

## Quetiapina, Tabletas de Liberación Prolongada

<b>Tipo de Publicación</b>	Boletín de Revisión
<b>Fecha de Publicación</b>	29-mar-2019
<b>Fecha Oficial</b>	01-abr-2019
<b>Comité de Expertos</b>	Monografías de Medicamentos Químicos 4
<b>Motivo de la Revisión</b>	Cumplimiento

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015–2020, el Comité de Expertos en Monografías de Medicamentos Químicos 4 ha revisado la monografía de Quetiapina, Tabletas de Liberación Prolongada. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 7* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones y/o tolerancias de disolución distintas a las de las pruebas de disolución existentes.

Se actualizaron las referencias existentes de los reactivos para mantener la uniformidad con los nombres de entrada de los reactivos. Para información adicional sobre las referencias cruzadas de los reactivos, por favor ver el [Anuncio Farmacopeico](#) relacionado.

La revisión también requiere un cambio en la enumeración de la tabla en la *Valoración* y en la prueba de *Impurezas Orgánicas*.

El Boletín de Revisión de Quetiapina, Tabletas de Liberación Prolongada reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Claire Chisolm, Enlace Científico (301-230-3215 o [cnc@usp.org](mailto:cnc@usp.org)).

## Quetiapina, Tabletas de Liberación Prolongada

### DEFINICIÓN

Las Tabletas de Liberación Prolongada de Quetiapina contienen fumarato de quetiapina [(C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S)<sub>2</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>] equivalente a no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de quetiapina (C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S).

### IDENTIFICACIÓN

#### • A. ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO (197F)

**Solución estándar:** Transferir 10 mg de ER Fumarato de Quetiapina USP a un vial adecuado. Agregar 10 mL de acetona y tapar el vial. Someter a ultrasonido durante aproximadamente 10 minutos. Dejar que la solución se equilibre a temperatura ambiente. Evaporar la acetona completamente. Agregar 2 mL de cloroformo. Agitar por rotación suave durante varios minutos. Pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm. Usar el filtrado.

**Solución muestra:** Moler no menos de 10 Tabletas. Transferir una cantidad del polvo equivalente a no menos de 10 mg de fumarato de quetiapina a un vial adecuado. Agregar 10 mL de acetona y tapar el vial. Someter a ultrasonido durante aproximadamente 10 minutos. Dejar que la solución se equilibre a temperatura ambiente. Evaporar la acetona completamente. Agregar 2 mL de cloroformo. Agitar por rotación suave durante varios minutos. Pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm. Usar el filtrado.

**Criterios de aceptación:** Cumplen con los requisitos.

- B. El tiempo de retención del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

### VALORACIÓN

#### Cambio en la redacción:

#### • PROCEDIMIENTO

**Solución amortiguadora:** Disolver 2,6 g/L de fosfato dibásico de amonio en agua.

**Fase móvil:** Metanol, acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (54:7:39)

**Diluyente:** Acetonitrilo y agua (50:50)

**Solución madre de aptitud del sistema:** 0,05 mg/mL de ER Compuesto Relacionado H de Quetiapina USP en *Fase móvil*

**Solución de aptitud del sistema:** 0,005 mg/mL de ER Compuesto Relacionado H de Quetiapina USP y 0,5 mg/mL de ER Aptitud del Sistema de Quetiapina USP en *Fase móvil*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir 5 mg de ER Aptitud del Sistema de Quetiapina USP a un matraz volumétrico de 10 mL. Agregar 7 mL de *Fase móvil* y someter a ultrasonido hasta disolver. Transferir 1 mL de *Solución madre de aptitud del sistema* al matraz volumétrico. Diluir con *Fase móvil* a volumen.

