

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME)

FARMACOPEA ARGENTINA

AV. CASEROS 2161

1264 BUENOS AIRES
REPUBLICA ARGENTINA

FAX 5411-4340-0853

MELOXICAM

Sustancia de Referencia para Ensayos Físico-Químicos

(Control N° 119041)

4-Hidroxi-2-metil-N-(5-metiltiazol-2-il)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dioxido.

$C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$

P. Mol.: 351,40

Descripción: polvo amarillento.

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: 0,03 % (determinaciones efectuadas: 6; desviación estándar: 0,03).

Temperatura: 105 °C.

Tiempo: 4 horas.

Espectro de absorción ultravioleta:

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

Concentración de la solución: 0,02 mg/ml.

Disolvente: metanol - solución A (75:25).

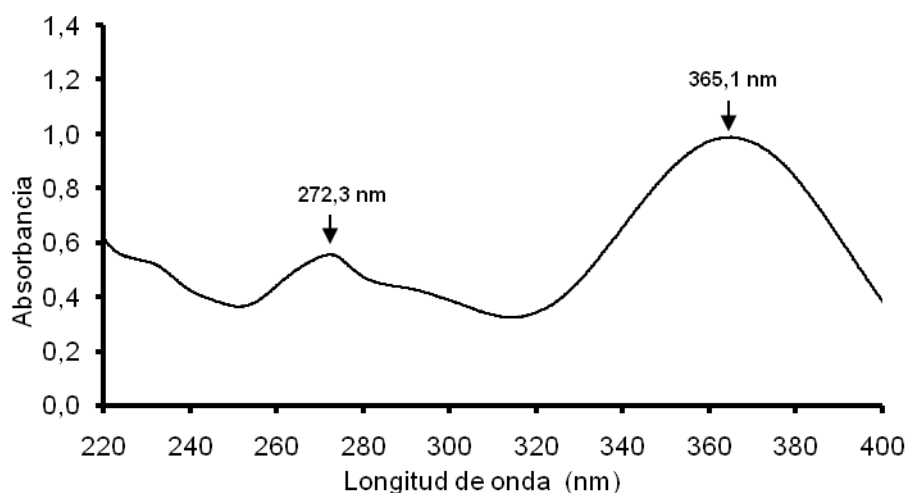
Solución A: metanol - solución de hidróxido de sodio 1 M (50:3).

Cubetas de 1 cm de paso óptico.

Slit: 0,5.

Barrido UV entre 220 y 400 nm, efectuado con velocidad lenta.

Equipo: espectrofotómetro Shimadzu, modelo UV 2700.



Absorbancia:

Disolvente, solución A, cubetas, slit, equipo y precauciones: ídem “Espectro de absorción ultravioleta”.

Concentración de la solución: 0,03 mg/ml.

λ : 272,3 nm.

$A = 0,812$ (determinaciones efectuadas: 12; desviación estándar: 0,001).

Concentración de la solución: 0,02 mg/ml.

λ : 365,1 nm.

$A = 0,964$ (determinaciones efectuadas: 11 desviación estándar: 0,002).

Nota: la lectura de cada solución se realizó a los 5 minutos luego de su preparación.

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: Phenomenex Luna C18; longitud: 15 cm; diámetro interno: 4,6 mm; diámetro de partícula: 5 μ m.

Longitud de onda: 260 nm y 350 nm.

Temperatura: 45 °C.

Fase móvil: Solución A – Solución B.

Solución A: disolver 1 g de fosfato diácido de potasio en 1 litro de agua, homogeneizar y llevar a pH 6,0 con hidróxido de sodio 1 M.

Solución B: metanol.

Condición de la corrida: gradiente.

Programa de gradiente en función del tiempo

minutos	% A (V/V)	% B (V/V)
0 - 2	60	40
2 - 10	60 \rightarrow 30	40 \rightarrow 70
10 - 20	30	70
20 - 25	30 \rightarrow 60	70 \rightarrow 40
25 - 35	60	40

Flujo: 1,0 ml/minuto.

Volumen inyectado de todas las soluciones: 10 µl.

