

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME)

FARMACOPEA ARGENTINA

AV. CASEROS 2161

1264 BUENOS AIRES
REPUBLICA ARGENTINA

FAX 5411-4340-0853

ALPRAZOLAM

Sustancia de Referencia para Ensayos Físico-Químicos

(Control N° 117030)

8-Cloro-1-metil-6-fenil-4*H*-[1,2,4]triazol[4,3-*a*][1,4]benzodiazepina.

C₁₇H₁₃ClN₄

P. Mol.: 308,8

Descripción: polvo blanco cristalino.

Espectro de absorción infrarrojo:

Sustancia tal cual.

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

Disco de KBr.

Concentración: aproximadamente 1 mg en 100 mg de KBr.

(Ver espectro adjunto).

Pérdida por secado: 0,07 % (Determinaciones efectuadas: 4; desviación estándar: 0,004).

Temperatura: 60 °C.

Presión: no mayor a 2 mm de Hg.

Tiempo: 4 horas.

Rango de fusión: 228,8 – 229,4 °C (Promedio de 6 determinaciones).

Realizado sobre sustancia previamente secada al vacío sobre gel de sílice, durante 24 horas a temperatura ambiente.

Capilar colocado a 218 °C, con velocidad de calentamiento de 1 °C/minuto.

Equipo: Stanford Research Systems, OptiMelt, modelo MPA 100.

Espectro de absorción ultravioleta:

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

Concentración de la solución: 0,007 mg/ml.

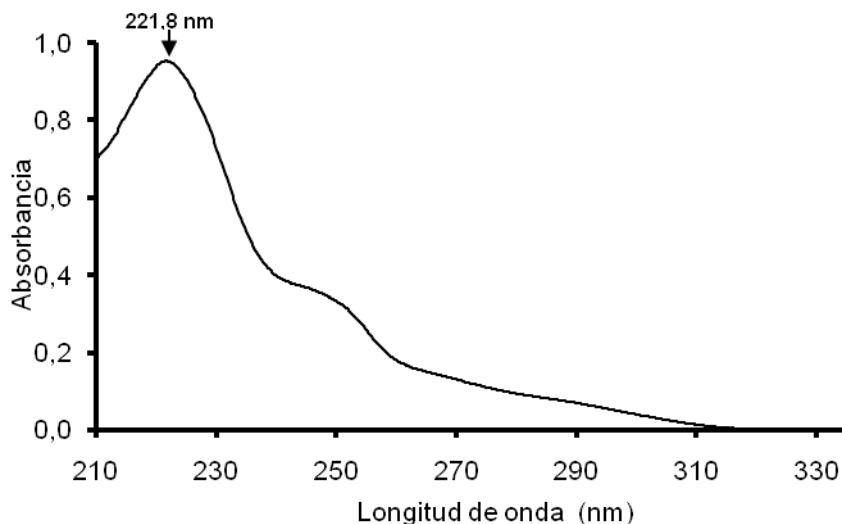
Disolvente: etanol.

Cubetas de 1 cm de paso óptico.

Slit: 0,5.

Barrido UV entre 210 y 330 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 : 221,8 nm.

$A = 0,944$ (Determinaciones efectuadas: 12; desviación estándar: 0,004).

Nota: la lectura de cada solución se realizó luego de los 15 minutos 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 – RP 80 A; longitud: 25,0 cm; diámetro interno: 4,6 mm, diámetro de partícula: 4 μ m.

Longitud de onda: 231 nm.

Temperatura: 40 °C.

Fase móvil: solución de fosfato – acetonitrilo (50:50).

Preparación de la solución de fosfato: disolver 1,4 g de fosfato monobásico de potasio en 1 litro de agua destilada y homogeneizar.

Flujo: 1,0 ml/minuto.

Disolvente de la muestra y de los testigos: agua – acetonitrilo (50:50).

Muestra: Alprazolam.

Concentración: ~ 0,25 mg/ml.

Preparación de la solución muestra: pesar exactamente alrededor de 25 mg de Alprazolam, transferir a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con disolvente. Sonicar durante 1 minuto y homogeneizar.

Solución de referencia: solución diluida de Alprazolam.

Concentración: ~ 0,25 µg/ml.

Preparación de la solución de referencia: pesar exactamente alrededor de 2,5 mg de Alprazolam, transferir a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con disolvente y homogeneizar. Transferir 1 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con disolvente y homogeneizar.

Testigos: - Impureza A de Alprazolam: 2-(2-Acetilhidrazino)-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, USP Reference Standard lote F0H056.

- 2-amino-5-clorobenzofenona.

Solución para aptitud del sistema: Alprazolam + impureza A de Alprazolam + 2-amino-5-clorobenzofenona.

Concentración: 0,02 mg/ml de Alprazolam + 0,02 mg/ml de impureza A + 0,02 mg/ml de 2-amino-5-clorobenzofenona.

Preparación de la solución de aptitud del sistema: pesar exactamente alrededor de 0,5 mg de Alprazolam, 0,5 mg de impureza A de Alprazolam y 0,5 mg de 2-amino-5-clorobenzofenona, transferir a un matraz de 25 ml, completar a volumen con disolvente y homogeneizar.

Volumen inyectado para todas las soluciones: 20 µl.

Cantidad de soluciones de muestras independientes inyectadas: 12.

Cantidad de soluciones de referencia independientes inyectadas: 11.

Resultado: se detecta la presencia de 14 impurezas.