**Solución estándar:** 0,2 mg/mL de ER Fumarato de Quetiapina USP en *Fase móvil*

**Solución madre de la muestra:** Transferir no menos de 5 Tabletas al vaso de un homogeneizador. Agregar 50 mL de acetonitrilo, agitar por rotación suave para humedecer y dejar en reposo durante aproximadamente 10 minutos. Agregar 160 mL adicionales de *Diluyente* y extraer durante aproximadamente 10 minutos. Transferir el contenido del homogeneizador a un matraz volumétrico de 500 mL. Diluir con *Diluyente* a volumen. Pasar una porción de la

solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm y usar el filtrado.

**Solución muestra:** Nominalmente 0,16–0,18 mg/mL de quetiapina, a partir de *Solución madre de la muestra en Fase móvil*

#### Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 230 nm

**Columna:** 4,6 mm × 25 cm; relleno L7 de 5 µm

**Velocidad de flujo:** 1,3 mL/min

**Volumen de inyección:** 30 µL

**Tiempo de corrida:** No menos de 2,5 veces el tiempo de retención de quetiapina

#### Aptitud del sistema

**Muestras:** *Solución de aptitud del sistema* y *Solución estándar*

[NOTA—Ver la **Tabla 8** (BR 1-Abr-2019) para los tiempos de retención relativos.]

#### Requisitos de aptitud

**Resolución:** No menos de 1,5 entre compuesto relacionado G de quetiapina y compuesto relacionado H de quetiapina; no menos de 2,0 entre los picos de desetoxi quetiapina y quetiapina; *Solución de aptitud del sistema*

**Factor de asimetría:** No más de 1,5, *Solución estándar*

**Desviación estándar relativa:** No más de 2,0%, *Solución estándar*

#### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de quetiapina (C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S) en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times (M_{r1}/M_{r2}) \times N \times 100$$

$r_U$  = respuesta del pico de la *Solución muestra*

$r_S$  = respuesta del pico de la *Solución estándar*

$C_S$  = concentración de ER Fumarato de Quetiapina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

$C_U$  = concentración nominal de quetiapina en la *Solución muestra* (mg/mL)

$M_{r1}$  = peso molecular de quetiapina base libre, 383,51

$M_{r2}$  = peso molecular de fumarato de quetiapina, 883,09

$N$  = número de moles de quetiapina base libre por mol de fumarato de quetiapina, 2

**Criterios de aceptación:** 90,0%–110,0%

### PRUEBAS DE DESEMPEÑO

#### Cambio en la redacción:

#### • DISOLUCIÓN (711)

##### Prueba 1

**Medio 1:** *Solución amortiguadora* de citrato de pH 4,8.

Disolver 9,6 g de ácido cítrico anhidro en 600 mL de agua. Agregar 90 mL de hidróxido de sodio 1 N. Diluir con agua hasta 1 litro; 900 mL.

**Medio 2:** Disolver 17,9 g de fosfato dibásico de sodio dodecahidrato en 400 mL de agua. Agregar 460 mL de **▲hidróxido de sodio 1 N SV▲** (BR 1-Abr-2019) y diluir con agua hasta 1 litro; 100 mL.

[NOTA—Se recomienda verificar el pH de la mezcla de 90 mL de *Medio 1* y 10 mL de *Medio 2*, el cual debe estar entre 6,4 y 6,8. Si el pH de la mezcla es menor de 6,4, se puede agregar 10 mL/L de **▲hidróxido de sodio 1 N SV▲** (BR 1-Abr-2019) a *Medio 2*. Si el pH de la

mezcla es mayor de 6,8, se puede agregar 10 mL/L de ácido clorhídrico 1 N SV <sup>▲</sup> (BR 1-Abr-2019) al Medio. Comenzar la prueba con 900 mL de Medio 1. Después de transcurridas 5 horas de la prueba, agregar 100 mL de Medio 2 al vaso y continuar con la prueba.

