

Manual

del GPHF-Minilab®

**Extensión 2004
Otros Antimaláricos**

Cuarto Suplemento del Volumen II
Cromatografía de Capa Fina



| Capítulo | | Página |
|----------|---|--------|
| | Prólogo | |
| 1 | Los procedimientos de las operaciones estándares individuales 5 <i>Suplemento del Volumen II, Capítulo 7</i> | |
| | 7.37 Amodiaquina 6 | |
| | 7.38 Lumefantrina/Artemetero en combinaciones de dosis fijas 10 | |
| | 7.39 Primaquina 14 | |
| 2 | Resumen de las condiciones para el trabajo con cromatografía 18 <i>Suplemento del Volumen II, Capítulo 8</i> | |
| 3 | La Lista de revisión para el inventario del Minilab 19 <i>Suplemento del Volumen II, Capítulo 10</i> | |
| 4 | Salud y Seguridad 23 | |

7.37 Amodiaquina

Identificación primaria a través de la inspección visual y la prueba de disgregación

I. INSPECCIÓN VISUAL

Busque las deficiencias en el etiquetado, en el empaque y en las formas farmacéuticas tal como se describe en los capítulos sobre métodos y operaciones generales en el manual principal. Use el *Formulario de Reporte* como una guía para anotar cualquier particularidad del producto. La amodiaquina es usualmente presentada como sal de hidrocloreto para administración oral con una concentración de 200 mgr del total de la droga por tableta o cápsula, equivalente a 153 mgr de amodiaquina base libre. La dosificación es habitualmente expresada en términos de sal de hidrocloreto.

II. PRUEBA DE DISGREGACIÓN

Todas las tabletas o cápsulas de amodiaquina de liberación rápida tienen que pasar la prueba de disgregación tal como se describe en los capítulos sobre métodos y operaciones del manual principal. Se deberán disgregar en agua a 37°C en menos de 30 minutos. Si el producto no pasa la prueba, es un signo de deficiencia.

III. RESULTADOS Y MEDIDAS A TOMAR

Los productos medicinales provenientes de fuentes baratas, o productos en los cuales faltan los documentos acompañantes o no son los correctos, así como los productos medicinales con defectos en su forma farmacéutica, defectos en el empaque, o las etiquetas están incompletas, dañadas o hacen falta, o con las etiquetas escritas en otros idiomas, deberán ser sometidos a una prueba de cromatografía de capa fina.

Verificación de la identidad y la cantidad por medio de la cromatografía de capa fina

I. PRINCIPIO

El Hidrocloreto de Amodiaquina es extraído de las tabletas y cápsulas con agua y determinada por medio de la cromatografía de capa fina (CCF) usando un estándar secundario auténtico como referencia.

II. EQUIPOS Y REACTIVOS

- 1) Pistilo o mano de mortero
- 2) Papel aluminio
- 3) Frasco de laboratorio de vidrio con una capacidad de 25 a 100 ml
- 4) Embudo
- 5) Un juego de pipetas (1 a 25 ml)
- 6) Viales de 10 ml
- 7) Cinta adhesiva
- 8) Marcador
- 9) Lápiz
- 10) Placa cromatográfica de Merck recubierta con gel de sílice 60 F 254, tamaño 5 x 10 cm
- 11) Microcapilares de vidrio de 2 µl de capacidad
- 12) Hornilla eléctrica
- 13) Cámara de desarrollo para cromatografía de capa fina (frasco)
- 14) Papel filtro
- 15) Tijeras
- 16) Pinzas
- 17) Luz ultravioleta de 254nm
- 18) Agua
- 19) Metanol
- 20) Acetato etílico
- 21) Solución de amonio al 25%
- 22) Estándar auténtico de referencia, por ejemplo tabletas de hidrocloreto de amodiaquina 100 mgr

III. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN MADRE DEL ESTÁNDAR

Para la preparación de la solución madre del estándar se requiere de un producto auténtico como referencia, por ejemplo una tableta que contiene 200 mgr de hidroclicloruro de amodiaquina. Envuelva una tableta en papel aluminio y tritúrela con la mano del mortero hasta obtener un polvo fino. Vacíe el papel aluminio en un frasco de laboratorio de 50 ml y enjuague todos los residuos sólidos con 40 ml de agua usando las pipetas graduadas. Cierre el frasco y agítelo por 3 minutos hasta que se haya disuelto gran parte del sólido. Deje que repose la solución por 5 minutos hasta que los residuos insolubles se asienten en el fondo del frasco. La solución obtenida va a contener 5 mgr de la droga por ml y será etiquetada como "Solución madre del estándar de amodiaquina". Para cada prueba se preparará una nueva solución. Continúe trabajando con el líquido turbio sobrenadante.

