

**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.

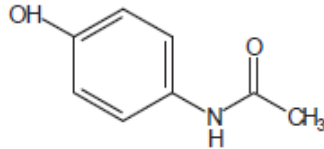
Cuando se especifica la configuración estereoquímica absoluta, se emplean los sistemas de designación propuestos por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) R/S y E/Z. El nombre químico será otorgado según las reglas propuestas por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC).

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 Ibuprofeno de cada farmacopea para realizar la ejercitación.

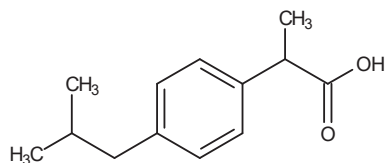
Tabla a completar:

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.

IBUPROFENO



$C_{13}H_{18}O_2$ PM: 206,3 15687-27-1

Definición - Ibuprofeno es Ácido (\pm) α -metil-4-(2-metilpropil)bencenoacético. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de $C_{13}H_{18}O_2$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Muy soluble en acetona, alcohol, cloroformo y metanol; poco soluble en acetato de etilo; prácticamente insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Ibuprofeno SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión*. [NOTA: no se debe secar la muestra ni la Sustancia de referencia.]

B - Absorción ultravioleta <470>

Concentración: 250 μ g por ml.

Solvente: hidróxido de sodio 0,1 N.

Las absorbividades a 264 y 273 nm, calculadas sobre la sustancia anhidra, no deben diferir en más de 3,0 %.

C - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* debe ser similar al obtenido con la *Preparación estándar*.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 1,0 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,5 %.

Límite de Metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Límite de 4-isobutilacetofenona

A partir de los cromatogramas de la *Preparación muestra* y la *Solución estándar de 4-isobutilacetofenona* obtenidos según se indica en *Valoración*, calcular el porcentaje de

4-isobutilacetofenona ($C_{12}H_{16}O$) en la porción de Ibuprofeno en ensayo, empleando las respuestas de los picos de 4-isobutilacetofenona relativas al estándar interno. No debe contener más de 0,1 %.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 214 nm y una columna de 15 cm \times 4 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 μ m de diámetro. Mantener la columna a $30,0 \pm 0,2$ °C. El caudal debe ser aproximadamente 2 ml por minuto.

Fase móvil - Agua, previamente ajustada a pH 2,5 con ácido fosfórico, y acetonitrilo (134:68). Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Solución muestra - Preparar una solución de Ibuprofeno en acetonitrilo de aproximadamente 5 mg por ml.

Solución de resolución - Preparar una solución de Ibuprofeno y valerofenona en acetonitrilo de aproximadamente 5 mg de cada uno por ml.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,8 para valerofenona y 1,0 para ibuprofeno; la resolución *R* entre los picos de valerofenona e ibuprofeno no debe ser menor de 2,0.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 5 μ l de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Ibuprofeno en ensayo, en relación a la suma de las respuestas de todos los picos. No debe contener más de 0,3 % de cualquier impureza individual y la suma de todas las impurezas no debe ser mayor de 1,0 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2 ml por minuto.

Fase móvil - Disolver 4,0 g de ácido cloroacético en 400 ml de agua, ajustar a pH 3,0 con hidróxido de amonio y agregar 600 ml de acetonitrilo.

Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución del estándar interno - Preparar una solución de valerofenona en *Fase móvil* de aproximadamente 0,35 mg por ml.

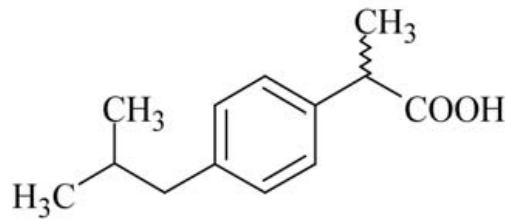
Solución estándar de 4-isobutilacetofenona - Disolver cuantitativamente una cantidad exactamente pesada de 4-isobutilacetofenona en acetonitrilo para obtener una solución de aproximadamente 0,6 mg por ml. Transferir 2,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Solución del estándar interno* y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 0,012 mg de 4-isobutilacetofenona por ml.

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Ibuprofeno SR-FA en *Solución del estándar interno* para obtener una solución de aproximadamente 12 mg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 1.200 mg de Ibuprofeno, transferir a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Solución del estándar interno* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 1,4 para el estándar interno y 1,0 para ibuprofeno; la resolución *R* entre los picos de ibuprofeno y del estándar interno no debe ser menor de 2,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %. Cromatografiar la *Solución estándar de 4-Isobutilacetofenona* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 1,0 para valerofenona y 1,2 para 4-isobutilacetofenona; los factores de asimetría para los picos individuales no deben ser mayores de 2,5; la resolución *R* entre los picos de valerofenona y 4-isobutilacetofenona no debe ser menor de 2,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 5 µl) de la *Preparación estándar*, la *Preparación muestra* y la *Solución estándar de 4-isobutilacetofenona*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{13}H_{18}O_2$ en la porción de Ibuprofeno en ensayo.

IBUPROFENO*Ibuprofenum*C₁₃H₁₈O₂; 206,29

ibuprofeno; 04766

Ácido α -metil-4-(2-metilpropil)benzenoacético

[15687-27-1]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de C₁₃H₁₈O₂, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou quase branco.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em álcool etílico e em álcool metílico. Solúvel em soluções aquosas de hidróxidos alcalinos.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 75 °C a 78 °C.

Rotação óptica (5.2.8): +0,05° a -0,05°. Determinar em solução a 2,5% (p/v) em álcool metílico.

