

	<p style="text-align: center;">DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FORENSES ORGANISMO DE INVESTIGACION JUDICIAL (OIJ) PODER JUDICIAL, COSTA RICA</p> <p style="text-align: center;"><b>Determinación cualitativa de misoprostol por HPLC/DAD en comprimidos</b></p>	<p style="text-align: center;">PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN NORMADO ESPECIFICO</p> <p style="text-align: center;"><b>P-DCF-ECT-QUI-037</b></p>
<p>VERSION: 04</p>	<p>Rige desde: <a href="#">15/11/2024</a></p>	<p>PAGINA: 1 de 11</p>

<p><b>Elaborado o modificado por:</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Manuel Oreamuno Zepeda, M Sc</b> <b>Perito Judicial 2</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Lab. Quim. Susana Alfaro Soto</b> <b>Técnico Especializado 6</b></p>	<p><b>Visto Bueno Encargado de Calidad:</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Jorge Cartín Elizondo, M Sc</b> <b>Encargado de Calidad</b></p>
	<p><b>Revisado por Líder Técnico:</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Jorge Cartín Elizondo, M Sc</b> <b>Líder Técnico Unidad QTV</b></p>
<p style="text-align: center;"><b>Aprobado por:</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Manuel Oreamuno Zepeda, M Sc</b> <b>Jefatura, Sección de Sustancias Controladas</b></p>	

**CONTROL DE CAMBIOS A LA DOCUMENTACIÓN**

Versión	Fecha de Aprobación	Fecha de Revisión	Descripción del Cambio	SCD	Solicitado por
01	15/083/2010	01/03/2019	– Versión Inicial del Procedimiento	-	PFM
02	01/03/2019	02/06/2021	– Se realiza transferencia a nuevo formato, se elimina las pruebas de color y diagrama del procedimiento	02-19	PFM
03	02/06/2021	<a href="#">15/11/2024</a>	– Actualización por validación	09-21	
04	<a href="#">15/11/2024</a>		– Revisión trianual / recomendaciones de Auditoría interna en Sección sobre materiales y reactivos	06-24	MOZ

**ESTE PROCEDIMIENTO ES UN DOCUMENTO CONFIDENCIAL**

	<p>DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FORENSES ORGANISMO DE INVESTIGACION JUDICIAL (OIJ) PODER JUDICIAL, COSTA RICA</p> <p><b>Determinación cualitativa de misoprostol por HPLC/DAD en comprimidos</b></p>	<p>PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN NORMADO ESPECIFICO</p> <p><b>P-DCF-ECT-QUI-037</b></p>
<p>VERSION: 04</p>	<p>Rige desde: <a href="#">15/11/2024</a></p>	<p>PAGINA: 2 de 11</p>

**PARA USO INTERNO DEL DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FORENSES  
SE PROHÍBE CUALQUIER REPRODUCCIÓN QUE NO SEA PARA ESTE FIN**

**La versión oficial digital es la que se mantiene en la ubicación que la Unidad de Gestión de Calidad defina. La versión oficial impresa es la que se encuentra en la Unidad de Gestión de Calidad. Cualquier otro documento impreso o digital será considerado como copia no controlada**

COPIA NO CONTROLADA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FORENSES	VERSIÓN 04	PAGINA: 3 de 11
Determinación cualitativa de misoprostol por HPLC/DAD en comprimidos	P-DCF-ECT-QUI-037	

## 1 Objetivo:

El objetivo de este procedimiento es describir los pasos necesarios para realizar la identificación química de misoprostol y misoprostol ácido en comprimidos (tabletas) o fragmentos.

## 2 Alcance:

Este procedimiento describe una metodología por extracción líquida - HPLC/DAD para la identificación de misoprostol y misoprostol ácido en comprimidos sin importar su estado (nuevos, fragmentados, impregnado de fluidos biológicos).

