

Determinación y Cuantificación del Principio Activo Duloxetina y sus Impurezas en Ensayo de Disolución

Determination and Quantification of Active and Impurities of Duloxetine in Dissolution Test

L.M. Hederra¹, M. Carmona²

Sección Microbiología¹ y Sección Fisicoquímicos² – Subdepartamento Laboratorio Nacional de Control - ANAMED. Instituto de Salud Pública de Chile – Santiago - Chile

INTRODUCCION:

El Clorhidrato de **Duloxetina (DLX)** es un Antidepresivo dual, diseñado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor en adultos. Pertenece a la familia Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina - Norepinefrina (**IRSN**). Corresponde a un sólido de color blanco a blanco - parduzco, ligeramente soluble en agua. En condiciones extremadamente ácidas, como el pH gástrico, **duloxetina** sufre hidrólisis ácida y forma 1-naftol. **Duloxetina** se debe formular con recubrimiento entérico con el fin de permitir la disolución en un segmento del tracto gastrointestinal donde el pH sea superior a 5,5.

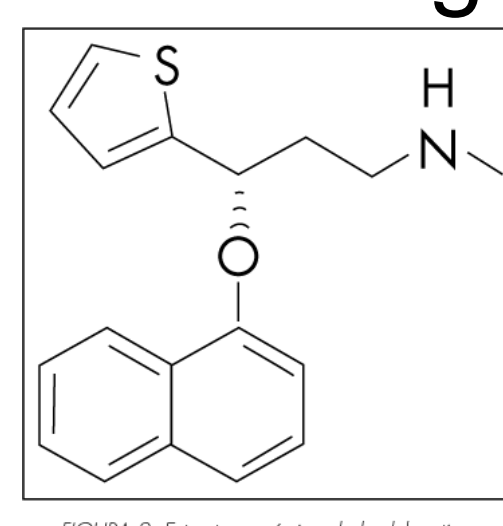
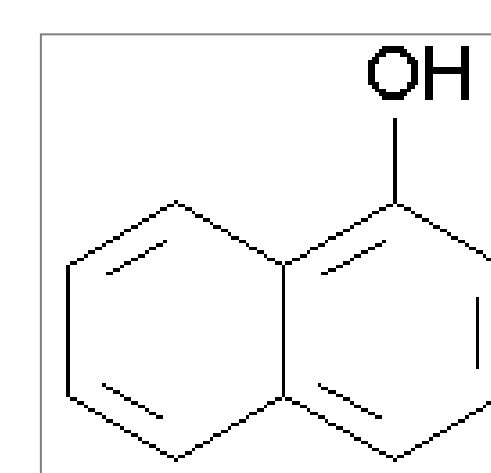


FIGURA 2. Estructura química de la duloxetina

Duloxetina Clorhidrato



1-naftol

Durante el año 2008 ingresó al Instituto de Salud Pública de Chile una denuncia por presunta falta a la calidad en el ensayo de disolución de un medicamento que contiene **duloxetina** como activo a 30 y 60 mg. La Sección Fisicoquímica estandarizó y luego validó una técnica analítica selectiva para la cuantificación de **DLX** y sus productos de degradación mediante cromatografía líquida (HPLC).

OBJETIVOS:

Instalar una metodología analítica para cuantificar en el ensayo de disolución **duloxetina** y sus productos de degradación, mediante HPLC. La hipótesis propuesta fue determinar si la cinética de degradación ácida de **DLX** nos permitiría cuantificarla.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Todos los solventes utilizados fueron calidad HPLC. Los estándares de **duloxetina** clorhidrato; 3-Tiofene DLX; N Succinil DLX fueron provisto por Ely Lilly; el estándar de 1-Naftol pureza 99 % (Sigma). Agua purificada calidad HPLC se obtuvo mediante resina de intercambio iónico, posterior degasificación.