Muestra: Meloxicam.

Concentración de la muestra: ~ 2 mg/ml.

Preparación de la solución muestra: pesar exactamente alrededor de 40 mg de Meloxicam, transferir a un matraz aforado de 20 ml, agregar 5 ml de metanol y 0,3 ml de hidróxido de sodio 1 M y agitar hasta disolver. Completar a volumen con metanol y homogeneizar.

Testigos: -Impureza A de Meloxicam: Etil 4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxilato 1,1- dioxido. CRS Farmacopea Europea Lote 2.0.

-Impureza B: 5-Metiltiazol-2-amina. CRS Farmacopea Europea Lote 2.0.

-Impureza C: N-[(2Z)-3,5-dimetiltiazol-2(3H)-iliden]-4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dioxido. CRS Farmacopea Europea Lote 3.0.

-Impureza D: N-[(2Z)-3-etil-5-metiltiazol-2(3H)-iliden]-4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dioxido. CRS Farmacopea Europea Lote 3.0.

Solución de resolución: Meloxicam + Impurezas A, B, C y D.

Preparación de la solución resolución: pesar exactamente alrededor de 2 mg de Meloxicam y 2 mg de cada impureza, transferir a un matraz aforado de 25 ml, agregar 5 ml de metanol y 0,3 ml de hidróxido de sodio, agitar y completar a volumen con metanol. Sonicar de ser necesario.

Solución de referencia: solución diluida de Meloxicam.

Concentración: ~ 0,005 mg/ml.

Preparación de la solución de referencia: pesar exactamente alrededor de 3,1 mg de Meloxicam, transferir a un matraz aforado de 50 ml, agregar 5 ml de metanol y 0,3 ml de hidróxido de sodio 1 M, agitar hasta disolver. Completar a volumen con metanol y homogeneizar. Transferir 2 ml de esta solución a un matraz aforado de 25 ml, completar a volumen con metanol y homogeneizar.

Cantidad de soluciones de muestras independientes inyectadas: 7.

Cantidad de soluciones diluidas independientes inyectadas: 4.

Resultado: se detecta la presencia de doce impurezas.

	Longitud de onda (nm)	Tiempo de retención aproximado (minutos)	% de área respecto de la solución de referencia
Impureza desconocida	350	2,3	0,002
Impureza desconocida	350	3,3	0,006
Impureza B	260	3,7	0,028
Impureza desconocida	260	4,1	0,005
Impureza desconocida	350	5,1	0,010
Impureza desconocida	350	7,9	0,002
Impureza desconocida	260	8,3	0,002
Meloxicam	350	8,9	pico principal
Impureza desconocida	350	10,6	0,001
Impureza A	350	11,6	0,003
Impureza desconocida	350	12,3	0,001
Impureza C	350	13,3	0,003
Impureza D	350	14,6	0,001

Impurezas totales: 0,07 %.

Análisis térmico:

Equipo: termoanalizador Mettler Toledo, modelo DSC 821^e.

Se emplearon crisoles de aluminio de 40 µl cerrados, con tapa perforada y con atmósfera de nitrógeno (caudal: 60 ml/min).

Temperatura inicial: 240 °C.

Velocidad de calentamiento: 3 °C/minuto.

Temperatura de fusión de los últimos cristales, sobre sustancia tal cual: 254,9 °C (determinaciones efectuadas: 6; coeficiente de variación: 0,20 %).

Valoración: 100,1 %; calculado sobre la sustancia secada (determinaciones efectuadas: 13; coeficiente de variación: 0,14 %).

Método: titulación potenciométrica con solución de ácido perclórico 0,05 N.

Patrón primario: biftalato de potasio.

Disolvente de la muestra: 50 ml de ácido acético glacial + 7 ml de ácido fórmico.

Disolvente del patrón primario: 50 ml de ácido acético glacial.

Equipo: titulador automático Metrohm, modelo Titrando 904, software Tiamo 2.3.

