

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO DE CONTROL NACIONAL SUBDEPARTAMENTO QUIMICO ANALITICO SECCION CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS	N° Folio Archivo:	
HOJA DE TRABAJO ENSAYO DE DISOLUCION DE LIBERACION CONVENCIONAL.HPLC	Código Interno : (N° registro muestra)	A 17/05

FECHA SOLICITUD : 24.04.2005 FECHA DE INICIO ANALISIS: 25.04.2005

1.- ANTECEDENTES

Nombre (marca) : Alprazolam
 Principio Activo (DCI) : Alprazolam
 Forma Farmacéutica : comprimidos
 N° Registro Sanitario : F-XXX/00
 Tipo de Liberación : convencional
 Dosis Declarada : 1 mg
 N° de Lote /Serie Vence : XX 0504 Jul-07
 Laboratorio : XXX
 Descripción aspecto fisico : Comprimidos de color celeste, circulares planos , ranurado en una de sus caras
 Observaciones : _____

2. APARATO DE DISOLUCION

Equipo de Disolución (Marca/Modelo/ N° serie) : Pharma Test PTW SIII 6248
 Fecha última manten./ calibr.(calibr.mec.y qca) : 15.10.2004
 Fecha última verificación (qca.) : 12.03.2005
 N° informe última verificación : N°3/2005

3. CONDICIONES DEL ENSAYO

Método : Método USP Fabricante
 Aparato USP : 1
 Velocidad de Rotación : 100 rpm
 Tiempo (s) de Muestreo : 20 min
 Medio de Disolución : Buffer fosfato pH: 6
 Volumen : 500 ml
 Especificaciones (%Q) : 60% disuelto en 20 min

4. MEDIO DE DISOLUCION

Preparación del Buffer (si procede) : De acuerdo a monografía para Alprazolam comprimidos, USP 27, pag 66

Sal Utilizada 1 : KH2PO4

Sal Utilizada 2 : K2HPO4

Peso de la sal :

Peso Sal 1 (g)	Peso sal 2 (g)
160	40

Volumen Buffer preparado : 4,000 ml
 Soluciones para ajustar pH : Acido ortofosforico
 pH final del Buffer : 5.95
 Método de desaireado (descripción breve) : Metodo USP

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO DE CONTROL NACIONAL SUBDEPARTAMENTO QUÍMICO ANALÍTICO SECCIÓN CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS	N° Folio Archivo:	
HOJA DE TRABAJO ENSAYO DE DISOLUCION DE LIBERACION CONVENCIONAL.HPLC	Código Interno : (N° registro muestra)	A 17/05

5. CONDICIONES EXPERIMENTALES

Inspección visual :

Nivel (Horizont)	Centrado (ejes)	Centrado (eje /vaso)	Velocidad Rotación (*)	Altura (paleta/canast)
OK	OK	OK	100	OK

(*) rpm ± 4%

(**) Aparato USP N°

Temperatura del Baño (°C) :

Antes del Ensayo	Durante el Ensayo	Final del Ensayo
37.6	37.6	37.5

Temperatura dentro de los Vasos (37 ± 0.5 °C)

	1	2	3	4	5	6
Comienzo	37	37	37	37	37	37
Final	36.9	37	37	37	37	37

6. ENSAYO

Técnica para agregar muestras a los vasos :

Comienzo Simultáneo	Comienzo Desfasado	Tiempo de Desfase (min)
	X	1 minuto

Realización del Ensayo :

Hora de Comienzo	Hora de Término
12.10	12.30

Observaciones (Tiempos de desintegración, tipo de sedimentación, etc.) :

No quedan residuos en los canastillos

7. TOMA DE MUESTRA

Alicuota tomada : 10 ml

Filtro Utilizado (Marca) : Millipore

Tipo de filtro : GVW PO 1300 0.22 um

Volumen descartado : 2 ml

Dilución 1 : 1 mL de muestra diluidos con medio a 1 mL

Dilución 2 : 1 mL de dilución 1 llevados con medio a 1 mL

Factor de Dilución : 1

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO DE CONTROL NACIONAL SUBDEPARTAMENTO QUIMICO ANALITICO SECCION CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS	N° Folio Archivo:	
HOJA DE TRABAJO ENSAYO DE DISOLUCION DE LIBERACION CONVENCIONAL.HPLC	Código Interno : (N° registro muestra)	A 17/05

