

Manual

Para usuarios de GPHF-Minilab™

Ampliación 2022 en línea
sobre más fármacos para
tratar trastornos
cardiovasculares

Ensayos Físicos y Cromatografía en Capa Fina



Richard W. O. Jähnke y Kornelia Dwornik



Una iniciativa sin ánimo de lucro
apoyada por Merck KGaA,
Darmstadt, Alemania



El programa de Promoción de la Calidad de Medicamentos "Promoting the Quality of Medicines (PQM)", financiado por la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional "U.S. Agency for International Development (USAID)", está implementado por la Convención Farmacopea Estadounidense "U.S. Pharmacopeial Convention (USP)".

Capítulo	Página
Salud y seguridad.....	3
Nuevos protocolos de ensayo del Minilab.....	4
7.103 Irbesartán <i>incl. combinaciones con hidroclorotiazida o amlodipino</i>	4
7.104 Losartán <i>potásico incl. combinaciones con hidroclorotiazida o amlodipino</i>	8
7.105 Metildopa <i>anhidra/sesquihidratada incl. combinaciones con hidroclorotiazida</i>	12
7.106 Telmisartán <i>incl. combinaciones con hidroclorotiazida o amlodipino</i>	16
7.107 Valsartán <i>incl. combinaciones con hidroclorotiazida o/y amlodipino</i>	20

Salud y seguridad

Nota importante

Tanto los productos químicos contenidos en el GPHF-Minilab™ así como los fármacos que van a ser analizados contienen sustancias peligrosas. Por este motivo, las personas que trabajan directamente con el Minilab y las personas que los asisten deben seguir en detalle las instrucciones dadas en este manual y en el manual principal 2022 para evitar riesgos potenciales en la salud como resultado del contacto accidental con estas sustancias o fármacos respectivamente.

Se debe tener cuidado con el manejo de productos químicos y fármacos para evitar la producción excesiva de polvos y vapores en la atmósfera. Un extractor de aire debe ser utilizado en los momentos de mayor producción de gases o vapores. En caso de no tener a disposición un extractor, este puede ser reemplazado por una ventilación simple pero suficiente.

Síntomas tales como somnolencia, problemas respiratorios, náuseas o dermatitis deben ser reportados con prontitud a los supervisores, especialmente, luego de una

pérdida accidental al derramar grandes cantidades de disolventes orgánicos.

Si al haber derramado o salpicado líquidos, se afectan la piel o los ojos, se deben lavar con abundante agua, reportar al supervisor y si es necesario a los médicos locales para recibir la atención apropiada.

Se deben usar trajes y lentes de protección cuando se trabaje con soluciones agresivas, por ejemplo, ácidos fuertes o soluciones alcalinas.



Utilice ropa de protección, p.ej. un mandil/delantal y gafas de seguridad, antes de comenzar cualquier trabajo de comprobación de la calidad de los medicamentos. Lávese bien las manos y la cara después del trabajo.

Primer cribado de las deficiencias del producto mediante ensayos físicos

I. ENSAYOS FÍSICOS

Durante la inspección visual, busque las deficiencias en el etiquetado, el envasado y las formas de dosificación, tal como se indica en los capítulos introductorios del manual principal publicado 2022, e informe de los resultados. Considere la posibilidad de hacer fotografías, por ejemplo, con la cámara de un teléfono inteligente. Independientemente de la forma de la sal y del contenido de agua cristalina, cada comprimido suele contener 75, 150 o 300 mg de irbesartán por base libre. Se sabe que existen otras

dosis. Los comprimidos pueden combinarse con 15 o 25 mg de hidroclorotiazida o con 5 o 10 mg de amlodipino. Verifique el peso total de los comprimidos o el peso de llenado de las cápsulas utilizando la balanza electrónica de bolsillo suministrada. Todas las formulaciones de comprimidos y cápsulas de irbesartán de liberación rápida también deben pasar el ensayo de desintegración descrita al principio del manual principal 2022. Deberán desintegrarse en agua a 37 °C en menos de 30 minutos. Si un fármaco de liberación rápida no pasa el ensayo, es una deficiencia importante.

II. RESULTADOS Y MEDIDAS A TOMAR

Los productos farmacéuticos adquiridos a precios extremadamente bajos o para los cuales los documentos acompañantes faltan o no son los correctos, así como aquellos con defectos en su forma farmacéutica, defectos en el envase o con etiquetas incompletas, dañadas o que faltan; o con etiquetado en otros idiomas o almacenados en malas condiciones, deberán ser sometidos a un ensayo de cromatografía en capa fina.

Verificación de la identidad y la cantidad mediante cromatografía en capa fina

I. PRINCIPIO

Combinado o no con otros medicamentos cardíacos, el irbesartán se extrae de los comprimidos o cápsulas con un volumen conocido de solución amoniaca de metanol y luego se comprueba su identidad y contenido mediante cromatografía en capa fina (CCF) frente a una sustancia de referencia adecuada. Para las combinaciones de dosis fijas, consulte el protocolo de hidroclorotiazida o amlodipino en el manual principal 2022 para realizar ensayos adicionales.

II. EQUIPOS Y REACTIVOS

- | | |
|--|---|
| 1) Mano de mortero | 13) Cuba cromatográfica (frasco de 500 ml) |
| 2) Papel aluminio | 14) Plancha de calefacción |
| 3) Embudo | 15) Papel de filtro |
| 4) Espátula | 16) Tijeras |
| 5) Cinta adhesiva | 17) Pinza |
| 6) Rotulador | 18) Luz ultravioleta de 254 nm |
| 7) Lápiz y regla | 19) Luz ultravioleta de 366 nm |
| 8) Viales de 10 ml | 20) Metanol |
| 9) Juego de pipetas graduadas (1 a 25 ml) | 21) Acetona |
| 10) Juego de frascos de vidrio de laboratorio (25 a 100 ml) | 22) Tolueno |
| 11) Placas Merck CCF de aluminio con recubrimiento de gel de sílice 60 F ₂₅₄ tamaño 5 x 10 cm | 23) Solución de ácido acético al 96% |
| 12) Microcapilares de vidrio de 2 µl de capacidad | 24) Amoníaco en solución al 25% |
| | 25) Sustancia de referencia, p. ej. comprimidos de irbesartán de 150 mg |

III. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN MADRE DEL ESTÁNDAR

La preparación de la solución madre del estándar requiere de un producto auténtico usado como sustancia de referencia, por ejemplo, comprimidos con contenido de 150 mg de irbesartán por base libre. Se envuelve el comprimido usada como referencia en papel aluminio y se reduce a polvo fino usando la mano de mortero. Se desocupa cuidadosamente el contenido del papel aluminio en un frasco de vidrio de laboratorio de 25 ml y se enjuagan todas las cantidades de polvo restantes con 14 ml de metanol usando una pipeta graduada. Con una nueva pipeta, añada a la mezcla existente 1 ml de solución de amoníaco al 25%, cierre el frasco de laboratorio y agite durante unos tres minutos hasta que se disuelva la mayor parte de los sólidos. Se deja reposar la solución por unos cinco minutos más, hasta que los residuos no disueltos se asienten en el fondo del frasco. La solución obtenida debe

contener 10 mg del agente activo total por ml y se debe rotular '*Solución madre del estándar de irbesartán*'. Para cada ensayo se preparará una nueva solución. Se continúa trabajando con el líquido turbio sobrenadante o la dilución clara obtenida.

IV. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE TRABAJO AL 100% (LÍMITE SUPERIOR)

Se pipetea 1 ml de la solución madre del estándar a un vial de 25 ml y se añaden 11.5 ml de metanol utilizando pipetas graduadas adecuadas. Se tapa y agita bien el vial. La solución obtenida debe contener 0.8 mg del agente activo total por ml y se debe rotular '*Solución estándar de trabajo de irbesartán al 100%*'.

Esta solución estándar representa un fármaco de buena calidad con un contenido de 100% de irbesartán.

V. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE TRABAJO AL 80% (LÍMITE INFERIOR)

Se pipetea 1 ml de la solución madre del estándar a un vial de 25 ml y se añaden 14.6 ml de metanol utilizando pipetas graduadas adecuadas. Se tapa y agita bien el vial. La solución obtenida debe contener 0.64 mg del agente activo total por ml y se debe rotular '*Solución estándar de trabajo de irbesartán al 80%*'.

Esta solución estándar de trabajo representa un producto farmacológico de baja calidad y bajo contenido de irbesartán de solo 80% de lo indicado en la etiqueta del producto. En la investigación actual, este nivel de contenido de fármaco representa el límite de concentración inferior aceptable para un producto dado. Los límites de la farmacopea no se aplican en nuestro contexto.

VI. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN MADRE DE LA MUESTRA A PARTIR DE UN PRODUCTO QUE DICE CONTENER 75 MG DE IRBESARTÁN POR UNIDAD

Tomar un comprimido o cápsula entera de un medicamento adecuado muestreado en el campo. Como es habitual, los comprimidos se envuelven en papel de aluminio y se trituran hasta obtener un polvo fino. Transfiera todo el polvo obtenido a un frasco de vidrio de laboratorio de 25 ml. El polvo obtenido de una cápsula de muestra debe colocarse directamente en el frasco añadiendo en último lugar el tapón y las carcassas del cuerpo. Para la extracción, añada 7 ml de metanol seguidos de 0.5 ml de solución de amoníaco al 25% utilizando pipetas graduadas adecuadas. A continuación, cerrar el frasco y agitar durante unos tres minutos hasta que se disuelva la mayor parte de los sólidos. Dejar reposar la solución durante otros cinco minutos hasta que los residuos no disueltos se asienten bajo el líquido sobrenadante.

150 MG DE IRBESARTÁN POR UNIDAD

Colocar el polvo obtenido de un comprimido o cápsula de muestra entera en un frasco de vidrio de laboratorio de 25 ml, añadir 14 ml de metanol seguido de 1 ml de solución de amoníaco al 25% con pipetas graduadas adecuadas y extraer el irbesartán. Continuar trabajando como se ha descrito anteriormente.

300 MG DE IRBESARTÁN POR UNIDAD

Colocar el polvo obtenido de un comprimido o cápsula de muestra entera en un frasco de vidrio de laboratorio de 50 ml, añadir 28 ml de metanol seguido de 2 ml de solución de amoníaco al 25% con pipetas graduadas adecuadas y extraer el irbesartán. Continuar trabajando como se ha descrito anteriormente.

Combinadas o no con otros agentes cardiovasculares, todas las soluciones madre de muestra producidas deben contener finalmente 10 mg de irbesartán total por ml y ser etiquetadas como '*Solución madre de la muestra de irbesartán*'. Prepare de nuevo estas soluciones para cada ensayo. Siga trabajando con los líquidos sobrenadantes claros o nebulosos.

VII. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE TRABAJO DE LA MUESTRA

Pipetear 1 ml de la solución madre de la muestra en un vial de 25 ml y añadir 11.5 ml de metanol. Cierre y agite el vial y etiquételo como '*Solución de muestra de trabajo de irbesartán*'.

La concentración esperada de irbesartán en las soluciones de muestra de trabajo es de 0.8 mg por ml y debe corresponder a la concentración de irbesartán en la solución estándar de trabajo superior preparada anteriormente.

VIII. APLICACIÓN DE LAS MUESTRAS

Marque una línea de origen paralela a unos 1.5 cm del borde inferior de la placa cromatográfica y aplique 2 µl de cada solución de ensayo y del estándar como se muestra en la imagen de al lado, utilizando las pipetas microcapilares suministradas.