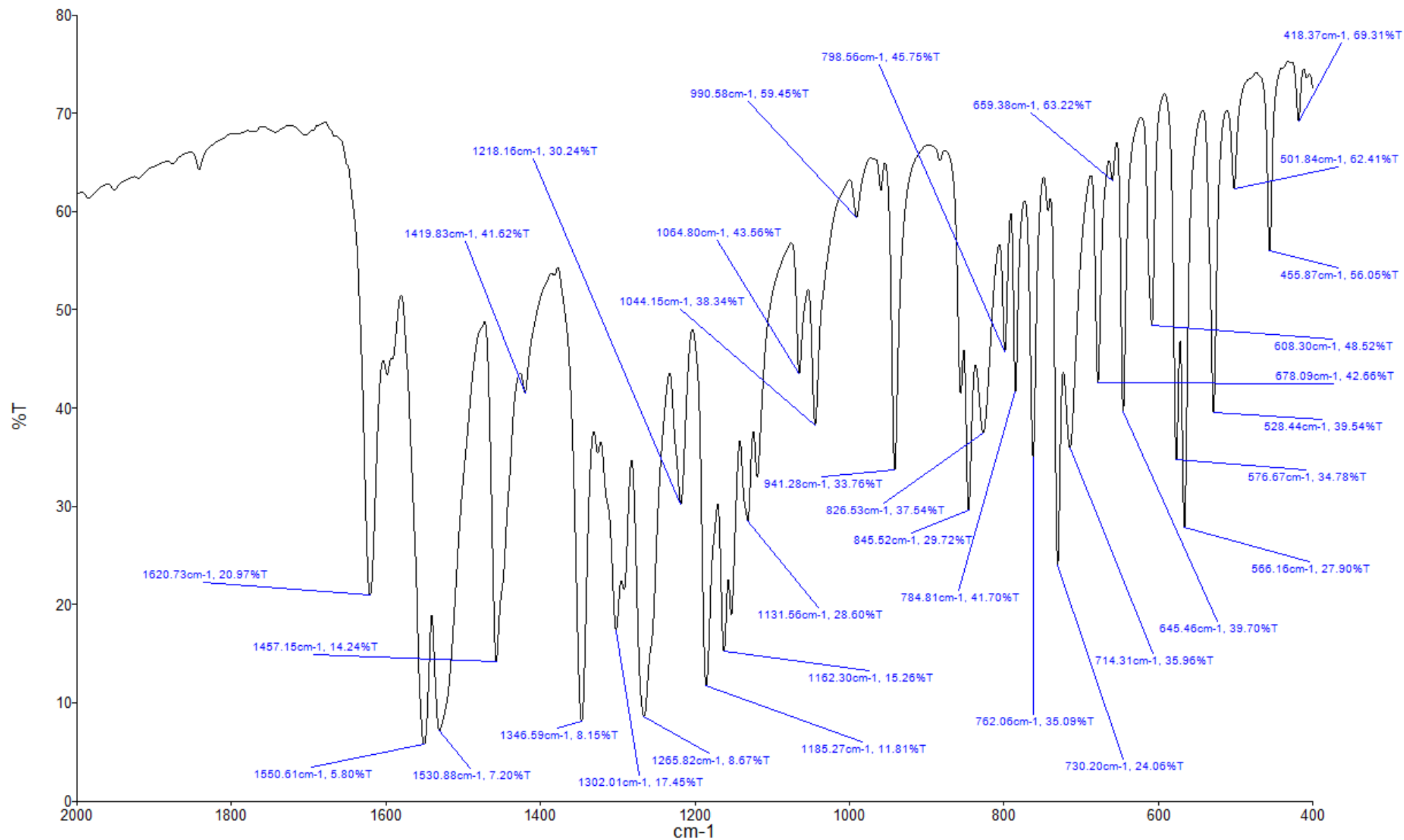
Electrodo combinado: solvotrode, Metrohm 6.0229.100.

Efectuar las correcciones por blancos tanto para la valoración de la solución titulante como así también para la valoración de la sustancia.

Precauciones: proteger de la luz la sustancia y sus soluciones durante todo el procedimiento.

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

Uso: la Sustancia de Referencia Meloxicam 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.



Meloxicam – Sustancia de Referencia Farmacopea Argentina