

**GARANTÍA DE CALIDAD
DE MEDICAMENTOS**

**Anexo
Trabajo práctico N° 1**

BIBLIOGRAFÍA

Año 2026

Descripción de la Monografía de Paracetamol de la Farmacopea Argentina

Cuando se conoce la composición química de una sustancia oficial, se especifica a título informativo la fórmula molecular, el peso molecular y el número CAS (Chemical Abstracts Service).

Esta información se refiere a la sustancia químicamente pura y no se considera un indicador de la pureza del material oficial.

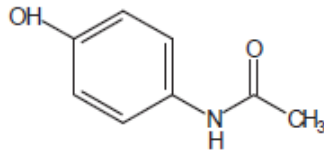
Cuando se especifica la configuración estereoquímica absoluta, se emplean los sistemas de designación propuestos por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) R/S y E/Z. El nombre químico será otorgado según las reglas propuestas por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC).

Requerimiento de Pureza: 98,0 - 101,0 %. Será determinado mediante el ensayo de valoración.

Caracteres Generales

Los términos como inodoro, prácticamente inodoro, con un débil olor característico o expresiones semejantes, se aplican al examen después de la exposición al aire durante 15 minutos de un envase recientemente abierto del producto (envases que contengan no más de 25 g) o de una porción de aproximadamente 25 g del producto (en caso de envases más grandes) que haya sido trasladada de su envase a un cristizador, con una capacidad de aproximadamente 100 mL. Solo se hará mención a este tipo de características cuando la misma sea un elemento relevante en la descripción del principio activo.

PARACETAMOL



$C_8H_9NO_2$

PM: 151,2

103-90-2

Sinonimia - Acetaminofeno.

Definición - Paracetamol es *N*-(4-Hidroxifenil)acetamida. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_8H_9NO_2$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco, inodoro. Fácilmente soluble en alcohol; soluble en agua hirviendo e hidróxido de sodio 1 N; moderadamente soluble en agua; muy poco soluble en cloruro de metileno y éter.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Paracetamol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

Consideraciones para su conservación evaluando su estabilidad a la humedad, luz y temperatura entre otras.

Solubilidad

La solubilidad indicada no debe ser considerada en el sentido estricto de constante física, sino que complementa con los demás ensayos, pudiendo tener un valor definitivo en caso de que la sustancia no presente la solubilidad mínima exigida, principalmente cuando el solvente es agua.

Las indicaciones sobre la solubilidad a la cual se hace referencia son realizadas a la temperatura de 25 ± 5 °C.

La expresión *partes* se refiere al número de mililitros de solvente por gramo de sólido a disolver.

Las solubilidades aproximadas establecidas en las monografías son designadas en términos escritos cuyos significados están relacionados en la tabla a continuación:

Término descriptivo	Volúmenes aproximados de solvente en mililitros por gramo de sustancia
Muy soluble	Inferior a 1
Fácilmente soluble	De 1 a 10 partes
Soluble	De 10 a 30 partes
Moderadamente soluble	De 30 a 100 partes
Poco soluble	De 100 a 1.000 partes
Muy poco soluble	De 1.000 a 10.000 partes
Prácticamente insoluble	Más de 10.000 partes

Miscibilidad

El término miscible se emplea para describir un líquido o un gas que produce una mezcla homogénea al mezclarse en cualquier proporción con el solvente indicado en el mismo estado físico.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>
Solvente: ácido clorhídrico 0,1 N en metanol 1 en 100.

Concentración: 5 µg por ml.

C - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloruro de metileno y metanol (4:1).

Solución estándar - Preparar una solución de Paracetamol SR-FA en metanol de aproximadamente 1 mg por ml.

Solución muestra - Preparar una solución de Paracetamol en metanol de aproximadamente 1 mg por ml.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 µl de la *Solución muestra* y 10 µl de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres

cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm. El valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser similar al obtenido con la *Solución estándar*.

Solventes y soluciones de una monografía

Cuando no se menciona explícitamente el solvente, se entiende que la muestra es disuelta en agua.

Agua: la expresión agua, empleada sin otra calificación significa *Agua purificada*.

Cuando no se menciona explícitamente la normalidad (N) ni concentración del solvente, se entiende que debe emplearse el solvente concentrado.

La expresión 10:6:1 significa que los números respectivos de partes, en volumen, de los líquidos señalados deberán mezclarse, a menos que se indique de otro modo.

Identificación

Los ensayos de la Farmacopea que figuran después del subtítulo *Identificación* no están destinados a proporcionar una confirmación completa de la estructura química o composición del producto; su objeto es confirmar que el producto se ajusta a la descripción dada en el rótulo del envase. Cuando un producto no satisface los requisitos de un ensayo de identificación descripto, indica que el mismo no cumple con las especificaciones. Otros ensayos o especificaciones en la monografía a menudo contribuyen a establecer o confirmar la identidad del producto ensayado.

A menos que se indique lo contrario en la monografía individual, todos los ensayos identificatorios son de carácter obligatorio y por ende, necesarios para demostrar que el producto cumple con la descripción dada en el rótulo.

Determinación del punto de fusión <260>
Entre 168 y 172 °C.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,5 %.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Agitar 1,0 g de Paracetamol con 25 ml de agua, filtrar y agregar 1 ml de ácido nítrico 2 N y 1 ml de nitrato de plata (SR): el filtrado no debe presentar más cloruro que el equivalente a 0,20 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (0,014 %).

Sulfato - Agitar 1,0 g de Paracetamol con 25 ml de agua, filtrar y agregar 2 ml de ácido acético 1 N. A continuación, agregar 2 ml de cloruro de bario (SR): la mezcla no debe presentar más sulfato que el equivalente a 0,20 ml de ácido sulfúrico 0,020 N (0,02 %).

Sulfuro

Transferir 2,5 g de Paracetamol a un vaso de precipitados de 50 ml. Agregar 5 ml de alcohol y 1 ml de ácido clorhídrico 3 N. Humedecer en agua una tira de papel indicador de acetato de plomo (ver *Papeles y Papeles indicadores* en *Reactivos y Soluciones*) y fijarla sobre la cara inferior de un vidrio de reloj. Cubrir el vaso de precipitados con el vidrio de reloj, de modo que parte del papel indicador de acetato de plomo quede suspendido cerca del pico vertedor del vaso de precipitados. Calentar el contenido del vaso de precipitados sobre una placa calefactora hasta ebullición. No deben aparecer manchas o coloración en el papel indicador.

p-Aminofenol libre

Diluyente - Agua y metanol (1:1).

Solución alcalina de nitroferriicianuro de sodio - Disolver 1 g de nitroferriicianuro de sodio y 1 g de carbonato de sodio anhidro en 100 ml de agua.

Solución muestra - Transferir 5,0 g de Paracetamol a un matraz aforado de 100 ml y disolver con aproximadamente 75 ml de *Diluyente*. Agregar 5,0 ml de *Solución alcalina de nitroferriicianuro de sodio*, completar a volumen con *Diluyente*, mezclar y dejar en reposo durante 30 minutos.

Solución estándar - Emplear una solución recientemente preparada de p-aminofenol de aproximadamente 2,5 µg por ml, preparada según se indica en *Solución muestra*.