	Tiempo de retención aproximado (minutos)	% de área respecto de la solución de referencia
Impureza desconocida	2,7	0,001
Impureza desconocida	2,9	0,002
Impureza desconocida	3,1	0,001
Impureza desconocida	3,3	0,010
Impureza desconocida	3,8	0,002
Impureza desconocida	3,9	0,003
Impureza desconocida	4,1	0,001
Impureza desconocida	4,4	0,020
Impureza desconocida	4,9	0,004
Impureza A	5,2	0,002
Impureza desconocida	5,9	0,006
Impureza desconocida	6,7	0,005
Impureza desconocida	7,1	0,004
Alprazolam	8,2	pico principal
2-amino-5-clorobenzofenona **	27,5	nd
Impureza desconocida	31,1	0,013

nd: no se detecta

**No se detecta la presencia de 2-amino-5-clorobenzofenona, por lo tanto, de acuerdo a la sensibilidad del método, la eventual presencia de dicha impureza expresada como porcentaje en área respecto de la solución de referencia sería menor a 0,001 %.

Impurezas totales estimadas: 0,07 %.

Valoración: 100,6 %; calculado sobre la sustancia secada (Determinaciones efectuadas: 11; coeficiente de variación: 0,21 %).

Método: titulación potenciométrica con solución de ácido perclórico 0,05 N.

Patrón primario: biftalato de potasio.

Disolvente del patrón primario: 50 ml de ácido acético glacial.

Disolvente de la muestra: 50 ml de anhídrido acético.

Equipo: titulador automático Metrohm, modelo Titrand 904.

Electrodo de referencia Ag/AgCl para medio no acuoso, Metrohm EA 440.

Electrodo indicador: electrodo de vidrio Metrohm EA 109.

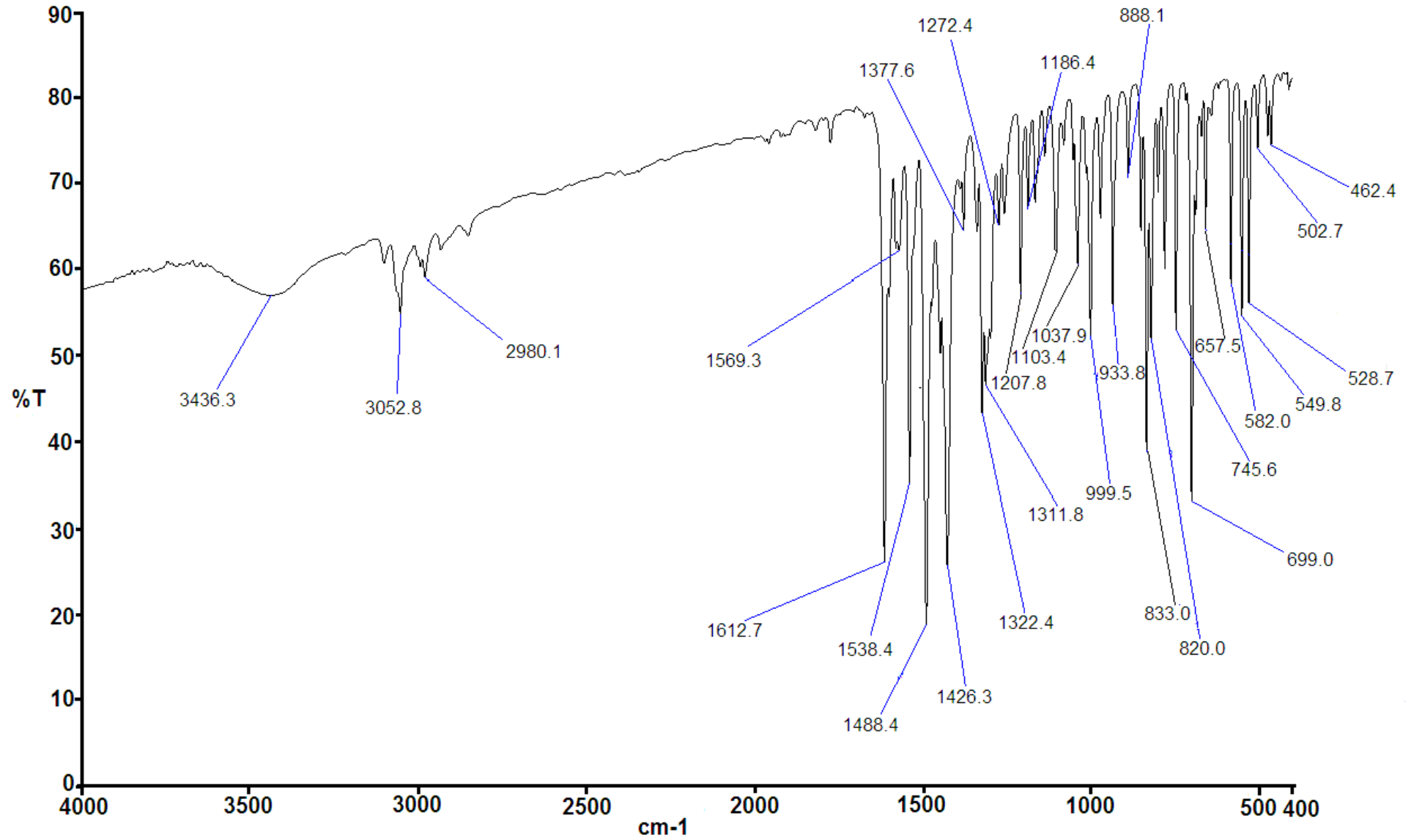
Efectuar correcciones por blancos tanto para la valoración de la solución titulante, como así también para la valoración de la sustancia.

Realizado sobre sustancia previamente secada a 60 °C durante 4 horas a una presión no mayor de 2 mm de Hg.

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

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

Uso: la Sustancia de Referencia Alprazolam 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.



Alprazolam – Sustancia de Referencia Farmacopea Argentina