**Эсциталопрама оксалат ФС**

**Эсциталопрам**

**Escitaloprami oxalas Вводится впервые**

(1*S*)-1-[3-(Диметиламино)пропил]-1-(4-фторфенил)-1,3-дигидро-2-бензо­фуран-5-карбонитрила оксалат (1:1)



|  |  |
| --- | --- |
| C22H23FN2O5 | М.м. 414,4 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % эсциталопрама оксалата C22H23FN2O5 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание**. Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Легко растворим в метаноле, умерено растворим в воде, мало растворим в метиленхлориде.

**Подлинность**

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см–1по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца эсциталопрама оксалата.

*2. Качественная реакция.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяю в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. К полученному раствору прибавляют 2 мл раствора кальция хлорида 7,5 %; должен образоваться белый осадок, растворимый 3 мл хлористоводороднойкислоты концентрированной осадок должен раствориться.

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—фосфатный буферный раствор рН 3,0 (1) 10:90.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Фосфатный буферный раствор рН 3,0 (1)—ацетонитрил 35:65.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25,0 мг субстанции, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мг стандартного образца эсциталопрама для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примесь D), растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание.

Примесь D: (1*RS*)-1-[3-(Метиламино)пропил]-1-(4-фторфенил)-1,3-дигидро-2-бензо­фуран-5-карбонитрил, CAS 62498-67-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Детектор | спектрофотометрический, 237 нм и 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Скорость потока, мл/мин |
| 0-2 | 95 | 5 | 1,0 |
| 2-37 | 95→65 | 5→35 | 1,0 |
| 37-47 | 65→0 | 35→100 | 1,0 |
| 47-62 | 0 | 100 | 1,2 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси D используют хроматограммы раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и прилагаемая к стандартному образцу эсциталопрама для проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений*. Эсциталопрам – 1 (около 38 мин); примесь D – около 0,98.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы при 237 нм *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками эсциталопрама и примеси D должно быть не менее 5,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика единичной неидентифицированной примеси, определённой при длине волны 237 нм и 254 нм, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей, определённых при длине волны 237 нм, не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, определённые при длине волны 237 нм, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Энантиомерная чистота (примесь K).** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Буферный раствор.* Смешивают 34,0 мл воды и 100,0 мл 0,067 М фосфатного буферного раствора рН 7,0.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 15:85.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца циталопрама гидробромида.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 5 мг (точная навеска) стандартного образца циталопрама гидробромида (содержит равные количества эсциталопрама и примеси К), растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание.

Примесь К: (1*R*)-1-[3-(Диметиламино)пропил]-1-(4-фторфенил)-1,3-дигидро-2-бензо­фуран-5-карбонитрил, CAS 128196-02-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель модифицированный альбумином для хиральной хроматографии,5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Скорость потока | 0,6 мл/мин; |
| Объём пробы | 15 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания эсциталопрама. |

Хроматографируют раствор стандартного образца циталопрама гидробромида и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси К используется хроматограмма раствор стандартного образца циталопрама гидробромида.

*Относительное время удерживания соединений*. Эсциталопрам – 1 (около 11 мин); примесь К – около 1,2.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца циталопрама гидробромида:

*– разрешение (RS) между пиками* эсциталопрама и примеси Кдолжно быть не менее 1,3;

*– фактор асимметрии пика (AS)* эсциталопрама должен быть не более 4,0;

*– фактор асимметрии пика (AS)* примеси К должен быть не более 4,0.

Содержание примеси К в субстанции в процентах (Хi) вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

Примеси К должно быть не более 2,0 %.

**Вода.** Не более 1,0 % (ОФС «Определение воды», метод Фишера). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола**. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 0,5 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение**. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г субстанции (точная навеска) растворяют в смеси 5 мл уксусного ангидрида и 75 мл уксусной кислоты ледяной, титруют  0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 41,44 мг эсциталопрама оксалата C22H23FN2O5.

**Хранение**. В защищённом от света месте.