

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME)

AV. CASEROS 2161

1264 BUENOS AIRES

FAX 5411-4340-0853

REPUBLICA ARGENTINA

FLUTAMIDA

Sustancia de Referencia para Ensayos Físico-Químicos

(Control N° 112012)

2-Metil-*N*-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]propanamida

$C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$

P. Mol.: 276,2

Descripción: polvo cristalino amarillo pálido.

Espectro de absorción infrarrojo:

Sustancia tal cual.

Equipo: espectrofotómetro Thermo Electron Corporation – Nicolet 5700 FT-IR con accesorio de reflectancia difusa.

Concentración: aproximadamente 1,5 mg en 300 mg de KBr.

(Ver espectro adjunto).

Pérdida por secado: 0,04 % (Determinaciones efectuadas: 6; desviación estándar: 0,02).

Temperatura: 60 °C.

Presión: no mayor a 5 mm de Hg.

Tiempo: 3 horas.

Rango de fusión: 111,8 a 112,6 °C (Determinaciones efectuadas: 6).

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

Capilar colocado en el equipo 10 °C antes del comienzo de la fusión, con velocidad de calentamiento de 1 °C/minuto.

Equipo: Buchi Melting point B-540.

Espectro de absorción ultravioleta:

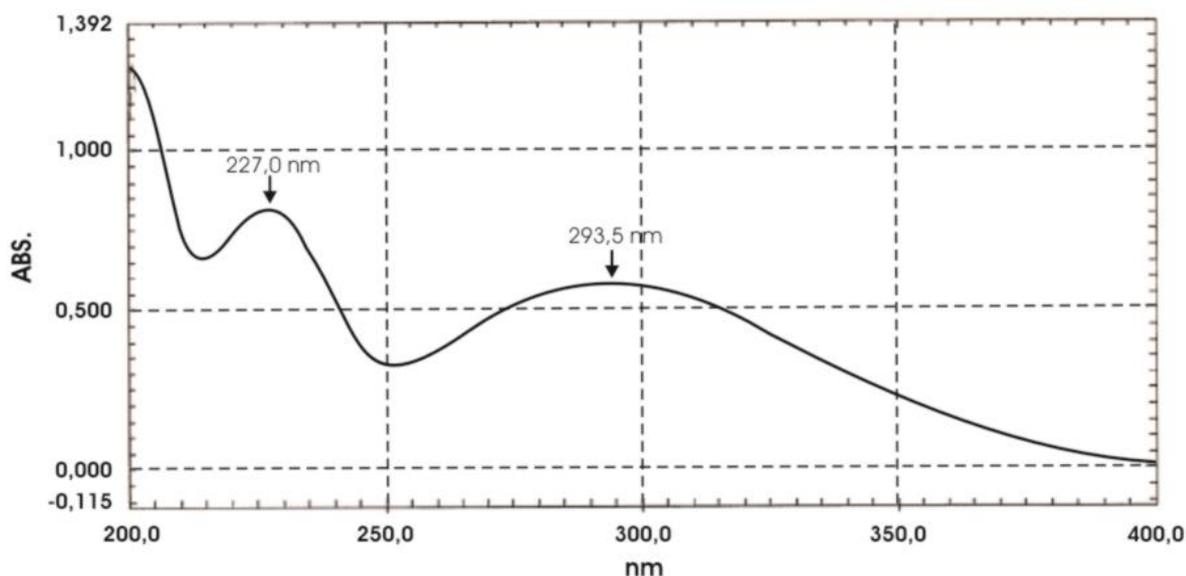
Precauciones: no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

Concentración de la solución: 0,002 %, P/V, en metanol.

Cubetas de 1 cm de paso óptico.

Barrido U.V. entre 200 y 400 nm, efectuado con velocidad lenta.

Equipo: espectrofotómetro Shimadzu UV Pharmaspec 1700.



Absorbancia:

Cubetas, equipo, concentración de la solución, disolvente y precauciones ídem espectro de absorción ultravioleta.

λ : 227,0 nm

$A = 0,828$ (Determinaciones efectuadas: 4; desviación estándar: 0,002).

λ : 293,5 nm

$A = 0,583$ (Determinaciones efectuadas: 4; desviación estándar: 0,003).