IDENTIFICAÇÃO

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 ibuprofeno SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 240 nm a 300 nm, da solução a 0,025% (p/v) em hidróxido de sódio 0,1 M, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda da solução similar de ibuprofeno SQR. As respectivas absorvâncias, calculadas em relação à substância anidra, nos comprimentos de onda de 264 nm e 273 nm, diferem, no máximo, 3,0%.

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação a 10% (p/v) em álcool etílico é límpida (5.2.25).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G como suporte, e mistura de *n*-hexano, acetato de etila e ácido acético glacial (15:5:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução a 100 mg/mL da amostra em cloreto de metileno.

Solução (2): solução a 1 mg/mL da amostra em cloreto de metileno.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com *p*-dimetilaminobenzaldeído a 1% (p/v) em mistura de álcool etílico e ácido clorídrico (10:1), aquecer em estufa a 100 °C por cinco minutos e nebulizar com cloreto férrico a 5% (p/v). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (1,0%).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Água (5.2.20.1). No máximo, 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da substância. No máximo, 0,5%.

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

Pesar, com exatidão, cerca de 0,5 g da amostra e dissolver em 100 mL de álcool etílico. Adicionar 3 mL de fenolftaleína SI e titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV até a viragem para rosa. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 20,629 mg de C₁₃H₁₈O₂.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

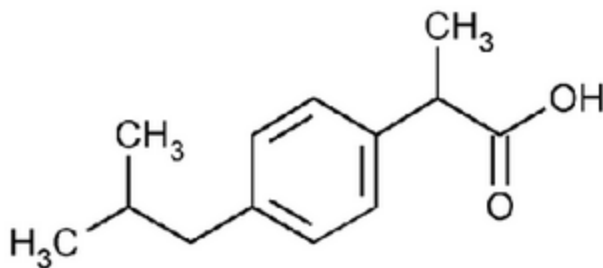
CLASSE TERAPÊUTICA

Analgésico, anti-inflamatório.

Ibuprofen

[Top](#) [Previous](#) [Next](#)

Ibuprofen



$C_{13}H_{18}O_2$ 206.28

Benzeneacetic acid, α -methyl-4-(2-methylpropyl), (\pm)-.
(\pm)-*p*-Isobutylhydratropic acid.
(\pm)-2-(*p*-Isobutylphenyl)propionic acid [15687-27-1].

(\pm) Mixture [58560-75-1].

» Ibuprofen contains not less than 97.0 percent and not more than 103.0 percent of $C_{13}H_{18}O_2$, calculated on the anhydrous basis.

Packaging and storage— Preserve in tight containers.

USP Reference standards { 11 } —
[USP Ibuprofen RS](#).

Identification—

A: [Infrared Absorption](#) { 197M } — Do not dry specimens.

B: [Ultraviolet Absorption](#) { 197U } —

Solution: 250 μ g per mL.

Medium: 0.1 N sodium hydroxide.

Respective absorptivities at 264 nm and 273 nm, calculated on the anhydrous basis, do not differ by more than 3.0%.

C: The chromatogram of the *Assay preparation* obtained as directed in the *Assay* exhibits a major peak for ibuprofen, the retention time of which, relative to that of the internal standard, corresponds to that exhibited in the chromatogram of the *Standard preparation*, obtained as directed in the *Assay*.

[Water, Method I](#) { 921 } : not more than 1.0%.

[Residue on ignition](#) { 281 } : not more than 0.5%.

[Heavy metals, Method II](#) { 231 } : 0.002%.

Chromatographic purity—

Mobile phase— Prepare a suitable filtered mixture of water, previously adjusted with phosphoric acid to a pH of 2.5 and acetonitrile (1340:680). Make adjustments if necessary (see *System Suitability* under [Chromatography](#) { 621 }).

Test preparation— Prepare a solution of Ibuprofen in acetonitrile containing about 5 mg per mL.

Resolution solution— Prepare a solution in acetonitrile containing in each mL about 5 mg of Ibuprofen and 5 mg of valerophenone.

Chromatographic system (see [Chromatography](#) { 621 })— The liquid chromatograph is equipped with a 214-nm detector and a 4-mm × 15-cm column that contains 5-μm packing L1 and is maintained at 30 ± 0.2°. The flow rate is about 2 mL per minute. Chromatograph a series of 5-μL injections of the *Test preparation* to condition the column. Chromatograph the *Resolution solution*, and record the peak responses as directed for *Procedure*: the relative retention times are about 0.8 for valerophenone and 1.0 for ibuprofen, and the resolution, *R*, between the valerophenone peak and the ibuprofen peak is not less than 2.0.

Procedure— [NOTE—Use peak areas where peak responses are indicated.] Inject about 5 μL of the *Test preparation* into the chromatograph, record the chromatogram, and measure the peak responses. Calculate the percentage of each impurity taken by the formula:

$$100r_i / r_t$$

in which r_i is the response of an individual peak, other than the solvent peak and the main ibuprofen peak, and r_t is the sum of the responses of all the peaks, excluding that of the solvent peak: not more than 0.3% of any individual impurity is found, and the sum of all the individual impurities found does not exceed 1.0%.

[Organic volatile impurities, Method V](#) { 467 } : meets the requirements.

Solvent— Use dimethyl sulfoxide.

(Official until July 1, 2007)

Limit of 4-isobutylacetophenone— Using the chromatograms of the *Assay preparation* and the *4-Isobutylacetophenone standard solution* obtained as directed in the *Assay*, calculate the percentage of 4-isobutylacetophenone (C₁₂H₁₆O) in the portion of Ibuprofen taken by the formula:

$$10,000(C / W)(R_u / R_s)$$

in which *C* is the concentration, in mg per mL, of 4-isobutylacetophenone in the *4-Isobutylacetophenone standard solution*; *W* is the weight, in mg, of Ibuprofen taken to prepare the

Assay preparation; and R_v and R_s are the peak response ratios of 4-isobutylacetophenone to valerophenone obtained from the *Assay preparation* and the *4-Isobutylacetophenone standard solution*, respectively: not more than 0.1% is found.

