

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME)

FARMACOPEA ARGENTINA

AV. CASEROS 2161

1264 BUENOS AIRES
REPUBLICA ARGENTINA

FAX 5411-4340-0853

NAPROXENO

Sustancia de Referencia para Ensayos Físico-Químicos

(Control N° 121051)

Ácido (S)-6-Metoxi- α -metil-2-naftalen acético.

C₁₄H₁₄O₃

P. Mol.: 230,26

Descripción: polvo cristalino blanco.

Espectro de absorción infrarrojo:

Sustancia tal cual.

Equipo: espectrómetro FT-IR Perkin Elmer, modelo Spectrum Two.

Disco de KBr.

(Ver espectro adjunto).

Pérdida por secado: 0,08 % (determinaciones efectuadas: 6; desviación estándar: 0,07).

Temperatura: 105 °C.

Tiempo: 3 horas.

Rango de fusión: 155,2 – 156,3 °C (promedio de 9 determinaciones).

Realizado sobre sustancia previamente secada al vacío sobre gel de sílice, durante 24 horas a temperatura ambiente.

Capilar colocado a 145 °C, con velocidad de calentamiento de 1 °C/minuto.

Equipo: Stanford Research Systems, OptiMelt, modelo MPA 100.

Rotación óptica específica: $[\alpha]_{20}$ °C, D = + 60,7° (determinaciones efectuadas: 8, desviación estándar: 0,26).

Concentración de la solución: 20 mg/ml.

Disolvente: etanol.

Equipo: Polarímetro Anton Paar, modelo MCP 300.

Espectro de absorción ultravioleta:

Precauciones: no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

Concentración de la solución: 0,04 mg/ml.

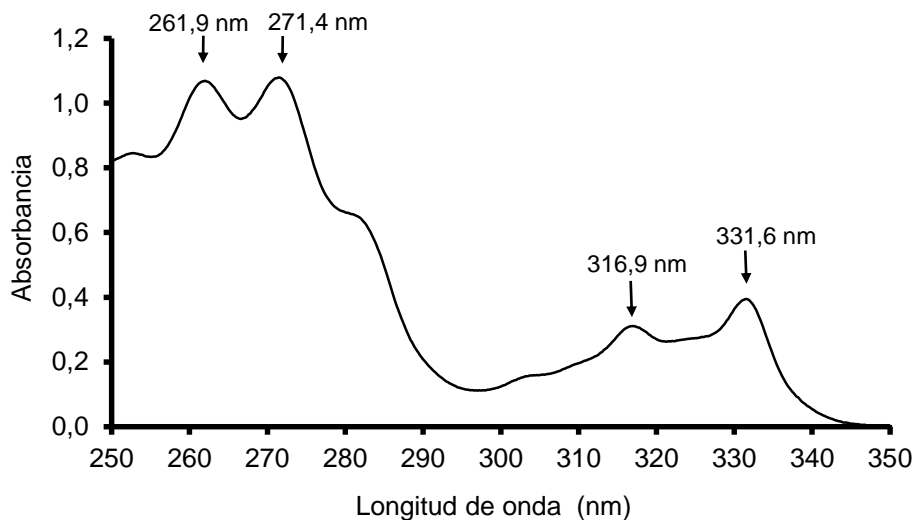
Disolvente: metanol.

Cubetas de 1 cm de paso óptico.

Slit: 0,5.

Barrido UV entre 250 y 350 nm, efectuado con velocidad lenta.

Equipo: espectrofotómetro Shimadzu, modelo UV 2700.



Coefficientes de extinción específica:

Concentración de la solución, disolvente, cubetas, slit, equipo y precauciones: ídem "Espectro de absorción ultravioleta".

λ : 261,9 nm.

E 1%, 1 cm: 229,9 (determinaciones efectuadas: 7; coeficiente de variación 0,21 %).

λ : 271,4 nm.

E 1%, 1 cm: 232,1 (determinaciones efectuadas: 7; coeficiente de variación 0,23 %).

λ : 316,9 nm.

E 1%, 1 cm: 66,8 (determinaciones efectuadas: 7; coeficiente de variación 0,35 %).

λ : 331,6 nm.

E 1%, 1 cm: 84,7 (determinaciones efectuadas: 7; coeficiente de variación 0,35 %).

Nota: la lectura de cada solución se realizó inmediatamente después de su preparación.

Cromatografía en capa delgada:

Precauciones: no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

Fase fija: cromatofolio de gel de sílice 60 F 254, 20 x 20 cm, Merck art. 5735.

Fase móvil: tolueno – tetrahidrofurano - ácido acético glacial (90:9:3).

Disolvente: metanol.

Volumen sembrado de las soluciones: 20 µl.

Sustancia A (muestra): Naproxeno.

Concentración de la solución A1: 25 mg/ml.

Cantidad sembrada a1: 500 µg.

Concentración de la solución A2: 0,075 mg/ml.

Cantidad sembrada a2: 1,5 µg.