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 Agilent, serie 1200.

Columna: Phenomenex Luna C18 (2); longitud: 25 cm; diámetro interno: 4,6 mm; diámetro de partícula: 5 μ m.

Longitud de onda: 240 nm.

Temperatura: 30 °C.

Fase móvil: acetonitrilo – agua (45:55).

Flujo: 1 ml/minuto.

Estándar para aptitud del sistema: o-Flutamida USP Reference Standard, Lote H01306.

Solución de aptitud: se pesan exactamente cantidades de o-Flutamida y de Flutamida para obtener una solución que contenga 0,01 mg/ ml de cada una de ellas. Se agrega acetonitrilo a las masas pesadas en cantidad correspondiente al 20 % del volumen final, agitando hasta disolución total. Se completa a volumen con agua y se mezcla.

Muestra: Flutamida.

Concentración de la muestra: 2 mg/ml.

Disolvente: acetonitrilo – agua.

Preparación de la muestra: se pesan exactamente alrededor de 50 mg de Flutamida, se transfieren a un matraz de 25 ml y disuelven con 12 ml de acetonitrilo. Se completa a volumen con agua y se mezcla.

Cantidad de soluciones muestra inyectadas = 9.

Volumen inyectado de cada una de las soluciones: 20 μ l.

Resultado: se detecta la presencia de seis impurezas.

	Tiempo de retención aproximado (minutos)	% de área respecto del pico principal
4-nitro-3-trifluoro-metilacetanilida	10,7	0,119
4-nitro-3-trifluoro-metilanilina	11,4	0,025
4-nitro-3-trifluoro-metilpropioanalida	17,0	0,009
Flutamida	26,4	pico principal
Impureza desconocida	29,1	0,003
Impureza desconocida	44,7	0,058
Impureza desconocida	122,3	0,034

Impurezas totales estimadas: 0,25 %.

Análisis Térmico: la pureza estimada por Calorimetría Diferencial de Barrido, sobre sustancia tal cual, fue de 99,86 moles %. (Determinaciones efectuadas: 6; coeficiente de variación: 0,02 %).

Equipo: DSC Q 200 - TA Instruments.

Se emplearon crisoles de aluminio de 30 µl, con la tapa apoyada.

Flujo de nitrógeno: 30 ml/minuto.

Temperatura inicial: 100 °C.

Temperatura final: 130 °C.

Velocidad de calentamiento: 2 °C/minuto.

Valoración por cromatografía líquida de alta eficacia: 100,6 % (expresada sobre la sustancia secada; determinaciones efectuadas: 6; coeficiente de variación: 0,22 %).

Equipo, columna, longitud de onda, flujo, fase móvil, temperatura, ídem "Estimación de impurezas presentes por cromatografía líquida de alta eficacia".

Estándar: Flutamida, USP Reference Standard, Lote H1E297.

Tanto el estándar como la muestra, previo a su uso, fueron secados en estufa de vacío, a 60 °C, durante 3 horas y a una presión no mayor de 5 mm de Hg.

Concentración de las soluciones de muestra y de estándar: 0,2 mg/ml.

Preparación de las soluciones de muestra: se agrega acetonitrilo a la sustancia pesada en cantidad correspondiente al 20 % del volumen final, agitando hasta disolución total. Se completa a volumen con agua y se mezcla.

Preparación de las soluciones de estándar: se agrega acetonitrilo a la sustancia pesada en cantidad correspondiente al 40 % del volumen final, agitando hasta disolución total. Se completa a volumen con agua y se mezcla.

