

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME)

FARMACOPEA ARGENTINA

AV. CASEROS 2161

1264 BUENOS AIRES

FAX 5411-4340-0853

REPÚBLICA ARGENTINA

BROMHIDRATO DE CITALOPRAM

Sustancia de Referencia para Ensayos Físico-Químicos

(Control N° 122056)

Bromhidrato de (1RS)-1-[3-(Dimetilamino)propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofuran-carbonitrilo

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

P. Mol.: 405,30

Descripción: polvo blanco fino.

Espectro de absorción infrarrojo:

Sustancia tal cual.

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

Disco de KBr.

(Ver espectro adjunto).

Pérdida por secado: 0,08 % (determinaciones efectuadas: 9; desviación estándar: 0,06).

Temperatura: 105 °C.

Tiempo: 4 horas.

Rotación óptica: α (20 °C, D) = 0,000° (determinaciones efectuadas: 8, desviación estándar: 0,023).

Concentración de la solución: 25 mg/ml.

Disolvente: metanol.

Equipo: Polarímetro Anton Paar, modelo MCP 300.

pH: 5,9 (promedio de 6 determinaciones).

Determinado en una solución 0,5 % p/v en agua libre de dióxido de carbono.

Equipo: titulador automático Metrohm, modelo Titrando 904, software Tiamo 2.3.

Electrodo combinado: unitrode, Metrohm 6.0258.010.

Espectro de absorción ultravioleta:

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

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

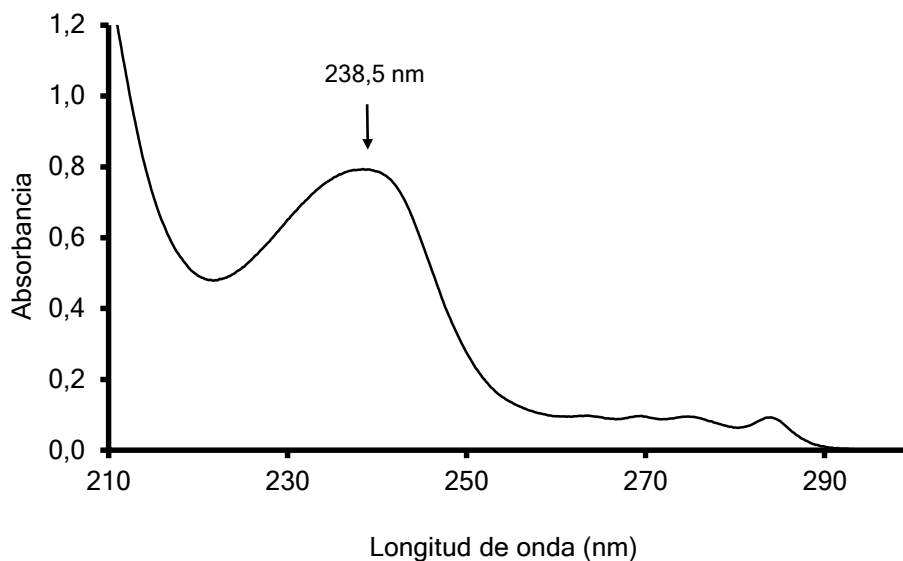
Disolvente: agua.

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".

λ : 238,5 nm.

$A = 0,793$ (determinaciones efectuadas: 12; desviación estándar: 0,002).

Nota: la lectura de cada solución se realizó inmediatamente después 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 Synergi Hydro C18; longitud: 25,0 cm; diámetro interno: 4,6 mm; diámetro de partícula: 5,0 μm .

Longitud de onda: 230 nm y 254 nm para la impureza G.

Temperatura: 40 °C.

Fase móvil: Solución A - Solución B

Solución A: disolver 1,58 g de formiato de amonio en 500 ml de una mezcla de acetonitrilo, agua y metanol (4:32:64).