Procedimiento - Determinar las absorbancias de la *Solución muestra* y la *Solución estándar* en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente a 710 nm, con un espectrofotómetro, empleando 5,0 ml de *Solución alcalina de nitroferriicianuro de sodio* diluida a 100 ml con *Diluyente* como blanco: la absorbancia de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la absorbancia de la *Solución estándar* (0,005 %).

Límite de p-Cloroacetanilida

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Éter de petróleo y acetona (75:25).

Solución estándar - Preparar una solución de p-cloroacetanilida en éter de aproximadamente 10 µg por ml.

Solución muestra - Transferir 1,0 g de Paracetamol a un tubo de centrifuga de 15 ml provisto de un tapón de vidrio y agregar 5,0 ml de éter. Agitar mecánicamente durante 30 minutos y centrifugar a 1.000 rpm durante 15 minutos o hasta obtener una separación neta, emplear la solución sobrenadante.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 200 µl de la *Solución muestra* (en porciones de 40 µl, de manera de obtener una única mancha de no más de 10 mm de diámetro) y 40 µl de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas en una cámara no saturada hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar evaporar. Examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm: la mancha obtenida en el cromatograma de la *Solución muestra*, con valor de R_f correspondiente a la mancha principal obtenida con la *Solución estándar*, no debe ser mayor en tamaño o intensidad a la mancha principal obtenida con la *Solución estándar* (0,001 %).

Ensayo de sustancias fácilmente carbonizables <350>

Disolver 0,50 g de Paracetamol en 5 ml de ácido sulfúrico (SR): el color de la solución no debe ser más intenso que el de la *Solución de comparación A*.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

En la monografía se listan un total de 11 pruebas de Pureza

- Punto de Fusión
- Límites de impureza comunes (agua, cloruro, sulfato, sulfuro, metales pesados, sustancias fácilmente carbonizables (determina impurezas orgánicas), impurezas orgánicas volátiles y residuo de ignición (determina impurezas inorgánicas))
- Límites de impurezas específicas al principio activo (p-aminofenol libre y p-cloroacetanilida)

Comparación de color: cuando se indique una *comparación visual de color o de turbidez*, deberán emplearse tubos de comparación de fondo plano (tubos de Nessler) cuyas medidas internas se correspondan lo más estrechamente posible. Para la comparación del color, los tubos en posición vertical deberán ser observados longitudinalmente a lo largo del tubo con una fuente de luz difusa sobre un fondo blanco, mientras que para la comparación de turbidez deberán ser observados transversalmente, colocados sobre un fondo oscuro, con ayuda de una fuente luminosa que los ilumine lateralmente.

VALORACIÓN

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 120 mg de Paracetamol, transferir a un matraz aforado de 500 ml, disolver con 10 ml de metanol, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Preparación estándar - Emplear una solución de Paracetamol SR-FA de aproximadamente 12 µg por ml, preparada según se indica en *Preparación muestra*.

Procedimiento - Determinar las absorbancias de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar* en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 244 nm, con un espectrofotómetro, empleando agua como blanco. Calcular la cantidad de $C_8H_9NO_2$ en la porción de Paracetamol en ensayo.

Se emplea una valoración mediante espectrofotometría ultravioleta

Ensayos y valoraciones

Los ensayos y las valoraciones descritas en esta Farmacopea constituyen los métodos oficiales de análisis. Se podrán emplear ensayos alternativos, previamente validados (ver 1130. *Validación de métodos analíticos*), si éstos demuestran otorgar ventajas desde el punto de vista de la exactitud, precisión, sensibilidad, selectividad o simplifican el procedimiento sin modificar los atributos anteriores. Sin embargo, en caso de indecisión o litigio, los ensayos descritos en esta Farmacopea serán los definitivos. La concentración de impurezas establecida en ciertos ensayos se expresa entre paréntesis como porcentaje o partes por millón (ppm). En el caso que corresponda, el cumplimiento de este ensayo será necesario para establecer la conformidad de un producto.

Los materiales volumétricos, pesas y balanzas deberán ajustarse a las especificaciones establecidas en los capítulos <620>. *Materiales volumétricos* y <690>. *Pesas y balanzas*.

Procedimientos

En todos los ensayos descritos en esta Farmacopea, se deberá cumplir estrictamente con las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).

La utilización de las siguientes expresiones se refieren a:

Blanco: cuando se indique que se deben hacer las correcciones necesarias por medio de una determinación con un control, tal determinación se hará empleando las mismas cantidades de los reactivos tratados de igual manera que la solución o mezcla que contiene la sustancia bajo valoración o ensayo, pero omitiendo dicha sustancia.

EJERCITACIÓN FARMACOPEAS

Farmacopea es el texto oficial que codifica los principios activos, excipientes y productos farmacéuticos y contiene las especificaciones que éstos deben cumplir para demostrar su calidad y resguardar la salud de la población.

Proceder a la lectura del TP1 de la guía previamente. Adjunto encontrarán las monografías de Hidroclorotiazida de cada farmacopea para realizar la ejercitación.

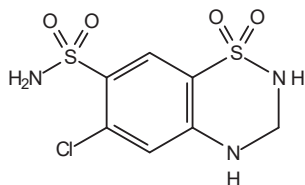
Tabla a completar:

FARMACOPEA	Farmacopea Argentina	Farmacopea Brasileira	USP 30- NF 25	Farmacopea Europea	Farmacopea Británica
a) INFORMACION ADICIONAL					
b) PRUEBAS DE IDENTIFICACIÓN					
c) PRUEBAS DE PUREZA					
d) ENSAYO DE VALORACIÓN					

Aclaraciones:

- a) Opciones: Conservación, caracteres generales, acción farmacológica o clase terapéutica, PM, n° CAS (número que identifica un principio activo y es específico para cada fármaco).
- b) Nombrar las pruebas. Ejemplo: espectroscopia Infrarroja, prueba de desarrollo de color, etc.
- c) Nombrar las pruebas. Ejemplo: pérdida por secado, residuo de ignición, límite de cloruro, etc
- d) Tipo de ensayo de valoración empleado. Ejemplo: Volumetría acido-base, Cromatografía líquida, etc.

HIDROCLOROTIAZIDA



$C_7H_8ClN_3O_4S_2$ PM: 297,7 58-93-5

Definición - Hidroclorotiazida es 6-Cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida-1,1-dióxido. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco, inodoro. Fácilmente soluble en solución de hidróxido de sodio, *n*-butilamina y dimetilformamida; moderadamente soluble en metanol; poco soluble en agua; insoluble en éter, cloroformo y en ácidos minerales diluidos.

Sustancias de referencia - Hidroclorotiazida SR-FA. 4-Amino-6-cloro-1,3-bencenodisulfonamida SR-FA. Clorotiazida SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*. La mezcla de bromuro de potasio e Hidroclorotiazida se debe calentar previamente a 105 °C durante 2 horas.

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: metanol.

Concentración: 10 µg por ml.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Agitar 0,50 g de Hidroclorotiazida con 40 ml de agua durante 5 minutos y filtrar: el filtrado no debe presentar más cloruro que el que corresponde a 0,25 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (0,035 %).

Límite de Selenio <610>

No más de 0,003 %, empleando 200 mg.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico, Fase móvil, Diluyente, Solución A, Solución B y Solución de aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución muestra - Proceder según se indica en *Preparación muestra* en *Valoración*.