Pueden colocarse hasta cinco manchas en una placa. Comprobar la uniformidad de todas las manchas utilizando luz UV de 254 nm. Todas las manchas deben tener forma circular y estar igualmente espaciadas a lo largo de la línea de origen. Aunque sus intensidades pueden diferir, sus diámetros nunca deberían hacerlo. Las diferentes intensidades se deben a cantidades residuales de excipientes o a diferentes activos y concentraciones en las soluciones de la muestra. Una diferencia en el tamaño de la mancha, sin embargo, se relaciona con una mala mancha. Repita este paso si no se consigue una siembra homogénea de las muestras la primera vez.

Secar suavemente las manchas. Para ello, sostenga y agite la placa de cromatografía con las pinzas suministradas en la corriente de aire caliente directamente encima de la placa de calentamiento durante unos 90 segundos hasta que el olor de la solución de amoníaco casi haya desaparecido. Durante la agitación, la espalda de la placa de cromatografía puede tocar directamente la placa calefactora durante una fracción de segundo cada vez que la placa de CCF oscile hacia adelante y hacia atrás. Deje reposar la placa de cromatografía durante unos minutos y permita que la solución de amoníaco residual desaparezca completamente antes del desarrollo. Este último paso mejora la resolución entre las manchas de los diferentes sartanes.

IX. DESARROLLO DEL CROMATOGRAMA

Utilizando pipetas graduadas adecuadas, añada 17 ml de tolueno, 4 ml de acetona y 4 ml de solución de ácido acético al 96% al frasco que se utilizará como cuba cromatográfica. Cerrar la cuba y mezclar bien. Forrar la pared de la cuba con papel de filtro y esperar unos 15 minutos, asegurando así la saturación de la cuba con vapor de disolvente. Colocar con cuidado la placa de CCF cargada en el frasco. Cerrar el frasco y desarrollar la placa hasta que el frente del disolvente se haya desplazado unas tres cuartas partes de la longitud de la placa, siendo el tiempo de desarrollo de unos 12 minutos. Retire la placa de CCF de la cuba, marque el frente de disolvente y deje que se evapore el exceso de disolvente colocando la placa cromatográfica en la placa calefactora suministrada. La placa calefactora se acciona al nivel más alto y la placa cromatográfica se deja allí durante un minuto completo antes de retirarla para que se enfríe a temperatura ambiente.

X. DETECCIÓN DE LOS AGENTES ACTIVOS

Después de secar todos los residuos de disolvente, visualice la placa de cromatografía bajo luz ultravioleta a 254 nm con la lámpara a pilas suministrada. Utilice este método de detección para la identificación y cuantificación del irbesartán. Cuando se combina con hidrocortizida (HCT), este agente es apenas visible debido a su baja concentración y puede aparecer como una sombra muy tenue debajo de la mancha de irbesartán cuando una dosis alta de HCT se encuentra con una dosis baja de irbesartán en un comprimido y las lecturas se realizan en una sala completamente oscura. Cuando el irbesartán se combina el amlodipino, este último fármaco puede detectarse como una pequeña mancha cerca de la línea de origen, y cuando esta mancha se irradia con luz UV a 366 nm, aparece una fuerte fluorescencia blanca. Para la identificación del HCT, también puede utilizarse la solución madre. Para comprobar el contenido de HCT o amlodipino, consulte los protocolos de ensayo correspondientes en el manual principal publicado 2022.

XI. OBSERVACIONES HECHAS A 254 NM

Una mancha azul-violeta fuerte a una distancia de recorrido de aproximadamente 0.35 indica la presencia de irbesartán en la solución de ensayo. Otras manchas fuertes generadas por la solución de ensayo apuntarían a otros fármacos o a la degradación del irbesartán, siendo este último caso más probable cuando se asocia a una mancha principal más pequeña. Una mancha principal más pequeña de la solución de ensayo también puede indicar un contenido pobre de irbesartán y una mancha ausente puede indicar una ausencia total de

PLACA CROMATOGRÁFICA VISTA BAJO LUZ ULTRAVIOLETA DE 254 NM

Recorrido No. 1:

Estándar superior de trabajo representando 100% de contenido de irbesartán

Para demostrar también que la fase móvil seleccionada es específica, se añadieron otros sartanes a la solución estándar

Recorrido No. 2:

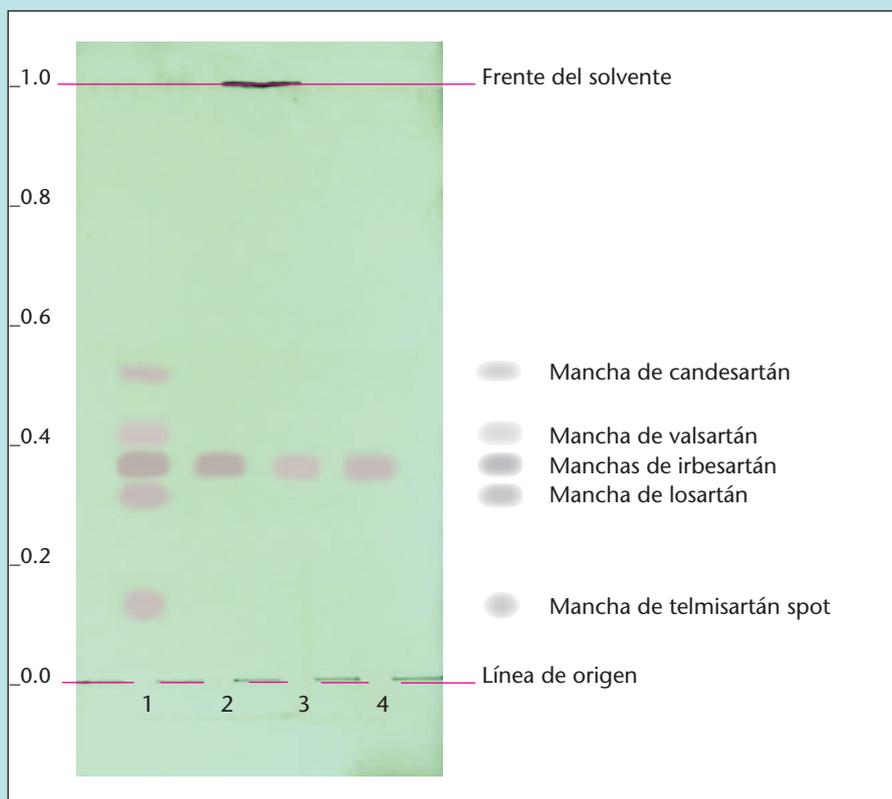
Fármaco de buena calidad con contenido aceptable en irbesartán

Recorrido No. 3:

Fármaco de calidad deficiente con contenido inaceptable bajo en irbesartán

Recorrido No. 4:

Estándar inferior de trabajo representando 80% de contenido de irbesartán



irbesartán. Los excipientes presentes en varios productos acabados pueden causar manchas más débiles que migran hasta el frente del disolvente o permanecen cerca o en la línea de origen. Cuando la hidroclorotiazida (HCT) se combina con el irbesartán en una proporción favorable, en condiciones ideales puede aparecer una mancha muy tenue de HCT a una distancia de recorrido de aproximadamente 0.15 por debajo de la mancha de irbesartán. En casos inversos, debido a fuertes diluciones, la concentración de HCT caerá por debajo de su límite de detección. Si el irbesartán se combina con el amlodipino, aparece una pequeña mancha a una distancia de recorrido de aproximadamente 0.06 cerca de la línea de origen. Para demostrar que la fase móvil seleccionada es específica para muchos sartanes, se añadieron a la solución de referencia candesartán ($R_f = 0.53$), valsartán ($R_f = 0.41$), losartán ($R_f = 0.29$) y, telmisartán ($R_f = 0.12$) como se ha visto anteriormente en la ejecución número uno.

XII. OBSERVACIONES HECHAS A 366 NM

Cuando el irbesartán se combina con el amlodipino, la presencia de este último compuesto se confirma por una fuerte fluorescencia blanca a una distancia de recorrido de aproximadamente 0.06 muy cerca de la línea de origen.

XIII. RESULTADOS Y MEDIDAS A TOMAR

La mancha de irbesartán en el cromatograma obtenido con la solución de ensayo debe corresponder en términos de color, tamaño, intensidad, forma y distancia de recorrido al cromatograma obtenido con las soluciones estándar alta y baja. Este resultado debe obtenerse con cada método de detección. Si ese no es el caso, se debe repetir el ensayo desde el principio con una segunda muestra. El lote es rechazado, si el contenido del agente activo no puede verificarse en el tercer ensayo. Para obtener una segunda opinión, se refieren muestras adicionales a un laboratorio profesional de control de calidad de fármacos. Las muestras se retienen y el lote se pone en cuarentena hasta que se haya tomado una decisión final respecto a liberar o rechazar el producto. A efectos de documentación, tome fotos de todas las lecturas con una cámara digital o un smartphone.

Primer cribado de las deficiencias del producto mediante ensayos físicos

I. ENSAYOS FÍSICOS

Durante la inspección visual, busque las deficiencias en el etiquetado, el envasado y las formas de dosificación, tal como se indica en los capítulos introductorios del manual principal publicado 2022, e informe de los resultados. Considere la posibilidad de hacer fotografías, por ejemplo, con la cámara de un teléfono inteligente. Cada comprimido suele contener 25, 50 o 100 mg de losartán potásico. Se sabe que existen otras dosis. Los comprimidos pueden combinarse con 15 o

25 mg de hidroclorotiazida o con 5 o 10 mg de amlodipino. Verifique el peso total de los comprimidos o el peso de llenado de las cápsulas utilizando la balanza electrónica de bolsillo suministrada. Todas las formulaciones de comprimidos y cápsulas de irbesartán de liberación rápida también deben pasar el ensayo de desintegración descrita al principio del manual principal 2022. Deberán desintegrarse en agua a 37 °C en menos de 30 minutos. Si un fármaco de liberación rápida no pasa el ensayo, es una deficiencia importante.

II. RESULTADOS Y MEDIDAS A TOMAR

Los productos farmacéuticos adquiridos a precios extremadamente bajos o para los cuales los documentos acompañantes faltan o no son los correctos, así como aquellos con defectos en su forma farmacéutica, defectos en el envase o con etiquetas incompletas, dañadas o que faltan; o con etiquetado en otros idiomas o almacenados en malas condiciones, deberán ser sometidos a un ensayo de cromatografía en capa fina.

Verificación de la identidad y la cantidad mediante cromatografía en capa fina

I. PRINCIPIO

Combinado o no con otros medicamentos cardíacos, el losartán potásico se extrae de los comprimidos o cápsulas con un volumen conocido de metanol y luego se comprueba su identidad y contenido mediante cromatografía en capa fina (CCF) frente a una sustancia de referencia adecuada. Para las combinaciones de dosis fijas, consulte el protocolo de hidroclorotiazida o amlodipino en el manual principal 2022 para realizar ensayos adicionales.

