

**INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME)**

**FARMACOPEA ARGENTINA**

AV. CASEROS 2161

1264 BUENOS AIRES  
REPUBLICA ARGENTINA

FAX 5411-4340-0853

**CLORHIDRATO DE FLUOXETINA**

Sustancia de Referencia para Ensayos Físico-Químicos

(Control N° 117033)

Clorhidrato de *N*-Metil- $\gamma$ -[4-(trifluorometil)fenoxi]bencenopropanamina.

$C_{17}H_{18}F_3NO \cdot HCl$

P. Mol.: 345,8

**Descripción:** polvo blanco cristalino.

**Espectro de absorción infrarrojo:**

Sustancia tal cual.

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

Disco de KBr.

Concentración: aproximadamente 1 mg en 100 mg de KBr.

(Ver espectro adjunto).

**Contenido de agua:** 0,03 % (Determinaciones efectuadas: 12; desviación estándar: 0,006).

Determinado por coulombimetría.

Equipo: coulombímetro Metrohm, modelo Titrand 851.

**pH:** 5,5.

Determinado en una solución de 10 mg/ml, en agua libre de dióxido de carbono.

Equipo: Metrohm, modelo 716 DMS Titrimo.

### **Espectro de absorción ultravioleta:**

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

Concentración de la solución: 0,024 mg/ml.

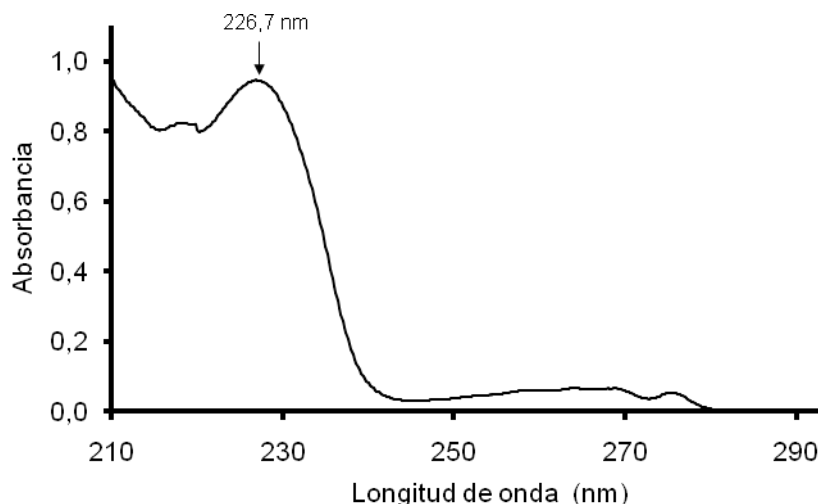
Disolvente: metanol.

Cubetas de 1 cm de paso óptico.

Slit: 0,5.

Barrido UV entre 210 y 300 nm, efectuado con velocidad lenta.

Equipo: espectrofotómetro Shimadzu, modelo UV 2700.



### **Absorbancia:**

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

$\lambda$ : 226,7 nm.

$A = 0,915$  (Determinaciones efectuadas: 7; desviación estándar: 0,003).

**Nota:** la lectura de cada solución se realizó entre los 10 y los 20 minutos luego de su preparación.

**Rotación óptica:**  $\alpha$  (20 °C, D) = - 0,001° (Determinaciones efectuadas: 8, desviación estándar: 0,001).

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

Disolvente: agua - metanol (15:85).

Equipo: Polarímetro Anton Paar, modelo MCP 300.

### **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 C8 (2) 100 Å; longitud: 25,0 cm; diámetro interno: 4,6 mm, diámetro de partícula: 5  $\mu$ m.

Longitud de onda: 215 nm.

Temperatura: 30 °C.

Fase móvil: solución de trietilamina pH 6,0 - tetrahidrofurano - metanol (60:30:10).