## 3 Referencias:

**3.1** Validación de la metodología para la determinación cualitativa misoprostol en tabletas por HPLC/DAD, Informe de validación 016-QUI-VAL-2020 Determinación cualitativa de

## 4 Equipos y Materiales:

### 4.1 Equipo instrumental:

- balanza granataria, mínima división  $\pm 0,01$  g; ámbito 0 a 1000 g ó similar
- baño ultrasónico con temporizador y ajuste de intensidad o similar
- calibre de ámbito de 0 mm a 100 mm con un nonio i vernier de una apreciación de 0,05 mm
- centrífuga para tubos de PP de 15 mL que permita centrifugar a 3000 rcf o similar
- cromatógrafo HPLC/DAD Agilent 1260 Infinite, con bomba cuaternaria y detector UV/vis DAD (Este equipo pertenece a la Sección de Toxicología)
- columna cromatográfica Eclipse Plus C8 de 150 mm \* 3,0 mm \* 3,5  $\mu$ m
- vortex con temporizador con ajuste de intensidad o similar.

**Nota No. 1:** La verificación y condiciones o parámetros de adquisición de resultados con los equipos instrumentales se especifican en el Procedimiento de Gestión de Casos de la Sección de Sustancias Controladas, vigente, apartados "7.2.11" en adelante y "7.10.1 Parámetros de adquisición de resultados cromatográficos y espectroscópicos" respectivamente.

### 4.2 Materiales y Cristalería:

- balones aforados, varios tamaños, reutilizables
- beaker, varios tamaños, reutilizables
- jeringas de HDPE, desechables
- microfiltros de membrana de nylon de 0,45  $\mu$ m, para jeringa, desechables
- micropipetas automáticas, varios tamaños
- mortero con pistilo, reutilizable
- tubos de polipropileno de 15 mL con tapa
- viales ámbar de 4 mL, sililizados
- viales de 1,5 mL para inyector con tapa, desechables

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FORENSES	VERSIÓN 04	PAGINA: 4 de 11
Determinación cualitativa de misoprostol por HPLC/DAD en comprimidos	P-DCF-ECT-QUI-037	

**Nota No. 2:** La cristalería u otros materiales reutilizables deben ser lavados como se indica en el apartado 7.1.2 del Procedimiento de Gestión de Casos de la Sección de Sustancias Controladas, versión vigente.

## 5 Reactivos y Materiales de Referencia:

### 5.1 Reactivos:

- acetónitrilo, grado residuos o HPLC (grado espectroscópico)
- agua destilada o desionizada
- metanol, grado HPLC y espectroscópico

**Nota No. 3:** Los reactivos críticos se encuentran clasificados en el Listado de Reactivos de la Sección de Sustancias Controladas y deben ser verificados y gestionados como se indica en el apartado 7.3 del Procedimiento de Gestión de Casos de la Sección de Sustancias Controladas, vigente.

### 5.2 Materiales de referencia:

- disolución de trabajo de misoprostol 50 µg/mL (Ver preparación en Anexo 04)
- disolución de trabajo de misoprostol ácido 50 µg/mL (Ver preparación en Anexo 04)
- disolución madre de misoprostol 1000 µg/mL (Ver preparación en Anexo 04)
- disolución madre de misoprostol ácido 1000 µg/mL (Ver preparación en Anexo 04)
- material de referencia de misoprostol
- material de referencia de misoprostol ácido

**Nota No. 4:** La verificación al momento de la apertura y verificación intermedia, de los materiales de referencia se realiza como se establece en el Procedimiento de Gestión de Casos de la Sección de Sustancias Controladas, vigente, en el apartado "7.4 Gestión de materiales de referencia (MR) cualitativos y cuantitativos – subapartado 7.4.4 Apertura de materiales de referencia".