II. EQUIPOS Y REACTIVOS

- 1) Mano de mortero
- 2) Papel aluminio
- 3) Embudo
- 4) Espátula
- 5) Cinta adhesiva
- 6) Rotulador
- 7) Lápiz y regla
- 8) Viales de 10 ml
- 9) Juego de pipetas graduadas (1 a 25 ml)
- 10) Juego de frascos de vidrio de laboratorio (25 a 100 ml)
- 11) Placas Merck CCF de aluminio con recubrimiento de gel de sílice 60 F₂₅₄ tamaño 5 x 10 cm
- 12) Microcapilares de vidrio de 2 µl de capacidad
- 13) Cuba cromatográfica (frasco de 500 ml)
- 14) Plancha de calefacción
- 15) Papel de filtro
- 16) Tijeras
- 17) Pinza
- 18) Luz ultravioleta de 254 nm
- 19) Luz ultravioleta de 366 nm
- 20) Metanol
- 21) Acetona
- 22) Tolueno
- 23) Solución de ácido acético al 96%
- 24) Sustancia de referencia, p. ej. comprimidos de losartán potásico de 50 mg

III. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN MADRE DEL ESTÁNDAR

La preparación de la solución madre del estándar requiere de un producto auténtico usado como sustancia de referencia, por ejemplo, comprimidos con contenido de 50 mg de losartán potásico. Se envuelve el comprimido usada como referencia en papel aluminio y se reduce a polvo fino usando la mano de mortero. Se desocupa cuidadosamente el contenido del papel aluminio en un frasco de vidrio de laboratorio de 25 ml y se enjuagan todas las cantidades de polvo restantes con 10 ml de metanol usando una pipeta graduada. Cierre el frasco de laboratorio y agite durante unos tres minutos hasta que se disuelva la mayor parte de los sólidos. Se deja reposar la solución por unos cinco minutos más, hasta que los residuos no disueltos se asienten en el fondo del frasco. La solución obtenida debe contener 5 mg de sal potásica total de losartán por ml y se debe rotular '*Solución madre del estándar de losartán*'. Para cada ensayo se preparará una nueva solución. Se continúa trabajando con el líquido turbio sobrenadante o la dilución clara obtenida.

IV. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE TRABAJO AL 100% (LÍMITE SUPERIOR)

Se pipetea 1 ml de la solución madre del estándar a un vial de 10 ml y se añaden 4 ml de metanol utilizando pipetas graduadas adecuadas. Se tapa y agita bien el vial. La solución obtenida debe contener 1 mg del agente activo total por ml y se debe rotular '*Solución estándar de trabajo de losartán al 100%*'.

Esta solución estándar representa un fármaco de buena calidad con un contenido de 100% de losartán.

V. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE TRABAJO AL 80% (LÍMITE INFERIOR)

Se pipetea 2 ml de la solución madre del estándar a un vial de 25 ml y se añaden 10.5 ml de metanol utilizando pipetas graduadas adecuadas. Se tapa y agita bien el vial. La solución obtenida debe contener 0.8 mg del agente activo total por ml y se debe rotular '*Solución estándar de trabajo de losartán al 80%*'.

Esta solución estándar de trabajo representa un producto farmacológico de baja calidad y bajo contenido de losartán de solo 80% de lo indicado en la etiqueta del producto. En la investigación actual, este nivel de contenido de fármaco representa el límite de concentración inferior aceptable para un producto dado. Los límites de la farmacopea no se aplican en nuestro contexto.

VI. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN MADRE DE LA MUESTRA A PARTIR DE UN PRODUCTO QUE DICE CONTENER 25 MG DE LOSARTÁN POTÁSICO POR UNIDAD

Tomar un comprimido o cápsula entera de un medicamento adecuado muestreado en el campo. Como es habitual, los comprimidos se envuelven en papel de aluminio y se trituran hasta obtener un polvo fino. Transfiera todo el polvo obtenido a un frasco de vidrio de laboratorio de 25 ml. El polvo obtenido de una cápsula de muestra debe colocarse directamente en el frasco añadiendo en último lugar el tapón y las carcacas del cuerpo. Para la extracción, añada 5 ml de metanol utilizando una pipeta graduada adecuada. A continuación, cerrar el frasco y agitar durante unos tres minutos hasta que se disuelva la mayor parte de los sólidos. Dejar reposar la solución durante otros cinco minutos hasta que los residuos no disueltos se asienten bajo el líquido sobrenadante.

50 MG DE LOSARTÁN POTÁSICO POR UNIDAD

Colocar el polvo obtenido de un comprimido o cápsula de muestra entera en un frasco de vidrio de laboratorio de 25 ml, añadir 10 ml de metanol con una pipeta graduada adecuada y extraer el losartán potásico. Continuar trabajando como se ha descrito anteriormente.

100 MG DE LOSARTÁN POTÁSICO POR UNIDAD

Colocar el polvo obtenido de un comprimido o cápsula de muestra entera en un frasco de vidrio de laboratorio de 25 ml, añadir 20 ml de metanol con una pipeta graduada adecuada y extraer el losartán potásico. Continuar trabajando como se ha descrito anteriormente.

Combinadas o no con otros agentes cardiovasculares, todas las soluciones madre de muestra producidas deben contener finalmente 5 mg de sal potásica total de losartán por ml y ser etiquetadas como '*Solución madre de la muestra de losartán*'. Prepare de nuevo estas soluciones para cada ensayo. Siga trabajando con los líquidos sobrenadantes claros o nebulosos.

VII. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE TRABAJO DE LA MUESTRA

Pipetear 1 ml de la solución madre de la muestra en un vial de 10 ml y añadir 4 ml de metanol. Cierre y agite el vial y etiquételo como 'Solución de muestra de trabajo de losartán'.

La concentración esperada de losartán potásico en las soluciones de muestra de trabajo es de 1 mg por ml y debe corresponder a la concentración de losartán potásico en la solución estándar de trabajo superior preparada anteriormente.

VIII. APLICACIÓN DE LAS MUESTRAS

Marque una línea de origen paralela a unos 1.5 cm del borde inferior de la placa cromatográfica y aplique 2 µl de cada solución de ensayo y del estándar como se muestra en la imagen de al lado, utilizando las pipetas microcapilares suministradas.

Pueden colocarse hasta cinco manchas en una placa. Comprobar la uniformidad de todas las manchas utilizando luz UV de 254 nm. Todas las manchas deben tener forma circular y estar igualmente espaciadas a lo largo de la línea de origen. Aunque sus intensidades pueden diferir, sus diámetros nunca deberían hacerlo. Las diferentes intensidades se deben a cantidades residuales de excipientes o a diferentes activos y concentraciones en las soluciones de la muestra. Una diferencia en el tamaño de la mancha, sin embargo, se relaciona con una mala mancha. Repita este paso si no se consigue una siembra homogénea de las muestras la primera vez.

Seque las manchas colocando la placa cromatográfica sobre la placa calefactora suministrada. La placa calefactora debe funcionar al máximo nivel y la espalda de la cromatoplaque debe tocar la placa calefactora durante unos 15 segundos. Dejar reposar la placa durante unos minutos y que se enfríe a temperatura ambiente antes de desarrollar el cromatograma. Este último paso mejora la resolución entre las manchas de los diferentes sartanes.

IX. DESARROLLO DEL CROMATOGRAMA

Utilizando pipetas graduadas adecuadas, añada 17 ml de tolueno, 4 ml de acetona y 4 ml de solución de ácido acético al 96% al frasco que se utilizará como cuba cromatográfica. Cerrar la cuba y mezclar bien. Forrar la pared de la cuba con papel de filtro y esperar unos 15 minutos, asegurando así la saturación de la cuba con vapor de disolvente. Colocar con cuidado la placa de CCF cargada en el frasco. Cerrar el frasco y desarrollar la placa hasta que el frente del disolvente se haya desplazado unas tres cuartas partes de la longitud de la placa, siendo el tiempo de desarrollo de unos 12 minutos. Retire la placa de CCF de la cuba, marque el frente de disolvente y deje que se evapore el exceso de disolvente colocando la placa cromatográfica en la placa calefactora suministrada. La placa calefactora se acciona al nivel más alto y la placa cromatográfica se deja allí durante un minuto completo antes de retirarla para que se enfríe a temperatura ambiente.

X. DETECCIÓN DE LOS AGENTES ACTIVOS

Después de secar todos los residuos de disolvente, visualice la placa de cromatografía bajo luz ultravioleta a 254 nm con la lámpara a pilas suministrada. Utilice este método de detección para la identificación y cuantificación de losartán. Cuando se combina con hidroclorotiazida (HCT), este agente es apenas visible debido a su baja concentración y puede aparecer como una sombra muy tenue debajo de la mancha de losartán cuando una dosis alta de HCT se encuentra con una dosis baja de losartán en un comprimido y las lecturas se realizan en una sala completamente oscura. Cuando el losartán se combina con el amlodipino, este último fármaco puede detectarse como una pequeña mancha cerca de la línea de origen, y cuando esta mancha se irradia con luz UV a 366 nm, aparece una fuerte fluorescencia blanca. Para la identificación del HCT, también puede utilizarse la solución madre. Para comprobar el contenido de HCT o amlodipino, consulte los protocolos de ensayo correspondientes en el manual principal publicado 2022.

XI. OBSERVACIONES HECHAS A 254 NM

Una mancha azul-violeta fuerte a una distancia de recorrido de aproximadamente 0.29 indica la presencia de losartán en la solución de ensayo. Otras manchas fuertes generadas por la solución de ensayo apuntarían a otros fármacos o a la degradación de losartán, siendo este último caso más probable cuando se asocia a una mancha principal más pequeña.

PLACA CROMATOGRÁFICA VISTA BAJO LUZ ULTRAVIOLETA DE 254 NM

Recorrido No. 1:

Estándar superior de trabajo representando 100% de contenido de losartán

Para demostrar también que la fase móvil seleccionada es específica, se añadieron otros sartanes a la solución estándar

Recorrido No. 2:

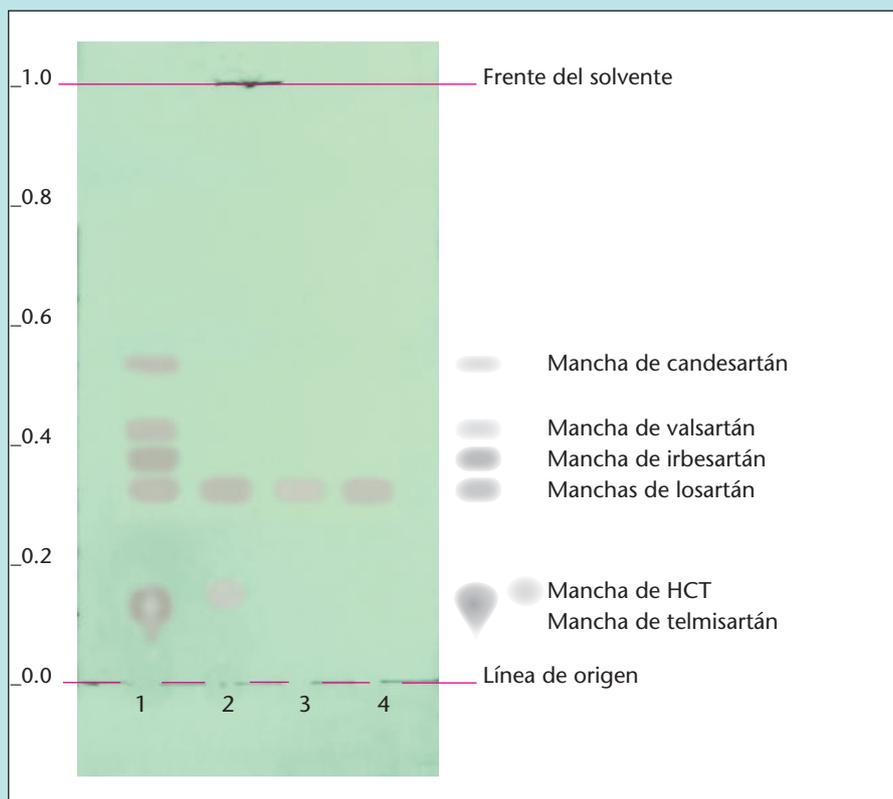
Combinación en dosis fija de buena calidad con contenido aceptable de losartán

