

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

**COMENTARIOS**

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 1º de mayo y hasta el 30 de junio de 2020, 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, Ciudad de México. Fax: 5207 6890  
Correo electrónico: [consultas@farmacopea.org.mx](mailto:consultas@farmacopea.org.mx).

**DATOS DEL PROMOVENTE**

Nombre: \_\_\_\_\_  
Institución o empresa: \_\_\_\_\_  
Teléfono: \_\_\_\_\_

Cargo: \_\_\_\_\_  
Dirección: \_\_\_\_\_  
Correo electrónico: \_\_\_\_\_

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>ESCITALOPRAM. TABLETAS</b>		
Contienen oxalato de escitalopram equivalente a no menos de <del>90.0</del> 90.0 % y no más de <del>110.0</del> 110.0 % de la cantidad de <b>escitalopram</b> (C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>2</sub> O), indicada en el marbete.		
<b>SUSTANCIAS DE REFERENCIA.</b> SRef de bromhidrato de citalopram, <del>SRef oxalato de escitalopram</del> y SRef compuesto relacionado C de citalopram: <del>oxalato de 3-(3-dimetilaminopropil)-3-(4-fluorofenil)-6-ciano-1(3H)-isobenzofuranona,</del> <del>oxalato de isobenzofuranona.</del> Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.		
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD.</b>		
<b>A. MGA 0241, CLAR.</b> Proceder como se indica en la <i>Valoración</i> . El tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra corresponde al tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.		
<b>B. MGA 0361.</b> El espectro UV del pico principal de la preparación de la muestra corresponde al de la preparación de referencia, preparadas como se indica en		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>la <b>Valoración</b>. Usar detector de arreglo de diodos en un intervalo de 210 a 400 nm.</p>		
<p><b>UNIFORMIDAD DE DOSIS</b>. MGA 0299. Cumple los requisitos.</p>		
<p><b>DISOLUCIÓN</b>. MGA 0291, Aparato 2. Q= 80 %.  <b>Medio de disolución</b>. <b>SV de</b> Ácido clorhídrico 0.1 N.  <b>Preparación de referencia 1</b>. Preparar una solución de la <b>SRef</b> de bromhidrato de citalopram que contenga 3 µg/mL en medio de disolución, <b>equivalente a 2.4 µg/mL de citalopram</b>.  <b>Preparación de referencia 2</b>. Preparar una solución de la <b>SRef</b> de bromhidrato de citalopram que contenga 15 µg/mL en medio de disolución, <b>equivalente a 12 µg/mL de citalopram</b>.  <b>Preparación de referencia 3</b>. Preparar una solución la <b>SRef</b> de bromhidrato de citalopram que contenga 30 µg/mL en medio de disolución, <b>equivalente a 24 µg/mL de citalopram</b>.  <b>Procedimiento</b>. Colocar cada tableta en el aparato con 900 mL del medio de disolución y accionarlo a 50 rpm durante 30 min, inmediatamente filtrar una porción en un filtro de 0.45 µm.  <b>Aptitud del sistema</b>. Leer en el espectrofotómetro por triplicado la absorbancia de las preparaciones de referencia 1, 2 y 3; y por sextuplicado la preparación de referencia 3, a una longitud de onda de 239 nm, con una celda de 0.5 cm, usando el medio de disolución como blanco. El coeficiente de <b>correlación es no es menor de 0.995</b> usando los triplicados de las preparaciones de referencia 1, 2 y 3. <del>y la desviación estándar relativa, determinada usando la solución de referencia 3 por sextuplicado, es no mayor de 2.0 %</del> <b>El coeficiente de variación, determinado usando la preparación de referencia 3 por sextuplicado, no es mayor de 2.0 %</b>.  <b>Procedimiento</b>. Calcular la concentración en microgramos por mililitro de citalopram para cada</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>preparación de referencia, utilizando la siguiente fórmula:</p>		
$C \left( \frac{M_{r1}}{M_{r2}} \right)$		
<p><i>C</i> = Concentración de la SRef de bromhidrato de citalopram en la preparación de referencia.  <i>M<sub>r1</sub></i> = Peso molecular del citalopram, 324.39.  <i>M<sub>r2</sub></i> = Peso molecular del bromhidrato de citalopram, 405.30.                      Generar una curva de calibración usando los datos de absorbancias y concentraciones de citalopram de las preparaciones de referencia 1, 2 y 3.                      Determinar la concentración, <i>C</i>, de escitalopram en la preparación de la muestra, usando la curva de calibración. Calcular el porcentaje de escitalopram (<chem>C20H21FN2O</chem>) disuelto, por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$\left( \frac{C_u}{L} \right) \left( \frac{M_{r1}}{M_{r2}} \right) V 100$		