**Aparato 1:** 200 rpm

**Tiempos:** 1; 6; 12 y 20 h

**Diluyente:** Medio 1 y Medio 2 (90:10)

**Solución estándar:** (L/400) mg/mL de ER Fumarato de Quetiapina USP en Diluyente, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta

**Solución muestra:** Pasar una porción adecuada de la solución en análisis a través de un filtro adecuado.

**Condiciones instrumentales**

**Modo:** UV

**Longitud de onda analítica:** Aproximadamente 290 nm

**Blanco:** Diluyente

**Análisis**

**Muestras:** Solución estándar y Solución muestra

Calcular la concentración,  $C_i$ , de quetiapina ( $C_{21}H_{25}N_3O_2S$ ) en Medio (mg/mL), después del tiempo de muestreo ( $i$ ):

$$C_i = (A_U/A_S) \times C_S \times (M_{r1}/M_{r2}) \times N$$

- $A_U$  = absorbancia de la Solución muestra  
 $A_S$  = absorbancia de la Solución estándar  
 $C_S$  = concentración de fumarato de quetiapina en la Solución estándar (mg/mL)  
 $M_{r1}$  = peso molecular de quetiapina base libre, 383,51  
 $M_{r2}$  = peso molecular de fumarato de quetiapina, 883,09  
 $N$  = número de moles de quetiapina base libre por mol de fumarato de quetiapina, 2

Calcular la cantidad disuelta de quetiapina ( $C_{21}H_{25}N_3O_2S$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

$$\text{Resultado}_1 = C_i \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_S)] \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times V) + [(C_2 + C_1) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = \{(C_4 \times V) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

- $C_i$  = concentración de quetiapina en Medio en la porción de muestra retirada en cada tiempo de muestreo (mg/mL)  
 $V$  = volumen de Medio, 900 mL durante 1 hora; 1000 mL para los tiempos de muestreo de 6; 12 y 20 horas  
 $L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)  
 $V_S$  = volumen de la Solución muestra retirada del vaso y reemplazada con Medio (mL)

**Tolerancias:** Ver la Tabla 1.

**Tabla 1**

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	No más de 20
2	6	47–69
3	12	65–95
4	20	No menos de 85

Las cantidades disueltas de quetiapina ( $C_{21}H_{25}N_3O_2S$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los

tiempos especificados, se ajustan a Disolución (711), Tabla de Aceptación 2.

**Prueba 2:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la Prueba de Disolución 2 de la USP.

**Medio:** Agua; 900 mL

**Aparato 1:** 100 rpm

**Tiempos:** 2; 4; 8 y 24 h

**Solución estándar:** 0,03 mg/mL de ER Fumarato de Quetiapina USP en agua

**Solución muestra:** Pasar una porción adecuada de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm. Desechar los primeros mililitros del filtrado. Reemplazar el volumen retirado con un volumen igual de Medio. Diluir con Medio hasta una concentración similar a la de la Solución estándar.

**Condiciones instrumentales**

**Modo:** UV

**Longitud de onda analítica:** 290 nm

**Blanco:** Agua

**Análisis**

**Muestras:** Solución estándar y Solución muestra

Calcular la concentración,  $C_i$ , de quetiapina ( $C_{21}H_{25}N_3O_2S$ ) en Medio (mg/mL), después de cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

$$C_i = (A_U/A_S) \times C_S \times D \times (M_{r1}/M_{r2}) \times N$$

- $A_U$  = absorbancia de la Solución muestra  
 $A_S$  = absorbancia de la Solución estándar  
 $C_S$  = concentración de fumarato de quetiapina en la Solución estándar (mg/mL)  
 $D$  = factor de dilución de la Solución muestra, si fuera necesario  
 $M_{r1}$  = peso molecular de quetiapina base libre, 383,51  
 $M_{r2}$  = peso molecular de fumarato de quetiapina, 883,09  
 $N$  = número de moles de quetiapina base libre por mol de fumarato de quetiapina, 2