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

Pipetee 1 ml de la solución madre del estándar en un vial de 10 ml y añada 7 ml de metanol. Cierre el vial y agítelo. Esta solución va a contener 0.625 mgr de la droga por ml y se la identificará como "Solución estándar de trabajo de amodiaquina al 100%".

La solución de trabajo estándar representa a un producto de buena calidad que contiene 100% de hidroclicloruro de amodiaquina.

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

Pipetee 1 ml de la solución madre del estándar en un vial de 10 ml y añada 9 ml de metanol. Cierre el vial y agítelo. Esta solución va a contener 0.5 mgr de droga por ml y se la identificará como "Solución estándar de trabajo de amodiaquina al 80%".

La solución estándar de trabajo de baja concentración representa a un producto de baja calidad que contiene 80% de hidroclicloruro de amodiaquina. En nuestro trabajo esta concentración de la droga representa el límite inferior aceptable para un producto.

VI. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN MADRE DE LA MUESTRA, CUYO PRODUCTO DECLARA UNA CONCENTRACIÓN DE 200 MGR DE HIDROCLORURO DE AMODIAQUINA POR UNIDAD

Tome una tableta del producto apropiado que se encuentre en el mercado. Envuelva la tableta en papel aluminio y tritúrela con la mano del mortero hasta obtener un polvo fino. El polvo se transfiere en un frasco de laboratorio de vidrio de 50 ml. En el caso de cápsulas, ésta se abrirá y se vaciará en un frasco de laboratorio, luego se colocará las tapas vacías de la cápsula en el frasco. Añada 40 ml de agua usando las pipetas, cierre el frasco y agítelo por 3 minutos hasta que una gran parte del sólido se haya disuelto. Deje que repose la solución por 5 minutos hasta que los residuos insolubles se asienten en el fondo del frasco. La solución obtenida va a contener 5 mgr de la droga por ml y será etiquetada como "Solución madre de la muestra de amodiaquina". Para cada prueba se preparará una nueva solución. Continúe trabajando con el líquido turbio sobrenadante o la dilución clara obtenida.

VII. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE TRABAJO DE LA MUESTRA

Pipetee 1 ml de la solución madre de la muestra en un vial de 10 ml y añada 7 ml de metanol. Cierre el vial y agítelo. Identifíquelo como "Solución de trabajo de la muestra de amodiaquina al 100%".

La solución obtenida contiene 0.625 mgr por ml del total de la droga y debe ser equivalente a la concentración de hidroclicloruro de amodiaquina de la solución estándar de trabajo al 100%.

VIII. APLICACIÓN DE LA PRUEBA

Marque una línea paralela (línea de origen) a una distancia de 1.5 cm del extremo inferior de la placa. Aplique 2 microlitros (μl) de la solución de la prueba y del estándar sobre la placa con las pipetas microcapilares como se demuestra en la fotografía de abajo.

Hasta cinco manchas se podrán aplicar sobre la placa. Compruebe la uniformidad de las manchas usando una luz UV de 254 nm. Todas las manchas deben ser circulares y estar localizadas a distancias iguales sobre la línea de origen. La intensidad de ellas puede diferir pero sus diámetros no deben ser diferentes. La diferencia en la intensidad se debe a la diferente cantidad de los excipientes de las tabletas o las cápsulas o a la diferente concentración de la droga en la solución de muestra. Una diferencia en el tamaño de la mancha es evidencia de una mala aplicación. Si no se logra una aplicación homogénea, repita el procedimiento.