Recorrido No. 3:

Fármaco de calidad deficiente con contenido inaceptable bajo en losartán

Recorrido No. 4:

Estándar inferior de trabajo representando 80% de contenido de losartán



Una mancha principal más pequeña de la solución de ensayo también puede indicar un contenido pobre de losartán y una mancha ausente puede indicar una ausencia total de losartán. Los excipientes presentes en varios productos acabados pueden causar manchas más débiles que migran hasta el frente del disolvente o permanecen cerca o en la línea de origen. Cuando la hidroclorotiazida (HCT) se combina con el losartán en una proporción favorable, en condiciones ideales puede aparecer una mancha muy tenue de HCT a una distancia de recorrido de aproximadamente 0.15 por debajo de la mancha de losartán. En casos inversos, debido a fuertes diluciones, la concentración de HCT caerá por debajo de su límite de detección. Si el losartán se combina con el amlodipino, aparece una pequeña mancha a una distancia de recorrido de aproximadamente 0.06 cerca de la línea de origen. Para demostrar que la fase móvil seleccionada es específica para muchos sartanes, se añadieron a la solución de referencia candesartán ($R_f = 0.53$), valsartán ($R_f = 0.41$), irbesartán ($R_f = 0.35$) y, telmisartán ($R_f = 0.12$) como se ha visto anteriormente en la ejecución número uno.

XII. OBSERVACIONES HECHAS A 366 NM

Cuando el losartán se combina con el amlodipino, la presencia de este último compuesto se confirma por una fuerte fluorescencia blanca a una distancia de recorrido de aproximadamente 0.06 muy cerca de la línea de origen.

XIII. RESULTADOS Y MEDIDAS A TOMAR

La mancha de losartán en el cromatograma obtenido con la solución de ensayo debe corresponder en términos de color, tamaño, intensidad, forma y distancia de recorrido al cromatograma obtenido con las soluciones estándar alta y baja. Este resultado debe obtenerse con cada método de detección. Si ese no es el caso, se debe repetir el ensayo desde el principio con una segunda muestra. El lote es rechazado, si el contenido del agente activo no puede verificarse en el tercer ensayo. Para obtener una segunda opinión, se refieren muestras adicionales a un laboratorio profesional de control de calidad de fármacos. Las muestras se retienen y el lote se pone en cuarentena hasta que se haya tomado una decisión final respecto a liberar o rechazar el producto. A efectos de documentación, tome fotos de todas las lecturas con una cámara digital o un smartphone.

7.05 Metildopa anhidra/sesquihidratada incl. combinaciones con hidroclorotiazida

Primer cribado de las deficiencias del producto mediante ensayos físicos

I. ENSAYOS FÍSICOS

Durante la inspección visual, busque las deficiencias en el etiquetado, el envasado y las formas de dosificación, tal como se indica en los capítulos introductorios del manual principal publicado 2022, e informe de los resultados. Considere la posibilidad de hacer fotografías, por ejemplo, con la cámara de un teléfono inteligente. La metildopa se presenta frecuentemente en forma de su sesquihidrato. Cada comprimido suele contener 125, 250 o 500 mg de metildopa

anhidra. Los comprimidos pueden combinarse con 15 o 25 mg de hidroclorotiazida. Verifique el peso total de los comprimidos o el peso de llenado de las cápsulas utilizando la balanza electrónica de bolsillo suministrada. Todas las formulaciones de comprimidos y cápsulas de metildopa de liberación rápida también deben pasar el ensayo de desintegración descrita al principio del manual principal 2022. Deberán desintegrarse en agua a 37 °C en menos de 30 minutos. Si un fármaco de liberación rápida no pasa el ensayo, es una deficiencia importante.

II. RESULTADOS Y MEDIDAS A TOMAR

Los productos farmacéuticos adquiridos a precios extremadamente bajos o para los cuales los documentos acompañantes faltan o no son los correctos, así como aquellos con defectos en su forma farmacéutica, defectos en el envase o con etiquetas incompletas, dañadas o que faltan; o con etiquetado en otros idiomas o almacenados en malas condiciones, deberán ser sometidos a un ensayo de cromatografía en capa fina.

Verificación de la identidad y la cantidad mediante cromatografía en capa fina

I. PRINCIPIO

La metildopa anhidra y la metildopa sesquihidratada, también en combinación con la hidroclorotiazida, se extraen de los comprimidos o cápsulas con un volumen conocido de metanol acidificado y posteriormente se comprueba su identidad y contenido mediante cromatografía en capa fina (CCF) en comparación con una sustancia de referencia adecuada. Para las combinaciones de dosis fijas, consulte el protocolo de hidroclorotiazida en el manual principal 2022 para realizar ensayos adicionales.

II. EQUIPOS Y REACTIVOS

- | | |
|--|--|
| 1) Mano de mortero | 13) Cuba cromatográfica (frasco de 500 ml) |
| 2) Papel aluminio | 14) Plancha de calefacción |
| 3) Embudo | 15) Papel de filtro |
| 4) Espátula | 16) Tijeras |
| 5) Cinta adhesiva | 17) Pinza |
| 6) Rotulador | 18) Luz ultravioleta de 254 nm |
| 7) Lápiz y regla | 19) Cámara de manchado con yodo |
| 8) Viales de 10 ml | 20) Agua destilada o potable |
| 9) Juego de pipetas graduadas (1 a 25 ml) | 21) Metanol |
| 10) Juego de frascos de vidrio de laboratorio (25 a 100 ml) | 22) Butan-1-ol |
| 11) Placas Merck CCF de aluminio con recubrimiento de gel de sílice 60 F ₂₅₄ tamaño 5 x 10 cm | 23) Acetona |
| 12) Microcapilares de vidrio de 2 µl de capacidad | 24) Solución de ácido acético al 96% |
| | 25) Solución de ácido clorhídrico al 32% |
| | 26) Sustancia de referencia, p. ej. comprimidos de metildopa de 125 mg |

III. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN MADRE DEL ESTÁNDAR

La preparación de la solución madre del estándar requiere de un producto auténtico usado como sustancia de referencia, por ejemplo, comprimidos con contenido de 125 mg de metildopa. Se envuelve el comprimido usada como referencia en papel aluminio y se reduce a polvo fino usando la mano de mortero. Se desocupa cuidadosamente el contenido del papel aluminio en un frasco de vidrio de laboratorio de 25 ml y se enjuagan todas las

cantidades de polvo restantes con 12 ml de metanol usando una pipeta graduada. Con una nueva pipeta, añada a la mezcla existente 0.5 ml de solución de ácido clorhídrico al 32%, cierre el frasco de laboratorio y agite durante unos tres minutos hasta que se disuelva la mayor parte de los sólidos. Se deja reposar la solución por unos cinco minutos más, hasta que los residuos no disueltos se asienten en el fondo del frasco. La solución obtenida debe contener 10 mg de metildopa total por ml y se debe rotular '*Solución madre del estándar de metildopa*'. Para cada ensayo se preparará una nueva solución. Se continúa trabajando con el líquido turbio sobrenadante o la dilución clara obtenida.

IV. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE TRABAJO AL 100% (LÍMITE SUPERIOR)

Se pipetea 0.5 ml de la solución madre del estándar a un vial de 10 ml y se añaden 9.5 ml de metanol utilizando pipetas graduadas adecuadas. Se tapa y agita bien el vial. La solución obtenida debe contener 0.5 mg del agente activo total por ml y se debe rotular '*Solución estándar de trabajo de metildopa al 100%*'.

Esta solución estándar representa un fármaco de buena calidad con un contenido de 100% de metildopa.

V. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE TRABAJO AL 80% (LÍMITE INFERIOR)

Se pipetea 0.5 ml de la solución madre del estándar a un vial de 25 ml y se añaden 12 ml de metanol utilizando pipetas graduadas adecuadas. Se tapa y agita bien el vial. La solución obtenida debe contener 0.4 mg del agente activo total por ml y se debe rotular '*Solución estándar de trabajo de metildopa al 80%*'.

Esta solución estándar de trabajo representa un producto farmacológico de baja calidad y bajo contenido de metildopa de solo 80% de lo indicado en la etiqueta del producto. En la investigación actual, este nivel de contenido de fármaco representa el límite de concentración inferior aceptable para un producto dado. Los límites de la farmacopea no se aplican en nuestro contexto.

VI. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN MADRE DE LA MUESTRA A PARTIR DE UN PRODUCTO QUE DICE CONTENER 125 MG DE METILDOPA POR UNIDAD

Tomar un comprimido o cápsula entera de un medicamento adecuado muestreado en el campo. Como es habitual, los comprimidos se envuelven en papel de aluminio y se trituran hasta obtener un polvo fino. Transfiera todo el polvo obtenido a un frasco de vidrio de laboratorio de 25 ml. El polvo obtenido de una cápsula de muestra debe colocarse directamente en el frasco añadiendo en último lugar el tapón y las carcacas del cuerpo. Para la extracción, añada 12 ml de metanol seguidos de 0.5 ml de solución de ácido clorhídrico al 32% utilizando pipetas graduadas adecuadas. A continuación, cerrar el frasco y agitar durante unos tres minutos hasta que se disuelva la mayor parte de los sólidos. Dejar reposar la solución durante otros cinco minutos hasta que los residuos no disueltos se asienten bajo el líquido sobrenadante.

250 MG DE METILDOPA POR UNIDAD

Colocar el polvo obtenido de un comprimido o cápsula de muestra entera en un frasco de vidrio de laboratorio de 50 ml, añadir 24 ml de metanol seguido de 1 ml de solución de ácido clorhídrico al 32% con pipetas graduadas adecuadas y extraer la metildopa. Continuar trabajando como se ha descrito anteriormente.

500 MG DE METILDOPA POR UNIDAD

Colocar el polvo obtenido de un comprimido o cápsula de muestra entera en un frasco de vidrio de laboratorio de 50 ml, añadir 48 ml de metanol seguido de 2 ml de solución de ácido clorhídrico al 32% con pipetas graduadas adecuadas y extraer la metildopa. Continuar trabajando como se ha descrito anteriormente.

Combinadas o no con otros agentes cardiovasculares, todas las soluciones madre de muestra producidas deben contener finalmente 10 mg de metildopa total por ml y ser etiquetadas como '*Solución madre de la muestra de metildopa*'. Prepare de nuevo estas soluciones para cada ensayo. Siga trabajando con los líquidos sobrenadantes claros o nebulosos.

VII. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE TRABAJO DE LA MUESTRA

Pipetear 0.5 ml de la solución madre de la muestra en un vial de 10 ml y añadir 9.5 ml de metanol. Cierre y agite el vial y etiquételo como '*Solución de muestra de trabajo de metildopa*'.