Calcular la cantidad disuelta de quetiapina ( $C_{21}H_{25}N_3O_2S$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

$$\text{Resultado}_1 = C_i \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_S)] \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times V) + [(C_2 + C_1) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = \{(C_4 \times V) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

- $C_i$  = concentración de quetiapina en Medio en la porción de muestra retirada en cada tiempo de muestreo (mg/mL)  
 $V$  = volumen de Medio, 900 mL  
 $L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)  
 $V_S$  = volumen de la Solución muestra retirada del vaso y reemplazada con Medio (mL)

**Tolerancias:** Ver la Tabla 2.

**Tabla 2**

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	2	5–25
2	4	20–45
3	8	45–75
4	24	No menos de 85

Las cantidades disueltas de quetiapina ( $C_{21}H_{25}N_3O_2S$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* <711>, *Tabla de Aceptación 2*.

**Prueba 3:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 3* de la USP.

**Medio:** ▲Ácido clorhídrico 0,1 N SV; ▲ (BR 1-Abr-2019) 900 mL

**Aparato 2:** 50 rpm

**Tiempos:** 1; 4 y 8 h

**Solución estándar:** ER Fumarato de Quetiapina USP, equivalente a ( $L/900$ ) mg/mL de quetiapina en *Medio*, donde  $L$  es la cantidad declarada, en mg/Tableta

**Solución muestra:** Pasar una porción adecuada de la solución en análisis a través de un filtro de flujo completo adecuado con un tamaño de poro de 10  $\mu$ m.

**Condiciones instrumentales**

**Modo:** UV

**Longitud de onda analítica:** 295 nm

**Celda**

**Para Tabletas de 50 mg:** 10 mm

**Para Tabletas de 150; 200; 300 y 400 mg:** 1 mm

**Blanco:** *Medio*

**Análisis**

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de quetiapina ( $C_{21}H_{25}N_3O_2S$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

$$\text{Resultado} = (A_U/A_S) \times C_S \times V \times (1/L) \times (M_{r1}/M_{r2}) \times N \times 100$$

$A_U$  = absorbancia de la *Solución muestra*

$A_S$  = absorbancia de la *Solución estándar*

$C_S$  = concentración de fumarato de quetiapina en la *Solución estándar* (mg/mL)

$V$  = volumen de *Medio*, 900 mL

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

$M_{r1}$  = peso molecular de quetiapina base libre, 383,51

$M_{r2}$  = peso molecular de fumarato de quetiapina, 883,09

$N$  = número de moles de quetiapina base libre por mol de fumarato de quetiapina, 2

**Tolerancias:** Ver la *Tabla 3*.

**Tabla 3**

Tiempo de Muestreo ( $i$ )	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (para Tabletas de 50; 150 y 200 mg) (%)	Cantidad Disuelta (para Tabletas de 300 y 400 mg) (%)
1	1	No más de 40	No más de 35
2	4	55–75	45–65

**Tabla 3** (continuación)

Tiempo de Muestreo ( $i$ )	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (para Tabletas de 50; 150 y 200 mg) (%)	Cantidad Disuelta (para Tabletas de 300 y 400 mg) (%)
3	8	No menos de 85	No menos de 80

Las cantidades disueltas de quetiapina ( $C_{21}H_{25}N_3O_2S$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* <711>, *Tabla de Aceptación 2*.