IX. DESARROLLO

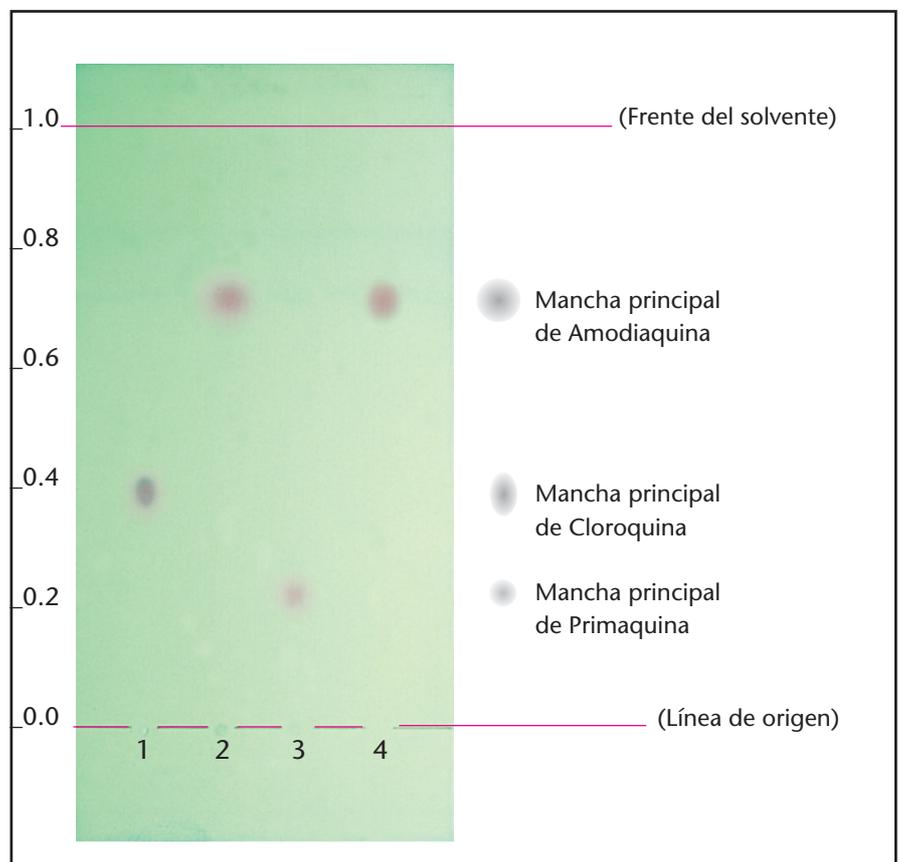
Pipetee en la cámara de desarrollo 5 ml de acetato etílico, 20 ml de metanol y 0.5 ml de solución de amonio concentrado. Cierre el recipiente y mezcle cuidadosamente. Cubra las paredes del recipiente con papel filtro y espere 15 minutos para asegurar la saturación con los vapores del solvente. Coloque con cuidado la placa en la cámara. Cierre la cámara y desarrolle la placa cromatográfica hasta que el solvente haya alcanzado las tres cuartas partes de la longitud de la placa. El tiempo necesario de desarrollo es de aproximadamente 20 minutos. Remueva la placa de la cámara, marque el frente del solvente con un lápiz. Si es necesario utilice la hornilla eléctrica para evaporar el resto del solvente.

X. DETECCIÓN

Seque todo solvente residual de la placa. Observe la placa con una luz ultravioleta de 254 nm usando las lámparas fluorescentes a baterías. Utilice este método de detección para propósitos de cuantificación.

XI. PLACA CROMATOGRÁFICA OBSERVADA A 254 NM CON EL PROPÓSITO DE IDENTIFICACIÓN DE LA AMODIAQUINA

- Corrida Nr. 1:
Solución Muestra de cloroquina
- Corrida Nr. 2:
Solución Muestra de amodiaquina
- Corrida Nr. 3:
Solución Muestra de primaquina
- Corrida Nr. 4:
Solución de Referencia de amodiaquina