Solución B: disolver 1,58 g de formiato de amonio en 500 ml de una mezcla de acetonitrilo y agua (68:32).

Condición de la corrida: gradiente.

Programa de gradiente en función del tiempo.

minutos	% A (V/V)	% B (V/V)
0 - 2	100	0
2 - 25	100 → 40	0 → 60
25 - 35	40	60
35 - 40	40 → 100	60 → 0
40 - 45	100	0

Disolvente y blanco: solución A.

Flujo: 1,0 ml/minuto.

Muestra: Bromhidrato de Citalopram.

Concentración de la muestra: ~ 0,5 mg/ml.

Testigo: Citalopram para aptitud del sistema CRS Farmacopea Europea Lote 4.0. Contiene:

- Impureza B: 1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-1,3-dihidroisobenzofuran-5-carbonitrilo.
- Impureza D: (1RS)-1-(4-fluorofenil)-1-[3-(metilamino)propil]-1,3-dihidroisobenzofuran-5-carbonitrilo.
- Impureza G: 4-(dimetilamino)-1-[(1RS)-1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il]butan-1-ona.

Preparación de la solución para identificación de picos: disolver el contenido de un vial de Citalopram para aptitud del sistema CRS Farmacopea Europea en 1 ml de disolvente y homogeneizar.

Solución de referencia: solución diluida de Bromhidrato de Citalopram.

Concentración: ~ 0,00125 mg/ml de Bromhidrato de Citalopram.

Volumen de inyección de todas las soluciones: 40 µl.

Cantidad de soluciones de muestras independientes inyectadas: 7.

Cantidad de soluciones de referencia independientes inyectadas: 4.

Resultado: se detecta la presencia de once impurezas.

	Tiempo de retención aproximado (minutos)	% de área respecto de la solución de referencia
Impureza desconocida	2,5	0,019
Impureza desconocida	3,4	0,002
Impureza desconocida	12,8	0,010
Impureza G	13,0	nd
Impureza B	16,8	0,003
Impureza desconocida	19,0	0,010
Impureza desconocida	20,2	0,013
Impureza desconocida	20,4	0,020
Impureza desconocida	20,6	0,009
Impureza D	21,0	0,023
Citalopram	21,7	pico principal
Impureza desconocida	23,0	0,001
Impureza desconocida	34,3	0,042

nd: no detectable.

Impurezas totales estimadas: 0,15 %.

Análisis térmico: la pureza estimada por Calorimetría Diferencial de Barrido, sobre sustancia tal cual, fue de 99,79 moles % (determinaciones efectuadas: 6, coeficiente de variación: 0,02%).

Equipo: termoanalizador Mettler Toledo, modelo DSC 821e.

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

Temperatura inicial: 165 °C.

Velocidad de calentamiento: 2 °C/minuto.

Temperatura de fusión de los últimos cristales: 186,1 °C.

Valoración: 100,1%; calculado sobre la sustancia seca (determinaciones efectuadas: 6; coeficiente de variación: 0,11 %).

Método: titulación potenciométrica con solución de hidróxido de sodio 0,1 N.

Patrón primario: biftalato de potasio.

Disolvente del patrón primario: agua libre de dióxido de carbono.

Disolvente de la muestra: 50 ml de una mezcla de etanol y ácido clorhídrico (50:0,5).