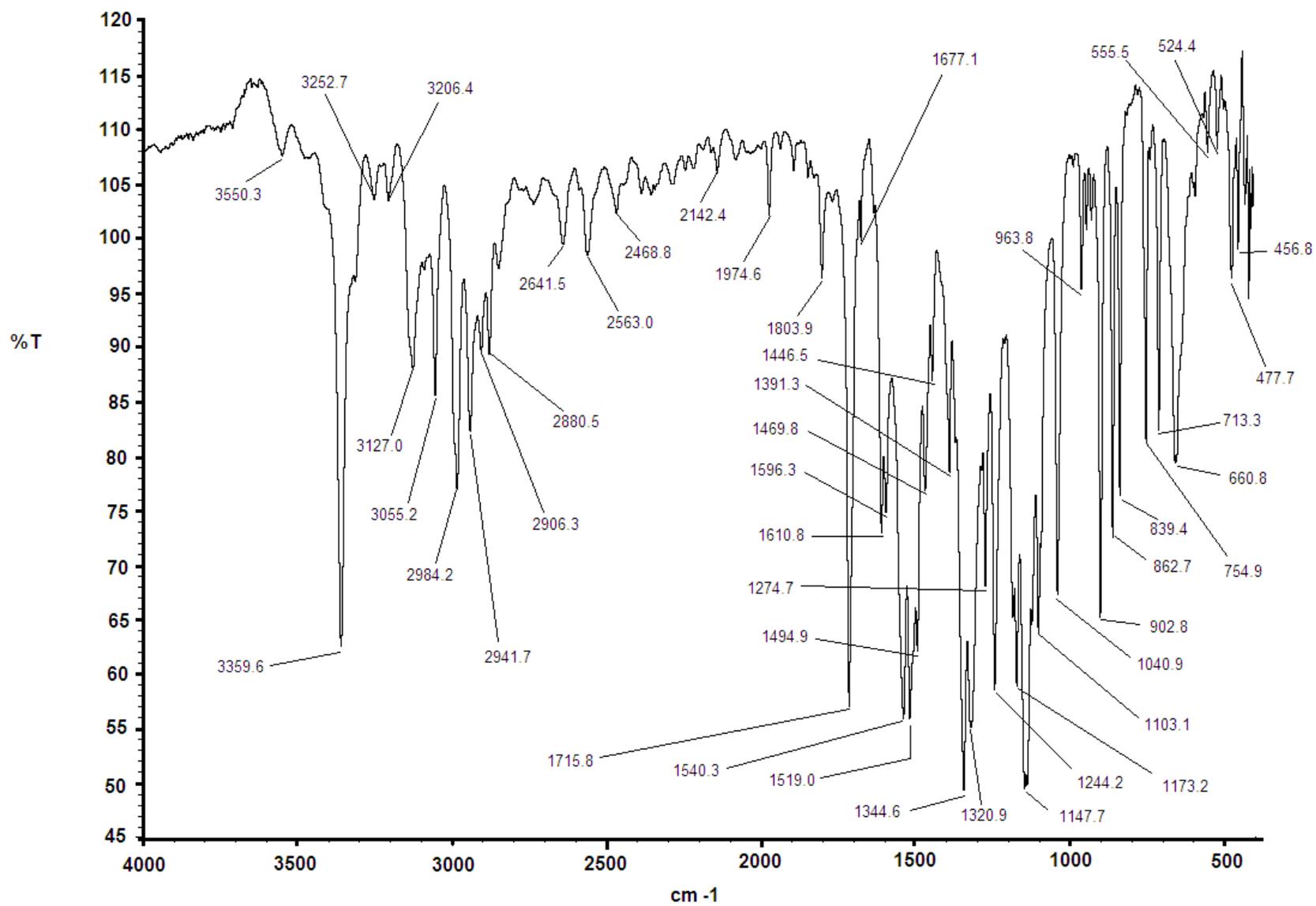
Volumen inyectado de cada una de las soluciones: 20 µl.

Nota: en la preparación de las soluciones estándar, dado que éste presentaba menor solubilidad, se requirió mayor proporción de acetonitrilo. Debido a esto, los blancos entre muestra y estándar son diferentes. Sin embargo, los resultados no se ven afectados dado que la sustancia se disuelve totalmente con el agregado de acetonitrilo y el hecho de que los blancos sean distintos, no influye en la cuantificación de las áreas de los picos principales que se contrastan.

Precauciones: durante todo el procedimiento, no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

Conservación: esta Sustancia de Referencia debe conservarse en envase herméticamente cerrado, al abrigo de la luz, a una temperatura de 6 °C ± 2 °C y en ambiente de baja humedad.

Uso: la Sustancia de Referencia Flutamida 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.



Flutamida – Sustancia de Referencia I.NA.ME.