**Prueba 4:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 4* de la USP.

**Medio:** Agua; 900 mL

**Aparato 2:** 100 rpm

**Tiempos:** 1; 4; 8 y 16 h

**Solución estándar:** ER Fumarato de Quetiapina USP, equivalente a ( $L/900$ ) mg/mL de quetiapina en *Medio*, donde  $L$  es la cantidad declarada, en mg/Tableta

**Solución muestra:** Pasar una porción adecuada de la solución en análisis a través de un filtro adecuado.

**Condiciones instrumentales**

**Modo:** UV

**Longitud de onda analítica:** 250 nm

**Blanco:** *Medio*

**Análisis**

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de quetiapina ( $C_{21}H_{25}N_3O_2S$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

$$\text{Resultado} = (A_U/A_S) \times C_S \times V \times (1/L) \times (M_{r1}/M_{r2}) \times N \times 100$$

$A_U$  = absorbancia de la *Solución muestra*

$A_S$  = absorbancia de la *Solución estándar*

$C_S$  = concentración de fumarato de quetiapina en la *Solución estándar* (mg/mL)

$V$  = volumen de *Medio*, 900 mL

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

$M_{r1}$  = peso molecular de quetiapina base libre, 383,51

$M_{r2}$  = peso molecular de fumarato de quetiapina, 883,09

$N$  = número de moles de quetiapina base libre por mol de fumarato de quetiapina, 2

**Tolerancias:** Ver la *Tabla 4*. Las cantidades disueltas de quetiapina ( $C_{21}H_{25}N_3O_2S$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* <711>, *Tabla de Aceptación 2*.

**Prueba 5:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 5* de la USP.

**Tabla 4 (Quetiapina, Tabletas de Liberación Prolongada)**

Tiempo de Muestreo ( $i$ )	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (para Tabletas de 50 mg) (%)	Cantidad Disuelta (para Tabletas de 150 mg) (%)	Cantidad Disuelta (para Tabletas de 200 mg) (%)	Cantidad Disuelta (para Tabletas de 300 mg) (%)	Cantidad Disuelta (para Tabletas de 400 mg) (%)
1	1	No más de 20	No más de 20	No más de 20	No más de 15	No más de 15
2	4	30–55	35–55	28–48	22–42	22–42
3	8	60–85	65–90	60–85	52–76	50–75
4	16	No menos de 85	No menos de 85	No menos de 85	No menos de 85	No menos de 85

**Medio, Aparato 1, Tiempos, Solución estándar, Solución muestra, Condiciones instrumentales y Análisis:**  
Proceder según se indica en *Prueba de Disolución 2*.  
**Tolerancias:** Ver la *Tabla 5*.

**Tabla 5**

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	2	10–30
2	4	30–50
3	8	60–80
4	24	No menos de 85

Las cantidades disueltas de quetiapina ( $C_{21}H_{25}N_3O_2S$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

**Prueba 6:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 6* de la USP.

**Medio:** Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8 (6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio y 0,9 g/L de hidróxido de sodio en agua. Ajustar con hidróxido de sodio 1 N SV o ácido fosfórico a un pH de 6,8 y someter a ultrasonido durante no menos de 10 minutos); 900 mL.

**Aparato 2:** 100 rpm, con dispositivo de sumersión

**Tiempos:** 1; 4; 8 y 16 h

**Fase móvil:** Metanol, ácido trifluoroacético y agua (40:0,1:60)

**Solución estándar:** 0,1 mg/mL de ER Fumarato de Quetiapina USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad apropiada de ER Fumarato de Quetiapina USP a un matraz volumétrico adecuado y agregar un volumen de metanol equivalente al 5% del volumen final del matraz. Someter a ultrasonido hasta disolver, luego diluir con *Medio* a volumen.

**Solución muestra:** Pasar una porción adecuada de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu$ m. Desechar los primeros mililitros del filtrado.

#### Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía (621)*, *Aptitud del Sistema*.)

