estudio de biodisponibilidad de productos genéricos de fluconazol en forma farmacéutica tipo cápsula de gelatina dura.
- 7.3** Llevar a cabo más determinaciones, para evaluar la repetibilidad de este método a otras concentraciones.

- 7.4** Al utilizar este método de cuantificación espectrofotométrica, verificar que las condiciones de trabajo sean las que se utilizaron en este estudio.

## 8. AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se realizó gracias al apoyo del Laboratorio de Investigación de Productos Naturales –LIPRONAT-, a la Licda Suly Cruz; al Laboratorio de Análisis Aplicado, a la Licda Hada Alvarado, Licda. Aylin Santizo.

A la valiosa colaboración del Lic. André Choco en el análisis estadístico de los resultados, a la Licda. Julia Amparo García Bolaños por su ayuda durante el desarrollo de la investigación.

## 9. REFERENCIAS

- 9.1** Katsung, B. 2005. Farmacología Básica y Clínica. Trad. Basis & clinical pharmacology. 9ª. Edición. México. Editorial EL MANUAL MODERNO. Pp. 788, 790.
- 9.2** Rodríguez, A., et. al. Farmacología clínica. México. Editores McGraw- Hill S.A. de C.V. Pp. 444 – 445.
- 9.3** Pharmacologie Clinique: Bases de la Thérapeutique. 2ª Edición. Editorial Expansion Scientifique Francaise. Pp. 1757.
- 9.4** Sweetman, Sean C. 2007. Martindale: The Complete Drug Reference. 35ª Editions. U.S.A. Editorial Pharmaceutical Press. Pp. 480 –481.
- 9.5** Velásquez, G. y Darío, R. 1996. Fundamentos de Medicina. SIDA. Enfoque integral. 2ª Edición. Medellín Colombia. Editorial CIB Corporación para Investigaciones Biológicas. Pp 354.