Assay—

Mobile phase— Dissolve 4.0 g of chloroacetic acid in 400 mL of water, and adjust with ammonium hydroxide to a pH of 3.0. Add 600 mL of acetonitrile, filter, and degas. Make adjustments if necessary (see *System Suitability* under [Chromatography](#) { 621 }).

Internal standard solution— Prepare a solution of valerophenone in *Mobile phase* having a concentration of about 0.35 mg per mL.

Standard preparation— Dissolve an accurately weighed quantity of [USP Ibuprofen RS](#) in *Internal standard solution* to obtain a solution having a known concentration of about 12 mg per mL.

4-Isobutylacetophenone standard solution— Quantitatively dissolve an accurately weighed quantity of 4-isobutylacetophenone in acetonitrile to obtain a solution having a known concentration of about 0.6 mg per mL. Add 2.0 mL of this stock solution to 100.0 mL of *Internal standard solution*, and mix to obtain a solution having a known concentration of about 0.012 mg of 4-isobutylacetophenone per mL.

Assay preparation— Transfer about 1200 mg of Ibuprofen, accurately weighed, to a 100-mL volumetric flask, dilute to volume with *Internal standard solution*, and mix.

Chromatographic system (see [Chromatography](#) { 621 })— The liquid chromatograph is equipped with a 254-nm detector and a 4.6-mm × 25-cm column that contains packing L1. The flow rate is about 2 mL per minute. Chromatograph the *Standard preparation*, and record the peak responses as directed for *Procedure*: the resolution, R , between the ibuprofen and internal standard peaks is not less than 2.5, and the relative standard deviation for replicate injections is not more than 2.0%. Chromatograph the *4-Isobutylacetophenone standard solution*, and record the peak responses as directed for *Procedure*: the relative retention times are about 1.0 for valerophenone and 1.2 for 4-isobutylacetophenone, the tailing factors for the individual peaks are not more than 2.5, the resolution, R , between the valerophenone peak and the 4-isobutylacetophenone peak is not less than 2.5, and the relative standard deviation for replicate injections is not more than 2.0%.

Procedure— Separately inject equal volumes (about 5 μ L) of the *Standard preparation*, the *Assay preparation*, and the *4-Isobutylacetophenone standard solution* into the chromatograph, record the chromatograms, and measure the responses for the major peaks. The relative retention times are about 1.4 for the internal standard and 1.0 for ibuprofen. Calculate the quantity, in mg, of $C_{13}H_{18}O_2$ in the portion of Ibuprofen taken by the formula:

$$100C(R_v / R_s)$$

in which C is the concentration, in mg per mL, of [USP Ibuprofen RS](#) in the *Standard preparation*; and R_v and R_s are the peak response ratios obtained from the *Assay preparation* and the *Standard*

preparation, respectively.

Auxiliary Information— *Staff Liaison* : [Clydewyn M. Anthony, Ph.D., Scientist](#)

Expert Committee : (MDCCA05) Monograph Development-Cough Cold and Analgesics

USP30–NF25 Page 2325

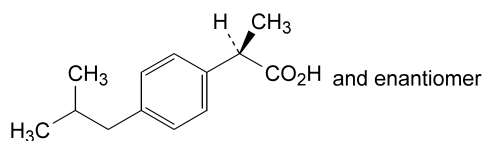
Pharmacopeial Forum : Volume No. 32(3) Page 796

Phone Number : 1-301-816-8139

01/2005:0721 TESTS

IBUPROFEN

Ibuprofenum

C₁₃H₁₈O₂M_r 206.3

DEFINITION

(2*S*)-2-[4-(2-Methylpropyl)phenyl]propanoic acid.*Content*: 98.5 per cent to 101.0 per cent (dried substance).

CHARACTERS

Appearance: white, crystalline powder or colourless crystals.*Solubility*: practically insoluble in water, freely soluble in acetone, in methanol and in methylene chloride. It dissolves in dilute solutions of alkali hydroxides and carbonates.

IDENTIFICATION

First identification: A, C.*Second identification*: A, B, D.

A. Melting point (2.2.14): 75 °C to 78 °C.

B. Dissolve 50.0 mg in a 4 g/l solution of *sodium hydroxide R* and dilute to 100.0 ml with the same alkaline solution. Examined between 240 nm and 300 nm (2.2.25), using a spectrophotometer with a band width of 1.0 nm and a scan speed of not more than 50 nm/min, the solution shows a shoulder at 258 nm and 2 absorption maxima, at 264 nm and 272 nm. The ratio of the absorbance measured at the maximum at 264 nm to that measured at the shoulder at 258 nm is 1.20 to 1.30. The ratio of the absorbance measured at the maximum at 272 nm to that measured at the shoulder at 258 nm is 1.00 to 1.10.

C. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Preparation: discs.*Comparison*: *ibuprofen CRS*.