8. SOLUCIONES ESTANDAR

Estándar de trabajo y Estándar Control : Alprazolam estandar secundario
 Lote : 3E 272
 Potencia : 100.0 %
 Valorado contra estándar USP lote N° : Alprazolam lote H1C133
 Fecha de Valoración : 24.04.2005
 Informe de valoración : N°5/2005
 Estándar Interno (si corresponde) :
 Lote :
 Potencia :
 Valorado contra estándar USP lote N° :
 Informe valorac./ Fecha de Valoración :

Estándar de Trabajo	Estándar Control	Estándar Interno
10.3	10.2	

Balanza (Marca/Modelo/sensibilidad) : Sartorius BP 210 0,1 mg
 Fecha Última Calibración : 14.01.2005
 Fecha Última Verificación : 25.04.05

Volumen solución madre (estándar de trabajo y control) : 100 mL
 Solvente de disolución : Metanol
 Dilución 1 : 1 mL de solución madre diluidos con medio a 50 mL
 Dilución 2 : 1 mL de dilución 1 llevados con medio a 1 mL
 Factor dilución estandar : 0.0002
 Concentración del Estándar de Trabajo : 0.00206 mg/mL
 Concentración del Estándar Control : 0.00204 mg/mL

Volumen solución madre (Estándar Interno) : mL
 Dilución 1 : mL de solución madre diluidos con disolvente a mL
 Dilución 2 : mL de dilución 1 llevados con medio a mL
 Concentración del Estándar Interno : #DIV/0! mg/mL

9.-METODO DE ANALISIS

HPLC (Marca/Modelo) : Shimadzu LC 10AD
 Fecha último mantenimiento : 02.09.2004
 Fecha última verificación : 22.03.2005
 N° POE Metodología Analítica : POE 4222-0080
 N° Protocolo Validación metodol. analítica : V-4222-0080
 Columna Utilizada : Zorbax eclipse XDB -C8 4,6mm x 150 mm x 5,0 micrones
 Longitud de onda de lectura : 254 nm
 Fase móvil : Buffer fosfato pH: 6 / Acetonitrilo 60 : 40
 Velocidad de Flujo : 1,5 ml/min
 Temperatura : ambiente
 Volumen de Inyección : 200 microlitros

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO DE CONTROL NACIONAL SUBDEPARTAMENTO QUIMICO ANALITICO SECCION CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS	N° Folio Archivado:	
HOJA DE TRABAJO ENSAYO DE DISOLUCION DE LIBERACION CONVENCIONAL.HPLC	Código Interno : (N° registro muestra)	A 17/05

9.1. Prueba de aptitud del sistema HPLC : El Estándar de Trabajo debe ser inyectado 5 veces y se reportan los valores. El CV debe ser menor al 2% y el factor de asimetría menor a 2

Solución Estándar de Trabajo

Inyección	TR	Resolución	Asimetría	Área
1	3.97		1.46	334993
2	3.97		1.44	333842
3	3.97		1.45	334423
4	3.97		1.45	334433
5	3.97		1.49	339744
Promedio				335487
DS				2414.286748
CV				0.719636453

Resultado : CUMPLE

9.2. Chequeo de Estándares

: El estándar de trabajo debe ser inyectado 5 veces y se reportan los valores. El CV debe ser menor al 2%. Posteriormente, se inyecta de igual forma el estándar control (5 veces) y se reportan los valores obtenidos. Con los datos, calcular el factor de respuesta y reportar los valores obtenidos. La diferencia de los factores de respuesta entre el estándar de trabajo y el estándar control no debe exceder el 1%.

HPLC

Solución Estándar de Trabajo

Inyección	tr (a)	Resolución	Asimetría	Área	FR (b)
1	3.97		1.46	334277	162270388.3
2	3.97		1.45	331046	160701941.7
3	3.96		1.45	332409	161363592.2
4	3.95		1.47	336633	163414077.7
5	3.96		1.47	336720	163456310.7
Promedio				334217	162241262.1
DS				2521.396934	
CV				0.754419115	

Solución Estándar Control

Inyección	TR(a)	Resolución	Asimetría	Área	FR (b)
1	3.97		1.42	326018	159812745.1
2	3.96		1.43	327484	160531372.5
3	3.96		1.42	326050	159828431.4
4	3.97		1.43	329262	161402941.2
5	3.97		1.44	329913	161722058.8
Promedio				327745.4	160659509.8
DS				1797.580819	
CV				0.548468665	

a : Tiempo de Retención

b : Factor de Respuesta (FR= Area/Concentración)

FR	Estándar de Trabajo	Estándar Control
Promedio	162241262.1	160659509.8
% Diferencia	0.974938382	
Requerimiento	< 1%	
Conclusión	#REF!	