Concentración de la solución A3: 0,025 mg/ml.

Cantidad sembrada a3: 0,5 µg.

Concentración de la solución A4: 0,005 mg/ml.

Cantidad sembrada a4: 0,1 µg.

Condiciones de desarrollo: cámara sin recubrimiento interno de papel de filtro y sin saturar.

Corrida de 15,4 cm a partir del punto de siembra.

Revelador: luz ultravioleta de 254 nm.

Resultado:

Rf de la mancha principal 0,46.

Rf de las soluciones diluidas 0,44.

Para las cantidades sembradas a2, a3 y a4 se detectan las manchas correspondientes.

Para la cantidad sembrada a1 se detecta la mancha principal y no se detectan manchas secundarias. Consecuentemente la eventual presencia de alguna impureza sería menor a 0,02 %.

Estimación de impurezas presentes por cromatografía líquida de alta eficacia:

Precauciones: no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

Equipo: cromatógrafo líquido de alta eficacia Shimadzu, modelo LC-20A, con procesador de datos LabSolutions.

Columna: GL Sciences InertsilC18; longitud: 10,0 cm; diámetro interno: 4,6 mm; diámetro de partícula: 3 µm.

Longitud de onda: 230 nm.

Temperatura: 50 °C.

Fase móvil: solución de pH 2,0 - acetonitrilo (58:42).

Solución de pH 2,0: pesar aproximadamente 1,36 g de fosfato monobásico de potasio y disolver con agua destilada. Ajustar a pH 2,00 ± 0,05 con ácido fosfórico y diluir a 1 litro.

Disolvente y blanco: fase móvil.

Flujo: 1,5 ml/minuto.

Muestra: Naproxeno.

Concentración de la muestra: ~ 0,6 mg/ml.

Preparación de la solución muestra: pesar exactamente alrededor de 30 mg de Naproxeno, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver, completar a volumen con el disolvente y homogeneizar.

Testigo: - Solución para aptitud del sistema (contiene impurezas K, L, N y O de Naproxeno):

Impureza K: (1RS)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etanol.

Impureza L: 1-(6-metoxinaftalen-2-il)etanona.

Impureza N: 2-bromo-6-metoxinaftaleno.

Impureza O: ácido 6-metoxinaftaleno-2-carboxílico (ácido 6-metoxi-2-natfoico).

Concentración: 0,0006 mg/ml de cada una de las impurezas K, L, N y O + 0,0006 mg/ de Naproxeno.

Preparación de la solución de aptitud del sistema: pesar exactamente alrededor de 1,5 mg de impureza K de Naproxeno, 1,5 mg de impureza L de Naproxeno, 1,5 mg de impureza N de Naproxeno, 1,5 mg de impureza O de Naproxeno y 1,5 mg de Naproxeno. Transferir a un matraz de 100 ml y disolver con 10 ml de acetonitrilo. Completar a volumen con disolvente y homogeneizar. Transferir 1 ml de esta solución a un matraz de 25 ml, completar a volumen con disolvente y homogeneizar.

Solución de referencia: solución diluida de Naproxeno.

Concentración:~ 0,0015 mg/ml.

Preparación de la solución de referencia: pesar exactamente alrededor de 3,75 mg de Naproxeno, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver, completar a volumen con disolvente y homogeneizar. Transferir 1 ml de esta solución a un matraz aforado de 25 ml, completar a volumen con disolvente y homogeneizar.

Volumen de inyección de todas las soluciones: 20 µl.

Cantidad de soluciones de muestras independientes inyectadas: 12.

Cantidad de soluciones de referencia independientes inyectadas: 7.

Resultado: se detecta la presencia de once impurezas.

	Tiempo de retención aproximado (minutos)	% de área respecto de la solución de referencia
Impureza desconocida	1,9	0,001
Impureza desconocida	2,1	0,002
Impureza desconocida	2,9	0,015
Impureza O de naproxeno	3,0	nd
Impureza K de naproxeno	3,5	0,004
Naproxeno	4,2	pico principal
Impureza L de naproxeno	5,9	0,001
Impureza desconocida	6,3	0,002
Impureza desconocida	6,6	0,003
Impureza desconocida	10,9	0,003
Impureza desconocida	12,2	0,002
Impureza desconocida	13,1	0,002
Impureza desconocida	26,2	0,003

nd: no detectada.

Impurezas totales: 0,04 %.

Análisis térmico: la pureza estimada por Calorimetría Diferencial de Barrido, sobre sustancia tal cual, fue de 99,57 moles % (determinaciones efectuadas: 6, coeficiente de variación: 0,06 %).

Equipo: termoanalizador Mettler Toledo, modelo DSC 821e.

Se emplearon crisoles de aluminio de 20 µl cerrados, con tapa perforada y con atmósfera de nitrógeno (caudal: 155 ml/min).

Temperatura inicial: 142 °C.

Velocidad de calentamiento: 2 °C/minuto.

