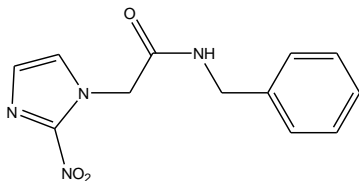


BENZNIDAZOL



3
4
5 $C_{12}H_{12}N_4O_3$ PM: 260,25 22994-85-0

6 **Definición** - Benznidazol es
7 2-nitro-*N*-(fenilmetil)-1*H*-imidazol-1-acetamida.
8 Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más
9 de 101,5 por ciento de $C_{12}H_{12}N_4O_3$, calculado sobre
10 la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes
11 especificaciones.

12 **Caracteres generales** - Polvo amarillento. Mo-
13 deradamente soluble en acetona, poco soluble en
14 metanol, muy poco soluble en alcohol y práctic-
15 amente insoluble en agua.

16 **Sustancia de referencia** - Benznidazol SR-FA.

CONSERVACIÓN

17
18 En envases inactínicos de cierre perfecto.

Identificación

19 **A** - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*
20 **B** - Examinar los cromatogramas obtenidos en
21 *Método I* según se indica en *Sustancias Relaciona-*
22 *das*. La mancha principal en el cromatograma obte-
23 nido a partir de la *Solución muestra* se debe corres-
24 ponder en tamaño, intensidad y valor de R_f con la
25 mancha principal obtenida con la *Solución estándar*
26 *A*.

Determinación del punto de fusión <260>

27
28 Entre 188,0 y 192,0 °C.

Pérdida por secado <680>

29
30 Secar a 105 °C durante 4 horas: no debe perder
31 más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

32
33 No más de 0,1 %.

Sustancias relacionadas

Método I -

34
35 *Fase estacionaria* - Emplear una placa para
36 cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromato-*
37 *grafía*), recubierta con gel de sílice para cromato-
38 grafía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm
39 de espesor.

40 *Fase móvil* - Acetato de etilo, cloroformo, meta-
41 nol y ácido acético glacial (40:40:15:5).
42
43

44 *Solución estándar A* - Preparar una solución de
45 aproximadamente 25 mg por mL de Benznida-
46 zol SR-FA en acetona.

47 *Solución estándar B* - Diluir 1 mL de *Solución*
48 *estándar A* a 20 mL con acetona. Diluir 1 mL de
49 esta solución a 10 mL con el mismo solvente.

50 *Solución muestra* - Preparar una solución de
51 aproximadamente 25 mg por mL de Benznidazol en
52 acetona.

53 *Procedimiento* - Aplicar por separado sobre la
54 placa 20 µL de la *Solución muestra* y 20 µL de las
55 *Soluciones estándar A* y *B*. Dejar secar las aplica-
56 ciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el
57 frente del solvente haya recorrido aproximadamente
58 tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar
59 la placa de la cámara, dejar secar al aire y calentar a
60 110 °C durante 10 minutos. Dejar enfriar y exami-
61 nar bajo luz ultravioleta a 254 nm: a excepción de la
62 mancha principal, ninguna mancha en el cromato-
63 grama obtenido a partir de la *Solución muestra* debe
64 ser más intensa que la obtenida con la *Solución*
65 *estándar B* (0,5 %).

Método II -

66 *Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo pa-
67 ra cromatografía de líquidos con un detector ultra-
68 violeta ajustado a 210 nm y una columna de
69 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida
70 por octadecilsilano químicamente unido a partículas
71 porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal
72 debe ser aproximadamente 1,0 mL por minuto.
73

74 *Solución reguladora de pH 2,5* - Disolver 2,3 g
75 de ácido fosfórico en 900 mL de agua, agregar
76 3,24 g de 1-octanosulfonato de sodio y ajustar a pH
77 2,5 con hidróxido de sodio 1 M (SV) o ácido fosfó-
78 rico 10 %. Completar a 1 litro con agua y mezclar.

79 *Fase móvil* - *Solución reguladora de pH 2,5* y
80 Metanol (1:1).

