

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME)
FARMACOPEA ARGENTINA

AV. CASEROS 2161

1264 BUENOS AIRES
REPUBLICA ARGENTINA

FAX 5411-4340-0853

CLORHIDRATO DE VENLAFAXINA

Sustancia de Referencia para Ensayos Físico-Químicos

(Control N° 116027)

Clorhidrato de 1-[(1RS)-2-(Dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol

$C_{17}H_{27}NO_2 \cdot HCl$

P Mol.: 313,9

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 de sustancia en 100 mg de KBr.

Pérdida por secado: 0,05 % (Determinaciones efectuadas: 6; desviación estándar: 0,01).

En desecador sobre gel de sílice.

Tiempo: 3 horas.

Acidez o alcalinidad:

Concentración: ~ 20 mg/ml.

Volumen gastado: 0,1 ml de hidróxido de sodio 0,01 N.

Preparación de la solución muestra: pesar exactamente alrededor de 200 mg de Clorhidrato de Venlafaxina, transferir a un matraz aforado de 10 ml y completar a volumen con agua destilada libre de dióxido de carbono. Agregar 0,05 ml de solución de rojo de metilo y 0,1 ml de ácido clorhídrico 0,01 N. La solución obtenida es de color rosa.

Espectro de absorción ultravioleta:

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

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

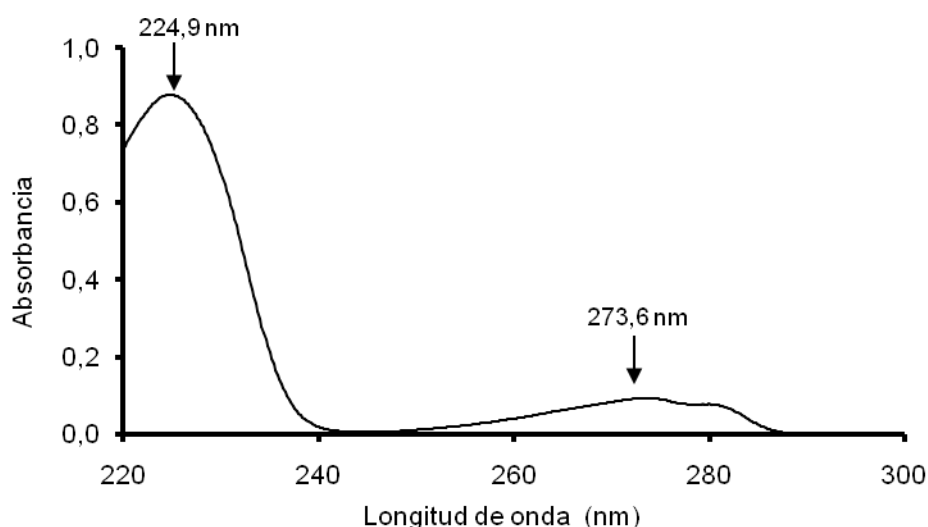
Disolvente: agua destilada.

Cubetas de 1 cm de paso óptico.

Slit: 0,5.

Barrido UV entre 220 y 300 nm, efectuado con velocidad lenta.

Equipo: espectrofotómetro Shimadzu, modelo UV 2700.



Absorbancia:

Disolvente, cubetas, slit, equipo y precauciones: ídem "Espectro de absorción ultravioleta".

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

λ : 224,9 nm.

$A = 0,851$ (Determinaciones efectuadas: 12; desviación estándar: 0,002).

Nota: la lectura de cada solución se realizó luego de 10 minutos 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 C8 (2) 100 A; longitud: 25,0 cm; diámetro interno: 4,6 mm; diámetro de partícula: 5 μm .

Longitud de onda: 225 nm.

Temperatura: 30 °C.

Fase móvil: solución reguladora de fosfato diácido de amonio - acetonitrilo (75:25).