Solución límite de cuantificación - Disolver una cantidad exactamente pesada de Hidroclorotiazida SR-FA en *Diluyente* y sonicar si fuera necesario. Diluir cuantitativamente y en etapas con *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 0,16 µg por ml.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de 4-Amino-6-cloro-1,3-bencenodisulfonamida y clorotiazida no debe ser menor de 2,0 y entre los picos de clorotiazida e hidroclorotiazida no debe ser menor de 1,5; el factor de asimetría para los picos 4-Amino-6-cloro-1,3-bencenodisulfonamida, clorotiazida e hidroclorotiazida no debe ser mayor de 1,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas determinada a partir del pico de 4-Amino-6-cloro-1,3-bencenodisulfonamida y clorotiazida no debe ser mayor de 5,0 %. Cromatografiar inyecciones repetidas de *Solución límite de cuantificación* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos debe ser aproximadamente 0,5 para 4-Amino-6-cloro-1,3-bencenodisulfonamida, 0,8 para clorotiazida, 1,0 para hidroclorotiazida, 2,1 para 5-clorohidroclorotiazida y 2,6 para el dímero de hidroclorotiazida [6-cloro-*N*-[(6-cloro-7-sulfamoyl-2,3-dihidro-4H-1,2,4-benzotiadiazina-4-il-1,1-dióxido)metil]3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida-1,1-dióxido]; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 10 %.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo un volumen exactamente medido (aproximadamente 10 µl) de la *Solución muestra*, registrar el cromatograma y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Hidroclorotiazida en ensayo por la fórmula siguiente:

$$100(r_{ic}/r_{sc})$$

en la cual r_{ic} es el cociente entre la respuesta del pico para cada impureza y los factores de respuesta y r_{sc} es la suma de los cocientes entre todas las respuestas de los picos y sus respectivos factores de respuesta; siendo los factores de respuesta: 0,54; 0,63 y 1,0 para 4-amino-6-cloro-1,3-bencenodisulfonamida, clorotiazida y todos los otros picos, respectivamente: no debe contener más de 1,0 % de 4-

amino-6-cloro-1,3-bencenodisulfonamida; 0,5 % de cualquier otra impureza y 0,9 % de impurezas totales, excluyendo el 4-amino-6-cloro-1,3-bencenodisulfonamida.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 1 hora: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos equipado con un detector ultravioleta ajustado a 275 nm y una columna de 5 cm x 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3,5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto. Mantener la columna aproximadamente a 35 °C.

Solución A - Acetonitrilo y metanol (3:1). Desgasificar.

Solución B - Preparar una solución de ácido fórmico anhidro en agua 5 en 1.000. Desgasificar.

Fase móvil - Emplear mezclas variables de *Solución A* y *Solución B*, según se indica a continuación. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Tiempo (minutos)	Solución A (%)	Solución B (%)	Etapas
0-5	3	97	Isocrático
5-14	3→36	97→64	Gradiente lineal
14-18	36→3	64→97	Gradiente lineal
18-20	3	97	Reequilibración

Solución de fosfato de sodio - Pesar exactamente alrededor de 2,76 g de fosfato monobásico de sodio, transferir a un matraz aforado de 1 litro y agregar aproximadamente 990 ml de agua. Ajustar a pH 2,7 ± 0,1 con ácido fosfórico y completar a volumen con agua. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Diluyente - *Solución de fosfato de sodio* y acetonitrilo (7:3).

Solución de aptitud del sistema - Disolver cantidades exactamente pesadas de Hidroclorotiazida SR-FA, Clorotiazida SR-FA y 4-Amino-6-cloro-1,3-bencenodisulfonamida SR-FA en *Diluyente*, sonicar si fuera necesario, y diluir con *Diluyente*

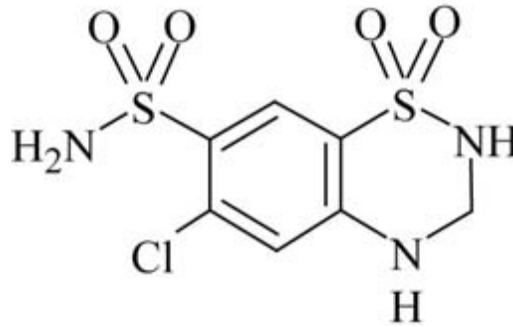
para obtener una solución de aproximadamente 0,32, 0,032 y 0,0032 mg por ml, respectivamente.

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Hidroclorotiazida SR-FA en *Diluyente* y sonicar si fuera necesario. Diluir cuantitativamente y en etapas con *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 0,32 mg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 32 mg de Hidroclorotiazida, transferir a un matraz aforado de 100 ml. Agregar aproximadamente 70 ml de *Diluyente*, sonicar durante 10 minutos y dejar reposar a temperatura ambiente. Completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,5 para 4-amino-6-cloro-1,3-bencenodisulfonamida, 0,8 para clorotiazida y 1,0 para hidroclorotiazida; la resolución *R* entre los picos de 4-amino-6-cloro-1,3-bencenodisulfonamida y clorotiazida no debe ser menor de 2,0 y entre los picos de clorotiazida e hidroclorotiazida no debe ser menor de 1,5; el factor de asimetría para los picos 4-amino-6-cloro-1,3-bencenodisulfonamida, clorotiazida e hidroclorotiazida no debe ser mayor de 1,5. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C₇H₈ClN₃O₄S₂ en la porción de Hidroclorotiazida en ensayo.

HIDROCLOROTIAZIDA*Hydrochlorothiazidum*C₇H₈ClN₃O₄S₂; 297,74

hidroclorotiazida; 04652

1,1-Dióxido de 6-cloro-3,4-di-hidro-2*H*-1,2,4- benzotiadiazina-7-sulfonamida
[58-93-5]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C₇H₈ClN₃O₄S₂ em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou quase branco.

Solubilidade. Muito pouco solúvel em água, pouco solúvel em álcool etílico. Facilmente solúvel em soluções de hidróxido de sódio.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 266 °C a 270 °C, com decomposição.

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B. e C.

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de hidroclorotiazida SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Determinar a absorvância (5.2.14) das seguintes soluções:

Solução (1): dissolver 50 mg da amostra em 10 mL de solução de hidróxido de sódio 0,1 M e completar o volume para 100 mL de água. Diluir 10 mL dessa solução para 100 mL com solução de hidróxido de sódio 0,01 M. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, há máximo em 323 nm. A absorção em 323 nm é entre 0,450 a 0,475.

Solução (2): diluir 2 mL da *Solução (1)* para 100 mL com hidróxido de sódio 0,01 M. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, há máximo em 273 nm. A absorção em 273 nm é entre 0,0505 a 0,0530.

C. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

ENSAIOS DE PUREZA

Acidez ou alcalinidade. Agitar 0,5 g da amostra com 25 mL de água por dois minutos e filtrar. A 10 mL desta solução, adicionar 0,2 mL de hidróxido de sódio 0,01 M e cinco gotas de vermelho de metila SI. A solução apresenta coloração amarela. No máximo, 0,4 mL de ácido clorídrico 0,01 M são necessários para a viragem da coloração do indicador para rósea.

Cloretos (5.3.2.1). Dissolver 1 g da amostra em 25 mL de acetona e completar o volume para 30 mL com água. 15 mL dessa solução devem satisfazer ao *Ensaio limite para cloretos*. Empregar como *Preparação padrão* 10 mL de solução padrão de cloreto (5 ppm Cl) adicionada de 5 mL de solução de acetona em água (85:15). No máximo 100 ppm.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por uma hora. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm, coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de solução de fosfato de potássio 0,1 M e acetonitrila (9:1). Desgaseificar, ajustar o pH para 3,0 e filtrar.