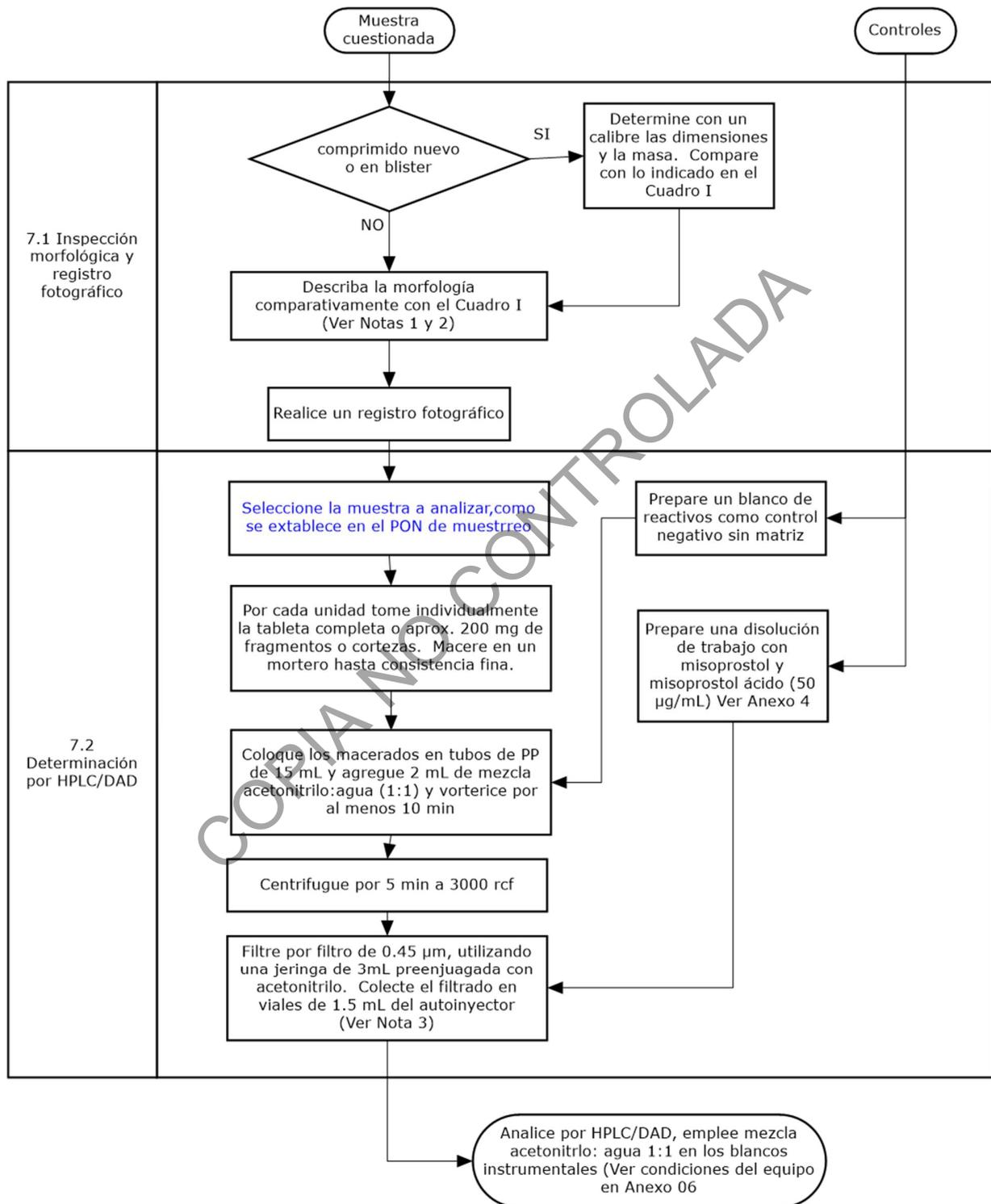
## 6 Condiciones Ambientales:

Las condiciones ambientales de humedad y temperatura requeridas para la adquisición de los resultados de los análisis y la operación de los equipos de medición e instrumentales se establecen en el Procedimiento de Gestión de Casos de la Sección de Sustancias Controladas, vigente, apartado "6. Condiciones ambientales".

Lo anterior es correcto si la muestra es preparada, extraída y analizada en menos de 24 horas o en su defecto preservada luego de la extracción en congelación – 20°C por un máximo de 5 días, antes del análisis.

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FORENSES	VERSIÓN 04	PAGINA: 5 de 11
Determinación cualitativa de misoprostol por HPLC/DAD en comprimidos		P-DCF-ECT-QUI-037

## 7 Procedimiento:



DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FORENSES	VERSIÓN 04	PAGINA: 6 de 11
Determinación cualitativa de misoprostol por HPLC/DAD en comprimidos	P-DCF-ECT-QUI-037	

**Nota No. 5:** La morfología y dimensiones de los comprimidos cuestionados pueden variar levemente en cuanto a los ámbitos que se indican en el Anexo 5.

