



UNIVERSIDAD DE CHILE

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica

ESTUDIO DE BIOEXENCIÓN DE FLUOXETINA 20 MG COMPRIMIDOS

Práctica prolongada para optar al título de Químico Farmacéutico

CARLOS ANDRES MUÑOZ IBARRA

Carlos Muñoz Ibarra <carlosmunoz@qf.uchile.cl>

Profesor Supervisor

Dra. María Nella Gai

Departamento de Ciencias y Tecnología
Farmacéutica

Universidad de Chile

Monitor de Práctica

QF. Ruth Sanzana

Departamento de Desarrollo Analítico

Laboratorio Chile

SANTIAGO, CHILE 2015

ÍNDICE

RESUMEN	viii
1 INTRODUCCIÓN	1
1.1 SITUACIÓN ACTUAL DEL MEDICAMENTO	1
1.2 PRIMERAS DEFINICIONES	3
1.2.1 GMP	3
1.2.2 VALIDACIÓN	3
1.2.3 VALIDACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN	3
1.2.4 GLP	4
1.2.5 MEDICAMENTO INNOVADOR	4
1.2.6 MEDICAMENTO GENÉRICO	5
1.2.7 ALTERNATIVA FARMACÉUTICA	5
1.3 MARCO TEÓRICO	6
1.3.1 EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA (EQT)	6
1.3.2 BIODISPONIBILIDAD (BD)	7
1.3.3 BIOEQUIVALENCIA (BE)	8
1.3.4 BIOEXENCIÓN	8
1.3.5 SOLUBILIDAD	10
1.3.6 PERMEABILIDAD	10
1.3.7 ESTUDIO CINÉTICO DE LIBERACIÓN-DISOLUCIÓN	11
1.3.8 FLUOXETINA	13
2 OBJETIVOS	15
2.1 OBJETIVO GENERAL	15
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3 MATERIALES Y MÉTODOS	16
3.1 MATERIALES	16
3.1.1 MATERIAL DE VIDRIO Y OTROS	16
3.1.2 REACTIVOS	16
3.1.3 ESTÁNDARES	17
3.1.4 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS	17
3.1.5 MATERIAL INSTRUMENTAL Y ANALÍTICO	17
3.2 MÉTODOS	18
3.2.1 MEDIOS DE DISOLUCIÓN	18
3.2.2 CONDICIONES DE DISOLUCIÓN	19
3.2.3 CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS	20

3.2.4	FASE MÓVIL	20
3.2.5	COLUMNA	21
3.2.6	CONDICIONES DE CORRIDA CROMATOGRÁFICA	21
3.2.7	VALIDACIÓN DE METODOLOGÍA ANALÍTICA	22
3.2.8	IDONEIDAD DEL SISTEMA (SYSTEM SUITABILITY TEST, SST)	23
3.2.9	LINEALIDAD Y RANGO DEL SISTEMA	23
3.2.10	PRECISIÓN DEL SISTEMA	24
3.2.11	PRECISIÓN DEL MÉTODO	25
3.2.12	EXACTITUD DEL MÉTODO	25
3.2.13	SELECTIVIDAD DEL MÉTODO	26
3.2.14	EFFECTO FILTRO	27
3.2.15	ESTABILIDAD DE LA MUESTRA	28
3.2.16	ROBUSTEZ	29
3.2.17	CAMBIOS EN CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS	29
3.2.18	CAMBIOS EN MEDIO DE DISOLUCIÓN	30
3.3	CINÉTICAS DE BIOEXENCIÓN	31
3.4	VALORACIÓN Y UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DEL PRODUCTO DE REFERENCIA	31
4	RESULTADOS	34
4.1	SOLUBILIDAD EXPERIMENTAL DE FLUOXETINA	34
4.2	PERMEABILIDAD DE FLUOXETINA	36
4.3	RESULTADOS VALIDACIÓN METODOLOGÍA	39
4.4	RESULTADOS IDONEIDAD DEL SISTEMA (SYSTEM SUITABILITY TEST, SST)	39
4.5	RESULTADOS LINEALIDAD Y RANGO DEL SISTEMA	39
4.5.1	RESULTADOS pH 1,2	40
4.5.2	RESULTADOS pH 4,5	41
4.5.3	RESULTADOS pH 6,8	42
4.6	RESULTADOS PRECISIÓN DEL SISTEMA	43
4.7	RESULTADOS PRECISIÓN DEL MÉTODO	43
4.8	RESULTADOS EXACTITUD	44
4.9	RESULTADOS SELECTIVIDAD	44
4.10	RESULTADOS EFFECTO FILTRO	45
4.11	ESTABILIDAD DE LA MUESTRA	45
4.11.1	RESULTADOS pH 1,2	45
4.11.2	RESULTADOS pH 4,5	46
4.11.3	RESULTADOS pH 6,8	46
4.12	ROBUSTEZ	47