Solução amostra: transferir, quantitativamente, cerca de 30 mg de amostra para balão volumétrico de 200 mL, dissolver em volume de acetonitrila que não exceda a 10% da capacidade do balão, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução padrão: dissolver quantidade de hidroclorotiazida SQR, pesada com exatidão, na *Fase móvel*, de modo a obter solução a 0,15 mg/mL. Pode-se utilizar volume de acetonitrila não superior a 10% do volume total da solução para dissolver a SQR.

Solução de resolução: dissolver quantidade de hidroclorotiazida SQR e clorotiazida, pesadas com exatidão, em *Fase móvel* de modo a obter solução a 0,15 mg/mL de cada.

Injetar replicatas de 20 µL de *Solução de resolução*. O desvio padrão das áreas sob os picos registrados é, no máximo, 1,5%. Os tempos de retenção relativos são de cerca de 0,8 para clorotiazida e 1 para hidroclorotiazida e a resolução entre a hidroclorotiazida e a clorotiazida é, no mínimo, 2,0.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e mediar as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e para a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, em temperatura entre 15 °C e 25 °C.

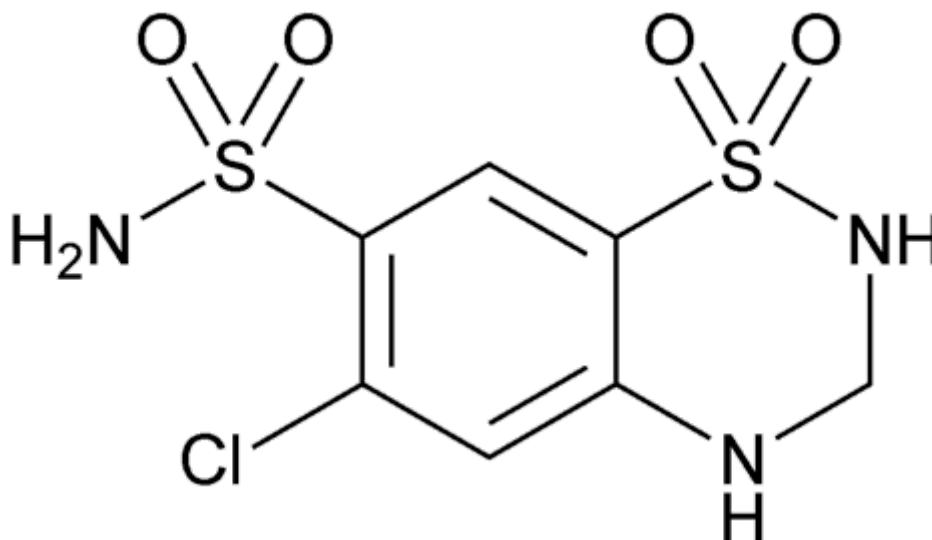
ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Diurético.

Hydrochlorothiazide
(hye" droe klor" oh thye' a zide).



$C_7H_8ClN_3O_4S_2$ 297.74

2*H*-1,2,4-Benzothiadiazine-7-sulfonamide, 6-chloro-3,4-dihydro-, 1,1-dioxide;

6-Chloro-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide [58-93-5].

DEFINITION

Hydrochlorothiazide contains NLT 98.0% and NMT 102.0% of hydrochlorothiazide ($C_7H_8ClN_3O_4S_2$), calculated on the dried basis.

IDENTIFICATION

• **A. INFRARED ABSORPTION** < 197K >

Sample: Potassium bromide–hydrochlorothiazide mixture, previously heated at 105° for 2 h

Acceptance criteria: Meets the requirements

• **B. ULTRAVIOLET ABSORPTION** < 197U >

Sample solution: 10 µg/mL in methanol

Acceptance criteria: Meets the requirements

ASSAY

• **PROCEDURE**

Buffer: 2.76 g of monobasic sodium phosphate in a 1000-mL volumetric flask. Add 990 mL of water. Adjust with phosphoric acid to a pH of 2.7 ± 0.1, and dilute with water to volume.

Diluent: Acetonitrile and *Buffer* (3:7)

Solution A: Acetonitrile and methanol (3:1)

Solution B: Anhydrous formic acid in water (5 in 1000)

Mobile phase: See *Table 1*.

Table 1

Time (min)	Solution A (%)	Solution B (%)
0	3	97
5	3	97
14	36	64
18	3	97
20	3	97

System suitability solution: 0.32 mg/mL of USP Hydrochlorothiazide RS, 0.0032 mg/mL of USP Chlorothiazide RS, and 0.0032 mg/mL of USP Benzothiadiazine Related Compound A RS in *Diluent*; sonicate if necessary to dissolve. Pass a portion through a filter of 0.45- μ m or finer pore size.

Standard solution: 0.32 mg/mL of USP Hydrochlorothiazide RS in *Diluent*. Sonicate if necessary to dissolve. Pass a portion through a filter of 0.45- μ m or finer pore size.

Sample solution: 0.32 mg/mL of Hydrochlorothiazide in *Diluent*, prepared as follows. Transfer 32 mg of Hydrochlorothiazide into a 100-mL volumetric flask. Add 70 mL of *Diluent*, sonicate for 10 min if necessary to dissolve, and allow to cool to ambient temperature. Dilute with *Diluent* to volume. Pass a portion through a filter of 0.45- μ m or finer pore size.

Chromatographic system

(See [Chromatography](#) { 621 }, [System Suitability](#).)

Mode: LC

Detector: UV 275 nm

Column: 4.6-mm \times 5-cm; 3.5- μ m packing L1

Column temperature: 35 $^{\circ}$

Flow rate: 1 mL/min

Injection volume: 10 μ L

System suitability

Samples: *System suitability solution* and *Standard solution*

[NOTE—See [Table 2](#) for the relative retention times.]

Chromatograph the *Diluent* to check for interference by system-related peaks.

Suitability requirements

Resolution: NLT 2.0 between benzothiadiazine related compound A and chlorothiazide and NLT 1.5 between chlorothiazide and hydrochlorothiazide, *System suitability solution*

Tailing factor: NMT 1.5 for the peaks for benzothiadiazine related compound A, chlorothiazide, and hydrochlorothiazide, *System suitability solution*

Relative standard deviation: NMT 1.0%, *Standard solution*

Analysis

Samples: *Standard solution* and *Sample solution*

Calculate the percentage of hydrochlorothiazide ($C_7H_8ClN_3O_4S_2$) in the portion of Hydrochlorothiazide taken:

$$\text{Result} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

r_U = = peak response of hydrochlorothiazide from the *Sample solution*

r_S = = peak response of hydrochlorothiazide from the *Standard solution*

C_S = = concentration of USP Hydrochlorothiazide RS in the *Standard solution* (mg/mL)

C_U = = concentration of Hydrochlorothiazide in the *Sample solution* (mg/mL)

Acceptance criteria: 98.0%–102.0% on the dried basis

IMPURITIES

• [RESIDUE ON IGNITION](#) { 281 } : NMT 0.1%

• [CHLORIDE AND SULFATE, Chloride](#) { 221 }

Sample solution: Shake 0.50 g with 40 mL of water for 5 min, and filter.