La concentración esperada de metildopa en las soluciones de muestra de trabajo es de 0.5 mg por ml y debe corresponder a la concentración de metildopa en la solución estándar de trabajo superior preparada anteriormente.

VIII. APLICACIÓN DE LAS MUESTRAS

Marque una línea de origen paralela a unos 1.5 cm del borde inferior de la placa cromatográfica y aplique 2 µl de cada solución de ensayo y del estándar como se muestra en la imagen de al lado, utilizando las pipetas microcapilares suministradas.

Pueden colocarse hasta cinco manchas en una placa. Comprobar la uniformidad de todas las manchas utilizando luz UV de 254 nm. Todas las manchas deben tener forma circular y estar igualmente espaciadas a lo largo de la línea de origen. Aunque sus intensidades pueden diferir, sus diámetros nunca deberían hacerlo. Las diferentes intensidades se deben a cantidades residuales de excipientes o a diferentes activos y concentraciones en las soluciones de la muestra. Una diferencia en el tamaño de la mancha, sin embargo, se relaciona con una mala mancha. Repita este paso si no se consigue una siembra homogénea de las muestras la primera vez.

Seque las manchas colocando la placa cromatográfica sobre la placa calefactora suministrada. La placa calefactora debe funcionar al máximo nivel y la espalda de la cromatoplaque debe tocar la placa calefactora durante unos 15 segundos.

IX. DESARROLLO DEL CROMATOGRAMA

Utilizando pipetas graduadas adecuadas, añada 12 ml de butan-1-ol, 4 ml de acetona, 3.5 ml de agua y 0.5 ml de solución de ácido acético al 96% al frasco que se utilizará como cuba cromatográfica. Cerrar la cuba y mezclar bien. Forrar la pared de la cuba con papel de filtro y esperar unos 15 minutos, asegurando así la saturación de la cuba con vapor de disolvente. Colocar con cuidado la placa de CCF cargada en el frasco. Cerrar el frasco y desarrollar la placa hasta que el frente del disolvente se haya desplazado unas tres cuartas partes de la longitud de la placa, siendo el tiempo de desarrollo de unos 40 minutos. Retire la placa de CCF de la cuba, marque el frente de disolvente y deje que se evapore el exceso de disolvente colocando la placa cromatográfica en la placa calefactora suministrada. La placa calefactora se acciona al nivel más alto y la placa cromatográfica se deja allí durante un minuto completo antes de retirarla para que se enfríe a temperatura ambiente.

X. DETECCIÓN DE LOS AGENTES ACTIVOS

Después de secar todos los residuos de disolvente, ver la placa cromatográfica bajo luz UV de 254 nm con la lámpara accionada por batería que se proporciona. La metildopa es apenas visible. Para una mayor identificación y cuantificación, manchar la placa cromatográfica con vapores de yodo. En primer lugar, vuelva a observar la placa de cromatografía teñida bajo la luz ultravioleta de 254 nm. Todos los puntos débiles observados anteriormente serán ahora mucho más claros. Cuando se calienta la placa de yodo, todas las manchas de metildopa teñidas con yodo se vuelven de color gris a negro, dependiendo del rango de la concentración de trabajo. Tenga en cuenta que este cambio de color se produce no sólo con la metildopa sino con todos los agentes relacionados con la metildopa, por ejemplo, con la levodopa o la carbidopa, siendo el cambio de color más débil con la carbidopa. Utilice estas manchas negras para la lectura e interpretación final de la cromatografía. De nuevo, las lecturas pueden ser más claras, al volver a exponer la placa de yodo calentada a la luz UV de 254 nm. Si la metildopa se combina con la hidroclorotiazida (HCT), este último compuesto permanecerá invisible debido a su dilución por debajo del límite de detección. Sin embargo, la presencia de HCT puede confirmarse mejor si se utiliza una solución madre de metildopa adecuada para la ejecución de la CCF. Esto es para la identificación rápida de HCT; para una mayor semicuantificación, consulte el protocolo de ensayo de HCT en el manual principal publicado 2022.

PLACA CROMATOGRÁFICA VISTA A LA LUZ DEL DÍA TRAS EL MANCHADO CON YODO Y EL CALENTAMIENTO

Recorrido No. 1:

Estándar superior de trabajo representando 100% de contenido de metildopa

Recorrido No. 2:

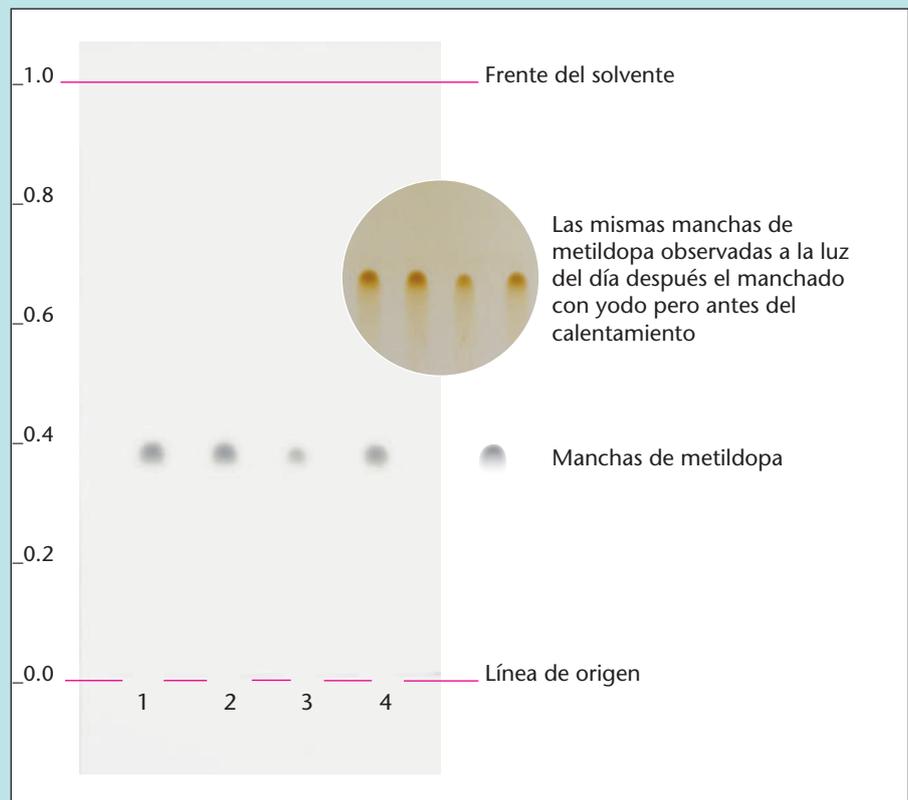
Fármaco de buena calidad con contenido aceptable de metildopa

Recorrido No. 3:

Fármaco de calidad deficiente con contenido inaceptable bajo en metildopa

Recorrido No. 4:

Estándar inferior de trabajo representando 80% de contenido de metildopa



XI. OBSERVACIONES HECHAS A 254 NM TRAS EL MANCHADO CON YODO

Una fuerte mancha oscura a una distancia de recorrido de aproximadamente 0.38 indica la presencia de metildopa en la solución de ensayo. Otras manchas fuertes generadas por la solución de ensayo apuntarían a otros fármacos o a la degradación de metildopa, siendo este último caso más probable cuando se asocia a una mancha principal más pequeña. Una mancha principal más pequeña de la solución de ensayo también puede indicar un contenido pobre de metildopa y una mancha ausente puede indicar una ausencia total de metildopa. Los excipientes presentes en varios productos acabados pueden causar manchas más débiles que migran hasta el frente del disolvente o permanecen cerca o en la línea de origen. Otros agentes relacionados con la metildopa se separan claramente de la mancha de metildopa y sus relaciones de frentes son los siguientes: aproximadamente 0.31 para la levodopa y aproximadamente 0.78 para la carbidopa. Cuando la hidroclorotiazida (HCT) se combina con la metildopa en una proporción favorable, puede hacerse visible una mancha de HCT a una distancia de recorrido de aproximadamente 0.87.

XII. OBSERVACIONES HECHAS A LA LUZ DEL DÍA TRAS EL MANCHADO CON YODO Y EL CALENTAMIENTO

Con una nueva exposición de la placa de yodo al calor, todas las manchas de metildopa observadas anteriormente a 254 nm y a la luz del día se vuelven ahora grises, con diferentes tonos y tamaños que indican diferentes concentraciones de metildopa. Otros agentes relacionados, por ejemplo, la levodopa y la carbidopa, se comportan de forma similar en este caso. Sin embargo, este cambio de color es más débil con la carbidopa.

XIII. RESULTADOS Y MEDIDAS A TOMAR

La mancha de metildopa en el cromatograma obtenido con la solución de ensayo debe corresponder en términos de color, tamaño, intensidad, forma y distancia de recorrido al cromatograma obtenido con las soluciones estándar alta y baja. Este resultado debe obtenerse con cada método de detección. Si ese no es el caso, se debe repetir el ensayo desde el principio con una segunda muestra. El lote es rechazado, si el contenido del agente activo no puede verificarse en el tercer ensayo. Para obtener una segunda opinión, se refieren muestras adicionales a un laboratorio profesional de control de calidad de fármacos. Las muestras se retienen y el lote se pone en cuarentena hasta que se haya tomado una decisión final respecto a liberar o rechazar el producto. A efectos de documentación, tome fotos de todas las lecturas con una cámara digital o un smartphone.

Primer cribado de las deficiencias del producto mediante ensayos físicos

I. ENSAYOS FÍSICOS

Durante la inspección visual, busque las deficiencias en el etiquetado, el envasado y las formas de dosificación, tal como se indica en los capítulos introductorios del manual principal publicado 2022, e informe de los resultados. Considere la posibilidad de hacer fotografías, por ejemplo, con la cámara de un teléfono inteligente. Cada comprimido suele contener 20, 40 o 80 mg de telmisartán. Se sabe que existen otras dosis. Los comprimidos pueden combinarse con 15 o

25 mg de hidroclorotiazida o con 5 o 10 mg de amlodipino. Verifique el peso total de los comprimidos o el peso de llenado de las cápsulas utilizando la balanza electrónica de bolsillo suministrada. Todas las formulaciones de comprimidos y cápsulas de irbesartán de liberación rápida también deben pasar el ensayo de desintegración descrita al principio del manual principal 2022. Deberán desintegrarse en agua a 37 °C en menos de 30 minutos. Si un fármaco de liberación rápida no pasa el ensayo, es una deficiencia importante.

II. RESULTADOS Y MEDIDAS A TOMAR

Los productos farmacéuticos adquiridos a precios extremadamente bajos o para los cuales los documentos acompañantes faltan o no son los correctos, así como aquellos con defectos en su forma farmacéutica, defectos en el envase o con etiquetas incompletas, dañadas o que faltan; o con etiquetado en otros idiomas o almacenados en malas condiciones, deberán ser sometidos a un ensayo de cromatográfica en capa fina.

Verificación de la identidad y la cantidad mediante cromatografía en capa fina

I. PRINCIPIO

Combinado o no con otros medicamentos cardíacos, el telmisartán se extrae de los comprimidos o cápsulas con un volumen conocido de solución amoniacal de metanol y luego se comprueba su identidad y contenido mediante cromatografía en capa fina (CCF) frente a una sustancia de referencia adecuada. Para las combinaciones de dosis fijas, consulte el protocolo de hidroclorotiazida o amlodipino en el manual principal 2022 para realizar ensayos adicionales.