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 280 nm

**Columna:** 4,6 mm  $\times$  5,0 cm; relleno L1 de 5  $\mu$ m

**Temperatura de la columna:** 40°

**Velocidad de flujo:** 1,2 mL/min

**Volumen de inyección:** 10  $\mu$ L

**Tiempo de corrida:** No menos de 2,0 veces el tiempo de retención de quetiapina

#### Aptitud del sistema

**Muestra:** *Solución estándar*

**Requisitos de aptitud**

**Factor de asimetría:** No más de 2,0

**Desviación estándar relativa:** No más de 3,0%

#### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*  
Calcular la concentración,  $C_i$ , de quetiapina ( $C_{21}H_{25}N_3O_2S$ ) en *Medio* (mg/mL), después de cada tiempo de muestreo (i):

$$C_i = (r_U/r_S) \times C_S \times (M_{r1}/M_{r2}) \times N$$

$r_U$  = respuesta del pico de la *Solución muestra*

$r_S$  = respuesta del pico de la *Solución estándar*

$C_S$  = concentración de ER Fumarato de Quetiapina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

$M_{r1}$  = peso molecular de quetiapina base libre, 383,51

$M_{r2}$  = peso molecular de fumarato de quetiapina, 883,09

$N$  = número de moles de quetiapina base libre por mol de fumarato de quetiapina, 2

Calcular la cantidad disuelta de quetiapina ( $C_{21}H_{25}N_3O_2S$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_i \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = \{[C_2 \times (V - V_3)] + (C_1 \times V_3)\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{[C_3 \times [V - (2 \times V_3)]] + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = \{[C_4 \times [V - (3 \times V_3)]] + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

$C_i$  = concentración de quetiapina en *Medio* en la porción de muestra retirada en cada tiempo de muestreo (mg/mL)

$V$  = volumen de *Medio*, 900 mL

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

$V_3$  = volumen de la *Solución muestra* retirada del *Medio* (mL)

**Tolerancias:** Ver la *Tabla 6*.

**Tabla 6**

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (para Tabletas de 50 y 150 mg) (%)	Cantidad Disuelta (para Tabletas de 200; 300 y 400 mg) (%)
1	1	No más de 15	No más de 10
2	4	21–41	21–41
3	8	56–76	51–71
4	16	No menos de 80	No menos de 80

Las cantidades disueltas de quetiapina ( $C_{21}H_{25}N_3O_2S$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

**Prueba 7:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 7* de la USP.

**Medio de la etapa ácida:** Solución amortiguadora de citrato de pH 4,8 (9,6 g/L de ácido cítrico anhidro en agua, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ácido cítrico anhidro a un matraz volumétrico apropiado. Disolver en un volumen de agua equivalente al 60% del volumen del matraz, luego agregar un volumen de hidróxido de sodio 1 N SV equivalente al 9% del volumen del matraz. Diluir con agua a volumen); 900 mL, desgasificado

**Solución amortiguadora de fosfato 0,05 M:** 17,9 g/L de fosfato dibásico de sodio dodecahidrato, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de fosfato dibásico de sodio dodecahidrato a un matraz volumétrico apropiado que contenga un volumen de agua equivalente al 40% del volumen del matraz. Agregar un volumen de hidróxido de sodio 1 N SV equivalente al 46% del volumen del matraz y diluir con agua a volumen.

**Medio de la etapa amortiguada:** Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,6 (agregar 100 mL de *solución*

amortiguadora de fosfato 0,05 M al Medio de la etapa ácida; ajustar con hidróxido de sodio 1 N SV o ácido clorhídrico 1 N SV hasta obtener un pH de  $6,6 \pm 0,20$ , si fuera necesario; 1000 mL

**Aparato 1:** Canastilla de malla 20; 200 rpm

**Tiempos:** 1 y 4 horas en Medio de la etapa ácida, 6; 10 y 16 horas en Medio de la etapa amortiguada. El tiempo en el Medio de la etapa amortiguada incluye el tiempo en el Medio de la etapa ácida.

**Procedimiento:** Llevar a cabo la prueba en el Medio de la etapa ácida para los tiempos especificados. Después de 5 horas, agregar 100 mL de solución amortiguadora de fosfato 0,05 M y continuar llevando a cabo la prueba en Medio de la etapa amortiguada para los tiempos especificados.