Acceptance criteria: 0.035%; the filtrate shows no more chloride than corresponds to 0.25 mL of 0.020 N hydrochloric acid.

• [SELENIUM](#) { 291 }

Sample: 200 mg

Acceptance criteria: NMT 30 ppm

Delete the following:

- **HEAVY METALS, Method II** (231): NMT 10 ppm (Official 1-Dec-2015)

• **ORGANIC IMPURITIES**

Diluent, Solution A, Solution B, Mobile phase, System suitability solution, and Chromatographic system: Proceed as directed in the Assay.

Quantitative limit solution: 0.16 µg/mL of USP Hydrochlorothiazide RS in *Diluent*. Sonicate if necessary to dissolve.

Sample solution: 0.32 mg/mL of Hydrochlorothiazide in *Diluent*, prepared as follows. Transfer 32 mg of Hydrochlorothiazide into a 100-mL volumetric flask. Add 70 mL of *Diluent*, sonicate for 10 min if necessary to dissolve, and allow to cool to ambient temperature. Dilute with *Diluent* to volume, mix, and pass a portion through a filter of 0.45-µm or finer pore size.

System suitability

Samples: *System suitability solution* and *Quantitative limit solution*

[NOTE—See [Table 2](#) for the relative retention times.]

Suitability requirements

Resolution: NLT 2.0 between benzothiadiazine related compound A and chlorothiazide and NLT 1.5 between chlorothiazide and hydrochlorothiazide, *System suitability solution*

Tailing factor: NMT 1.5 for the peaks for benzothiadiazine related compound A, chlorothiazide, and hydrochlorothiazide, *System suitability solution*

Relative standard deviation: NMT 5.0% for benzothiadiazine related compound A and chlorothiazide, *System suitability solution*; NMT 25% for hydrochlorothiazide, based on 3 replicate injections, *Quantitative limit solution*

Analysis

Sample: *Sample solution*

Calculate the percentage of each impurity in the portion of Hydrochlorothiazide taken:

$$\text{Result} = (R_U/R_T) \times 100$$

R_U = = ratio of the peak area for each impurity to its response factor

R_T = = sum of the ratios of all the peak areas to their respective response factors

Acceptance criteria: See [Table 2](#).

Table 2

Name	Relative Retention Time	Relative Response Factor	Acceptance Criteria, NMT (%)
Benzothiadiazine related compound A	0.5	0.54	1.0
Chlorothiazide	0.8	0.63	0.5
Hydrochlorothiazide	1.0	—	—
5-Chlorohydrochlorothiazide	2.1	—	0.5
Hydrochlorothiazide dimer ^a	2.6	—	0.5
Any other individual impurity	—	1.0	0.5
Total impurities	—	—	0.9 ^b

^a 6-Chloro-*N*-[(6-chloro-7-sulfamoyl-2,3-dihydro-4*H*-1,2,4-benzothiadiazine-4-yl) 1,1-dioxide)methyl]3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide.

^b Excluding benzothiadiazine related compound A.

SPECIFIC TESTS

- **LOSS ON DRYING** (731)

Analysis: Dry a sample at 105° for 1 h.

Acceptance criteria: NMT 0.5%

ADDITIONAL REQUIREMENTS

- **PACKAGING AND STORAGE:** Preserve in well-closed containers.
- **USP REFERENCE STANDARDS** < 11 >

USP Benzothiadiazine Related Compound A RS 

4-Amino-6-chloro-1,3-benzenedisulfonamide.

C₆H₈ClN₃O₄S₂ 285.73

USP Chlorothiazide RS 

USP Hydrochlorothiazide RS 

Auxiliary Information— Please [check for your question in the FAQs](#) before contacting USP.

Topic/Question	Contact	Expert Committee
Monograph	Sujatha Ramakrishna, Ph.D., MBA Senior Scientific Liaison (301) 816-8349	(SM22010) Monographs - Small Molecules 2
Reference Standards	RS Technical Services 1-301-816-8129 rstech@usp.org	

USP38–NF33 Page 3770

Pharmacopeial Forum: Volume No. 28(4) Page 1123

01/2005:0003 CHARACTERS

HYDROCHLORIC ACID, DILUTE**Acidum hydrochloridum dilutum**

DEFINITION

Dilute hydrochloric acid contains 9.5 per cent *m/m* to 10.5 per cent *m/m* of HCl (M_r 36.46).

PREPARATION

To 274 g of concentrated hydrochloric acid add 726 g of *water R* and mix.

IDENTIFICATION

- A. It is strongly acid (2.2.4).
 B. It gives the reactions of chlorides (2.3.1).
 C. It complies with the limits of the assay.

TESTS

Appearance. It is clear (2.2.1) and colourless (2.2.2, *Method II*).

Free chlorine. To 60 ml add 50 ml of *carbon dioxide-free water R*, 1 ml of a 100 g/l solution of *potassium iodide R* and 0.5 ml of *iodide-free starch solution R*. Allow to stand in the dark for 2 min. Any blue colour disappears on the addition of 0.2 ml of 0.01 *M sodium thiosulphate* (1 ppm).

Sulphates (2.4.13). To 26 ml add 10 mg of *sodium hydrogen carbonate R* and evaporate to dryness on a water-bath. Dissolve the residue in 15 ml of *distilled water R*. The solution complies with the limit test for sulphates (5 ppm).

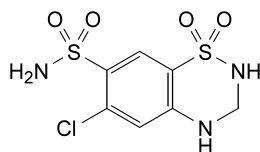
Heavy metals (2.4.8). Dissolve the residue obtained in the test for residue on evaporation in 1 ml of *dilute hydrochloric acid R* and dilute to 25 ml with *water R*. Dilute 5 ml of this solution to 20 ml with *water R*. 12 ml of the solution complies with limit test A for heavy metals (2 ppm). Prepare the standard using *lead standard solution* (2 ppm *Pb R*).

Residue on evaporation. Evaporate 100.0 g to dryness on a water-bath and dry at 100 °C to 105 °C. The residue weighs not more than 10 mg (0.01 per cent).

ASSAY

To 6.00 g add 30 ml of *water R*. Titrate with 1 *M sodium hydroxide*, using *methyl red solution R* as indicator. 1 ml of 1 *M sodium hydroxide* is equivalent to 36.46 mg of HCl.

01/2005:0394

HYDROCHLOROTHIAZIDE**Hydrochlorothiazidum**C₇H₈ClN₃O₄S₂ M_r 297.7

DEFINITION

Hydrochlorothiazide contains not less than 98.0 per cent and not more than the equivalent of 102.0 per cent of 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiazine-7-sulphonamide 1,1-dioxide, calculated with reference to the dried substance.

A white or almost white, crystalline powder, very slightly soluble in water, soluble in acetone, sparingly soluble in alcohol. It dissolves in dilute solutions of alkali hydroxides.

IDENTIFICATION

First identification: B.

Second identification: A, C, D.

A. Dissolve 50.0 mg in 10 ml of 0.1 *M sodium hydroxide* and dilute to 100.0 ml with *water R*. Dilute 2.0 ml of this solution to 100.0 ml with 0.01 *M sodium hydroxide*. Examined between 250 nm and 350 nm (2.2.25), the solution shows absorption maxima at 273 nm and at 323 nm. The ratio of the absorbance measured at the maximum at 273 nm to that measured at 323 nm is 5.4 to 5.7.