Preparación de la solución reguladora de fosfato diácido de amonio: disolver 17 g de fosfato diácido de amonio en 1490 ml de agua, ajustar a pH: 4,4 con ácido fosfórico y homogeneizar.

Flujo: 1,2 ml/minuto.

Disolvente: fase móvil.

Muestra: Clorhidrato de Venlafaxina.

Concentración: 1,0 mg/ml.

Preparación de la solución muestra: pesar exactamente alrededor de 25 mg de Clorhidrato de Venlafaxina, transferir a un matraz aforado de 25 ml, completar a volumen con disolvente y homogeneizar.

Solución de referencia: solución diluida de Clorhidrato de Venlafaxina.

Concentración: ~ 0,001 mg/ml.

Preparación de la solución de referencia: pesar exactamente alrededor de 2,5 mg de Clorhidrato de Venlafaxina, transferir a un matraz aforado de 25 ml, completar a volumen con fase móvil y homogeneizar. Transferir 1 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con fase móvil y homogeneizar.

Solución para aptitud del sistema: Venlafaxina para aptitud del sistema CRS, Farmacopea Europea, Lote 3.0., contiene impurezas D y F.

- D: 1-[(1RS)-1-(4-metoxifenil)-2-(metilamino)etil]ciclohexanol.

- F: (2RS)-2-(ciclohex-1-enil)-2-(4-metoxifenil)-N,N-dimetiletanamina.

Preparación: disolver el contenido del vial en 1 ml de fase móvil.

Volumen inyectado de las soluciones de muestra y de referencia: 20 µl.

Cantidad de soluciones de muestras independientes inyectadas: 6.

Cantidad de soluciones de referencia independientes inyectadas: 5.

Resultado: se detecta la presencia de trece impurezas.

| | Tiempo de retención aproximado (minutos) | % de área respecto de la solución de referencia |
|----------------------|---|--|
| Impureza desconocida | 1,9 | 0,001 |
| Impureza desconocida | 2,1 | 0,003 |
| Impureza desconocida | 2,3 | 0,001 |
| Impureza desconocida | 2,5 | 0,001 |
| Impureza desconocida | 2,7 | 0,001 |
| Impureza desconocida | 2,9 | 0,001 |
| Impureza desconocida | 3,7 | 0,001 |
| Impureza desconocida | 4,8 | 0,003 |
| Impureza desconocida | 6,0 | 0,001 |
| Venlafaxina | 8,2 | pico principal |
| Impureza desconocida | 9,4 | 0,009 |
| Impureza desconocida | 10,8 | 0,002 |
| Impureza desconocida | 15,1 | 0,038 |
| Impureza desconocida | 17,3 | 0,007 |

Impurezas totales estimadas: 0,08 %.

Análisis térmico: la pureza estimada por Calorimetría Diferencial de Barrido, sobre sustancia tal cual, fue de 99,60 moles %. (Determinaciones efectuadas: 6, coeficiente de variación: 0,06 %).

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: 155 ml/min).

Temperatura inicial: 200 °C.