**Nota No. 6:** El Cuadro I solo presenta las formas de los comprimidos más comunes con la variabilidad típica de comprimidos nuevos. Tenga presente que en el mercado existen comprimidos con misoprostol de diferente morfología.

**Nota No. 7:** El análisis se puede detener en este punto si se almacenan los extractos de las muestras en congelación (-20°C) y preferiblemente por no más de cinco días.

## 8 Criterios de Aceptación o Rechazo de Resultados

Ver Procedimiento de Gestión de casos de la Sección de Sustancias Controladas, apartado 8. Criterios de Aceptación y Rechazo de Resultados: C1, C2b para la determinación cromatográfica.

El espectro de la muestra contra el material de referencia debe ser superponible.

## 9 Cálculos y evaluación de la incertidumbre:

Este procedimiento no involucra cálculos ni evaluación de incertidumbre.

## 10 Reporte y análisis de los resultados:

Reporte los resultados en el Dictamen Pericial como se indica en los "Resultados predefinidos" incluidos en el "Grupo de Análisis" asociado al objeto desde la funcionalidad de "Registro de Datos y Resultados de los análisis" del SADCF.

## 11 Medidas de Seguridad y Salud Ocupacional:

Ver Procedimiento de Gestión de casos de la Sección de Sustancias Controladas, vigente, apartado 11

## 12 Simbología:

SCD: Solicitud de cambio documental

## 13 Terminología:

No aplica.

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FORENSES	VERSIÓN 04	PAGINA: 7 de 11
Determinación cualitativa de misoprostol por HPLC/DAD en comprimidos		P-DCF-ECT-QUI-037

**14 Anexos:**

No. de Anexo	Nombre del Anexo
01	Fotografías de los comprimidos CYTOTEC® y ARTHROTEC® que se dispensan en Costa Rica.
02	Preparación de reactivos.
03	Descripción de morfología macroscópica de tabletas Cytotec® y Arthrotec® de la compañía farmacéutica SEARLE.
04	Condiciones para el análisis cromatográfico cualitativo de misoprostol por HPLC

COPIA NO CONTROLADA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FORENSES	VERSIÓN 04	PAGINA: 8 de 11
Determinación cualitativa de misoprostol por HPLC/DAD en comprimidos	P-DCF-ECT-QUI-037	

### Anexo No. 1

#### Comprimidos de misoprostol que se expenden en Costa Rica



**Figura 1:** Detalle de las presentaciones farmacéuticas que contienen misoprostol y que se expenden en Costa Rica. A. Morfología de la tableta Cytotec®. B. Morfología de la tableta Arthrotec®. En ambos testigos métricos la menor división de escala corresponde a 1 mm y la división graduada numéricamente corresponde a 1 cm. C. Comprimido de Artrotec® de 200 µg de misoprostol y 75 mg de diclofenaco, el cual fue intencionalmente fragmentado para mostrar la corteza con misoprostol y el núcleo con diclofenaco sódico

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FORENSES	VERSIÓN 04	PAGINA: 9 de 11
Determinación cualitativa de misoprostol por HPLC/DAD en comprimidos	P-DCF-ECT-QUI-037	

## Anexo No. 2

### Preparación de reactivos

#### A. Disolución madre de misoprostol (1,0 mg/mL)

Trasvase cuantitativamente con metanol, a un matraz volumétrico de 10,00 mL, los 10 mg del material estándar de referencia de misoprostol, agite y afore con el mismo disolvente.

Almacene esta disolución en dos viales de 4 mL ámbar con tapa rosca, bajo congelación (aproximadamente a -20 °C).

Rotule con el nombre, concentración, fecha de preparación, iniciales de quién preparó.

Esta disolución, almacenada en congelación, ha demostrado una vida útil de al menos 12 meses.

#### B. Disolución madre de misoprostol ácido (1000 mg/L)

Agregue, con una micropipeta, exactamente 1000 µL de metanol a la ampolla del material estándar de referencia de misoprostol ácido con 1,0 mg y agite manualmente.

Almacene esta disolución en un vial de 4 mL, ámbar con tapa rosca, bajo congelación (aproximadamente a -20 °C).

Rotule con el nombre, concentración, fecha de preparación, iniciales de quién preparó.