<p><i>C</i> = Concentración de la SRef de bromhidrato de citalopram en la preparación de referencia.  <i>M<sub>r1</sub></i> = Peso molecular del citalopram, 324.39.  <i>M<sub>r2</sub></i> = Peso molecular del bromhidrato de citalopram, 405.30.                      Generar una curva de calibración usando los datos de absorbancias y concentraciones de citalopram de las preparaciones de referencia 1, 2 y 3.                      Determinar la concentración, <i>C</i>, de escitalopram en la preparación de la muestra, usando la curva de calibración. Calcular el porcentaje de escitalopram (<chem>C20H21FN2O</chem>) disuelto, por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$C V \left( \frac{1}{L} \right) F 100$		
<p>Donde:  <i>C</i> = Concentración de escitalopram en la preparación de</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>la muestra en microgramos por mililitro.  <math>V</math> = Volumen de disolución, 900 mL.  <math>L</math> = Cantidad por tableta indicada en el marbete.  <math>F</math> = Factor de conversión 0.001 mg/<math>\mu</math>g</p>		
<p><b>SUSTANCIAS RELACIONADAS IMPUREZAS ORGÁNICAS.</b> MGA 0241, CLAR. Impurezas individuales según la tabla 1 y no más que 2.0 % de impurezas totales.  <b>S</b>A Solución amortiguadora, <b>f</b>Fase móvil, <b>s</b>Solución de para aptitud del sistema, <b>p</b>preparación de la referencia, <b>p</b>Preparación de la muestra <b>y y</b>  <b>e</b>Condiciones del equipo. Proceder como se indica en la Valoración.  <b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución de la SRef de oxalato de escitalopram, en fase móvil a una concentración de 1.0 <math>\mu</math>g/mL, equivalente a 0.8 <math>\mu</math>g/mL de escitalopram.</p>		
<p><b>Procedimiento.</b> Inyectar al cromatógrafo repetidas veces, volúmenes iguales (10 <math>\mu</math>L) de la solución <del>de</del> para aptitud del sistema, registrar los picos respuesta. La resolución R <b>entre el</b> escitalopram y el compuesto relacionado C de citalopram no es menor de 3.0. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces, volúmenes iguales (10 <math>\mu</math>L) de la preparación de referencia, registrar los picos respuesta. El coeficiente de variación no es mayor que <del>2.0</del> 5.0 %. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo por separado, volúmenes iguales (10 <math>\mu</math>L) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener los cromatogramas correspondientes y calcular el área bajo los picos. Calcular el porcentaje de cada <del>impureza</del> <b>producto de degradación</b>, en la porción de la muestra tomada, por medio de la fórmula:</p>		
$\left(\frac{A_m}{A_{ref}}\right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m}\right) \left(\frac{1}{F}\right) \left(\frac{M_{r1}}{M_{r2}}\right) 100$		
<p><b>Dónde Donde:</b>  <math>A_m</math> = Área bajo el pico <b>obtenida para cada impureza</b></p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>producto de degradación en el cromatograma de la preparación de la muestra.</p> <p><math>A_{ref}</math> = Área bajo el pico de escitalopram obtenida en el cromatograma de la preparación de la referencia.</p> <p><math>C_{ref}</math> = Concentración de la SRef de oxalato de escitalopram bromhidrato de citalopram en la preparación de referencia, en microgramos por mililitro.</p> <p><math>C_m</math> = Concentración nominal de escitalopram en la preparación de la muestra, en microgramos por mililitro. Cantidad por tableta indicada en el marbete.</p> <p><math>F</math> = Factor de respuesta relativa (véase tabla 1 de impurezas).</p> <p><math>M_{r1}</math> = Peso molecular del escitalopram, 324.39.</p> <p><math>M_{r2}</math> = Peso molecular del oxalato de escitalopram, 414.43. bromhidrato de citalopram, 405.30.</p>		