Primero se establecieron y estandarizaron las condiciones cromatográficas necesarias para obtener señales separadas y reproducibles de ambos compuestos. Los análisis se hicieron en un cromatógrafo Agilent 1100, equipado con muestreador automático y detector UV-Vis. (DAD), la separación de **DLX** y sus impurezas (3) se obtuvieron mediante una columna XTerra C8 (100 x 4,6 mm; partículas 5 µm).

Para la determinación de la cinética de degradación se sometió el estándar de **DLX** a hidrólisis ácida (HCl 0,1 N), partiendo de una concentración madre de 0,105 mg/ mL. Finalmente se validó la técnica de cuantificación de duloxetina y 1-naftol, para el ensayo de disolución, por cromatografía líquida de alta eficiencia.

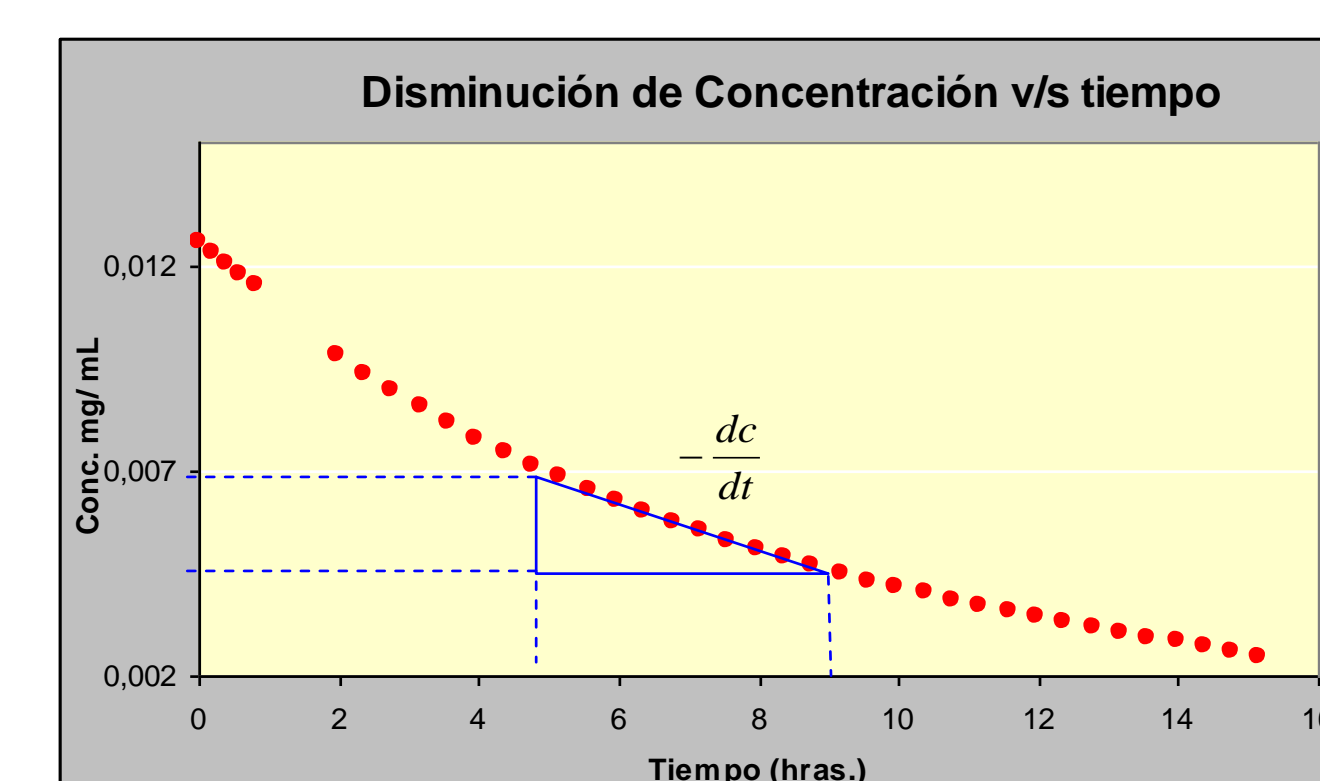
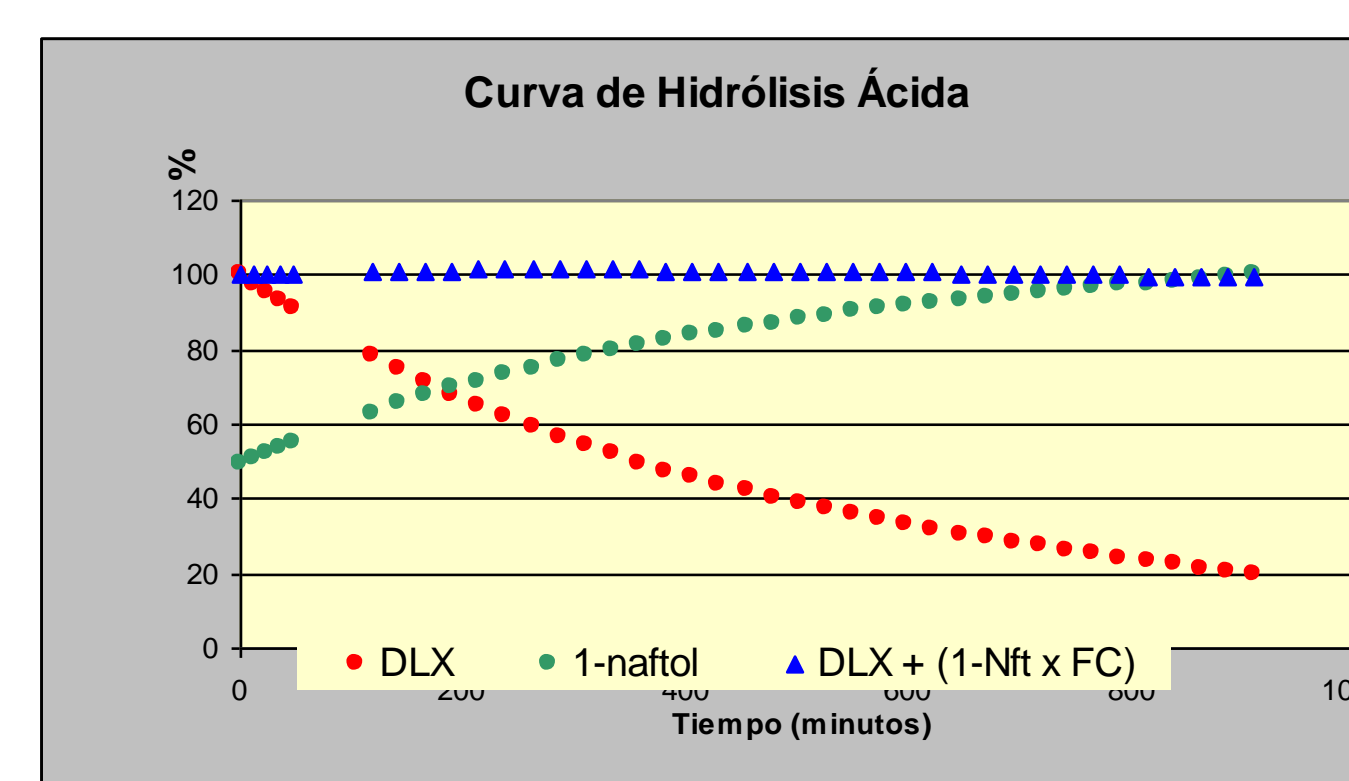
RESULTADOS:

1. Estudio hidrólisis ácida de Duloxetina (T° ambiente):

Los resultados obtenidos son: cinética de 1º orden y $k = 0,1059 \text{ hora}^{-1}$. Se realizó cálculo por recuperación estableciéndose un factor de corrección 0,53166 en medio ácido, para 1-naftol vs duloxetina.