$$\% \text{ diferencia} = \frac{\text{FR solución estandar trabajo} - \text{FR solución estandar control}}{\text{FR solución estandar de trabajo}} \times 100$$

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO DE CONTROL NACIONAL SUBDEPARTAMENTO QUIMICO ANALITICO SECCION CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS	N° Folio Archivo:	
HOJA DE TRABAJO ENSAYO DE DISOLUCION DE LIBERACION CONVENCIONAL.HPLC	Código Interno : (N° registro muestra)	A 17/05

9.3. MUESTRAS

Vaso	Inyección	tr	R	Asimetría	Área	Area prom.	FR
Control	1	3.97		1.42	326486	325758	159685457.5
	2	3.97		1.42	325489		
	3	3.97		1.42	325300		
1	1	3.97		1.42	323568	323895	
	2	3.97		1.43	324226		
	3	3.97		1.42	323890		
2	1				322689	323941	
	2				323456		
	3				325678		
3	1				321478	321991	
	2				321090		
	3				323405		
Control	1				326589	326574	160085457.5
	2				325678		
	3				327456		
4	1				319450	319863	
	2				320689		
	3				319450		
5	1				324689	323613	
	2				323455		
	3				322694		
6	1				325678	326707	
	2				329876		
	3				324567		
Control	1				326500	325763	159687745.1
	2				325489		
	3				325300		

Promedio 159819553.4
 DS 230282.5803
 CV% 0.144089115

10. CALCULOS

Realizar los cálculos de Porcentaje de Fármaco disuelto de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\begin{aligned}
 \% \text{ Farmaco Disuelto} &= \frac{A \text{ muestra} \times C \text{ estándar} \times \text{Vol vaso} \times \text{FD} \times 100}{A \text{ estándar} \times \text{Dosis Declarada}} \\
 &= \frac{A \text{ muestra} \times ((\text{Peso estandar} \times \text{Potencia} / 100) \times \text{FDest}) \times \text{Vol vaso} \times \text{FDmtra} \times 100}{A \text{ estandar} \times \text{Dosis declarada}} \\
 &= \frac{A \text{ muestra} \times (10,3 \times 100 / 100) \times 0,0002 \times 500 \times 1 \times 100}{A \text{ estandar} \times 1}
 \end{aligned}$$

Revision de formula : OK
 Iniciales y fecha : MEP / 25.04.2005

Fase S1

Criterio: Todos los valores individuales no deben ser menores a Q+5%. Si no cumple pasa a Fase S2

Muestra	Porcentaje Disuelto	Promedio vaso
1	99.7	100
	99.9	
	99.8	
2	99.4	100
	99.7	
	100.4	
3	99.1	99
	99.0	
	99.7	
4	98.4	99
	98.8	
	98.4	
5	100.3	100
	99.7	
	99.4	
6	100.4	101
	101.7	
	100.0	

Unidad	Promedio vaso	%Q+5%
1	100	CUMPLE
2	100	CUMPLE
3	99	CUMPLE
4	99	CUMPLE
5	100	CUMPLE
6	101	CUMPLE

%Q :	60%
%Q +5% :	65%
RESULTADO	CUMPLE

Fecha de análisis : 25.04.05

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO DE CONTROL NACIONAL SUBDEPARTAMENTO QUIMICO ANALITICO SECCION CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS	N° Folio Archivo:	
HOJA DE TRABAJO ENSAYO DE DISOLUCION DE LIBERACION CONVENCIONAL.HPLC	Código Interno : (N° registro muestra)	A 17/05

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO DE CONTROL NACIONAL SUBDEPARTAMENTO QUIMICO ANALITICO SECCION CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS	N° Folio Archivo:	
HOJA DE TRABAJO ENSAYO DE DISOLUCION DE LIBERACION CONVENCIONAL.HPLC	Código Interno : (N° registro muestra)	A 17/05

Criterios de aceptación

- Fase S1** Todos los valores individuales no deben ser menores a Q+5%. Si no cumple pasa a Fase S2
- Fase S2** El promedio de 12 unidades (S1+S2)es igual o mayor a Q, y ninguna unidad es menor que Q-15%, si no cumple pasa a fase S3
- Fase S3** El promedio de 24 unidades (S1+S2+S3)es igual o mayor que Q, no mas de 2 unidades son menores a Q-15% y ninguna es menor a Q-25%

11. CONCLUSION El producto cumple ensayo de disolución en Fase S1

12.OBSERVACIONES

13. ANALISTAS	NOMBRE	FIRMA
	Maria Passi	
	Monica Varela	

14. SUPERVISOR
 QF Jefe Sección MGO

FECHA DE TERMINO ANALISIS 25.04.05