B. Examine by infrared absorption spectrophotometry (2.2.24), comparing with the spectrum obtained with *hydrochlorothiazide CRS*.

C. Examine by thin-layer chromatography (2.2.27), using as the coating substance a suitable silica gel with a fluorescent indicator having an optimal intensity at 254 nm.

Test solution. Dissolve 50 mg in *acetone R* and dilute to 10 ml with the same solvent.

Reference solution (a). Dissolve 50 mg of *hydrochlorothiazide CRS* in *acetone R* and dilute to 10 ml with the same solvent.

Reference solution (b). Dissolve 25 mg of *chlorothiazide R* in reference solution (a) and dilute to 5 ml with the same reference solution.

Apply separately to the plate 2 µl of each solution. Develop over a path of 10 cm using *ethyl acetate R*. Dry the plate in a current of air and examine in ultraviolet light at 254 nm. The principal spot in the chromatogram obtained with the test solution is similar in position and size to the principal spot in the chromatogram obtained with reference solution (a). The test is not valid unless the chromatogram obtained with reference solution (b) shows two clearly separated spots.

D. Gently heat about 1 mg with 2 ml of a freshly prepared 0.5 g/l solution of *chromotropic acid, sodium salt R* in a cooled mixture of 35 volumes of *water R* and 65 volumes of *sulphuric acid R*. A violet colour develops.

TESTS

Acidity or alkalinity. Shake 0.5 g of the powdered substance to be examined with 25 ml of *water R* for 2 min and filter. To 10 ml of the filtrate, add 0.2 ml of 0.01 *M sodium hydroxide* and 0.15 ml of *methyl red solution R*. The solution is yellow. Not more than 0.4 ml of 0.01 *M hydrochloric acid* is required to change the colour of the indicator to red.

Related substances. Examine by liquid chromatography (2.2.29).

Solvent solution. Dilute 50.0 ml of a mixture of equal volumes of *acetonitrile R* and *methanol R* to 200.0 ml with *phosphate buffer solution pH 3.2 R1*.

Test solution. Dissolve 30.0 mg of the substance to be examined in 5 ml of a mixture of equal volumes of *acetonitrile R* and *methanol R*, using sonication if necessary, and dilute to 20.0 ml with *phosphate buffer solution pH 3.2 R1*.

Reference solution (a). Dissolve 15.0 mg of *hydrochlorothiazide CRS* and 15.0 mg of *chlorothiazide CRS* in 25.0 ml of a mixture of equal volumes of *acetonitrile R*

and *methanol R*, using sonication if necessary, and dilute to 100.0 ml with *phosphate buffer solution pH 3.2 RI*. Dilute 5.0 ml to 100.0 ml with the solvent solution.

Reference solution (b). Dilute 1.0 ml of the test solution to 50.0 ml with the solvent solution. Dilute 5.0 ml of this solution to 20.0 ml with the solvent solution.

The chromatographic procedure may be carried out using:

- a stainless steel column 0.1 m long and 4.6 mm in internal diameter packed with *octadecylsilyl silica gel for chromatography R* (3 µm),
- as mobile phase at a flow rate of 0.8 ml/min:

Mobile phase A. To 940 ml of *phosphate buffer solution pH 3.2 RI* add 60.0 ml of *methanol R* and 10.0 ml of *tetrahydrofuran R* and mix,

Mobile phase B. To a mixture of 500 ml of *methanol R* and 500 ml of *phosphate buffer solution pH 3.2 RI* add 50.0 ml of *tetrahydrofuran R* and mix,

Time (min)	Mobile phase A (per cent V/V)	Mobile phase B (per cent V/V)	Comment
0 - 17	100 → 55	0 → 45	linear gradient
17 - 30	55	45	isocratic
30 - 35	55 → 100	45 → 0	linear gradient
35 - 50	100	0	isocratic
50 = 0	100	0	return to initial eluent composition

- as detector a spectrophotometer set at 224 nm.

Equilibrate the column for at least 20 min with mobile phase A. Adjust the sensitivity of the system so that the height of the principal peak in the chromatogram obtained with 10 µl of reference solution (b) is at least 50 per cent of the full scale of the recorder.

Inject 10 µl of reference solution (a). When the chromatogram is recorded in the prescribed conditions, the retention times are: chlorothiazide about 7 min and hydrochlorothiazide about 8 min. The test is not valid unless the resolution between the peaks corresponding to chlorothiazide and hydrochlorothiazide is at least 2.5. If necessary, adjust slightly the composition of the mobile phase or the time programme of the linear gradient.

Inject separately 10 µl of the solvent solution as a blank, 10 µl of the test solution and 10 µl of reference solution (b). In the chromatogram obtained with the test solution: the area of any peak, apart from the principal peak, is not greater than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.5 per cent); the sum of the areas of all peaks, apart from the principal peak, is not greater than twice the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (1 per cent). Disregard any peak due to the solvent solution and any peak with an area less than 0.1 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b).

Chlorides (2.4.4). Dissolve 1.0 g in 25 ml of *acetone R* and dilute to 30 ml with *water R*. 15 ml complies with the limit test for chlorides (100 ppm). Prepare the standard using 5 ml of *acetone R* containing 15 per cent V/V of *water R* and 10 ml of *chloride standard solution (5 ppm Cl) R*.

Loss on drying (2.2.32). Not more than 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 100 °C to 105 °C.

Sulphated ash (2.4.14). Not more than 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

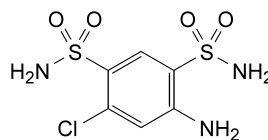
ASSAY

Dissolve 0.120 g in 50 ml of *dimethyl sulphoxide R*. Titrate with 0.1 M *tetrabutylammonium hydroxide in 2-propanol*, determining the end-point potentiometrically (2.2.20) at the second point of inflexion. Carry out a blank titration.

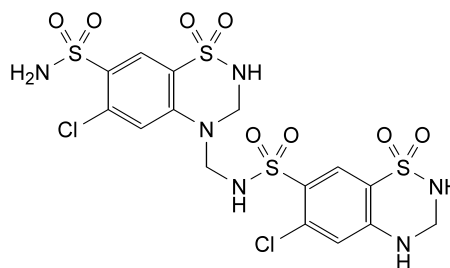
1 ml of 0.1 M *tetrabutylammonium hydroxide in 2-propanol* is equivalent to 14.88 mg of C₂₁H₃₀ClN₃O₅S₂.

IMPURITIES

A. chlorothiazide,



B. 4-amino-6-chlorobenzene-1,3-disulphonamide (salamide),

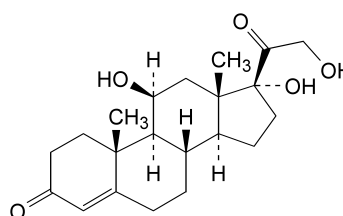


C. 6-chloro-N-[(6-chloro-7-sulphamoyl-2,3-dihydro-4H-1,2,4-benzothiadiazin-4-yl) 1,1-dioxide)methyl]-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulphonamide 1,1-dioxide.

01/2005:0335

HYDROCORTISONE

Hydrocortisonum



C₂₁H₃₀O₅

M_r 362.5

DEFINITION

Hydrocortisone contains not less than 97.0 per cent and not more than the equivalent of 103.0 per cent of 11β,17,21-trihydroxypregn-4-ene-3,20-dione, calculated with reference to the dried substance.