**Solución madre del estándar:** 1,2 mg/mL de ER Fumarato de Quetiapina USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad apropiada de ER Fumarato de Quetiapina USP a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de metanol equivalente al 40% del volumen del matraz y someter a ultrasonido hasta disolver. Diluir con agua a volumen.

**Solución estándar de la etapa ácida:** 0,03 mg/mL de ER Fumarato de Quetiapina USP, a partir de Solución madre del estándar, en Medio de la etapa ácida

**Solución estándar de la etapa amortiguada:** 0,03 mg/mL de ER Fumarato de Quetiapina USP, a partir de Solución madre del estándar, en Medio de la etapa amortiguada

**Solución muestra de la etapa ácida:** Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado, desechando la primera porción del filtrado, si fuera necesario. Diluir el filtrado adicionalmente con Medio de la etapa ácida, si fuera necesario. Reemplazar la porción de solución retirada del vaso con un volumen equivalente de Medio de la etapa ácida entibiado.

**Solución muestra de la etapa amortiguada:** Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado, desechando la primera porción del filtrado, si fuera necesario. Diluir el filtrado adicionalmente con Medio de la etapa amortiguada, si fuera necesario. Reemplazar la porción de solución retirada del vaso con un volumen equivalente de Medio de la etapa amortiguada entibiado.

#### Condiciones instrumentales

(Ver Espectroscopía Ultravioleta-Visible (857).)

**Modo:** UV

**Longitud de onda analítica:** 290 nm

**Blanco:** Medio de la etapa ácida o Medio de la etapa amortiguada

#### Aptitud del sistema

**Muestras:** Solución estándar de la etapa ácida y Solución estándar de la etapa amortiguada

#### Requisitos de aptitud

**Desviación estándar relativa:** No más de 2,0%, Solución estándar de la etapa ácida y Solución estándar de la etapa amortiguada

#### Análisis

**Muestras:** Solución estándar de la etapa ácida y Solución muestra de la etapa ácida o Solución estándar de la etapa amortiguada y Solución muestra de la etapa amortiguada  
Calcular la concentración ( $C_i$ ) de quetiapina ( $C_{21}H_{25}N_3O_2S$ ) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

$$\text{Resultado}_i = (A_U/A_S) \times C_S \times D \times (M_{r1}/M_{r2}) \times N$$

$A_U$  = absorbancia de la Solución muestra de la etapa ácida o de la Solución muestra de la etapa amortiguada

$A_S$  = absorbancia de la Solución estándar de la etapa ácida o de la Solución estándar de la etapa amortiguada, correspondiente a la solución muestra relacionada

$C_S$  = concentración de fumarato de quetiapina en la Solución estándar de la etapa ácida o en la Solución estándar de la etapa amortiguada (mg/mL)

$D$  = factor de dilución de la Solución muestra de la etapa ácida o de la Solución muestra de la etapa amortiguada, si fuera necesario

$M_{r1}$  = peso molecular de quetiapina base libre, 383,51

$M_{r2}$  = peso molecular de fumarato de quetiapina, 883,09

$N$  = número de moles de quetiapina base libre por mol de fumarato de quetiapina, 2

Calcular la cantidad disuelta de quetiapina ( $C_{21}H_{25}N_3O_2S$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

$$\text{Resultado}_1 = C_i \times V_A \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = [(C_2 \times V_A) + (C_1 \times V_S)] \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times V_B) + [(C_2 + C_1) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = \{(C_4 \times V_B) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_5 = \{(C_5 \times V_B) + [(C_4 + C_3 + C_2 + C_1) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

$C_i$  = concentración de quetiapina en Medio de la etapa ácida o en Medio de la etapa amortiguada en la porción de muestra retirada en cada tiempo de muestreo (mg/mL)

$V_A$  = volumen de Medio de la etapa ácida, 900 mL

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

$V_S$  = volumen de la Solución muestra de la etapa ácida o de la Solución muestra de la etapa amortiguada retirada del vaso y remplazada con Medio de la etapa ácida o Medio de la etapa amortiguada, respectivamente (mL)