D. Thin-layer chromatography (2.2.27).

Test solution. Dissolve 50 mg of the substance to be examined in *methylene chloride R* and dilute to 10 ml with the same solvent.*Reference solution*. Dissolve 50 mg of *ibuprofen CRS* in *methylene chloride R* and dilute to 10 ml with the same solvent.*Plate*: *TLC silica gel plate R*.*Mobile phase*: *anhydrous acetic acid R*, *ethyl acetate R*, *hexane R* (5:24:71 V/V/V).*Application*: 5 µl.*Development*: over a path of 10 cm.*Drying*: at 120 °C for 30 min.*Detection*: lightly spray with a 10 g/l solution of *potassium permanganate R* in *dilute sulphuric acid R* and heat at 120 °C for 20 min. Examine in ultraviolet light at 365 nm.*Results*: the principal spot in the chromatogram obtained with the test solution is similar in position, colour and size to the principal spot in the chromatogram obtained with the reference solution.*Solution S*. Dissolve 2.0 g in *methanol R* and dilute to 20 ml with the same solvent.*Appearance of solution*. Solution S is clear (2.2.1) and colourless (2.2.2, *Method II*).*Angle of optical rotation* (2.2.7): -0.05° to +0.05°.Dissolve 0.50 g in *methanol R* and dilute to 20.0 ml with the same solvent.*Related substances*. Liquid chromatography (2.2.29).*Test solution*. Dissolve 20 mg of the substance to be examined in 2 ml of *acetonitrile R* and dilute to 10.0 ml with mobile phase A.*Reference solution (a)*. Dilute 1.0 ml of the test solution to 100.0 ml with mobile phase A.*Reference solution (b)*. Dissolve 20 mg of *ibuprofen CRS* in 2 ml of *acetonitrile R*, add 1.0 ml of a 0.06 g/l solution of *ibuprofen impurity B CRS* in *acetonitrile R* and dilute to 10.0 ml with mobile phase A.*Column*:

- *size*: *l* = 0.15 m, Ø = 4.6 mm,
- *stationary phase*: *octadecylsilyl silica gel for chromatography R* (5 µm).

Mobile phase:

- *mobile phase A*: mix 0.5 volumes of *phosphoric acid R*, 340 volumes of *acetonitrile R* and 600 volumes of *water R*; allow to equilibrate and dilute to 1000 volumes with *water R*,
- *mobile phase B*: *acetonitrile R*,

Time (min)	Mobile phase A (per cent V/V)	Mobile phase B (per cent V/V)
0 - 25	100	0
25 - 55	100 → 15	0 → 85
55 - 70	15	85
70 - 75	15 → 100	85 → 0

Flow rate: 2 ml/min.*Detection*: spectrophotometer at 214 nm.

Equilibration: for about 45 min with mobile phase A.

Injection: 20 µl.*System suitability*: reference solution (b):

- *peak-to-valley ratio*: minimum of 1.5, where *H_p* = height above the baseline of the peak due to impurity B, and *H_v* = height above the baseline of the lowest point of the curve separating this peak from the peak due to ibuprofen. If necessary, adjust the concentration of acetonitrile in mobile phase A.

Limits:

- *impurity B*: not more than the area of the corresponding peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.3 per cent),
- *any other impurity*: not more than 0.3 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.3 per cent),
- *total of all impurities apart from impurity B*: not more than 0.7 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.7 per cent),
- *disregard limit*: 0.05 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.05 per cent).

Impurity F. Gas chromatography (2.2.28): use the normalisation procedure.

Methylating solution. Dilute 1 ml of *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal *R* and 1 ml of pyridine *R* to 10 ml with ethyl acetate *R*.

Test solution. Weigh about 50.0 mg of the substance to be examined into a sealable vial, dissolve in 1.0 ml of ethyl acetate *R*, add 1 ml of methylating solution, seal and heat at 100 °C in a block heater for 20 min. Allow to cool. Remove the reagents under a stream of nitrogen at room temperature. Dissolve the residue in 5 ml of ethyl acetate *R*.

Reference solution (a). Dissolve 0.5 mg of ibuprofen impurity *F* CRS in ethyl acetate *R* and dilute to 10.0 ml with the same solvent.

Reference solution (b). Weigh about 50.0 mg of ibuprofen CRS into a sealable vial, dissolve in 1.0 ml of reference solution (a), add 1 ml of methylating solution, seal and heat at 100 °C in a block heater for 20 min. Allow to cool. Remove the reagents under a stream of nitrogen at room temperature. Dissolve the residue in 5 ml of ethyl acetate *R*.

Column:

- material: fused-silica,
- size: $l = 25$ m, $\varnothing = 0.53$ mm,
- stationary phase: macrogol 20 000 *R* (film thickness 2 μ m).

Carrier gas: helium for chromatography *R*.

Flow rate: 5.0 ml/min.

Temperature:

- column: 150 °C,
- injection port: 200 °C,
- detector: 250 °C.

Detection: flame-ionisation.

Injection: 1 μ l; inject the test solution and reference solution (b).

Run time: twice the retention time of ibuprofen.

System suitability:

- relative retention with reference to ibuprofen (retention time = about 17 min): impurity *F* = about 1.5.

Limit:

- impurity *F*: maximum 0.1 per cent.

Heavy metals (2.4.8): maximum 10 ppm.

12 ml of solution S complies with limit test B. Prepare the standard using lead standard solution (1 ppm Pb) prepared by diluting lead standard solution (100 ppm Pb) *R* with methanol *R*.

Loss on drying (2.2.32): maximum 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying *in vacuo* over diphosphorus pentoxide *R*.

Sulphated ash (2.4.14): maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

ASSAY

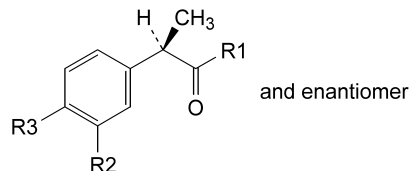
Dissolve 0.450 g in 50 ml of methanol *R*. Add 0.4 ml of phenolphthalein solution *R1*. Titrate with 0.1 M sodium hydroxide until a red colour is obtained. Carry out a blank titration.

1 ml of 0.1 M sodium hydroxide is equivalent to 20.63 mg of $C_{13}H_{18}O_2$.