Preparación de la solución de trietilamina pH 6,0: agregar 15,3 ml de trietilamina a 1.500 ml de agua bidestilada y homogeneizar. Ajustar a pH 6,0 con ácido fosfórico y homogeneizar.

Flujo: 1,0 ml/minuto.

Disolvente de la muestra y de los testigos: fase móvil.

Muestra: Clorhidrato de Fluoxetina.

Concentración: ~ 5,6 mg/ml.

Preparación de la solución muestra: pesar exactamente alrededor de 56 mg de Clorhidrato de Fluoxetina, transferir a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con disolvente y homogeneizar.

Solución de referencia: solución diluida de Clorhidrato de Fluoxetina.

Concentración: ~ 1,1 mg/ml.

Preparación de la solución de referencia: pesar exactamente alrededor de 11 mg de Clorhidrato de Fluoxetina, transferir a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con disolvente y homogeneizar.

Testigos: - Impureza A de Fluoxetina: Clorhidrato de N-Metil-3-fenil-3-[( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-m-tolil)oxi]propilamina USP Reference Standard, lote H2M433.

- Impureza B de Fluoxetina: N-Metil-3-fenilpropilamina USP Reference Standard, lote G1I129.

Solución para aptitud del sistema: Clorhidrato de Fluoxetina + impureza A + impureza B.

Preparación de la solución de aptitud: pesar exactamente alrededor de 22 mg de Clorhidrato de Fluoxetina, transferir a un recipiente apropiado, diluir con 10 ml de ácido sulfúrico 1 M y calentar a 85 °C durante 2 horas. Enfriar y transferir 0,4 ml de esta solución a un matraz aforado de 25 ml, agregar 28 mg de Clorhidrato de Fluoxetina, 1 mg de impureza A y 1 mg de impureza B, completar a volumen con disolvente y homogeneizar.

Volumen inyectado de todas las soluciones: 10  $\mu$ l.

Cantidad de soluciones de muestras independientes inyectadas: 6.

Cantidad de soluciones de referencia independientes inyectadas: 5.

Resultado: se detecta la presencia de 7 impurezas.

	Tiempo de retención aproximado (minutos)	% de área respecto de la solución de referencia
Impureza B	3,4	0,012
Impureza desconocida	3,7	0,004
Impureza desconocida	6,3	0,002
Impureza desconocida	6,6	0,013
Impureza desconocida	7,2	0,005
Impureza desconocida	8,3	0,005
Impureza A	11,6	0,006
Fluoxetina	12,0	pico principal

Impurezas totales estimadas: 0,05 %.

**Análisis térmico:** la pureza estimada por Calorimetría Diferencial de Barrido, sobre sustancia tal cual, fue de 99,30 moles %. (Determinaciones efectuadas: 6, coeficiente de variación: 0,08 %).

Equipo: termoanalizador Mettler Toledo, modelo DSC 821<sup>e</sup>.

Se emplearon crisoles de aluminio de 40 µl cerrados, con tapa perforada y con atmósfera de nitrógeno (caudal: 155 ml/min).

Temperatura inicial: 147 °C.

Velocidad de calentamiento: 2 °C/minuto.

Temperatura de fusión de los últimos cristales: 157,6 °C (Determinaciones efectuadas: 6).

**Valoración por cromatografía líquida de alta eficacia:** 100,0 % (expresada sobre la sustancia anhidra; determinaciones efectuadas: 6; coeficiente de variación: 0,19 %).

Equipo, columna, fase móvil, temperatura, flujo, disolvente y volumen de inyección ídem "Estimación de impurezas presentes por cromatografía líquida de alta eficacia".

Longitud de onda: 227 nm.