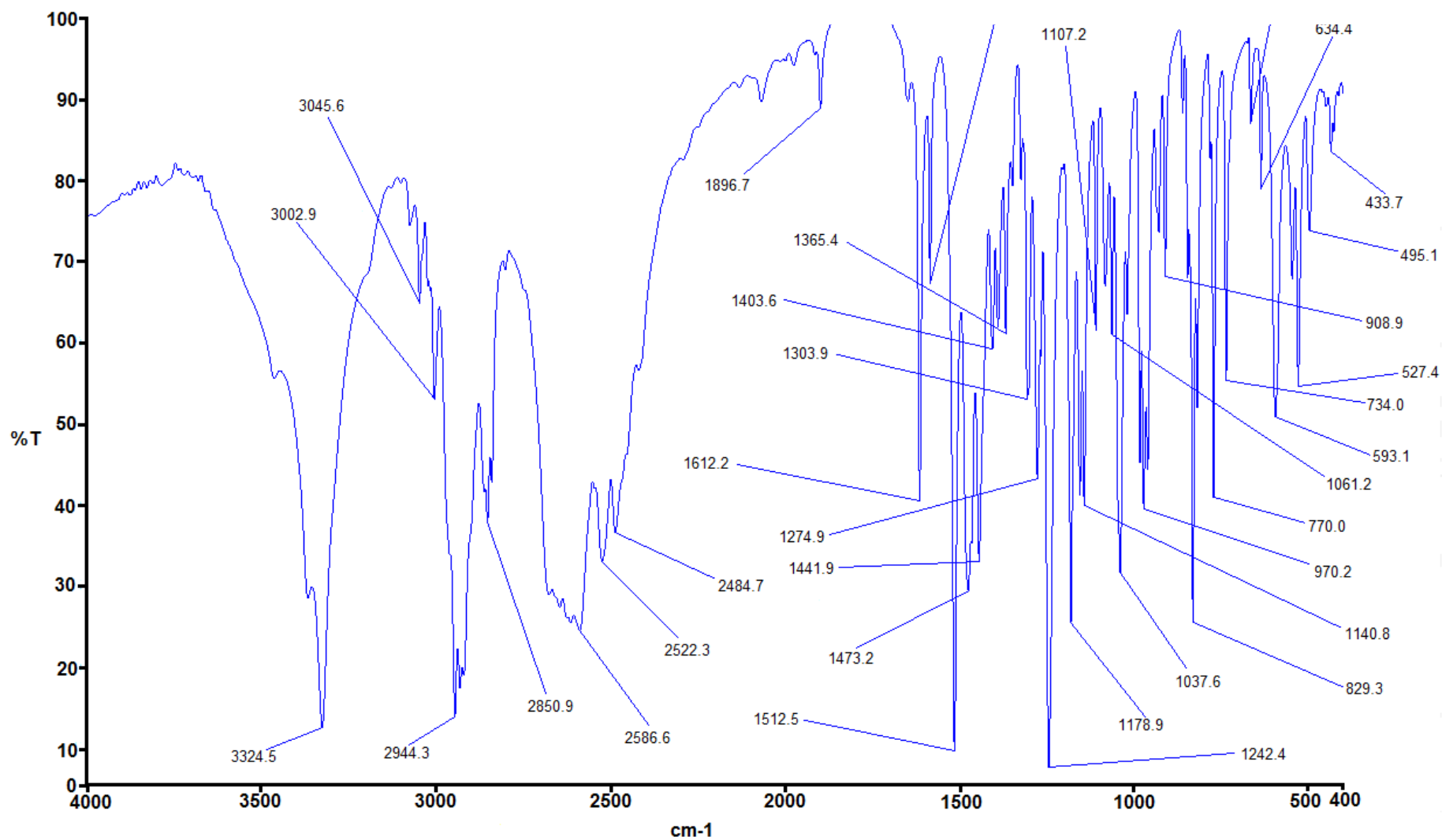
Velocidad de calentamiento: 2 °C/minuto.

Temperatura de fusión de los últimos cristales: 211,0 °C (Determinaciones efectuadas: 6).

Valoración: 100,4 %; calculado sobre la sustancia secada (Determinaciones efectuadas: 11; coeficiente de variación: 0,26 %).
Método: titulación potenciométrica con solución de hidróxido sodio 0,1 N.
Patrón primario: ácido benzoico.
Disolvente de la muestra y del patrón primario: 50 ml de una mezcla de etanol y ácido clorhídrico 0,01 N, (50:50).
Equipo: titulador automático Metrohm, modelo Titrando 904.
Electrodo combinado: unitrode, Metrohm 6.0258.010.
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 Clorhidrato de Venlafaxina 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 Venlafaxina – Sustancia de Referencia Farmacopea Argentina