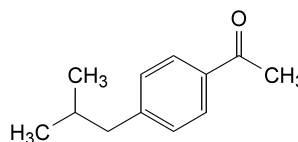
IMPURITIES

Specified impurities: A, B, C, D, E.

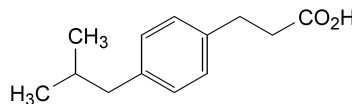
Other detectable impurities: F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R.



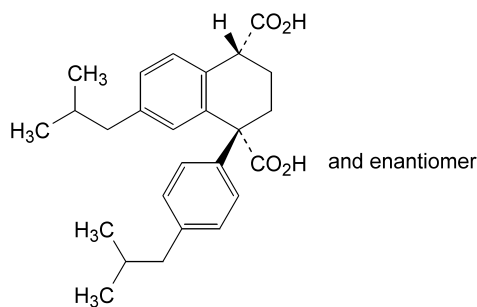
- A. R1 = OH, R2 = $CH_2-CH(CH_3)_2$, R3 = H: (2*RS*)-2-[3-(2-methylpropyl)phenyl]propanoic acid,
- B. R1 = OH, R2 = H, R3 = $[CH_2]_3-CH_3$: (2*RS*)-2-(4-butylphenyl)propanoic acid,
- C. R1 = NH_2 , R2 = H, R3 = $CH_2-CH(CH_3)_2$: (2*RS*)-2-[4-(2-methylpropyl)phenyl]propanamide,
- D. R1 = OH, R2 = H, R3 = CH_3 : (2*RS*)-2-(4-methylphenyl)propanoic acid,



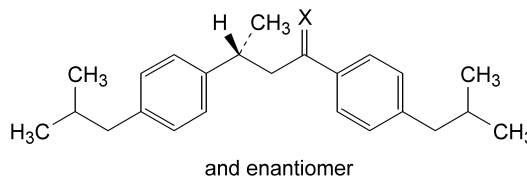
- E. 1-[4-(2-methylpropyl)phenyl]ethanone,



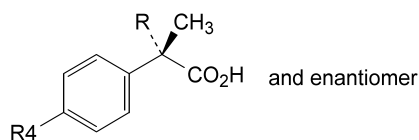
- F. 3-[4-(2-methylpropyl)phenyl]propanoic acid,



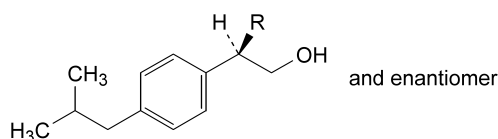
- G. *cis*-7-(2-methylpropyl)-1-[4-(2-methylpropyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1,4-dicarboxylic acid,



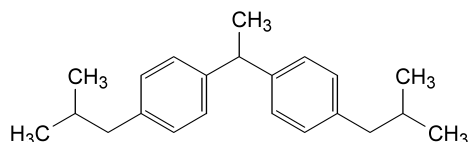
- H. X = O: (3*RS*)-1,3-bis[4-(2-methylpropyl)phenyl]butan-1-one,
- I. X = H_2 : (3*RS*)-1,3-bis[4-(2-methylpropyl)phenyl]butane,



- J. R = H, R₄ = CO-CH(CH₃)₂: (2*RS*)-2-[4-(2-methylpropanoyl)phenyl]propanoic acid,
- K. R = H, R₄ = CHO: (2*RS*)-2-(4-formylphenyl)propanoic acid,
- L. R = H, R₄ = CHOH-CH(CH₃)₂: 2-[4-(1-hydroxy-2-methylpropyl)phenyl]propanoic acid,
- M. R = OH, R₄ = CH₂-CH(CH₃)₂: (2*RS*)-2-hydroxy-2-[4-(2-methylpropyl)phenyl]propanoic acid,
- N. R = H, R₄ = C₂H₅: (2*RS*)-2-(4-ethylphenyl)propanoic acid,
- O. R = H, R₄ = CH(CH₃)-C₂H₅: 2-[4-(1-methylpropyl)phenyl]propanoic acid,



- P. R = CH₃: (2*RS*)-2-[4-(2-methylpropyl)phenyl]propan-1-ol,
- Q. R = H: 2-[4-(2-methylpropyl)phenyl]ethanol,



- R. 1,1-bis[4-(2-methylpropyl)phenyl]ethane.

01/2005:1439

ICELAND MOSS

Lichen islandicus

DEFINITION

Iceland moss consists of the whole or cut dried thallus of *Cetraria islandica* (L.) Acharius s.l.

CHARACTERS

Iceland moss has a bitter, mucilaginous taste.

It has the macroscopic and microscopic characters described under identification tests A and B.

IDENTIFICATION

- A. The thallus, up to 15 cm long, is irregularly dichotomous and consists of glabrous, groove-shaped or almost flat, stiff, brittle bands, 0.3 cm to 1.5 cm wide and about 0.5 mm thick, sometimes serrated with the margin appearing ciliated (pycnidia). The upper surface is greenish to greenish-brown, the lower surface is greyish-white to light brownish and shows whitish, depressed spots (so-called respiratory cavities). On the apexes of the terminal lobes, very rarely, there are brown, discoid apothecia.
- B. Reduce to a powder (355). The powder is greyish-brown. Examine under a microscope, using *chloral hydrate solution R*. The powder shows numerous fragments of the pseudoparenchyma consisting of narrow-lumened, thick-walled hyphae from the marginal layer and

wide-lumened hyphae from the adjacent layer consisting of loosely entwined hyphae, in which, in the medullary zone, greenish to brownish algae cells up to 15 µm in diameter, are embedded; occasionally marginal fragments of the thallus with tube-like or cylindrical spermogonia, up to about 160 µm wide and up to about 400 µm long.