81 *Solución madre del estándar* - Pesar exactamen-
82 te alrededor de 50 mg de Benznidazol SR-FA y
83 transferir a un matraz aforado de 50 mL. Disolver
84 en 25 mL de metanol, completar a volumen *Fase*
85 *móvil* y mezclar.

86 *Solución estándar* - Transferir 1,0 mL de la *So-*
87 *lución madre del estándar* a un matraz aforado de
88 100 mL, completar a volumen con *Fase móvil* y
89 mezclar. Transferir 1,0 mL de esta solución a un
90 matraz aforado de 10 mL y completar a volumen con
91 el mismo solvente. Mezclar.

92 *Solución de impurezas* - Pesar exactamente alre-
93 dedor de 15 mg 2-nitro-imidazol, 15 mg *N*-bencil-2-
94 cloroacetamida y 23,5 mg de sulfato de 2-amino-
95 imidazol, transferir a un matraz aforado de 100 mL,
96 disolver y completar a volumen con *Fase móvil* y
97 mezclar. Transferir 1,0 mL de esta solución a un

- 98 matraz aforado de 10 mL y completar a volumen con 151
99 *Fase móvil* y mezclar. 152
- 100 *Solución muestra* - Pesar exactamente alrededor
101 de 50 mg de Benznidazol, transferir a un matraz
102 aforado de 50 mL, disolver con 25 mL de metanol y
103 completar a volumen con *Fase móvil*. Mezclar.
- 104 *Solución de aptitud del sistema* - Pesar exacta-
105 mente alrededor de 10 mg de Benznidazol SR-FA,
106 transferir a un matraz aforado de 10 mL y disolver
107 con 5 mL de metanol. Agregar 1,0 mL de Solución
108 de impurezas, completar a volumen con *Fase móvil*
109 y mezclar.
- 110 *Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) -
111 Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y
112 registrar las respuestas de los picos según se indica
113 en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos
114 deben ser aproximadamente 1,0 para Benznidazol;
115 0,6 para 2-nitro-imidazol (impureza A); 0,8 para *N*-
116 bencil-2-cloroacetamida (impureza B) y 1,3 para 2-
117 amino-imidazol (impureza C); la resolución *R* entre
118 los picos de 2-nitro imidazol y benznidazol no debe
119 ser menor de 2,0. Cromatografiar la *Solución estándar*
120 y registrar la respuesta del pico principal: la
121 desviación estándar relativa para inyecciones repeti-
122 das no debe ser mayor de 2,0 %.
- 123 *Procedimiento* - Inyectar por separado en el
124 cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente
125 10 µL) de la *Solución estándar* y la *Solución mues-*
126 *tra*, registrar los cromatogramas y medir las respues-
127 tas de todos los picos. Calcular el porcentaje de
128 cada impureza en la porción de Benznidazol en
129 ensayo. En el cromatograma obtenido a partir de la
130 *Solución muestra*, las respuestas de los picos corres-
131 pondientes a las impurezas A, B y C de benznidazol
132 no deben ser mayores a 1,5 veces la respuesta del
133 pico principal obtenido con la *Solución estándar A*
134 (0,15 %) y la respuesta de ninguna otra impureza
135 individual debe ser mayor a la respuesta del pico
136 principal obtenido con la *Solución estándar* (0,1 %).
137 La suma de todas las impurezas no debe ser mayor
138 de 1,0 %.
- 139 **Límite de metales pesados <590>**
140 *Método II*. No más de 0,002 %.

141 VALORACIÓN

- 142 Pesar exactamente alrededor de 200 mg de
143 Benznidazol y transferir a un recipiente apropiado.
144 Agregar 75 mL de ácido acético glacial, agitar hasta
145 disolver y titular con ácido perclórico 0,1 M deter-
146 minando el punto final potenciométricamente. Rea-
147 lizar una determinación con un blanco y hacer las
148 correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada
149 mL de ácido perclórico 0,1 M equivale a 26,03 mg
150 de $C_{12}H_{12}N_4O_3$.