II. EQUIPOS Y REACTIVOS

- | | |
|--|---|
| 1) Mano de mortero | 13) Cuba cromatográfica (frasco de 500 ml) |
| 2) Papel aluminio | 14) Plancha de calefacción |
| 3) Embudo | 15) Papel de filtro |
| 4) Espátula | 16) Tijeras |
| 5) Cinta adhesiva | 17) Pinza |
| 6) Rotulador | 18) Luz ultravioleta de 254 nm |
| 7) Lápiz y regla | 19) Luz ultravioleta de 366 nm |
| 8) Viales de 10 ml | 20) Metanol |
| 9) Juego de pipetas graduadas (1 a 25 ml) | 21) Acetato de etilo |
| 10) Juego de frascos de vidrio de laboratorio (25 a 100 ml) | 22) Solución de ácido acético al 96% |
| 11) Placas Merck CCF de aluminio con recubrimiento de gel de sílice 60 F ₂₅₄ tamaño 5 x 10 cm | 23) Amoníaco en solución al 25% |
| 12) Microcapilares de vidrio de 2 µl de capacidad | 24) Sustancia de referencia, p. ej. comprimidos de telmisartán de 20 mg |

III. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN MADRE DEL ESTÁNDAR

La preparación de la solución madre del estándar requiere de un producto auténtico usado como sustancia de referencia, por ejemplo, comprimidos con contenido de 20 mg de telmisartán. Se envuelve el comprimido usada como referencia en papel aluminio y se reduce a polvo fino usando la mano de mortero. Se desocupa cuidadosamente el contenido del papel aluminio en un frasco de vidrio de laboratorio de 25 ml y se enjuagan todas las cantidades de polvo restantes con 7.5 ml de metanol usando una pipeta graduada. Con una nueva pipeta, añada a la mezcla existente 0.5 ml de solución de amoníaco al 25%, cierre el frasco de laboratorio y agite durante unos tres minutos hasta que se disuelva la mayor parte de los sólidos. Se deja reposar la solución por unos cinco minutos más, hasta que los residuos no disueltos se asienten en el fondo del frasco. La solución obtenida debe contener 2.5 mg de telmisartán total por ml y se debe rotular '*Solución madre del estándar de telmisartán*'. Para cada ensayo se preparará una nueva solución. Se continúa trabajando con el líquido turbio sobrenadante o la dilución clara obtenida.

IV. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE TRABAJO AL 100% (LÍMITE SUPERIOR)

Se pipetea 1 ml de la solución madre del estándar a un vial de 10 ml y se añaden 4 ml de metanol utilizando pipetas graduadas adecuadas. Se tapa y agita bien el vial. La solución obtenida debe contener 0.5 mg del agente activo total por ml y se debe rotular '*Solución estándar de trabajo de telmisartán al 100%*'.

Esta solución estándar representa un fármaco de buena calidad con un contenido de 100% de telmisartán.

V. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE TRABAJO AL 80% (LÍMITE INFERIOR)

Se pipetea 2 ml de la solución madre del estándar a un vial de 25 ml y se añaden 10.5 ml de metanol utilizando pipetas graduadas adecuadas. Se tapa y agita bien el vial. La solución obtenida debe contener 0.4 mg del agente activo total por ml y se debe rotular '*Solución estándar de trabajo de telmisartán al 80%*'.

Esta solución estándar de trabajo representa un producto farmacológico de baja calidad y bajo contenido de telmisartán de solo 80% de lo indicado en la etiqueta del producto. En la investigación actual, este nivel de contenido de fármaco representa el límite de concentración inferior aceptable para un producto dado. Los límites de la farmacopea no se aplican en nuestro contexto.

VI. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN MADRE DE LA MUESTRA A PARTIR DE UN PRODUCTO QUE DICE CONTENER 20 MG DE TELMISARTÁN POR UNIDAD

Tomar un comprimido o cápsula entera de un medicamento adecuado muestreado en el campo. Como es habitual, los comprimidos se envuelven en papel de aluminio y se trituran hasta obtener un polvo fino. Transfiera todo el polvo obtenido a un frasco de vidrio de laboratorio de 25 ml. El polvo obtenido de una cápsula de muestra debe colocarse directamente en el frasco añadiendo en último lugar el tapón y las carcassas del cuerpo. Para la extracción, añada 7.5 ml de metanol seguidos de 0.5 ml de solución de amoníaco al 25% utilizando pipetas graduadas adecuadas. A continuación, cerrar el frasco y agitar durante unos tres minutos hasta que se disuelva la mayor parte de los sólidos. Dejar reposar la solución durante otros cinco minutos hasta que los residuos no disueltos se asienten bajo el líquido sobrenadante.

30 MG DE TELMISARTÁN POR UNIDAD

Colocar el polvo obtenido de un comprimido o cápsula de muestra entera en un frasco de vidrio de laboratorio de 25 ml, añadir 11.25 ml de metanol seguido de 0.75 ml de solución de amoníaco al 25 % con pipetas graduadas adecuadas y extraer el telmisartán. Continuar trabajando como se ha descrito anteriormente.

40 MG DE TELMISARTÁN POR UNIDAD

Colocar el polvo obtenido de un comprimido o cápsula de muestra entera en un frasco de vidrio de laboratorio de 25 ml, añadir 15 ml de metanol seguido de 1 ml de solución de amoníaco al 25 % con pipetas graduadas adecuadas y extraer el telmisartán. Continuar trabajando como se ha descrito anteriormente.

60 MG DE TELMISARTÁN POR UNIDAD

Colocar el polvo obtenido de un comprimido o cápsula de muestra entera en un frasco de vidrio de laboratorio de 50 ml, añadir 22.5 ml de metanol seguido de 1.5 ml de solución de amoníaco al 25 % con pipetas graduadas adecuadas y extraer el telmisartán. Continuar trabajando como se ha descrito anteriormente.

80 MG DE TELMISARTÁN POR UNIDAD

Colocar el polvo obtenido de un comprimido o cápsula de muestra entera en un frasco de vidrio de laboratorio de 50 ml, añadir 30 ml de metanol seguido de 2 ml de solución de amoníaco al 25 % con pipetas graduadas adecuadas y extraer el telmisartán. Continuar trabajando como se ha descrito anter

Combinadas o no con otros agentes cardiovasculares, todas las soluciones madre de muestra producidas deben contener finalmente 2.5 mg de telmisartán total por ml y ser etiquetadas como '*Solución madre de la muestra de telmisartán*'. Prepare de nuevo estas soluciones para cada ensayo. Siga trabajando con los líquidos sobrenadantes claros o nebulosos.

VII. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE TRABAJO DE LA MUESTRA

Pipetear 1 ml de la solución madre de la muestra en un vial de 10 ml y añadir 4 ml de metanol. Cierre y agite el vial y etiquételo como 'Solución de muestra de trabajo de telmisartán'.

La concentración esperada de telmisartán en las soluciones de muestra de trabajo es de 0.5 mg por ml y debe corresponder a la concentración de telmisartán en la solución estándar de trabajo superior preparada anteriormente.

VIII. APLICACIÓN DE LAS MUESTRAS

Marque una línea de origen paralela a unos 1.5 cm del borde inferior de la placa cromatográfica y aplique 2 µl de cada solución de ensayo y del estándar como se muestra en la imagen de al lado, utilizando las pipetas microcapilares suministradas.

Pueden colocarse hasta cinco manchas en una placa. Comprobar la uniformidad de todas las manchas utilizando luz UV de 254 nm. Todas las manchas deben tener forma circular y estar igualmente espaciadas a lo largo de la línea de origen. Aunque sus intensidades pueden diferir, sus diámetros nunca deberían hacerlo. Las diferentes intensidades se deben a cantidades residuales de excipientes o a diferentes activos y concentraciones en las soluciones de la muestra. Una diferencia en el tamaño de la mancha, sin embargo, se relaciona con una mala mancha. Repita este paso si no se consigue una siembra homogénea de las muestras la primera vez.

Seque suavemente las manchas. Para ello, sostenga y agite la placa de cromatografía con las pinzas suministradas en la corriente de aire caliente directamente encima de la placa calefactora durante unos dos minutos hasta que el olor de la solución de amoníaco casi haya desaparecido. Durante la agitación, la espalda de la placa de cromatografía puede tocar directamente la placa calefactora durante una fracción de segundo cada vez que la placa de CCF oscile hacia delante y hacia atrás.

IX. DESARROLLO DEL CROMATOGRAMA

Utilizando pipetas graduadas adecuadas, añada 18 ml de acetato de etilo, 2 ml de metanol y 1 ml de solución de ácido acético al 96% al frasco que se utilizará como cuba cromatográfica. Cerrar la cuba y mezclar bien. Forrar la pared de la cuba con papel de filtro y esperar unos 15 minutos, asegurando así la saturación de la cuba con vapor de disolvente. Colocar con cuidado la placa de CCF cargada en el frasco. Cerrar el frasco y desarrollar la placa hasta que el frente del disolvente se haya desplazado unas tres cuartas partes de la longitud de la placa, siendo el tiempo de desarrollo de unos 12 minutos. Retire la placa de CCF de la cuba, marque el frente de disolvente y deje que se evapore el exceso de disolvente colocando la placa cromatográfica en la placa calefactora suministrada. La placa calefactora se acciona al nivel más alto y la placa cromatográfica se deja allí durante un minuto completo antes de retirarla para que se enfríe a temperatura ambiente.

X. DETECCIÓN DE LOS AGENTES ACTIVOS

Después de secar todos los residuos de disolvente, visualice la placa de cromatografía bajo luz ultravioleta a 254 nm con la lámpara a pilas suministrada. Utilice este método de detección para la identificación y cuantificación de telmisartán. Cuando se combina con hidroclorotiazida (HCT), este agente es apenas visible debido a su baja concentración y puede aparecer como una sombra muy tenue sobre de la mancha de telmisartán cuando una dosis alta de HCT se encuentra con una dosis baja de telmisartán en un comprimido y las lecturas se realizan en una sala completamente oscura. Cuando el telmisartán se combina con el amlodipino, este último fármaco puede detectarse como una pequeña mancha cerca de la línea de origen, y cuando esta mancha se irradia con luz UV a 366 nm, aparece una fuerte fluorescencia blanca. Para la identificación del HCT, también puede utilizarse la solución madre. Para comprobar el contenido de HCT o amlodipino, consulte los protocolos de ensayo correspondientes en el manual principal publicado 2022.