- C. To 1.0 g of the powdered drug (355) add 10 ml of *water R* and boil for 2 min to 3 min. The greyish-brown solution forms a gel after cooling.
- D. Examine the chromatograms obtained in the test for other lichen species. The chromatogram obtained with the test solution shows the violet to grey zone of fumaroprotocetraric acid located slightly below the zone of caffeic acid in the chromatogram obtained with the reference solution. Other fainter zones are present.

TESTS

Foreign matter (2.8.2). Not more than 5 per cent.

Other lichen species. Examine by thin-layer chromatography (2.2.27), using a *TLC silica gel plate R*.

Test solution. To 1.0 g of the powdered drug (355) add 5 ml of *acetone R* and heat in a water-bath under a reflux condenser for 2 min to 3 min. Cool and filter.

Reference solution. Dissolve 5 mg of *anethole R* and 5 mg of *caffeic acid R* in 2 ml of *acetone R*.

Apply to the plate as bands 20 µl of the test solution and 10 µl of the reference solution. Develop over a path of 10 cm, using a mixture of 5 volumes of *acetone R*, 5 volumes of *methanol R*, 10 volumes of *glacial acetic acid R* and 80 volumes of *toluene R*. Allow the plate to dry in air and spray the plate with *anisaldehyde solution R*. Examine in daylight while heating at 100 °C to 105 °C for 5 min to 10 min. The chromatogram obtained with the reference solution shows in the lower half a greyish-blue to violet-blue zone (caffeic acid) and in the upper half a blue to blue-violet zone (anethole). The chromatogram obtained with the test solution shows no red-violet zone a little below the zone of anethole in the chromatogram obtained with the reference solution.

Loss on drying (2.2.32). Not more than 12.0 per cent, determined on 1.000 g of powdered drug (355) by drying in an oven at 100 °C to 105 °C for 2 h.

Total ash (2.4.16). Not more than 3.0 per cent.

Swelling value (2.8.4). Not less than 4.5, determined on the powdered drug (355).

STORAGE

Store in an airtight container, protected from light.

01/2005:0917

ICHTHAMMOL

Ichthammolum

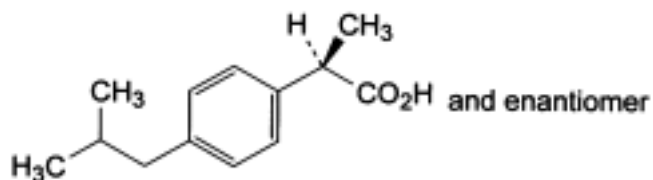
DEFINITION

Ichthammol is obtained by distillation from certain bituminous schists, sulphonation of the distillate and neutralisation of the product with ammonia. It contains not less than 50.0 per cent *m/m* and not more than 56.0 per cent *m/m* of dry matter, not less than 4.5 per cent *m/m* and not more than 7.0 per cent *m/m* of total ammonia (NH₃; *M_r* 17.03) and not less than 10.5 per cent *m/m* of organically combined sulphur, calculated with reference to the dried substance; not more than 20.0 per cent *m/m* of the total sulphur is in the form of sulphate.

Ibuprofen

General Notices

(Ph Eur monograph 0721)



C₁₃H₁₈O₂ 206.3 15687-27-1

Action and use

Anti-inflammatory; analgesic.

Preparations

Ibuprofen Cream

Ibuprofen Gel

Ibuprofen Oral Suspension

Ibuprofen Tablets

Ph Eur

DEFINITION

(2*RS*)-2-[4-(2-Methylpropyl)phenyl]propanoic acid.

Content

98.5 per cent to 101.0 per cent (dried substance).

CHARACTERS

Appearance

White, crystalline powder or colourless crystals.

Solubility

Practically insoluble in water, freely soluble in acetone, in methanol and in methylene chloride. It dissolves in dilute solutions of alkali hydroxides and carbonates.

IDENTIFICATION

First identification A, C.

Second identification A, B, D.

A. Melting point (2.2.14): 75 °C to 78 °C.

B. Dissolve 50.0 mg in a 4 g/l solution of *sodium hydroxide R* and dilute to 100.0 ml with the same alkaline solution. Examined between 240 nm and 300 nm (2.2.25), using a spectrophotometer with a band width of 1.0 nm and a scan speed of not more than 50 nm/min, the solution shows a shoulder at 258 nm and 2 absorption maxima, at 264 nm and 272 nm. The ratio of the absorbance measured at the maximum at 264 nm to that measured at the shoulder at 258 nm is 1.20 to 1.30. The ratio of the absorbance measured at the maximum at 272 nm to that measured at the shoulder at 258 nm is 1.00 to 1.10.

C. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Preparation Discs.

Comparison *ibuprofen CRS*.

D. Thin-layer chromatography (2.2.27).

Test solution Dissolve 50 mg of the substance to be examined in *methylene chloride R* and dilute to 10 ml with the same solvent.

Reference solution Dissolve 50 mg of *ibuprofen CRS* in *methylene chloride R* and dilute to 10 ml with the same solvent.

Plate TLC silica gel plate R.

Mobile phase *anhydrous acetic acid R*, *ethyl acetate R*, *hexane R* (5:24:71 V/V/V).

Application 5 µl.

Development Over a path of 10 cm.

Drying At 120 °C for 30 min.

Detection Lightly spray with a 10 g/l solution of *potassium permanganate R* in *dilute sulphuric acid R* and heat at 120 °C for 20 min. Examine in ultraviolet light at 365 nm.

Results The principal spot in the chromatogram obtained with the test solution is similar in position, colour and size to the principal spot in the chromatogram obtained with the reference solution.

TESTS

Solution S

Dissolve 2.0 g in *methanol R* and dilute to 20 ml with the same solvent.