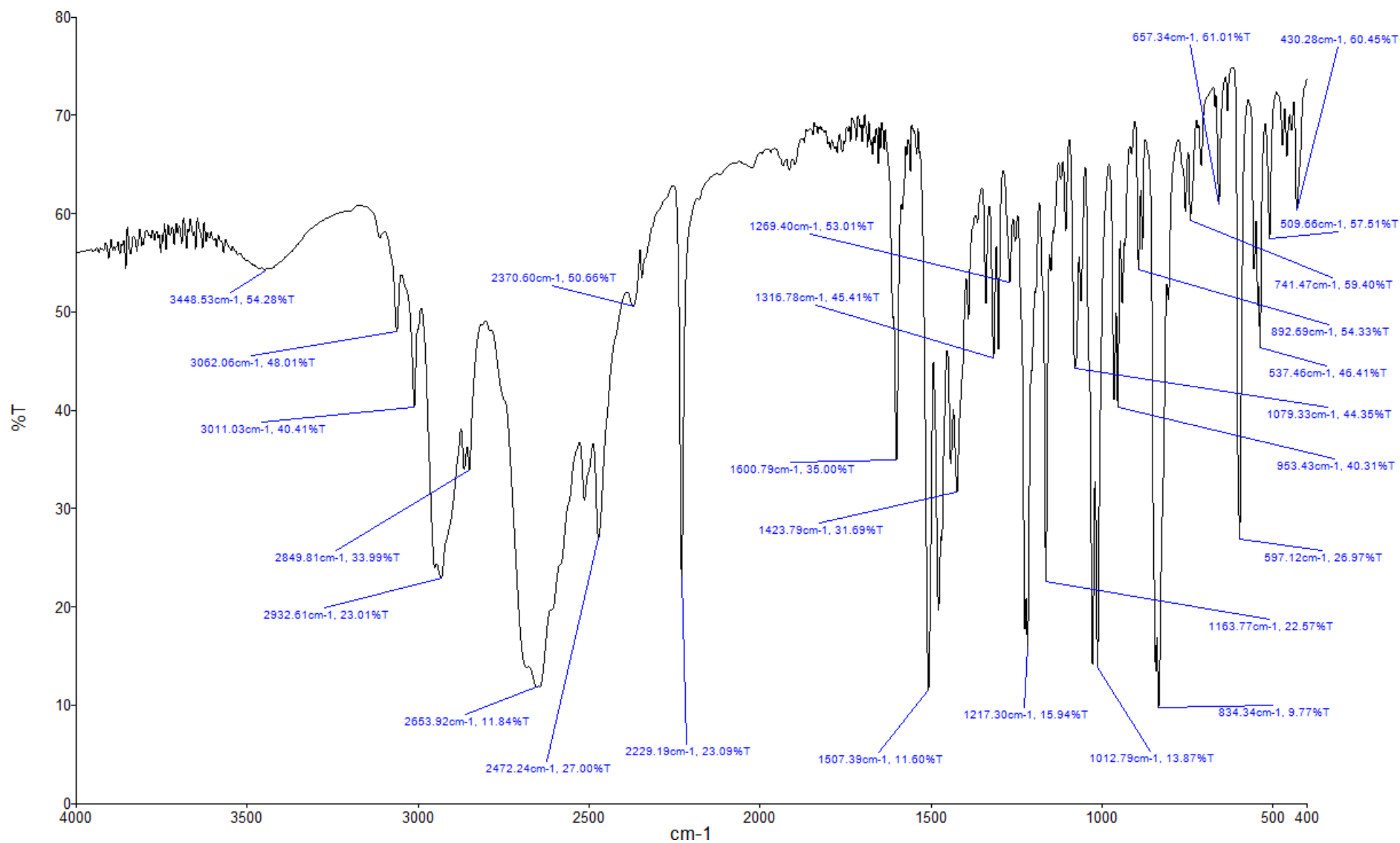
Equipo: titulador automático Metrohm, modelo Titrando 904, software Tiamo 2.3.

Electrodo combinado: unitrode, Metrohm 6.0258.010.

Precauciones: proteger de la luz la sustancia y sus soluciones durante todo el procedimiento.

Conservación: esta Sustancia de Referencia debe conservarse al abrigo de la luz, en envase herméticamente cerrado, a 5 °C \pm 3 °C y en ambiente de baja humedad.

Uso: la Sustancia de Referencia Bromhidrato de Citalopram 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.



Bromhidrato de Citalopram - Sustancia de Referencia Farmacopea Argentina