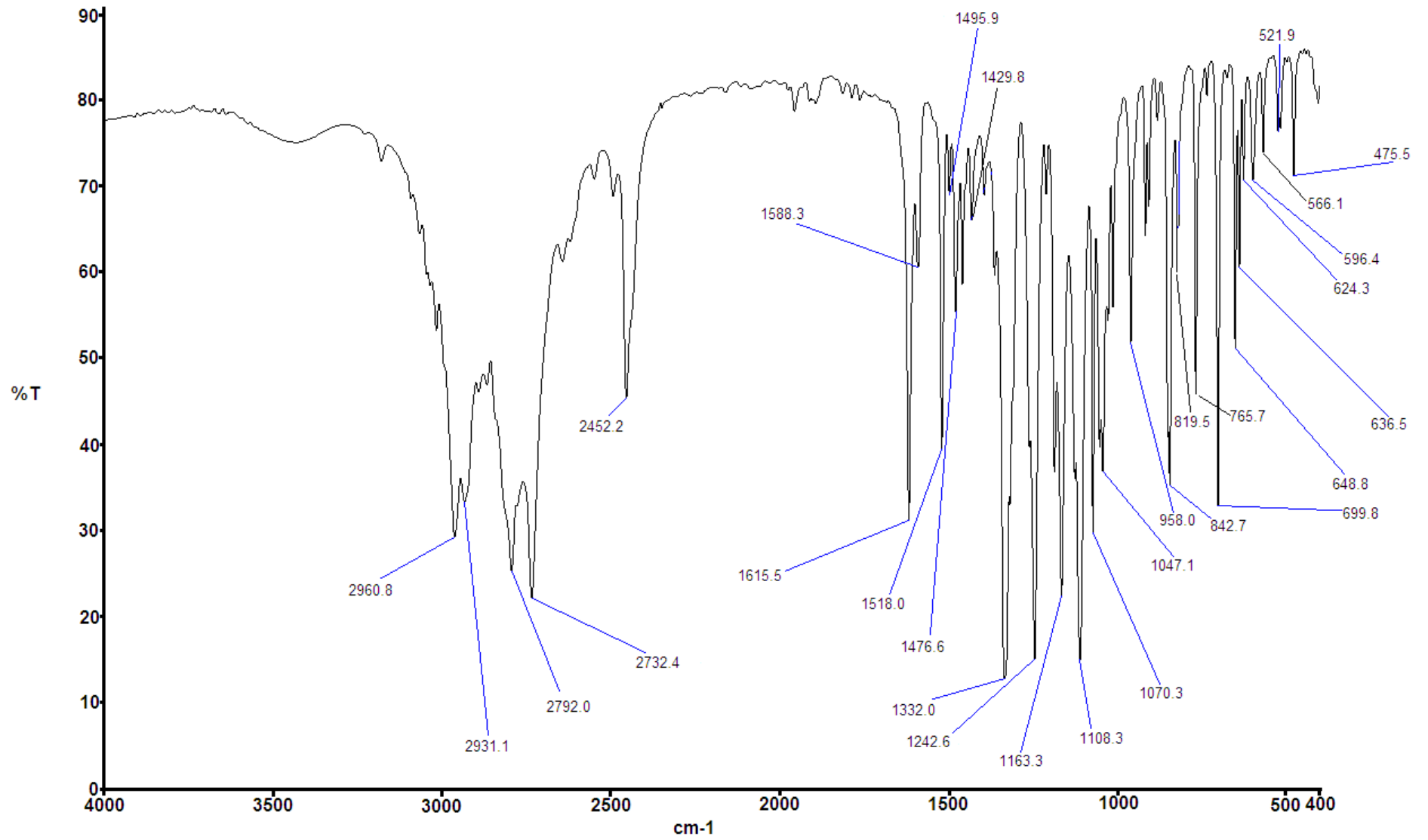
Estándar: Clorhidrato de Fluoxetina, USP Reference Standard, lote H0L518.

Concentración de las soluciones de muestra y de estándar: 0,11 mg/ml.

**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 °C ± 3 °C y en ambiente de baja humedad.

**Uso:** la Sustancia de Referencia Clorhidrato de Fluoxetina 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.



**Clorhidrato de Fluoxetina – Sustancia de Referencia Farmacopea Argentina**