



Universidad de Chile
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

“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-disolución	47
11.11.1	Factor de Similitud (f_2)	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 <i>test</i> idoneidad del sistema a pH 1,2.....	25
TABLA 6: Resultados <i>test</i> idoneidad del sistema pH 4,5.....	25
TABLA 7: Resultados <i>test</i> 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 <i>test</i> de exactitud pH 1,2.....	31
TABLA 14: Resumen resultados <i>test</i> de exactitud pH 1,2.....	32
TABLA 15: Resultados <i>test</i> de exactitud pH 4,5.....	33
TABLA 16: Resumen resultados <i>test</i> de exactitud pH 4,5.....	34
TABLA 17: Resultados <i>test</i> de exactitud pH 6,8.....	35
TABLA 18: Resumen resultados <i>test</i> 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

TABLA 25: Resumen de los resultados de robustez del método.	43
TABLA 26: Resumen de los resultados de robustez cromatográfica.	44
TABLA 27: Resumen de los resultados de estabilidad.....	45
TABLA 28: Resumen resultados de la influencia de filtro en los 3 pHs en estudio.	46
TABLA 29: Porcentaje promedio disuelto en los 12 vasos de Quetiapina comprimidos recubiertos 100 mg.	47
TABLA 30: Porcentaje promedio disuelto en los 12 vasos Seroquel comprimidos recubiertos 200 mg.....	48

3 ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: Estructura química de quetiapina fumarato.	5
FIGURA 2: Ecuación de cálculo Factor de Similitud (f_2).....	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 <i>peak</i> de quetiapina.	48