#### C. Disolución de trabajo de misoprostol ácido (50,0 mg/L) y misoprostol ácido (50,0 mg/L)

Retire del almacenamiento los viales de las disoluciones madre (1000 mg/L) y permita que se equilibre a la temperatura ambiente.

Transfiera, con una micropipeta, una alícuota de 100,0 µL de cada disolución madre a un matraz volumétrico de 2,00 mL y diluya a volumen con mezcla de acetonitrilo:agua destilada (1:1).

Rotule con el nombre, concentración, fecha de preparación, iniciales de quién preparó.

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FORENSES	VERSIÓN 04	PAGINA: 10 de 11
Determinación cualitativa de misoprostol por HPLC/DAD en comprimidos		P-DCF-ECT-QUI-037

### Anexo 03

#### Descripción de morfología macroscópica de tabletas Cytotec® y Arthrotec® de la compañía farmacéutica SEARLE.

**Cuadro I:** Descripción de morfología macroscópica

Característica	Cytotec®		Athrotec®	
	100 µg	200 µg	200 µg y 50 mg	200 µg y 75 mg
<b>Apariencia</b>	<b>Comprimidos de color blanco</b>			
<b>Geometría</b>	Prisma recto de bases circulares planas, y cara lateral cilíndrica	Prisma recto de bases hexagonales planas, y con sus caras laterales rectangulares planas	Prisma recto de bases circulares convexas, y cara lateral cilíndrica	
<b>Dimensiones</b>	No determinadas	<b>Comprimido total:</b> (4,2 ± 0,1) mm apotema de la base hexagonal (3,7 ± 0,1) mm espesor o altura del polígono	No determinados	<b>Comprimido total:</b> (11,1 ± 0,1) mm diámetro, (6,1 ± 0,1) mm espesor o altura cilíndrica, (3,6 ± 0,2) mm cara cilíndrica <b>Núcleo:</b> (7,1 ± 0,1) mm diámetro, (3,5 ± 0,1) mm espesor o altura cilíndrica, (1,9 ± 0,2) mm cara cilíndrica
<b>Biselado</b>	Sin biselados	Biselado al menos en una de sus dos bases hexagonales. La línea de biselado une por el centro a dos lados opuestos del hexágono	Sin biselados	Biselado
<b>Marcas</b>	En una de sus bases se lee el texto "SEARLE" al centro y en la otra base se lee "1451"	En una de sus bases se encuentra "SEARLE" paralelo y arriba de la línea de biselado. En la misma base se encuentra "1461" paralelo y bajo la línea de biselado. En la otra base se puede encontrar dos estómagos, u otra línea de biselado, la cual une por el centro a dos lados opuestos del hexágono.	En una de sus bases se lee el texto "SEARLE" siguiendo el borde de la circunferencia y bajo este texto se lee "1411" de forma recta, mientras que en la otra base se observa una cruz formada con cuatro letras "A", una en cada extremo, encerrando un "50" al centro de la cruz	En una de sus bases se lee el texto "SEARLE" siguiendo el borde de la circunferencia y bajo este texto se lee "1421" de forma recta, mientras que en la otra base se observa una cruz formada con cuatro letras "A", una en cada extremo, encerrando un "75" al centro de la cruz

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FORENSES	VERSIÓN 04	PAGINA: 11 de 11
Determinación cualitativa de misoprostol por HPLC/DAD en comprimidos		P-DCF-ECT-QUI-037

#### Anexo 04

### Condiciones para el análisis cromatográfico cualitativo de misoprostol por HPLC

#### Cuadro III: Método Instrumental en el HPLC/ DAD

Parámetro	Especificación
Columna	columna cromatográfica Eclipse Plus C8 de 150 mm * 3,0 mm * 3,5 µm
Velocidad de flujo	0,6 mL/min
Fase móvil	acetonitrilo:agua destilada (50:50)
Temperatura	24°C
Detector	190 nm a 340 nm, step 2,0 nm slit 4 nm 210 nm (Bw 20); Ref 550 (Bw 50) 218 nm (Bw 20); Ref 550 (Bw 50) peak with > 0,05 min (1,0 s response time) (5Hz)
Tiempo de retención	Verificar contra patrón en cada análisis
Tiempo de corrida	Aprox. 10 minutos
Volumen de inyección	10 µL