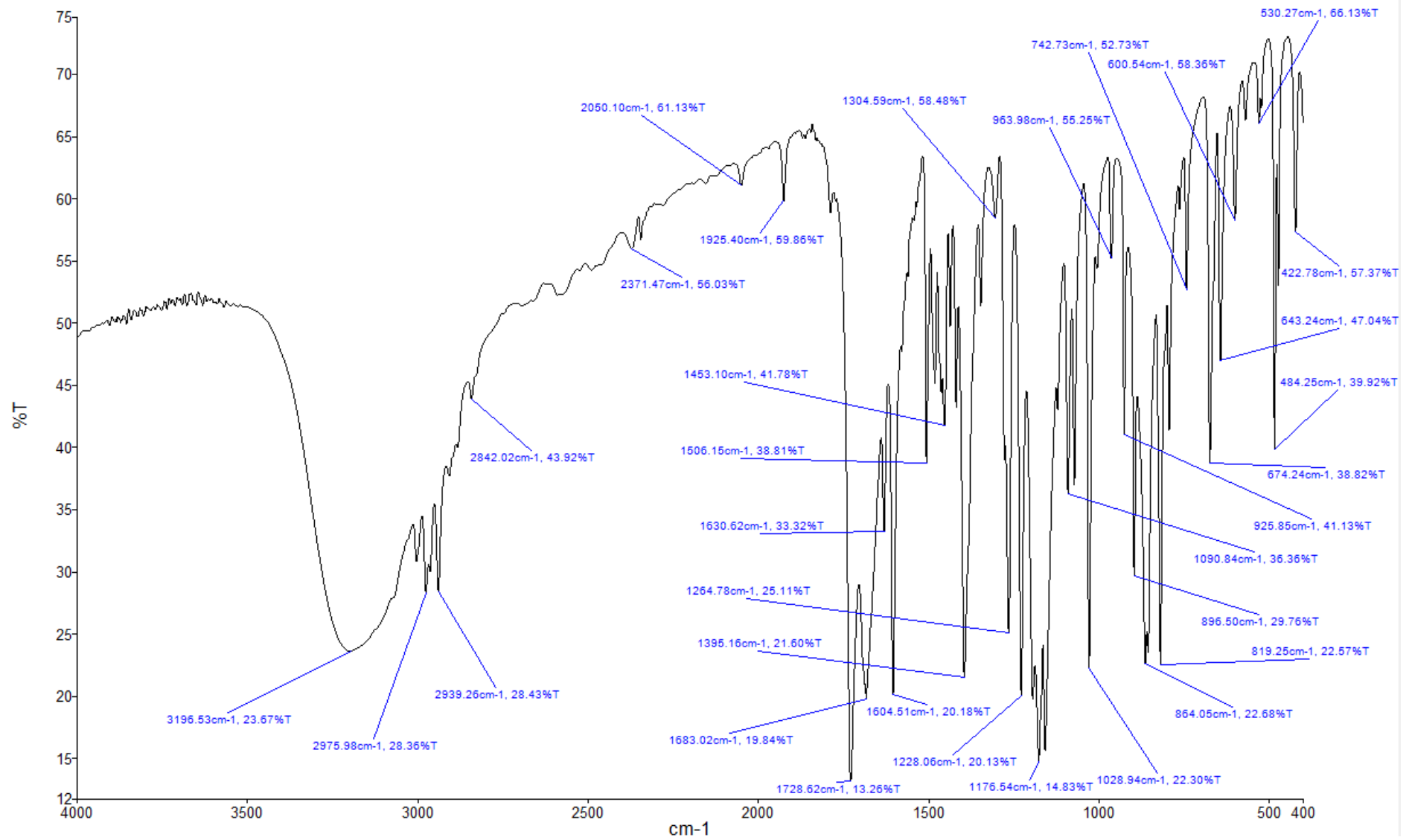
Temperatura de fusión de los últimos cristales: 155,8 °C (determinaciones efectuadas: 6).

Valoración: 99,7%; calculado sobre la sustancia secada (determinaciones efectuadas: 11; coeficiente de variación: 0,09 %).
Método: titulación potenciométrica con solución de hidróxido de sodio 0,1 N.
Patrón primario: biftalato de potasio.
Disolvente del patrón primario y de la muestra: 50 ml de una mezcla de etanol y agua libre de dióxido de carbono (80:20).
Equipo: titulador automático Metrohm, modelo Titrand 904, software Tiamo 2.3.
Electrodo de vidrio combinado: Metrohm 6.0228.000.

Precauciones: no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

Conservación: esta Sustancia de Referencia debe conservarse al abrigo de la luz, en envase herméticamente cerrado, a $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ y en ambiente de baja humedad.

Uso: la Sustancia de Referencia Naproxeno está destinada exclusivamente a ser usada en ensayos físico-químicos y no debe ser utilizada para consumo humano o animal. El riesgo y las eventuales consecuencias de su uso con propósitos diferentes al previsto será exclusiva responsabilidad del usuario.



Naproxeno - Sustancia de Referencia Farmacopea Argentina