CHARACTERS

A white or almost white, crystalline powder, practically insoluble in water, sparingly soluble in acetone and in alcohol, slightly soluble in methylene chloride.

It shows polymorphism.

IDENTIFICATION

First identification: A, B.

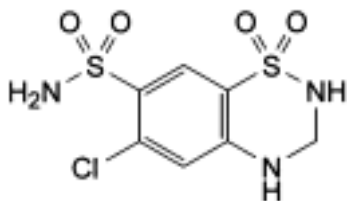
Second identification: C, D.

A. Examine by infrared absorption spectrophotometry (2.2.24), comparing with the spectrum obtained with *hydrocortisone CRS*. If the spectra obtained in the solid state show differences, dissolve the substance to be

Hydrochlorothiazide

General Notices

(Ph Eur monograph 0394)



C₇H₈ClN₃O₄S₂ 297.7 58-93-5

Action and use

Diuretic.

Preparations

Co-amilozide Oral Solution

Co-amilozide Tablets

Co-triamterzide Tablets

Hydrochlorothiazide Tablets

Ph Eur

DEFINITION

Hydrochlorothiazide contains not less than 98.0 per cent and not more than the equivalent of 102.0 per cent of 6-chloro-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulphonamide 1,1-dioxide, calculated with reference to the dried substance.

CHARACTERS

A white or almost white, crystalline powder, very slightly soluble in water, soluble in acetone, sparingly soluble in alcohol. It dissolves in dilute solutions of alkali hydroxides.

IDENTIFICATION

First identification *B*.

Second identification *A, C, D*.

A. Dissolve 50.0 mg in 10 ml of 0.1 *M* sodium hydroxide and dilute to 100.0 ml with water *R*. Dilute 2.0 ml of this solution to 100.0 ml with 0.01 *M* sodium hydroxide. Examined between 250 nm and 350 nm (2.2.25), the solution shows absorption maxima at 273 nm and at 323

nm. The ratio of the absorbance measured at the maximum at 273 nm to that measured at 323 nm is 5.4 to 5.7.

B. Examine by infrared absorption spectrophotometry (2.2.24), comparing with the spectrum obtained with *hydrochlorothiazide CRS*.

C. Examine by thin-layer chromatography (2.2.27), using as the coating substance a suitable silica gel with a fluorescent indicator having an optimal intensity at 254 nm.

Test solution Dissolve 50 mg in *acetone R* and dilute to 10 ml with the same solvent.

Reference solution (a) Dissolve 50 mg of *hydrochlorothiazide CRS* in *acetone R* and dilute to 10 ml with the same solvent.

Reference solution (b) Dissolve 25 mg of *chlorothiazide R* in reference solution (a) and dilute to 5 ml with the same reference solution.

Apply separately to the plate 2 µl of each solution. Develop over a path of 10 cm using *ethyl acetate R*. Dry the plate in a current of air and examine in ultraviolet light at 254 nm. The principal spot in the chromatogram obtained with the test solution is similar in position and size to the principal spot in the chromatogram obtained with reference solution (a). The test is not valid unless the chromatogram obtained with reference solution (b) shows two clearly separated spots.

D. Gently heat about 1 mg with 2 ml of a freshly prepared 0.5 g/l solution of *chromotropic acid, sodium salt R* in a cooled mixture of 35 volumes of *water R* and 65 volumes of *sulphuric acid R*. A violet colour develops.

TESTS

Acidity or alkalinity

Shake 0.5 g of the powdered substance to be examined with 25 ml of *water R* for 2 min and filter. To 10 ml of the filtrate, add 0.2 ml of 0.01 M *sodium hydroxide* and 0.15 ml of *methyl red solution R*. The solution is yellow. Not more than 0.4 ml of 0.01 M *hydrochloric acid* is required to change the colour of the indicator to red.

Related substances

Examine by liquid chromatography (2.2.29).

Solvent solution Dilute 50.0 ml of a mixture of equal volumes of *acetonitrile R* and *methanol R* to 200.0 ml with *phosphate buffer solution pH 3.2 R1*.

Test solution Dissolve 30.0 mg of the substance to be examined in 5 ml of a mixture of equal volumes of *acetonitrile R* and *methanol R*, using sonication if necessary, and dilute to 20.0 ml with *phosphate buffer solution pH 3.2 R1*.

Reference solution (a) Dissolve 15.0 mg of *hydrochlorothiazide CRS* and 15.0 mg of *chlorothiazide CRS* in 25.0 ml of a mixture of equal volumes of *acetonitrile R* and *methanol R*, using sonication if necessary, and dilute to 100.0 ml with *phosphate buffer solution pH 3.2 R1*. Dilute 5.0 ml to 100.0 ml with the solvent solution.

Reference solution (b) Dilute 1.0 ml of the test solution to 50.0 ml with the solvent solution. Dilute 5.0 ml of this solution to 20.0 ml with the solvent solution.

The chromatographic procedure may be carried out using:

—a stainless steel column 0.1 m long and 4.6 mm in internal diameter packed with

octadecylsilyl silica gel for chromatography R (3 µm),

—as mobile phase at a flow rate of 0.8 ml/min:

Mobile phase A To 940 ml of phosphate buffer solution pH 3.2 R1 add 60.0 ml of methanol R and 10.0 ml of tetrahydrofuran R and mix,

Mobile phase B To a mixture of 500 ml of methanol R and 500 ml of phosphate buffer solution pH 3.2 R1 add 50.0 ml of tetrahydrofuran R and mix,

Time (min)	Mobile phase A (per cent V/V)	Mobile phase B (per cent V/V)	Comment
0 - 17	100 → 55	0 → 45	linear gradient
17 - 30	55	45	isocratic
30 - 35	55 → 100	45 → 0	linear gradient
35 - 50	100	0	isocratic
50 - 0	100	0	return to initial eluent composition

—as detector a spectrophotometer set at 224 nm.

Equilibrate the column for at least 20 min with mobile phase A. Adjust the sensitivity of the system so that the height of the principal peak in the chromatogram obtained with 10 µl of reference solution (b) is at least 50 per cent of the full scale of the recorder.

Inject 10 µl of reference solution (a). When the chromatogram is recorded in the prescribed conditions, the retention times are: chlorothiazide about 7 min and hydrochlorothiazide about 8 min. The test is not valid unless the resolution between the peaks corresponding to chlorothiazide and hydrochlorothiazide is at least 2.5. If necessary, adjust slightly the composition of the mobile phase or the time programme of the linear gradient.

Inject separately 10 µl of the solvent solution as a blank, 10 µl of the test solution and 10 µl of reference solution (b). In the chromatogram obtained with the test solution: the area of any peak, apart from the principal peak, is not greater than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.5 per cent); the sum of the areas of all peaks, apart from the principal peak, is not greater than twice the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (1 per cent). Disregard any peak due to the solvent solution and any peak with an area less than 0.1 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b).

Chlorides (2.4.4)

Dissolve 1.0 g in 25 ml of acetone R and dilute to 30 ml with water R. 15 ml complies with the limit test for chlorides (100 ppm). Prepare the standard using 5 ml of acetone R containing 15 per cent V/V of water R and 10 ml of chloride standard solution (5 ppm Cl) R.