$V_B$  = volumen de Medio de la etapa amortiguada, 1000 mL

**Tolerancias:** Ver la Tabla 7.

**Tabla 7**

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	No más de 15
2	4	28–48
3	6	40–60
4	10	62–82
5	16	No menos de 80

Las cantidades disueltas de quetiapina ( $C_{21}H_{25}N_3O_2S$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a Disolución (711), Tabla de Aceptación 2. (BR 1-Abr-2019)

• **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN (905):**  
Cumplen con los requisitos.

## IMPUREZAS

## Cambio en la redacción:

## • IMPUREZAS ORGÁNICAS

Solución amortiguadora, Fase móvil, Diluyente, Solución de aptitud del sistema, Solución muestra y Sistema cromatográfico: Proceder según se indica en la Valoración.

## Aptitud del sistema

Muestra: Solución de aptitud del sistema

[NOTA—Ver la **Tabla 8** (BR 1-Abr-2019) para los tiempos de retención relativos.]

## Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,5 entre compuesto relacionado G de quetiapina y compuesto relacionado H de quetiapina; no menos de 2,0 entre los picos de desetoxi quetiapina y quetiapina

## Análisis

Muestra: Solución muestra

[NOTA—Ver la **Tabla 8** (BR 1-Abr-2019) para los tiempos de retención relativos.]

Calcular el porcentaje de cada producto de degradación en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (1/F) \times 100$$

$r_U$  = respuesta del pico de cada producto de degradación de la Solución muestra

$r_S$  = respuesta del pico de quetiapina de la Solución muestra

$F$  = factor de respuesta relativa para el producto de degradación correspondiente de la **Tabla 8** (BR 1-Abr-2019)

Criterios de aceptación: Ver la **Tabla 8** (BR 1-Abr-2019). No tomar en cuenta los picos menores de 0,05%.

**Tabla 8** (BR 1-Abr-2019)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Ácido fumárico <sup>a</sup>	0,1	—	—
Compuesto relacionado G de quetiapina	0,48	1,4	0,2

**Tabla 8** (BR 1-Abr-2019) (continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Compuesto relacionado H de quetiapina	0,57	1,0	0,2
Desetoxi quetiapina <sup>b</sup>	0,87	—	—
Quetiapina	1,0	—	—
Compuesto relacionado B de quetiapina <sup>b</sup>	1,9	—	—
Cualquier producto de degradación individual no especificado	—	1,0	0,2
Productos de degradación totales	—	—	0,4

<sup>a</sup> Pico del contraión, no debe incluirse en los productos de degradación totales.

<sup>b</sup> Impureza del proceso controlada en el fármaco. Se incluye solo para fines de identificación. No se informa para el medicamento ni se incluye en los productos de degradación totales.

## REQUISITOS ADICIONALES

• **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases bien cerrados. Almacenar a temperatura ambiente controlada.

• **ETIQUETADO:** Cuando se especifica más de una prueba de Disolución, el etiquetado indica la prueba de Disolución usada, solo si no se usa la Prueba 7.

• **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>

ER Fumarato de Quetiapina USP

ER Compuesto Relacionado H de Quetiapina USP

1-Óxido de 4-(dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11-il)-1-[2-(2-hidroxi)etil]piperazina.

$C_{21}H_{25}N_3O_3S$  399,51

ER Aptitud del Sistema de Quetiapina USP

Contiene fumarato de quetiapina y al menos 0,1% de cada una de las siguientes impurezas:

Compuesto relacionado B de quetiapina: 11-(Piperazin-1-il)dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina; Compuesto relacionado G de quetiapina: Dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11(10*H*)-ona; y Desetoxi quetiapina: 2-[4-(Dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11-il)piperazin-1-il]etanol.