XI. OBSERVACIONES HECHAS A 254 NM

Una mancha azul-violeta fuerte a una distancia de recorrido de aproximadamente 0.46 indica la presencia de telmisartán en la solución de ensayo. Otras manchas fuertes generadas por la solución de ensayo apuntarían a otros fármacos o a la degradación de telmisartán, siendo

PLACA CROMATOGRÁFICA VISTA BAJO LUZ ULTRAVIOLETA DE 254 NM

Recorrido No. 1:

Estándar superior de trabajo representando 100% de contenido de telmisartán

Para demostrar también que la fase móvil seleccionada es específica, se añadieron otros sartanes a la solución estándar

Recorrido No. 2:

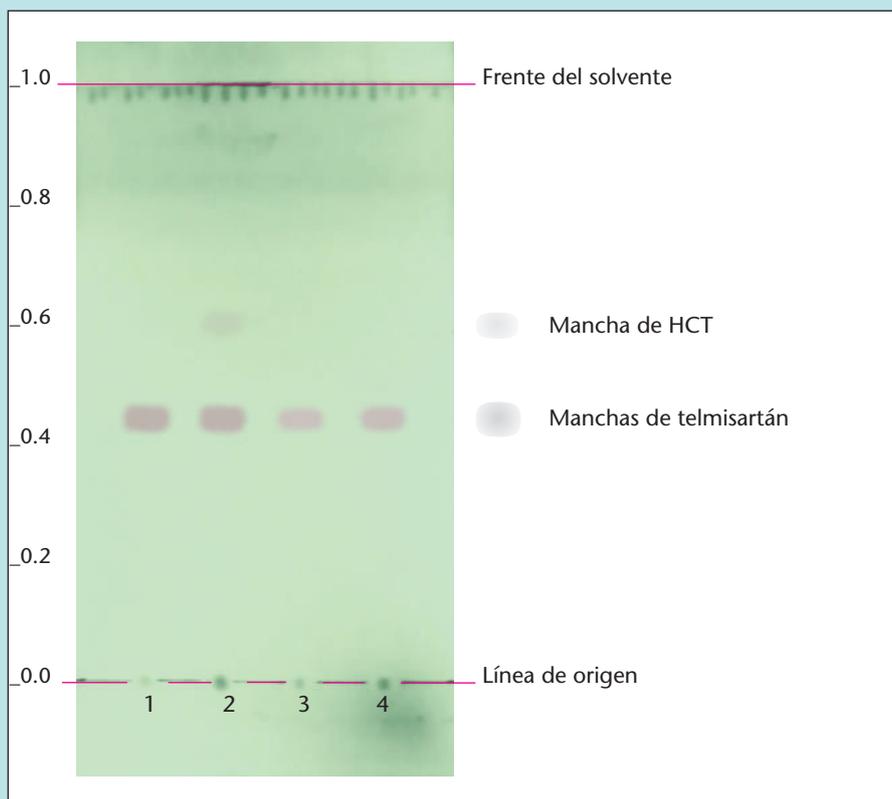
Combinación en dosis fija de buena calidad con contenido aceptable de telmisartán

Recorrido No. 3:

Fármaco de calidad deficiente con contenido inaceptable bajo en telmisartán

Recorrido No. 4:

Estándar inferior de trabajo representando 80% de contenido de telmisartán



este último caso más probable cuando se asocia a una mancha principal más pequeña. Una mancha principal más pequeña de la solución de ensayo también puede indicar un contenido pobre de telmisartán y una mancha ausente puede indicar una ausencia total de telmisartán. Los excipientes presentes en varios productos acabados pueden causar manchas más débiles que migran hasta el frente del disolvente o permanecen cerca o en la línea de origen. Cuando la hidroclorotiazida (HCT) se combina con el telmisartán en una proporción favorable, en condiciones ideales puede aparecer una mancha muy tenue de HCT a una distancia de recorrido de aproximadamente 0.59 por sobre de la mancha de telmisartán. En casos inversos, debido a fuertes diluciones, la concentración de HCT caerá por debajo de su límite de detección. Si el telmisartán se combina con el amlodipino, aparece una pequeña mancha a una distancia de recorrido de aproximadamente 0.03 cerca de la línea de origen. Otros sartanes están bien separados y se asientan muy por encima de la mancha de telmisartán, por ejemplo el candesartán con un $R_f = 0.68$, el irbesartán con un $R_f = 0.62$, el losartán con un $R_f = 0.61$ y el valsartán con un $R_f = 0.64$.

XII. OBSERVACIONES HECHAS A 366 NM

Cuando el telmisartán se combina con el amlodipino, la presencia de este último compuesto se confirma por una fuerte fluorescencia blanca a una distancia de recorrido de aproximadamente 0.03 muy cerca de la línea de origen.

XIII. RESULTADOS Y MEDIDAS A TOMAR

La mancha de telmisartán en el cromatograma obtenido con la solución de ensayo debe corresponder en términos de color, tamaño, intensidad, forma y distancia de recorrido al cromatograma obtenido con las soluciones estándar alta y baja. Este resultado debe obtenerse con cada método de detección. Si ese no es el caso, se debe repetir el ensayo desde el principio con una segunda muestra. El lote es rechazado, si el contenido del agente activo no puede verificarse en el tercer ensayo. Para obtener una segunda opinión, se refieren muestras adicionales a un laboratorio profesional de control de calidad de fármacos. Las muestras se retienen y el lote se pone en cuarentena hasta que se haya tomado una decisión final respecto a liberar o rechazar el producto. A efectos de documentación, tome fotos de todas las lecturas con una cámara digital o un smartphone.

Primer cribado de las deficiencias del producto mediante ensayos físicos

I. ENSAYOS FÍSICOS

Durante la inspección visual, busque las deficiencias en el etiquetado, el envasado y las formas de dosificación, tal como se indica en los capítulos introductorios del manual principal publicado 2022, e informe de los resultados. Considere la posibilidad de hacer fotografías, por ejemplo, con la cámara de un teléfono inteligente. Cada comprimido suele contener 80, 160 o 320 mg de valsartán. Se sabe que existen otras dosis. Los comprimidos pueden combinarse con 15 ó 25 mg de hidroclorotiazida o con 5 ó 10 mg

de amlodipino y pueden presentarse como producto combinado de dosis fija doble o incluso triple. Verifique el peso total de los comprimidos o el peso de llenado de las cápsulas utilizando la balanza electrónica de bolsillo suministrada. Todas las formulaciones de comprimidos y cápsulas de valsartán de liberación rápida también deben pasar el ensayo de desintegración descrita al principio del manual principal 2022. Deberán desintegrarse en agua a 37 °C en menos de 30 minutos. Si un fármaco de liberación rápida no pasa el ensayo, es una deficiencia importante.

II. RESULTADOS Y MEDIDAS A TOMAR

Los productos farmacéuticos adquiridos a precios extremadamente bajos o para los cuales los documentos acompañantes faltan o no son los correctos, así como aquellos con defectos en su forma farmacéutica, defectos en el envase o con etiquetas incompletas, dañadas o que faltan; o con etiquetado en otros idiomas o almacenados en malas condiciones, deberán ser sometidos a un ensayo de cromatográfica en capa fina.

Verificación de la identidad y la cantidad mediante cromatografía en capa fina

I. PRINCIPIO

Combinado o no con otros medicamentos cardíacos, el valsartán se extrae de los comprimidos o cápsulas con un volumen conocido de metanol y luego se comprueba su identidad y contenido mediante cromatografía en capa fina (CCF) frente a una sustancia de referencia adecuada. Para las combinaciones de dosis fijas, consulte el protocolo de hidroclorotiazida o amlodipino en el manual principal 2022 para realizar ensayos adicionales.

II. EQUIPOS Y REACTIVOS

- | | |
|--|---|
| 1) Mano de mortero | 13) Cuba cromatográfica (frasco de 500 ml) |
| 2) Papel aluminio | 14) Plancha de calefacción |
| 3) Embudo | 15) Papel de filtro |
| 4) Espátula | 16) Tijeras |
| 5) Cinta adhesiva | 17) Pinza |
| 6) Rotulador | 18) Luz ultravioleta de 254 nm |
| 7) Lápiz y regla | 19) Luz ultravioleta de 366 nm |
| 8) Viales de 10 ml | 20) Metanol |
| 9) Juego de pipetas graduadas (1 a 25 ml) | 21) Acetona |
| 10) Juego de frascos de vidrio de laboratorio (25 a 100 ml) | 22) Tolueno |
| 11) Placas Merck CCF de aluminio con recubrimiento de gel de sílice 60 F ₂₅₄ tamaño 5 x 10 cm | 23) Solución de ácido acético al 96% |
| 12) Microcapilares de vidrio de 2 µl de capacidad | 24) Sustancia de referencia, p. ej. comprimidos de valsartán de 80 mg |

III. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN MADRE DEL ESTÁNDAR

La preparación de la solución madre del estándar requiere de un producto auténtico usado como sustancia de referencia, por ejemplo, comprimidos con contenido de 80 mg de valsartán. Se envuelve el comprimido usada como referencia en papel aluminio y se reduce a polvo fino usando la mano de mortero. Se desocupa cuidadosamente el contenido del papel aluminio en un frasco de vidrio de laboratorio de 25 ml y se enjuagan todas las cantidades de polvo restantes con 8 ml de metanol usando una pipeta graduada. Cierre el frasco de laboratorio y agite durante unos tres minutos hasta que se disuelva la mayor parte de los sólidos. Se deja reposar la solución por unos cinco minutos más, hasta que los residuos no disueltos se asienten en el fondo del frasco. La solución obtenida debe contener 10 mg de valsartán total por ml y se debe rotular '*Solución madre del estándar de valsartán*'. Para cada ensayo se preparará una nueva solución. Se continúa trabajando con el líquido turbio sobrenadante o la dilución clara obtenida.

IV. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE TRABAJO AL 100% (LÍMITE SUPERIOR)

Se pipetea 1 ml de la solución madre del estándar a un vial de 10 ml y se añaden 9 ml de metanol utilizando pipetas graduadas adecuadas. Se tapa y agita bien el vial. La solución obtenida debe contener 1 mg del agente activo total por ml y se debe rotular '*Solución estándar de trabajo de valsartán al 100%*'.

Esta solución estándar representa un fármaco de buena calidad con un contenido de 100% de valsartán.

V. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE TRABAJO AL 80% (LÍMITE INFERIOR)

Se pipetea 1 ml de la solución madre del estándar a un vial de 25 ml y se añaden 11.5 ml de metanol utilizando pipetas graduadas adecuadas. Se tapa y agita bien el vial. La solución obtenida debe contener 0.8 mg del agente activo total por ml y se debe rotular '*Solución estándar de trabajo de valsartán al 80%*'.

Esta solución estándar de trabajo representa un producto farmacológico de baja calidad y bajo contenido de valsartán de solo 80% de lo indicado en la etiqueta del producto. En la investigación actual, este nivel de contenido de fármaco representa el límite de concentración inferior aceptable para un producto dado. Los límites de la farmacopea no se aplican en nuestro contexto.

VI. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN MADRE DE LA MUESTRA A PARTIR DE UN PRODUCTO QUE DICE CONTENER 80 MG DE VALSARTÁN POR UNIDAD

Tomar un comprimido o cápsula entera de un medicamento adecuado muestreado en el campo. Como es habitual, los comprimidos se envuelven en papel de aluminio y se trituran hasta obtener un polvo fino. Transfiera todo el polvo obtenido a un frasco de vidrio de laboratorio de 25 ml. El polvo obtenido de una cápsula de muestra debe colocarse directamente en el frasco añadiendo en último lugar el tapón y las carcacas del cuerpo. Para la extracción, añada 8 ml de metanol utilizando una pipeta graduada adecuada. A continuación, cerrar el frasco y agitar durante unos tres minutos hasta que se disuelva la mayor parte de los sólidos. Dejar reposar la solución durante cinco minutos más hasta que los residuos no disueltos se asienten bajo el líquido sobrenadante.

160 MG DE VALSARTAN POR UNIDAD

Colocar el polvo obtenido de un comprimido o cápsula de muestra entera en un frasco de vidrio de laboratorio de 25 ml, añadir 16 ml de metanol con una pipeta graduada adecuada y extraer el valsartán. Continuar trabajando como se ha descrito anteriormente.