Tabla 1. Impurezas.

Nombre	Tiempo de retención relativa	Factor de respuesta relativa	Criterio de aceptación. No mayor de (%)
Compuesto relacionado A de citalopram <sup>a</sup>	0.33	0.84	0.3
Compuesto relacionado B de citalopram <sup>b</sup>	0.56	0.78	0.5
Compuesto relacionado C de citalopram ( <del>3-oxocitalopram</del> )	0.80	0.51	0.5
Escitalopram	1.0	---	---
Compuesto relacionado E de citalopram ( <del>citalopram-N-óxido</del> ) <sup>c</sup>	1.4	0.94	0.2
Cualquier impureza otro producto de degradación individual no específico	---	1.0	<del>0.1</del> 0.20
<b>Total de productos de degradación</b>	---	---	<b>2.0</b>

<sup>a</sup> Compuesto relacionado A de citalopram: 1-(3-dimetilaminopropil)-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofurano-5-carboxamida.

<sup>b</sup> Compuesto relacionado B de citalopram: 1-(3-dimetilaminopropil)-1-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-1,3-dihidroisobenzofurano-5-carbonitrilo; ~~3-hidroxycitalopram.~~  
 Compuesto relacionado C de citalopram: ~~3-(3-dimetilaminopropil)-3-(4-fluorofenil)-6-ciano-1-(3H)-oxalato de isobenzofuranona.~~

<sup>c</sup> Compuesto relacionado E de citalopram: 1-(3-dimetilaminopropil)-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofurano-5-carbonitrilo-N-óxido.

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>VALORACIÓN.</b> MGA 0241, CLAR.</p> <p><b>SA Solución amortiguadora.</b> En un litro de agua agregar 1.5 g de acetato de sodio anhidro y 0.4 mL de ácido acético glacial. Ajustar a pH de 5.2 con una solución de hidróxido de sodio 1 M.</p> <p><b>Fase móvil.</b> Metanol:acetonitrilo:SA. (33:7:60).</p> <p><b>Solución de para aptitud del sistema.</b> Preparar una solución en fase móvil que contenga <del>6.2</del> 6.4 µg/mL de la SRef de <del>bromhidrato</del> oxalato de escitalopram (equivalente a 5 µg/mL de escitalopram) y 1 µg/mL de SRef de compuesto relacionado C de citalopram.</p> <p><b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución en fase móvil que contenga <del>0.62 mg/mL</del> 510 µg/mL de la SRef de <del>bromhidrato</del> oxalato de escitalopram (equivalente a <del>0.5 mg/mL</del> 400 µg/mL de escitalopram).</p> <p><b>Preparación de la muestra.</b> Pasar 10 tabletas a un matraz volumétrico adecuado, agregar <b>SA solución amortiguadora</b> a 10 % del volumen <del>final</del> y <b>agitar</b> vigorosamente durante 10 min. Agregar metanol al 50 % del volumen <del>final-total, por un minuto durante 1 min.</del> Someter a la acción de baño de ultrasonido durante 10 min y llevar al aforo con fase móvil. Obtener una solución que contenga <del>0.5 mg/mL</del> 400 µg/mL de escitalopram.</p> <p><b>Condiciones del equipo.</b> Detector de luz UV, longitud de onda de 239 nm; columna de 10 cm × 4.6 mm, empacada con L1 de 3 µm; <del>temperatura de la columna 45 °C,</del> velocidad de flujo 1 mL/min.; <del>temperatura de la columna 45 °C.</del></p> <p><b>Procedimiento.</b> Inyectar al cromatógrafo repetidas veces, volúmenes iguales (10 µL) de la solución <del>de para</del> aptitud del sistema. La resolución, R, entre el escitalopram y el compuesto relacionado C de citalopram, no es menor de 3.0. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de referencia, registrar los picos</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>respuesta. El coeficiente de variación no es mayor que <del>2.0</del> 1.0 %. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo por separado volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener los cromatogramas correspondientes y calcular el área bajo los picos. <b>El tiempo de corrida no será menor a 3 veces el tiempo de retención de escitalopram.</b> Calcular el porcentaje de <b>escitalopram</b> (C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O) en la porción de la muestra tomada por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$\left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left( \frac{C_{ref}}{C_m} \right) \left( \frac{M_{r1}}{M_{r2}} \right) 100$		
<p>Donde:  <i>A<sub>m</sub></i> = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma de la preparación de la muestra.  <i>A<sub>ref</sub></i> = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma de la preparación de la referencia.  <i>C<sub>ref</sub></i> = Concentración de la SRef de <del>bromhidrato-oxalato</del> de <b>escitalopram</b> en la preparación de <b>referencia en microgramos por mililitro.</b>  <i>C<sub>m</sub></i> = <del>Concentración nominal de escitalopram en la muestra, en microgramos por mililitro. Cantidad por tableta indicada en el marbete.</del>  <i>M<sub>r1</sub></i> = Peso molecular de <b>escitalopram</b>, 324.39.  <i>M<sub>r2</sub></i> = Peso molecular de <del>bromhidrato-oxalato</del> de <b>escitalopram</b>, <del>405.30</del> 414.43.</p>		

\*Para una mejor comprensión de su solicitud adjunte bibliografía u otros documentos que sustenten sus comentarios.