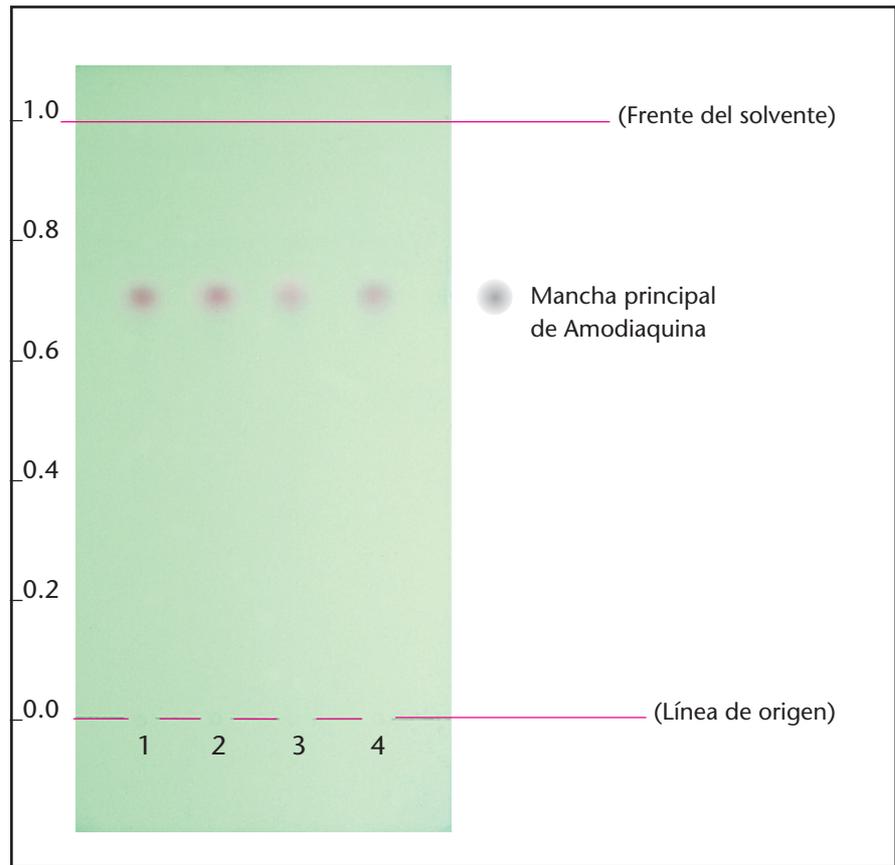
**XII. PLACA CROMATOGRÁFICA
OBSERVADA A 254 NM CON EL
PROPÓSITO DE CUANTIFICACIÓN
DE LA AMODIAQUINA**

Corrida Nr. 1:
Límite superior para amodiaquina
representa el 100% del total de
la droga

Corrida Nr. 2:
Un producto de alta calidad

Corrida Nr. 3:
Un producto de baja calidad

Corrida Nr. 4:
Límite inferior para amodiaquina
representa el 80% del total de
la droga



**XIII. OBSERVACIONES HECHAS
A 254 NM**

Cuando se expone la placa a una luz ultravioleta de 254 nm se reconocerá la presencia de la amodiaquina por una mancha fuerte de color azul-violeta a una distancia recorrida de 0.72. Otros antimaláricos del mismo grupo de quinolina podrían parar la corrida en diferentes niveles con diferentes factores relativos de retención, por ejemplo cloroquina alrededor de 0.40 y primaquina de 0.21. Otras manchas fuertes adicionales producidas por la solución de prueba de amodiaquina indican una degradación de la droga especialmente si la mancha principal es pequeña. Muchas manchas débiles podrían aparecer en la línea de origen o cerca a ella y normalmente se debe a la presencia de los agentes auxiliares incorporados en la formulación del producto.

**XIV. RESULTADOS Y MEDIDAS A
TOMAR**

La mancha principal obtenida en el cromatograma con la solución prueba debe corresponder tanto en color, tamaño, forma, intensidad y distancia corrida con el del cromatograma obtenido con las soluciones estándares alta y baja. Este resultado deberá ser obtenido con todos los métodos de detección. Si no se obtienen resultados satisfactorios, se deberá repetir la corrida con una segunda muestra. Si luego de la tercera corrida no se ha podido verificar el contenido de la droga se deberá rechazar el lote. Envíe las muestras a un laboratorio de control de calidad de drogas para una segunda opinión. Retenga el lote y manténgalo en cuarentena hasta que se haya tomado una decisión sobre el rechazo o aceptación del producto.