Appearance of solution

Solution S is clear (2.2.1) and colourless (2.2.2, *Method II*).

Angle of optical rotation (2.2.7)

- 0.05° to + 0.05°.

Dissolve 0.50 g in *methanol R* and dilute to 20.0 ml with the same solvent.

Related substances

Liquid chromatography (2.2.29).

Test solution Dissolve 20 mg of the substance to be examined in 2 ml of *acetonitrile R* and dilute to 10.0 ml with mobile phase A.

Reference solution (a) Dilute 1.0 ml of the test solution to 100.0 ml with mobile phase A.

Reference solution (b) Dissolve 20 mg of *ibuprofen CRS* in 2 ml of *acetonitrile R*, add 1.0 ml of a 0.06 g/l solution of *ibuprofen impurity B CRS* in *acetonitrile R* and dilute to 10.0 ml with mobile phase A.

Column:

—size: $l = 0.15$ m, $\varnothing = 4.6$ mm,

—stationary phase: *octadecylsilyl silica gel for chromatography R* (5 μ m).

Mobile phase:

—mobile phase A: mix 0.5 volumes of *phosphoric acid R*, 340 volumes of *acetonitrile R* and 600 volumes of *water R*; allow to equilibrate and dilute to 1000 volumes with *water R*,

—mobile phase B: *acetonitrile R*,

Time (min)	Mobile phase A (per cent V/V)	Mobile phase B (per cent V/V)
0 - 25	100	0
25 - 55	100 → 15	0 → 85
55 - 70	15	85
70 - 75	15 → 100	85 → 0

Flow rate 2 ml/min.

Detection Spectrophotometer at 214 nm.

Equilibration For about 45 min with mobile phase A.

Injection 20 μ l.

System suitability Reference solution (b):

—*peak-to-valley ratio*: minimum of 1.5, where H_p = height above the baseline of the peak due to impurity B, and H_v = height above the baseline of the lowest point of the curve separating this peak from the peak due to ibuprofen. If necessary, adjust the concentration of acetonitrile in mobile phase A.

Limits:

—*impurity B*: not more than the area of the corresponding peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.3 per cent),

—*any other impurity*: not more than 0.3 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.3 per cent),

—*total of all impurities apart from impurity B*: not more than 0.7 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.7 per cent),

—*disregard limit*: 0.05 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.05 per cent).

Impurity F

Gas chromatography (2.2.28): use the normalisation procedure.

Methylating solution Dilute 1 ml of *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal R and 1 ml of pyridine R to 10 ml with ethyl acetate R.

Test solution Weigh about 50.0 mg of the substance to be examined into a sealable vial, dissolve in 1.0 ml of ethyl acetate R, add 1 ml of methylating solution, seal and heat at 100 °C in a block heater for 20 min. Allow to cool. Remove the reagents under a stream of nitrogen at room temperature. Dissolve the residue in 5 ml of ethyl acetate R.

Reference solution (a) Dissolve 0.5 mg of *ibuprofen impurity F CRS* in ethyl acetate R and dilute to 10.0 ml with the same solvent.

Reference solution (b) Weigh about 50.0 mg of *ibuprofen CRS* into a sealable vial, dissolve in 1.0 ml of reference solution (a), add 1 ml of methylating solution, seal and heat at 100 °C in a block heater for 20 min. Allow to cool. Remove the reagents under a stream of nitrogen at room temperature. Dissolve the residue in 5 ml of ethyl acetate R.

Column:

- material: fused-silica,
- size: $l = 25$ m, $\varnothing = 0.53$ mm,
- stationary phase: macrogol 20 000 R (film thickness 2 μ m).

Carrier gas helium for chromatography R.

Flow rate 5.0 ml/min.

Temperature:

- column: 150 °C,
- injection port: 200 °C,
- detector: 250 °C.

Detection Flame-ionisation.

Injection 1 μ l; inject the test solution and reference solution (b).

Run time Twice the retention time of ibuprofen.

System suitability:

- relative retention with reference to ibuprofen (retention time = about 17 min): impurity F = about 1.5.

Limit:

- impurity F: maximum 0.1 per cent.

Heavy metals (2.4.8)

Maximum 10 ppm.

12 ml of solution S complies with limit test B. Prepare the standard using lead standard solution (1 ppm Pb) prepared by diluting lead standard solution (100 ppm Pb) R with methanol R.

Loss on drying (2.2.32)

Maximum 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying *in vacuo* over diphosphorus pentoxide R.

Sulphated ash (2.4.14)

Maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

ASSAY

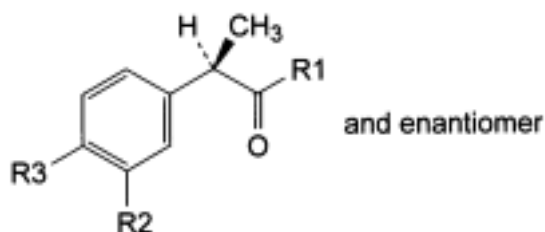
Dissolve 0.450 g in 50 ml of *methanol R*. Add 0.4 ml of *phenolphthalein solution R1*. Titrate with 0.1 M sodium hydroxide until a red colour is obtained. Carry out a blank titration.

1 ml of 0.1 M sodium hydroxide is equivalent to 20.63 mg of $C_{13}H_{18}O_2$.

IMPURITIES

Specified impurities A, B, C, D, E.

Other detectable impurities F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R.

