



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICAS

**DESARROLLO Y EVALUACIÓN
DE UNA FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA
DE LIBERACIÓN PROLONGADA:
QUETIAPINA FUMARATO EN DOSIS DE 50MG Y 300MG**

**UNIDAD DE PRÁCTICA PROLONGADA PARA OPTAR AL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO
JENNIFFER ANDREA VALENZUELA PARRA**

PROFESOR SUPERVISOR
Prof. Q.F. Olosmirra Correa
Depto. Ciencias y Tecnología Farmacéuticas
Universidad de Chile

MONITOR DE PRÁCTICA
Q.F. Susana Valenzuela
Coordinador Desarrollo Galénico y Biotfarmacia
Laboratorios Rider-Synthon

SANTIAGO DE CHILE

2014

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	vi
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPITULO I.....	11
OBJETIVOS	11
I. OBJETIVO GENERAL	11
II. OBJETIVOS ESPECIFICOS	11
CAPITULO II.....	13
MATERIALES Y MÉTODOS.....	13
I. MATERIALES	13
I. Principio Activo:.....	13
II. Excipientes:.....	13
II. MÉTODO	14
I. Preformulación:	14
II. Formulación.....	15
CAPITULO III.....	27
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	27
I. Elección de componentes de la formulación	27
II. Excipiente formador de Matriz de liberación prolongada	27
III. Control en proceso, caracterización propiedades Físicas	27
IV. Perfiles de Disolución	29
I. Perfiles de Referencias.....	29
II. Efecto de la Matriz en el perfil de liberación sostenida dosis 50mg.....	31
V. Elección de fórmula definitiva quetiapina fumarato XR 50mg	34
VI. Estudio de estabilidad.....	36
I. Elaboración de lotes para estudio de estabilidad Fórmula F5 quetiapina XR 50mg 36	
II. Caracterización de Granulado Lote para Estudio de Estabilidad.....	36
III. Control en proceso, caracterización propiedades Físicas de Lotes para Estudio de Estabilidad	37

I. Elaboración y Evaluación de dosis proporcional quetiapina XR 300mg.....	40
I. Perfil de disolución quetiapina XR 300mg.....	40
CAPÍTULO IV	43
CONCLUSIONES.....	43
ANEXO I.....	45
REFERENCIAS	47

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N° 1: Listado de excipientes utilizados en la manufactura de comprimidos matriciales de liberación prolongada.....	14
Tabla N° 2: Formulaciones de comprimidos matriciales para ensayos, donde (a) Ajustado según potencia (b) Componente de ajuste (c) Se evaporan en el proceso	16
Tabla N° 3: Peso total de comprimidos matriciales de quetiapina XR 50mg y 300mg (*Ajustado por potencia).....	17
Tabla N° 4: Componentes para la preparación del recubrimiento de comprimidos matriciales de quetiapina XR con ganancia de peso de un 3%.....	17
Tabla N° 5: Condiciones de trabajo en la granulación con el granulador Comasa MIC DEVELOPER y secado a través del lecho fluido MIDI GLATT	20
Tabla N° 6: Condiciones de compresión para obtención de comprimidos matriciales de quetiapina XR.....	21
Tabla N° 7: Condiciones del estudio y frecuencia del estudio de estabilidad para comprimidos matriciales de quetiapina XR (16).	26
Tabla N° 8: Resultados de control en proceso de comprimidos matriciales de quetiapina XR 50mg y 300mg.	28
Tabla N° 9: Porcentajes de disolución en test de disolución de referencia SEROQUEL® XR 50mg, 150mg, 200mg, 300mg.	30
Tabla N° 10: Porcentajes de disolución del principio activo para comprimidos matriciales de quetiapina XR de los ensayos de formulación F1, F4 y F5	32
Tabla N° 11: Valores del factor de similitud f2 para los ensayos de formulación F1, F4 y F5 de comprimidos matriciales de quetiapina XR 50mg.	35
Tabla N° 12: Propiedades reológicas de fórmula definitiva para estudio de estabilidad.	36

Tabla N° 13: Resultados de control en proceso para comprimidos matriciales de quetiapina XR 50mg de lotes de estabilidad.	37
Tabla N° 14: Porcentajes de disolución de lotes para estudio de estabilidad.	38
Tabla N° 15: Porcentajes de disolución para comprimidos matriciales de quetiapina XR 300mg.	41

INDICE DE FIGURAS

Figura N° 1: Estructura molecular correspondiente a quetiapina fumarato	5
Figura N° 2: Diagrama de flujo del proceso de desarrollo de un nuevo proyecto en el Laboratorio Rider-Synthon.....	7
Figura N° 3: Etapas del proceso previo a la compresión a partir de un granulado.	18
Figura N° 4: Perfiles de liberación de referencias Seroquel® XR de diferentes dosis.....	30
Figura N° 5: Perfiles de liberación comparativos de comprimidos matriciales con matrices de POLYOX® NK60 v/s POLYOX® WSR301	33
Figura N° 6: Perfiles de liberación comparativos con diferentes concentraciones de comprimidos matriciales basados en diferentes concentraciones de POLYOX® WSR301.....	34
Figura N° 7: Perfiles de liberación comparativos de comprimidos matriciales elaborados con diferentes excipientes formadores de matriz retardadora de liberación de principio activo, comparadas con la referencia SEROQUEL® XR 50mg.	34
Figura N° 8: Perfiles de liberación de comprimidos matriciales de quetiapina XR 50mg de lotes para estudio de estabilidad comparados con referencia SEROQUEL® XR 50mg.....	39
Figura N° 9: Perfiles de liberación de comprimidos matriciales de quetiapina XR 300mg v/s Referencia SEROQUEL® XR 300mg.....	42