4.12.1	RESULTADOS pH 1,2	47
4.12.2	RESULTADOS pH 4,5	48
4.12.3	RESULTADOS pH 6,8	48
4.13	CINÉTICA DE BIOEXENCIÓN	49
4.13.1	CINETICAS pH 1,2	49
4.13.2	CINETICAS pH 4,5	50
4.13.3	CINETICAS pH 6,8	50
4.14	RESULTADOS VALORACIÓN Y UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DEL PRODUCTO DE REFERENCIA	51
5	DISCUSIÓN	52
6	CONCLUSIÓN	54
7	BIBLIOGRAFÍA	55
8	ANEXO 1: CROMATOGRAMAS SELECTIVIDAD	a

ÍNDICE DE ECUACIONES

Ecuación 1:	Factor de similitud, f_2	12
Ecuación 2:	Diferencia relativa	25
Ecuación 3:	% de Recuperación	26
Ecuación 4:	% Interferencia	27
Ecuación 5:	% Adsorción	27
Ecuación 6:	% Recuperación	28
Ecuación 7:	Valor de Aceptación	32
Ecuación 8:	N° de Dosis	35
Ecuación 9:	Permeabilidad aparente	37

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1:	Condiciones preliminares de disolución	19
Tabla 2:	Condiciones de definitivas disolución	21
Tabla 3:	Resumen metodología HPLC	22
Tabla 4:	Puntos de curva de linealidad	24
Tabla 5:	Diseño experimental robustez	30
Tabla 6:	Condiciones cromatográficas para Uniformidad de dosis unitaria	33
Tabla 7:	Resumen resultados solubilidad fluoxetina materia prima	35
Tabla 8:	Resultados de Resistencia Transeptelal (33)	36
Tabla 9:	Permeabilidad aparente de fluoxetina (33)	38
Tabla 10:	Resultados de SST	39

Tabla 11: Criterios aceptación para SST.....	39
Tabla 12: Resultados linealidad pH 1,2.....	40
Tabla 13: Resultados linealidad pH 6,8.....	42
Tabla 14: Criterios de aceptación Linealidad.....	42
Tabla 15: Resultados disolución para Precisión del método.....	43
Tabla 16: Criterios de aceptación Precisión del método.....	43
Tabla 17: Resultados de la prueba de exactitud.....	44
Tabla 18: Criterios de aceptación Exactitud.....	44
Tabla 19: Resultados efecto filtro.....	45
Tabla 20: Criterios de aceptación Efecto filtro.....	45
Tabla 21: Resultados y criterios de aceptación estabilidad muestra pH 1,2.....	45
Tabla 22: Resultados y criterios de aceptación estabilidad estándar pH 1,2.....	46
Tabla 23: Resultados y criterios de aceptación estabilidad muestra pH 4,5.....	46
Tabla 24: Resultados y criterios de aceptación estabilidad estándar pH 4,5.....	46
Tabla 25: Resultados y criterios de aceptación estabilidad muestra pH 6,8.....	46
Tabla 26: Resultados y criterios de aceptación estabilidad estándar pH 6,8.....	47
Tabla 27: Resultados robustez cromatográfica pH 1,2.....	47
Tabla 28: Resultados robustez muestra pH 1,2.....	47
Tabla 29: Resultados robustez cromatográfica pH 4,5.....	48
Tabla 30: Resultados robustez muestra pH 4,5.....	48
Tabla 31: Resultados robustez cromatográfica pH 6,8.....	48
Tabla 32: Resultados robustez muestra pH 6,8.....	49
Tabla 33: Comparativa entre las cinéticas de producto en estudio y de referencia pH 1,2.....	49
Tabla 34: Comparativa entre las cinéticas de producto en estudio y de referencia pH 4,5.....	50
Tabla 35: Comparativa entre las cinéticas de producto en estudio y de referencia pH 6,8.....	50
Tabla 36: Resultados valoración Livertox 20 mg.....	51
Tabla 37: Cromatogramas selectividad pH 1,2.....	a
Tabla 38: Cromatogramas selectividad pH 4,5.....	b
Tabla 39: Cromatogramas selectividad pH 6,8.....	c

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Curva de calibración pH 1,2.....	40
Gráfico 2: Curva de calibración pH 4,5.....	41
Gráfico 3: Curva de calibración pH 6,8.....	42