Loss on drying (2.2.32)

Not more than 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 100 °C to 105 °C.

Sulphated ash (2.4.14)

Not more than 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

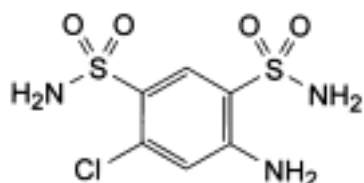
ASSAY

Dissolve 0.120 g in 50 ml of *dimethyl sulphoxide R*. Titrate with 0.1 M *tetrabutylammonium hydroxide in 2-propanol*, determining the end-point potentiometrically (2.2.20) at the second point of inflexion. Carry out a blank titration.

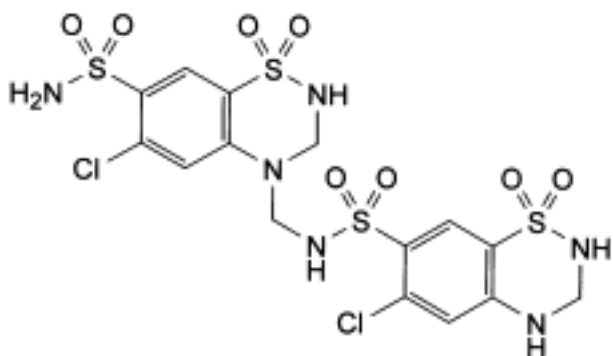
1 ml of 0.1 M *tetrabutylammonium hydroxide in 2-propanol* is equivalent to 14.88 mg of $C_7H_8ClN_3O_4S_2$.

IMPURITIES

A. chlorothiazide,



B. 4-amino-6-chlorobenzene-1,3-disulphonamide (salamide),



C. 6-chloro-*N*-[(6-chloro-7-sulphamoyl-2,3-dihydro-4*H*-1,2,4-benzothiazin-4-yl 1,1-dioxide)methyl]-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiazine-7-sulphonamide 1,1-dioxide.

Ph Eur

Ejercitación búsqueda de artículo científico

Elegir uno de los fármacos que se listan a continuación para completar la ejercitación de la guía (Punto 4 de la página 3 de la guía). Encontraran toda la información necesaria en el abstract del trabajo.

Lista de Fármacos:

- Codeína (en inglés, codeine). **Comisión 1**
- Paracetamol. **Comisión 2**
- Ranitidina (en inglés, ranitidine). **Comisión 3**
- Carbamazepina (en inglés, carbamazepine). **Comisión 4**
- Pseudoefedrina (en inglés, pseudoephedrine). **Comisión 5**

Ejemplo:

Título: Determination of meloxicam in bulk and pharmaceutical formulations Autores: N.H Zawilla, M Abdul-Azim Mohammad, N.M El kousy, S.M El-Moghazy Aly

Nombre de la revista: Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis

Información bibliográfica adicional: Vol 32; Año 2003; Páginas 1135-1144.

Método: Cromatográfico (CLAE) y espectroscópico (UV-Vis)

Matriz: principio activo puro y producto formulado

Finalidad: determinación del tenor del principio activo

Como buscar artículos científicos mediante sciencedirect

<https://www.sciencedirect.com/>

Ejemplo:
Dexibuprofen
determination

Search for peer-reviewed journals, articles, book chapters and open access content.

Keywords Author name Journal/book title Volume Issue Paç

The most relevant research on Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) and related viruses is available for free on ScienceDirect, and can be downloaded in a machine-readable format for text mining. Alternatively, visit the Elsevier Novel Coronavirus Information Center for general health information and advice.

Visit the Information Center >

39 Search Results - Keywords(dexi... x | https://www.elsevier.com/?a=69... x | Google Traductor x +

scencedirect.com/search/advanced?q=dexibuprofen%20determination

Find articles with these terms
dexibuprofen determination

Advanced search

39 results sorted by relevance | date

Research article
Dry elixir formulations of **dexibuprofen** for controlled release and enhanced oral bioavailability
International Journal of Pharmaceutics, Volume 404, Issues 1-2, 14 February 2011, Pages 301-307
Seo-Ryung Kim, Jin-Ki Kim, Jeong-Sook Park, Chong-Kook Kim

Research article
PEGylated PLGA nanospheres optimized by design of experiments for ocular administration of **dexibuprofen**—in vitro, ex vivo and in vivo characterization
Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, Volume 145, 1 September 2016, Pages 241-250
E. Sánchez-López, M. A. Egea, A. Cano, M. Espina, ... M. L. García

Want a richer search experience?
Sign in for additional filter options, multiple article downloads, and more.

Sign in >

Feedback

Escribe aquí para buscar

23:51
24/3/2020

Selecciono esté trabajo

Filtros de búsqueda

Refine by:

Years

- 2020 (2)
- 2019 (4)
- 2018 (2)

Show more v

Article type

- Review articles (5)
- Research articles (2)
- Encyclopedia (1)
- Book chapters (4)

Get Access Share Export

Search ScienceDirect Advanced

International Journal of Pharmaceutics
Volume 404, Issues 1-2, 14 February 2011, Pages 301-307

Pharmaceutical Nanotechnology

Dry elixir formulations of dexibuprofen for controlled release and enhanced oral bioavailability

Seo-Ryung Kim¹, Jin-Ki Kim¹, Jeong-Sook Park^{1,2}, Chong-Kook Kim^{1,2,3}

https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.11.020

Get rights and content

Abstract

The objective of this study was to achieve an optimal formulation of dexibuprofen dry elixir (DDE) for the improvement of dissolution rate and bioavailability. To control the release rate of dexibuprofen, Eudragit[®] RS was employed on the surface of DDE resulting in coated dexibuprofen dry elixir (CDDE). Physicochemical properties of DDE and CDDE such as particle size, SEM, DSC, and contents of dexibuprofen and ethanol were characterized. Pharmacokinetic parameters of dexibuprofen were evaluated in the rats after oral administration. The DDE and CDDE were spherical particles of 12 and 19 μm, respectively. The dexibuprofen and ethanol contents in the DDE were dependent on the amount of dextrin and maintained for 90 days. The dissolution rate and bioavailability of dexibuprofen loaded in dry elixir were increased compared with those of dexibuprofen powder. Moreover, coating DDE with Eudragit[®] RS retarded the dissolution rate of dexibuprofen from DDE without reducing the bioavailability. Our results suggest that CDDE may be potential oral dosage forms to control the release and to improve the bioavailability of poorly water-soluble dexibuprofen.

Graphical abstract

Outline

- Abstract
- Graphical abstract
- Keywords
- 1. Introduction
- 2. Materials and methods
- 3. Results and discussion
- 4. Conclusions
- References

Show full outline v

Figures (6)

Tables (6)

- Table 1
- Table 2
- Table 3
- Table 4
- Table 5
- Table 6

Recommended articles

- Decreased Expression of Intestinal P-glycoprotein...
Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Volume 26, I...
Purchase PDF View details v
- EBI and ELIXIR
Comprehensive Biomedical Physics, Volume 6, 2014, p...
Download PDF View details v
- Photosensitizer loaded HSA nanoparticles II: In ...
International Journal of Pharmaceutics, Volume 404, Is...
Purchase PDF View details v

1 2 Next >

Citing articles (14)

Article Metrics

Citations

Citation Indexes: 14

Captures

Exports-Saves: 2
Readers: 17

PLUMX View details >