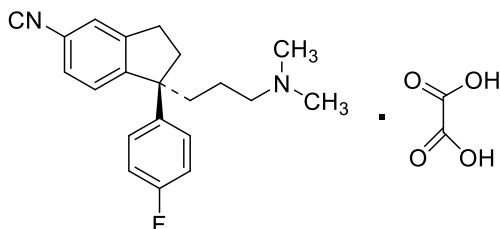


MONOGRAFÍA NUEVA

Con fundamento en el numeral 4.11.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2010, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1° de agosto y hasta el 30 de septiembre de 2015, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sito en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, México, D.F. Fax: 5207 6890
Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

ESCITALOPRAM, OXALATO DE



$C_{20}H_{21}FN_2O \cdot C_2H_2O_4$

MM 414.43

S-(+)-5-Isobenzofurancarbonitrilo, 1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-oxalato; Oxalato de S-(+)-1-[3-(Dimetilamino)propil]-1-(p-fluorofenil)-5-ftalancarbonitrilo

[219861-08-02]

Contiene no menos de 98.0 % y no más de 102.0 % de oxalato de escitalopram con referencia a la sustancia anhidra.

SUSTANCIAS DE REFERENCIA.

Compuestos relacionados D de citalopram (Nota: puede estar disponible como sal bromhidrato o clorhidrato).

-Bromhidrato de 1-(4-Fluorofenil)-1-(3-metilaminopropil)-1,3-dihidroisobenzofurano-5-carbonitrilo. $C_{19}H_{19}FN_2O \cdot HBr$
391.28

-Clorhidrato de 1-(4-Fluorofenil)-1-(3-metilaminopropil)-1,3-dihidroisobenzofurano-5-carbonitrilo. $C_{19}H_{19}FN_2O \cdot HCl$
346.83

Oxalato de escitalopram.

R-oxalato de citalopram: (R)-Oxalato de 1-[3-(Dimetilamino)propil]-1-(p-fluorofenil)-5-ftalancarbonitrilo.
 $C_{20}H_{21}FN_2O \cdot C_2H_2O_4$ 414.43

Manejar de acuerdo a las instrucciones de uso.

DESCRIPCIÓN. Polvo fino blanco o ligeramente amarillo.

SOLUBILIDAD. Fácilmente soluble en metanol y en dimetilsulfóxido; ligeramente soluble en agua y en alcohol; muy poco soluble en acetato de etilo y en alcohol isopropílico; casi insoluble en heptano.

ENSAYOS DE IDENTIDAD

A. MGA 0351. El espectro IR de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio, corresponde al obtenido con una preparación similar de la SRef de oxalato de escitalopram.

B. MGA 0241 CLAR. Comparar los tiempos de retención del pico principal en los cromatogramas obtenidos en la Valoración. El tiempo de retención obtenido con la preparación de la muestra, corresponde al tiempo retención obtenido con la preparación de referencia.

IMPUREZAS ENANTIOMÉRICAS MGA 0241 CLAR. No más de 3.0 %.

Solución amortiguadora. Disolver 6.8 g de fosfato monobásico de potasio en 250 mL de agua, agregar 150 mL de hidróxido de sodio 0.2 N, ajustar el pH a 7.0 con ácido fosfórico o solución de hidróxido de sodio, y diluir con agua a 1 L.

Fase móvil. Acetonitrilo: solución amortiguadora (15:85).

Preparación de la solución de muestra. Disolver una cantidad exactamente pesada de la muestra y diluir cuantitativamente con fase móvil para obtener una solución que contenga una concentración de 125 µg/mL.

Preparación para la aptitud del sistema. Preparar una solución que contenga una concentración 125 µg/mL cada uno de la SRef de R-oxalato de citalopram y de la SRef de oxalato de escitalopram en fase móvil.

Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con un detector de UV a 240 nm. Columna L57 de 5-µm de 4.6 mm x 15.0 cm. Velocidad de flujo es de 0.6 mL/min y la temperatura de la columna se mantiene en 30 °C.

Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo 15 µL de la preparación para la aptitud del sistema, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas de los picos como se indica en el Procedimiento. La resolución entre R-citalopram y escitalopram no es menor de 1.3. El factor de coeleo es de 0.8-2.5 para escitalopram.

Procedimiento. Inyectar 15 µL de la preparación de la muestra. Calcular el porcentaje de R-oxalato de citalopram en la muestra utilizada en relación al oxalato de escitalopram, a través de la siguiente fórmula:

$$(A_i/A_t)100$$

Donde:

A_i = Área bajo el pico de R-oxalato de citalopram en la preparación de la muestra.

A_t = La suma de las áreas bajo el pico de R-oxalato de citalopram y escitalopram en la preparación de la muestra.

SUSTANCIAS RELACIONADAS MGA 0241 CLAR. Criterios de aceptación véase tabla 1.

Solución amortiguadora, Solución A, Solución B, fase móvil, preparación de la muestra y condiciones del equipo, proceder como se indica en la *Valoración*.

Preparación para la aptitud del sistema (A). Disolver una cantidad adecuada de la SRef de oxalato de escitalopram y la SRef del compuesto relacionado D de citalopram en con la solución A para obtener una solución que contenga 2 µg/mL

Preparación para la aptitud del sistema (B). Disolver una cantidad adecuada de la SRef de oxalato de escitalopram con la solución A para obtener una solución que contenga 0.5 mg/mL.

Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo la preparación para la aptitud del sistema A y preparación para la aptitud del sistema B, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el procedimiento. El factor de resolución en la preparación para la aptitud del sistema A entre escitalopram y el compuesto relacionado D de citalopram no es menor de 1.5. El factor de coe en la preparación para la aptitud del sistema B es de 0.8-3 y el coeficiente de variación de las inyecciones repetidas (no menos de 6) en la preparación para la aptitud del sistema B no es mayor de 2.0 %.

Procedimiento. Inyectar por separado 20 µL de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra.

Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de oxalato de escitalopram utilizada, a través de la siguiente fórmula:

$$100 (A_i/A_m)(1/F)$$

A_i = Área bajo el pico de cada impureza en la preparación de la muestra.

A_m = Área bajo el pico de escitalopram en la preparación de la muestra.

F = Factor de respuesta relativa. Véase tabla 1.

Tabla 1

Nombre	Tiempo de retención relativo	Factor de respuesta relativo	Criterio de aceptación no más de (%)
Acido oxálico*	0.075	-	-
5-Dimetilamino-butiril citalopram ^a	0.40	0.34	0.2
Compuesto relacionado A de Citalopram ^b	0.50	0.79	0.1
Compuesto relacionado B de Citalopram (3-Hidroxycitalopram) ^c	0.74	1.0	0.1
Compuesto relacionado C de Citalopram (3-oxocitalopram) ^d	0.90	0.79	0.1
Compuesto relacionado D de	0.97	1.0	0.1

Citalopram (desmetil citalopram) ^e			
Escitalopram	1.0	-	-
Compuestos relacionados E de Citalopram (N-oxido de citalopram) ^f	1.1	1.0	0.1
Impurezas inespecíficas individuales.	-	1.0	0.1
Total de impurezas	-	-	0.5

*incluido solo para identificación. Este pico es producido por el contraíon oxalato por lo tanto no es una impureza.

^A 1-(3-Dimetilaminopropil)-1-(4'-fluorofenil)-5-(4-dimetilamino-butiril)-1,3-dihidroisobenzofurano.

^B 1-(3-Dimetilaminopropil)-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofurano-5-carboxamida.

^C 1-(3-Dimetilaminopropil)-1-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-1,3-dihidroisobenzofurano-5-carbonitrilo.

^D 3-(3-Dimetilaminopropil)-3-(4-fluorofenil)-6-ciano-1(3H)-isobenzofuranona

^E 1-(4-Fluorofenil)-1-(3-metilamonopropil)-1,3-dihidroisobenzofurano-5-carbonilo.

^F N-oxido de 1-(3-Dimetilaminopropil)-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofurano-5-carbonitrilo.

AGUA. MGA 0041. Titulación directa. No más de 1.0 %.

RESIDUO DE LA IGNICIÓN. MGA 0751. No más de 0.1 %.

METALES PESADOS. MGA 0561, Método II. No más de 20 ppm.

VALORACIÓN MGA 0241, CLAR.

Solución amortiguadora. 3.4 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua. Ajustar a pH de 3.0 con ácido fosfórico o solución de hidróxido de sodio antes de la dilución final.

Solución A: Acetonitrilo: solución amortiguadora (10:90).

Solución B. Acetonitrilo: solución amortiguadora (65:35).

Fase móvil: Usar mezclas variables de la solución A y B de acuerdo con la tabla 2.

Tabla 2

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	Velocidad de flujo (mL/min)
0	95	5	1
35	65	35	1
45	0	100	1
45.1	0	100	2
60	0	100	2
60.1	95	5	1
68	95	5	1

Nota: el gradiente fue establecido en un sistema de CLAR con un volumen establecido de aproximadamente de 1.6 mL. El

tiempo de inyección puede ser ajustado relativamente al comienzo de la corrida para acomodar cambios en el volumen establecido de un sistema de CLAR a otro para lograr la separación descrita.

Preparación de referencia. Disolver una cantidad exactamente pesada de la SRef de oxalato de escitalopram en la Solución A para obtener una solución con una concentración de 0.5 mg/mL.

Preparación de la muestra. Disolver una cantidad exactamente pesada de oxalato de escitalopram en la Solución A para obtener una solución con una concentración de 0.5 mg/mL.

Preparación para la aptitud del sistema. Disolver una cantidad adecuada de la SRef de oxalato de escitalopram y la SRef del compuesto relacionados D de citalopram en con la solución A para obtener una solución que contenga 2 µg/mL.

Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con un detector de UV a 237 nm. Columna L1 de 4.6 mm x 25 cm. La temperatura se mantiene en 45° C y la velocidad de flujo se programa de acuerdo con la tabla 2.

Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo la preparación de referencia y la preparación para la aptitud del sistema, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el Procedimiento. El factor de resolución entre escitalopram y el compuesto relacionado D de citalopram no es menor de 1.5. El factor de coelección en la preparación de referencia es de 0.8-3 y el coeficiente de variación de las inyecciones repetidas (no menos de 6) de la preparación de referencia no es mayor de 2.0 %.

Procedimiento. Inyectar por separado 20 µL de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra.

Calcular el porcentaje de oxalato de escitalopram en la porción de muestra utilizada, a través de la siguiente fórmula:

$$100 (A_m/A_{ref})(C_{ref}/C_m)$$

A_m = Área bajo el pico de la preparación de la muestra.

A_{ref} = Área bajo el pico de la preparación de referencia.

C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de la preparación de referencia.

C_m = Concentración en miligramos por mililitro de la preparación de la muestra.

CONSERVACIÓN. En envases bien cerrados.