

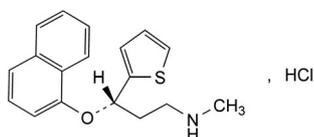
K. 3-oxo-6β,7β,15α,16α-tétrahydro-3'H,3''H -dicyclopropa-[6,7:15,16]-17α-prégn-4-ène-21,17-carbolactone (6α,7α-drosipirone).



01/2017:2594
corrigé 10.0

DULOXÉTINE (CHLORHYDRATE DE)

Duloxetini hydrochloridum



C₁₈H₂₀ClNOS
[136434-34-9]

M_r 333,9

DÉFINITION

Chlorhydrate de (3S)-N-méthyl-3-(naphtalén-1-yloxy)-3-(thiophén-2-yl)propan-1-amine.

Teneur : 97,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'hexane.

IDENTIFICATION

Effectuez, au choix, les identifications A, B, D ou les identifications B, C, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (2.2.7) : + 119 à + 127 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de duloxétine dans du méthanol R et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Examinez dans les 30 min suivant la préparation de la solution.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).
Comparaison : chlorhydrate de duloxétine SCR.

C. Pureté énantiomérique (voir Essai).

D. Dissolvez 25 mg de chlorhydrate de duloxétine dans 5 mL de méthanol R. La solution donne la réaction (a) des chlorures (2.3.1).

ESSAI

Pureté énantiomérique. Chromatographie liquide (2.2.29).

Solution à examiner. Dissolvez 5,0 mg de chlorhydrate de duloxétine dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 200,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'impureté A de duloxétine SCR et 5 mg de chlorhydrate de duloxétine dans 100 mL de phase mobile.

Colonne :

- dimensions : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- phase stationnaire : gel de silice cellulosé pour séparation chirale R (5 µm),
- température : 40 °C.

Phase mobile : ajoutez 2,0 mL de diéthylamine R à 1000 mL d'un mélange de 17 volumes de 2-propanol R et de 83 volumes d'hexane R.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 µL.

Rétention relative par rapport à la duloxétine (temps de rétention = environ 7 min) : impureté A = environ 1,3.

Conformité du système :

- résolution : au minimum 3,5 entre les pics dus à la duloxétine et à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),
- rapport signal/bruit : au minimum 10 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Limite :

- impureté A : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (2.2.29).
Effectuez l'essai à l'abri de la lumière. Préparez les solutions extemporanément.

Mélange de solvants : acétonitrile R, eau R (25:75 V/V).

Solution à examiner (a). Dissolvez 20 mg de chlorhydrate de duloxétine dans 200,0 mL du mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de duloxétine dans 100,0 mL du mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg de duloxétine pour conformité du système SCR (contenant l'impureté F) dans la phase mobile et complétez à 200 mL avec la phase mobile. Pour la préparation *in situ* des impuretés C et D, chauffez la solution à 60 °C pendant 1 h (solution contenant les impuretés C, D et F).

Solution témoin (c). Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de duloxétine SCR dans 100,0 mL du mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

- dimensions : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
- phase stationnaire : gel de silice octylsilylé pour chromatographie R à particules sphériques (3,5 µm),
- température : 40 °C.

Solution d'hexanesulfonate : dissolvez 10,3 g d'hexanesulfonate de sodium monohydraté pour chromatographie à appariement d'ions R dans une solution préparée comme suit et complétez à 1000,0 mL avec la même solution : dissolvez 2,9 g (1,7 mL) d'acide phosphorique R dans 900 mL d'eau pour chromatographie R, ajustez à pH 2,5 avec de la solution diluée d'hydroxyde de sodium R et complétez à 1000 mL avec de l'eau pour chromatographie R.

Phase mobile : acétonitrile pour chromatographie R, propanol R, solution d'hexanesulfonate (13:17:70 V/V/V).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a) et (b).

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de la duloxétine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la duloxétine pour conformité du système SCR et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés C, D et F.

Rétention relative par rapport à la duloxétine (temps de rétention = environ 16 min) : impureté C = environ 0,4 ; impureté D = environ 0,5 ; impureté F = environ 1,1.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- **résolution :** au minimum 1,5 entre les pics dus à aux impuretés C et D,
- **rapport pic/vallée :** au minimum 4,0, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté F et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la duloxétine.

Limites :

- **impureté F :** au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,4 pour cent),
- **impuretés non spécifiées :** pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
- **total :** au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
- **limite d'exclusion :** 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de chlorhydrate de duloxétine.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de duloxétine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (2.2.29) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (c).

Calculez la teneur pour cent en $C_{18}H_{20}ClNOS$ en tenant compte de la teneur assignée du chlorhydrate de duloxétine SCR.

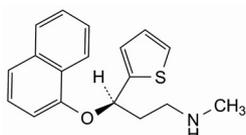
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

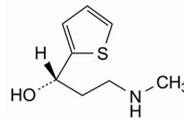
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, F.

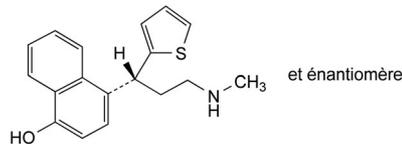
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique* (2034). Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre 5.10. *Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : B, C, D, E, G.



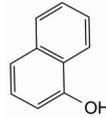
A. (3R)-N-méthyl-3-(naphtalén-1-yloxy)-3-(thiophén-2-yl)propan-1-amine,



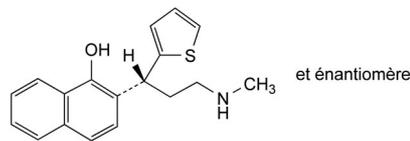
B. (1S)-3-(méthylamino)-1-(thiophén-2-yl)propan-1-ol,



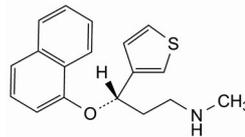
C. 4-[(1R)-3-(méthylamino)-1-(thiophén-2-yl)propyl]-naphthalén-1-ol,



D. naphthalén-1-ol,



E. 2-[(1R)-3-(méthylamino)-1-(thiophén-2-yl)propyl]-naphthalén-1-ol,



F. (3S)-N-méthyl-3-(naphtalén-1-yloxy)-3-(thiophén-3-yl)propan-1-amine,



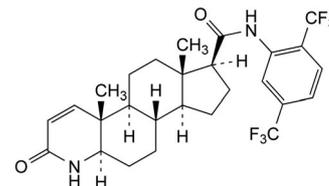
G. 1-fluoronaphtalène.



01/2017:2641

DUTASTÉRIDE

Dutasteridum



$C_{27}H_{30}F_6N_2O_2$
[164656-23-9]

M_r 528,5

DÉFINITION

N-[2,5-Bis(trifluorométhyl)phényl]-3-oxo-4-aza-5α-androst-1-ène-17β-carboxamide.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou jaune pâle.