320 MG DE VALSARTAN POR UNIDAD

Colocar el polvo obtenido de un comprimido o cápsula de muestra entera en un frasco de vidrio de laboratorio de 50 ml, añadir 32 ml de metanol con una pipeta graduada adecuada y extraer el valsartán. Continuar trabajando como se ha descrito anteriormente.

Combinadas o no con otros agentes cardiovasculares, todas las soluciones madre de muestra producidas deben contener finalmente 10 mg de valsartán total por ml y ser etiquetadas como '*Solución madre de la muestra de valsartán*'. Prepare de nuevo estas soluciones para cada ensayo. Siga trabajando con los líquidos sobrenadantes claros o nebulosos.

VII. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE TRABAJO DE LA MUESTRA

Pipetear 1 ml de la solución madre de la muestra en un vial de 10 ml y añadir 9 ml de metanol. Cierre y agite el vial y etiquételo como '*Solución de muestra de trabajo de valsartán*'.

La concentración esperada de valsartán en las soluciones de muestra de trabajo es de 1 mg por ml y debe corresponder a la concentración de valsartán en la solución estándar de trabajo superior preparada anteriormente.

VIII. APLICACIÓN DE LAS MUESTRAS

Marque una línea de origen paralela a unos 1.5 cm del borde inferior de la placa cromatográfica y aplique 2 µl de cada solución de ensayo y del estándar como se muestra en la imagen de al lado, utilizando las pipetas microcapilares suministradas.

Pueden colocarse hasta cinco manchas en una placa. Comprobar la uniformidad de todas las manchas utilizando luz UV de 254 nm. Todas las manchas deben tener forma circular y estar igualmente espaciadas a lo largo de la línea de origen. Aunque sus intensidades pueden diferir, sus diámetros nunca deberían hacerlo. Las diferentes intensidades se deben a cantidades residuales de excipientes o a diferentes activos y concentraciones en las soluciones de la muestra. Una diferencia en el tamaño de la mancha, sin embargo, se relaciona con una mala mancha. Repita este paso si no se consigue una siembra homogénea de las muestras la primera vez.

Seque las manchas colocando la placa cromatográfica sobre la placa calefactora suministrada. La placa calefactora debe funcionar al máximo nivel y la espalda de la cromatoplaque debe tocar la placa calefactora durante unos 15 segundos. Dejar reposar la placa durante unos minutos y que se enfríe a temperatura ambiente antes de desarrollarla. Este último paso mejora la resolución entre las manchas de los diferentes sartanes.

IX. DESARROLLO DEL CROMATOGRAMA

Utilizando pipetas graduadas adecuadas, añada 17 ml de tolueno, 4 ml de acetona y 4 ml de solución de ácido acético al 96% al frasco que se utilizará como cuba cromatográfica. Cerrar la cuba y mezclar bien. Forrar la pared de la cuba con papel de filtro y esperar unos 15 minutos, asegurando así la saturación de la cuba con vapor de disolvente. Colocar con cuidado la placa de CCF cargada en el frasco. Cerrar el frasco y desarrollar la placa hasta que el frente del disolvente se haya desplazado unas tres cuartas partes de la longitud de la placa, siendo el tiempo de desarrollo de unos 12 minutos. Retire la placa de CCF de la cuba, marque el frente de disolvente y deje que se evapore el exceso de disolvente colocando la placa cromatográfica en la placa calefactora suministrada. La placa calefactora se acciona al nivel más alto y la placa cromatográfica se deja allí durante un minuto completo antes de retirarla para que se enfríe a temperatura ambiente.

X. DETECCIÓN DE LOS AGENTES ACTIVOS

Después de secar todos los residuos de disolvente, visualice la placa de cromatografía bajo luz ultravioleta a 254 nm con la lámpara a pilas suministrada. Utilice este método de detección para la identificación y cuantificación de valsartán. Cuando se combina con hidroclorotiazida (HCT), este agente es apenas visible debido a su baja concentración y puede aparecer como una sombra muy tenue debajo de la mancha de valsartán cuando una dosis alta de HCT se encuentra con una dosis baja de valsartán en un comprimido y las lecturas se realizan en una sala completamente oscura. Cuando el valsartán se combina con el amlodipino, este último fármaco puede detectarse como una pequeña mancha cerca de la línea de origen, y cuando esta mancha se irradia con luz UV a 366 nm, aparece una fuerte fluorescencia blanca. Para la identificación del HCT, también puede utilizarse la solución madre. Para comprobar el contenido de HCT o amlodipino, consulte los protocolos de ensayo correspondientes en el manual principal publicado 2022.

XI. OBSERVACIONES HECHAS A 254 NM

Una mancha azul-violeta fuerte a una distancia de recorrido de aproximadamente 0.41 indica la presencia de valsartán en la solución de ensayo. Otras manchas fuertes generadas por la solución de ensayo apuntarían a otros fármacos o a la degradación de valsartán, siendo este último caso más probable cuando se asocia a una mancha principal más pequeña. Una mancha principal más pequeña de la solución de ensayo también puede indicar un contenido pobre de valsartán y una mancha ausente puede indicar una ausencia total de valsartán. Los excipientes presentes en varios productos acabados pueden causar

PLACA CROMATOGRÁFICA VISTA BAJO
LUZ ULTRAVIOLETA DE 254 NM

Recorrido No. 1:

Estándar superior de trabajo representando
100% de contenido de valsartán

Para demostrar también que la fase móvil
seleccionada es específica, se añadieron
otros sartanes a la solución estándar

Recorrido No. 2:

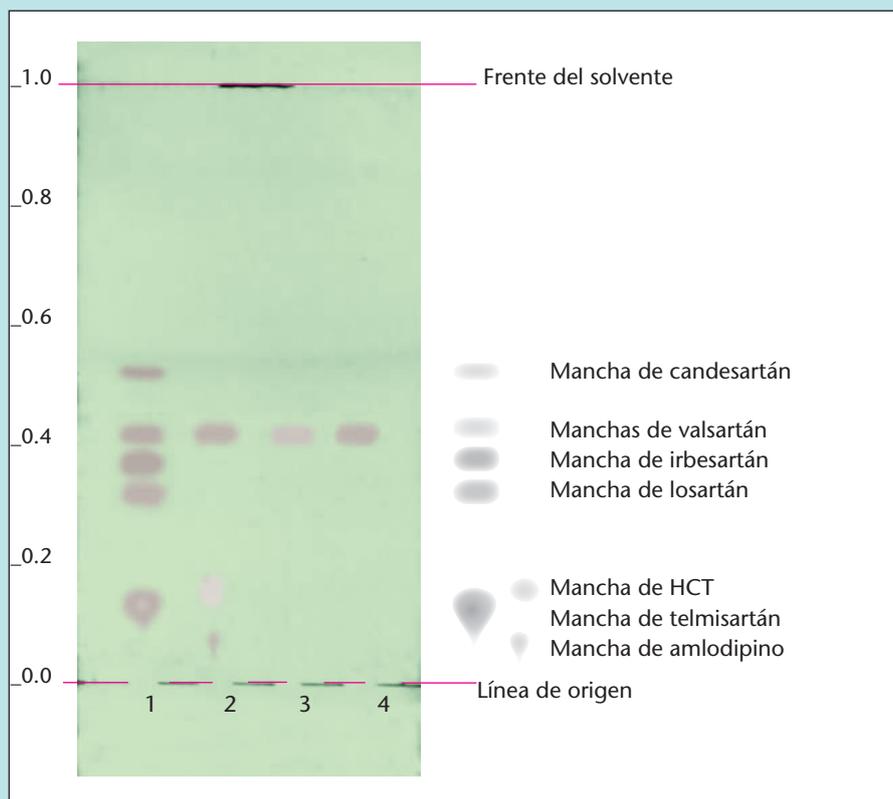
Combinación en dosis fija triple de buena
calidad con contenido aceptable de val-
sartán

Recorrido No. 3:

Fármaco de calidad deficiente con conteni-
do inaceptable bajo en valsartán

Recorrido No. 4:

Estándar inferior de trabajo representando
80% de contenido de valsartán



manchas más débiles que migran hasta el frente del disolvente o permanecen cerca o en la línea de origen. Cuando la hidroclorotiazida (HCT) se combina con el valsartán en una proporción favorable, en condiciones ideales puede aparecer una mancha muy tenue de HCT a una distancia de recorrido de aproximadamente 0.15 por debajo de la mancha de valsartán. En casos inversos, debido a fuertes diluciones, la concentración de HCT caerá por debajo de su límite de detección. Si el valsartán se combina con el amlodipino, aparece una pequeña mancha a una distancia de recorrido de aproximadamente 0.06 cerca de la línea de origen. Para demostrar que la fase móvil seleccionada es específica para muchos sartanes, se añadieron a la solución de referencia candesartán ($R_f = 0.53$), irbesartán ($R_f = 0.35$), losartán ($R_f = 0.29$) y, telmisartán ($R_f = 0.12$) como se ha visto anteriormente en la ejecución número uno.

XII. OBSERVACIONES HECHAS A 366 NM

Cuando el valsartán se combina con el amlodipino, la presencia de este último compuesto se confirma por una fuerte fluorescencia blanca a una distancia de recorrido de aproximadamente 0.06 muy cerca de la línea de origen.

XIII. RESULTADOS Y MEDIDAS A TOMAR

La mancha de valsartán en el cromatograma obtenido con la solución de ensayo debe corresponder en términos de color, tamaño, intensidad, forma y distancia de recorrido al cromatograma obtenido con las soluciones estándar alta y baja. Este resultado debe obtenerse con cada método de detección. Si ese no es el caso, se debe repetir el ensayo desde el principio con una segunda muestra. El lote es rechazado, si el contenido del agente activo no puede verificarse en el tercer ensayo. Para obtener una segunda opinión, se refieren muestras adicionales a un laboratorio profesional de control de calidad de fármacos. Las muestras se retienen y el lote se pone en cuarentena hasta que se haya tomado una decisión final respecto a liberar o rechazar el producto. A efectos de documentación, tome fotos de todas las lecturas con una cámara digital o un smartphone.

- Detección de medicamentos falsificados y de calidad inferior en los países de ingresos bajos y medios
- Protección de los consumidores y de las cadenas de suministro de medicamentos
- Impulsar la capacidad de ensayo de medicamentos prioritarios
- Asistencia en el seguimiento de la calidad de los medicamentos después de su comercialización
- Complementar el trabajo de los laboratorios de control de medicamentos existentes

El GPHF-Minilab™ es un laboratorio en miniatura único que viene con métodos de ensayo asequibles para una detección rápida y fácil de medicamentos falsificados y de calidad inferior como tecnología de nivel inicial para los entornos de salud con recursos limitados en países de ingresos bajos y medios.

En más de veinte años de trabajo en proyectos, el GPHF-Minilab™ ha demostrado su idoneidad en casi 100 países.

Este suplemento electrónico del Minilab-Manual 2022 impreso amplía la lista de medicamentos cardiovasculares a un total de catorce ingredientes farmacéuticos activos, incluyendo sus combinaciones de dosis fijas, para el tratamiento de trastornos cardiovasculares.

La versión impresa ampliada de 2022 del inventario de métodos manuales de GPHF-Minilab™ incluye ahora una colección de métodos de ensayo para 107 ingredientes farmacéuticos activos para la verificación rápida de la calidad de una amplia gama de productos farmacéuticos acabados.



Global Pharma Health Fund
www.gphf.org