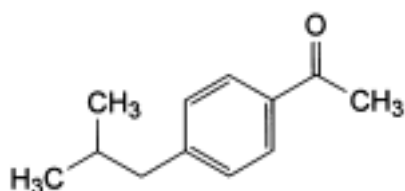


A. R1 = OH, R2 = $CH_2-CH(CH_3)_2$, R3 = H: (2*RS*)-2-[3-(2-methylpropyl)phenyl]propanoic acid,

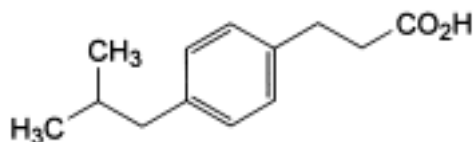
B. R1 = OH, R2 = H, R3 = $[CH_2]_3-CH_3$: (2*RS*)-2-(4-butylphenyl)propanoic acid,

C. R1 = NH_2 , R2 = H, R3 = $CH_2-CH(CH_3)_2$: (2*RS*)-2-[4-(2-methylpropyl)phenyl]propanamide,

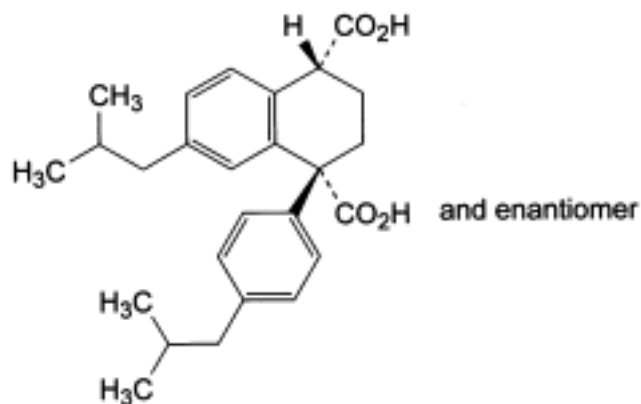
D. R1 = OH, R2 = H, R3 = CH_3 : (2*RS*)-2-(4-methylphenyl)propanoic acid,



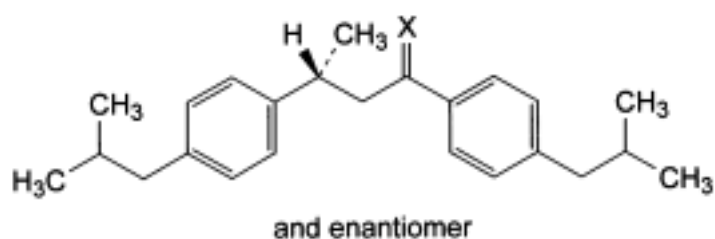
E. 1-[4-(2-methylpropyl)phenyl]ethanone,



F. 3-[4-(2-methylpropyl)phenyl]propanoic acid,

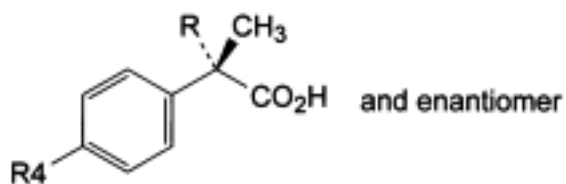


G. *cis*-7-(2-methylpropyl)-1-[4-(2-methylpropyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1,4-dicarboxylic acid,



H. X = O: (3*RS*)-1,3-bis[4-(2-methylpropyl)phenyl]butan-1-one,

I. X = H₂: (3*RS*)-1,3-bis[4-(2-methylpropyl)phenyl]butane,



J. R = H, R₄ = CO-CH(CH₃)₂: (2*RS*)-2-[4-(2-methylpropanoyl)phenyl]propanoic acid,

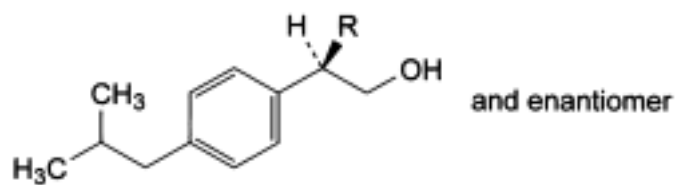
K. R = H, R₄ = CHO: (2*RS*)-2-(4-formylphenyl)propanoic acid,

L. R = H, R₄ = CHOH-CH(CH₃)₂: 2-[4-(1-hydroxy-2-methylpropyl)phenyl]propanoic acid,

M. R = OH, R₄ = CH₂-CH(CH₃)₂: (2*RS*)-2-hydroxy-2-[4-(2-methylpropyl)phenyl]propanoic acid,

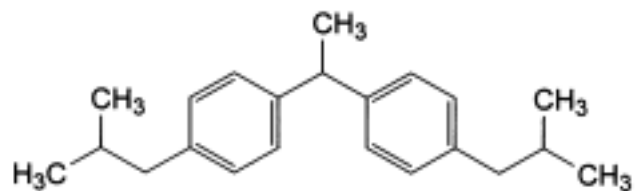
N. R = H, R₄ = C₂H₅: (2*RS*)-2-(4-ethylphenyl)propanoic acid,

O. R = H, R₄ = CH(CH₃)-C₂H₅: 2-[4-(1-methylpropyl)phenyl]propanoic acid,



P. R = CH₃: (2*RS*)-2-[4-(2-methylpropyl)phenyl]propan-1-ol,

Q. R = H: 2-[4-(2-methylpropyl)phenyl]ethanol,



R. 1,1-bis[4-(2-methylpropyl)phenyl]ethane.

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 Advanced search

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 >

Help improve this page

39 results

Find articles with these terms
dexibuprofen determination

Advanced search

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

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)

Filtros de búsqueda

Get Access Share Export

Search ScienceDirect Advanced

Outline

Abstract

Graphical abstract

Keywords

1. Introduction

2. Materials and methods

3. Results and discussion

4. Conclusions

References

Show full outline v

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

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

PLUMIX View details >