“Validación de una metodología analítica y estudio de cinética liberación-disolución de quetiapina como análisis preliminar para optar a estudio de bioexención”

Práctica prolongada para optar al título de Químico Farmacéutico

ARIEL ANDRES DUQUE DUQUE

Supervisor de Práctica
Q.F. Edda Costa Castro
Universidad de Chile

Monitor de Práctica
Q.F. Tania Basaúl Castillo
Laboratorios Davis S.A.

SANTIAGO DE CHILE
-2016-
1 ÍNDICE DE CONTENIDO

1 ÍNDICE DE CONTENIDO---------------------------------------------II
2 ÍNDICE DE TABLAS-----------------------------------------------IV
3 ÍNDICE DE FIGURAS-----------------------------------------------V
4 RESUMEN--------------------------------------------------------VI
5 RESEÑA DEL LABORATORIO---------------------------------------VIII
6 INTRODUCCIÓN-----------------------------------------------1
7 OBJETIVOS-------------------------------------------------4
  7.1 Objetivo general:------------------------------------------4
  7.2 Objetivos específicos:--------------------------------------4
8 PRODUCTO EN ESTUDIO------------------------------------------5
9 VALIDACIÓN DE LA METODOLOGÍA ANALÍTICA----------------------------------8
10 METODOLOGÍA-----------------------------------------------9
  10.1 Materiales---------------------------------------------9
  10.2 Equipos------------------------------------------------11
  10.3 Condiciones del ensayo de disolución----------------------11
  10.4 Condiciones de cuantificación mediante HPLC---------------12
  10.5 Preparación de muestras y estándar-----------------------13
    10.5.1 Preparación de muestra quetiapina dosis 100 mg-------13
    10.5.2 Preparación de muestra Seroquel® dosis 200 mg-------13
    10.5.3 Preparación del estándar------------------------------13
  10.6 Estudio cinético de Liberación-Disolución------------------14
  10.7 Idoneidad del sistema cromatográfico----------------------17
  10.8 Linealidad y rango----------------------------------------18
  10.9 Exactitud-----------------------------------------------19
  10.10 Precisión---------------------------------------------19
    10.10.1 Precisión Intermedia--------------------------------19
    10.10.2 Precisión del sistema-------------------------------20
  10.11 Repetibilidad-------------------------------------------20
  10.12 Selectividad---------------------------------------------21
  10.13 Robustez-----------------------------------------------21
    10.13.1 Robustez del método---------------------------------21
    10.13.2 Robustez cromatográfica----------------------------22
| 10.14 | Estabilidad de las soluciones (muestra y estándar) | 22 |
| 10.15 | Influencia del filtro | 23 |
| 11 | RESULTADOS | 24 |
| 11.1 | Idoneidad del sistema cromatográfico | 24 |
| 11.2 | Linealidad y rango | 26 |
| 11.3 | Exactitud | 30 |
| 11.4 | Precisión | 36 |
| 11.4.1 | Precisión intermedia | 36 |
| 11.5 | Precisión del sistema | 38 |
| 11.6 | Repetibilidad | 39 |
| 11.7 | Selectividad | 40 |
| 11.8 | Robustez | 43 |
| 11.8.1 | Robustez del método | 43 |
| 11.8.2 | Robustez cromatográfica | 44 |
| 11.9 | Estabilidad | 45 |
| 11.10 | Influencia de filtro | 46 |
| 11.11 | Cinética de liberación-dissolución | 47 |
| 11.11.1 | Factor de Similitud (f2) | 49 |
| 12 | COMENTARIOS | 50 |
| 13 | CONCLUSIONES | 53 |
| 14 | BIBLIOGRAFÍA | 55 |
2 ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1: Sistema de clasificación biofarmacéutico para una FFSO-LI .................. 7
TABLA 2: Parámetros de desempeño analítico; (-) parámetro no es evaluado normalmente; (+) parámetro es evaluado normalmente ..................................................... 8
TABLA 3: Reactivos utilizados durante el estudio ........................................... 10
TABLA 4: Preparación de muestras linealidad y rango .................................. 18
TABLA 5: Resultados test idoneidad del sistema a pH 1,2 ............................. 25
TABLA 6: Resultados test idoneidad del sistema pH 4,5 ............................... 25
TABLA 7: Resultados test idoneidad del sistema pH 6,8 ............................... 26
TABLA 8: Valores de concentración de quetiapina a pH 1,2 ......................... 27
TABLA 9: Resultados de concentración encontrada pH 4,5 .......................... 27
TABLA 10: Resultados de concentración encontrada pH 6,8 ....................... 27
TABLA 11: Resultados regresión lineal ....................................................... 28
TABLA 12: Parámetros ecuación de la recta ............................................... 28
TABLA 13: Resultados test de exactitud pH 1,2 ........................................ 31
TABLA 14: Resumen resultados test de exactitud pH 1,2 ............................ 32
TABLA 15: Resultados test de exactitud pH 4,5 ........................................ 33
TABLA 16: Resumen resultados test de exactitud pH 4,5 ............................ 34
TABLA 17: Resultados test de exactitud pH 6,8 ........................................ 35
TABLA 18: Resumen resultados test de exactitud pH 6,8 ............................ 35
TABLA 19: Resumen resultados porcentaje promedio disuelto analista 1 y 2, medios de disolución pH 1,2 ................................................................. 36
TABLA 20: Resumen resultados porcentaje promedio disuelto analista 1 y 2, medio de disolución pH 4,5 ................................................................. 37
TABLA 21: Resumen resultados porcentaje promedio disuelto analista 1 y 2, medio de disolución pH 6,8 ................................................................. 37
TABLA 22: Resumen resultados de diferencia porcentual entre analista 1 y 2 ... 38
TABLA 23: Resumen de los resultados de precisión del sistema en los 3 medios de disolución en estudio ................................................................. 39
TABLA 24: Resumen resultados repetibilidad .............................................. 40
3 ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: Estructura química de quetiapina fumarato. ........................................ 5
FIGURA 2: Ecuación de cálculo Factor de Similitud (f2)........................................ 16
FIGURA 3: Gráfico de linealidad de quetiapina a pH 1,2..................................... 29
FIGURA 4: Gráfico de linealidad de quetiapina a pH 4,5................................. 29
FIGURA 5: Gráfico de linealidad de quetiapina a pH 6,8................................. 30
FIGURA 6: Cromatograma de placebo en medio de disolución pH 1,2............. 41
FIGURA 7: Cromatograma de placebo en medio de disolución pH 4,5........... 41
FIGURA 8: Cromatograma de placebo en medio de disolución pH 6,8.......... 41
FIGURA 9: Cromatograma medio de disolución pH 1,2.................................... 42
FIGURA 10: Cromatograma medio de disolución pH 4,5................................. 42
FIGURA 11: Cromatograma medio de disolución pH 6,8................................. 42
FIGURA 12: Cromatograma representativo del peak de quetiapina................ 48