REFERENCIAS:

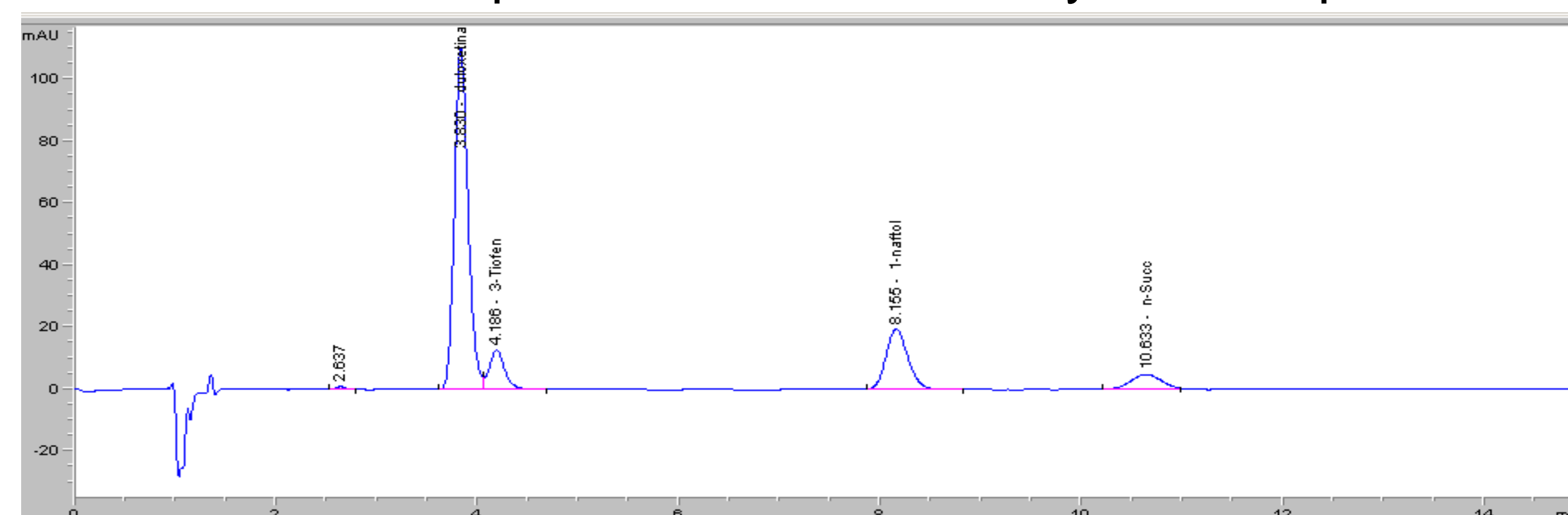
Brenna E. Isolation and characterization of phenolic impurity in commercial sample of duloxetine. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2007; 43:1573-1575.



2. Procedimiento de validación técnica analítica:

I. Selectividad

Se hicieron 6 replicados de duloxetina y sus 3 impurezas



II. Linealidad

Se estudió en 7 puntos entre 6 – 220 %, ($r^2 = 0,9989$)

III. Precisión y exactitud

La precisión del método se determinó mediante repetibilidad y precisión intermedia en un rango de 15 a 75 %, ambos ensayo cumplieron los requerimiento de $CV < 2\%$ y $t_{exp} < t_{tabla}$ respectivamente. La exactitud se determinó mediante % de recuperación y el resultado fue 100,3%.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:

La cromatografía líquida nos permitió desarrollar un método analítico sensible, específico, preciso y exacto para la cuantificación de Duloxetina y sus impurezas en el ensayo de disolución para formas farmacéuticas gastro-resistentes. Adicionalmente los datos estadísticos demuestran que es reproducible.