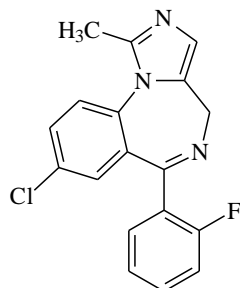


1

MIDAZOLAM2
34 $C_{18}H_{13}ClFN_3$ PM: 325,77
5 59467-70-8

6 **Definición** - Midazolam es 8-Cloro-6-(2-
7 fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]
8 benzodiazepina. Debe contener no menos de
9 98,5 por ciento y no más de 101,5 por ciento de
10 $C_{18}H_{13}ClFN_3$, calculado sobre la sustancia seca y
11 debe cumplir con las siguientes especificaciones.

12 **Caracteres generales** - Polvo cristalino blanco
13 o amarillento. Fácilmente soluble en acetona y
14 etanol; soluble en metanol; prácticamente insoluble
15 en agua. Se disuelve en soluciones de ácidos
16 minerales.

17 **Sustancias de referencia** -
18 Midazolam SR-FA. Impureza C de
19 Midazolam SR-FA: ácido 8-cloro-6-(2-
20 fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]
21 benzodiazepina-3-carboxílico.

CONSERVACIÓN

22 En envases inactínicos bien cerrados.

ENSAYOS**Identificación**26 **A** - Absorción infrarroja <460>. En fase
27 sólida.28 **B** - Examinar los cromatogramas obtenidos en
29 el ensayo de *Sustancias relacionadas*. El tiempo
30 de retención del pico principal en el cromatograma
31 obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe
32 corresponder con el de la *Solución estándar*.33 **C** - Mezclar 90 mg de Midazolam con 0,3 g de
34 carbonato de sodio anhidro y someter a ignición en
35 un crisol hasta obtener un residuo casi blanco
36 (normalmente en menos de 5 minutos). Dejar
37 enfriar, disolver el residuo obtenido en 5,0 mL de
38 ácido nítrico al 12,5 % p/v y filtrar. A 1,0 mL del
39 filtrado obtenido agregar 1,0 mL de agua: esta
40 solución debe cumplir con el ensayo para
41 *Cloruros* <410>.42 **Determinación del punto de fusión** <260>
43 Entre 161 y 164 °C.44 **Determinación del residuo de ignición** <270>
45 No más de 0,1 %; en un crisol de platino.**Sustancias relacionadas**46 *Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo
47 para cromatografía de líquidos con un detector
48 ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de
49 25 cm × 4,0 mm con fase estacionaria constituida
50 por octilsilano químicamente unido a partículas
51 porosas de sílice de 5 μm de diámetro. El caudal
52 debe ser aproximadamente 1,0 mL por minuto.53 *Solución A* - Disolver alrededor de 7,7 g de
54 acetato de amonio y 10 mL de una solución de
55 hidróxido de tetrabutilamonio 40,0 g% en 950 mL
56 de agua, ajustar a pH 5,3 con ácido acético glacial
57 y diluir a 1 litro con el mismo solvente.58 *Fase móvil* - Metanol y *Solución A* (56:44).
59 Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios
60 (ver Aptitud del sistema en 100. Cromatografía).61 *Solución muestra* - Disolver una cantidad
62 exactamente pesada de Midazolam en metanol para
63 obtener una solución de aproximadamente 1,0 mg
64 por mL.65 *Solución muestra diluida* - Diluir 1,0 mL de la
66 *Solución muestra* a 100 mL con metanol. Diluir
67 1,0 mL de esta solución a 10 mL con metanol.68 *Solución estándar* - Preparar una solución de
69 Midazolam SR-FA en metanol con una
70 concentración de aproximadamente 0,001 mg por
71 mL.72 *Aptitud del sistema* (ver 100. Cromatografía) -
73 Cromatografiar la *Solución muestra* y registrar las
74 respuestas de los picos según se indica en
75 *Procedimiento* e identificar los picos
76 correspondientes a las impurezas de midazolam
77 que estuvieran presentes, por sus tiempos de
78 retención relativos según se indica en *Tabla*: el
79 tiempo de retención del pico de midazolam debe
80 ser aproximadamente 17 minutos; y la relación
81 pico-valle entre los picos de midazolam e impureza
82 A de midazolam, si estuviera presente, no debe ser
83 menor de 3,0. Cromatografiar la *Solución muestra*
84 *diluida* y registrar las respuestas de los picos según
85 se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar
86 relativa para inyecciones repetidas no debe ser
87 mayor de 5,0 %.88 *Procedimiento* - Inyectar por separado en el
89 cromatógrafo volúmenes iguales
90 (aproximadamente 10 μL) de la *Solución estándar*,
91 la *Solución muestra* y *Solución muestra diluida*,
92 registrar los cromatogramas y medir las respuestas
93 de todos los picos. Calcular la cantidad de cada
94 impureza multiplicando las respuestas de los picos
95

- 96 por los factores de respuesta relativa 99 0,5 veces la respuesta del pico principal obtenido
 97 correspondientes según se indica en *Tabla.* 100 con la *Solución estándar.*
 98 Descartar cualquier pico con una respuesta menor a 101

Tabla

<i>Pico</i>	<i>Tiempo de retención relativo</i>	<i>Factor de respuesta relativa</i>	<i>Límite (%)</i>
Impureza I de midazolam: (3a <i>RS</i>)-8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-3a,4-dihidro-3 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>][1,4]benzodiazepina (y enantiómero)	0,25	1	0,1
Impureza J de midazolam: 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-3a,4,5,6-tetrahidro-3 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>][1,4]benzodiazepina (2 picos)	0,30	1	0,1
Impureza D de midazolam: 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>][1,4]benzodiazepina, 5-oxido	0,40	1	0,1
Impureza E de midazolam: [(2 <i>RS</i>)-7-cloro-5-(2-fluorofenil)2,3-dihidro-1 <i>H</i> -1,4-benzodiazepina-2-il]metanamina (y enantiómero)	0,50	2	0,1
Impureza F de midazolam: 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzodiazepin-2-ona-(1-es[(dietilamino)etil]flurazepam	0,70	1	0,1
Impureza A de midazolam: (6 <i>RS</i>)-8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>][1,4]benzodiazepina (y enantiómero)	0,90	2	0,1
Midazolam	1,0	1	-
Impureza G de midazolam: 8-cloro-1-metil-6-fenil-4 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>][1,4]benzodiazepina	1,2	1	0,1
Impureza H de midazolam: 6-cloro-4-(2-fluorofenil)-2-metilquinazolina	1,9	1,7	0,1
Impureza B de midazolam: (6 <i>RS</i>)-8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>][1,4]benzodiazepina (y enantiómero)	2,2	1	0,2
Individuales desconocidas	-	-	0,1
Totales	-	-	0,3

Límite de Impureza C

[NOTA: podrá eximirse de la realización de este ensayo, cuando se demuestre que esta impureza no esta presente de acuerdo al origen de la materia prima].

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*), recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Acetato de etilo, metanol, agua y ácido acético glacial (80:20:15:2).

Solución muestra - Disolver 200 mg de Midazolam en etanol y diluir a 5 mL con el mismo solvente.

Solución estándar A- Disolver el contenido de un vial de Midazolam Impureza C SR-FA en 2 mL de metanol.

Solución estándar B - Disolver 40 mg de Midazolam en 1 mL de *Solución estándar A*.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 µL de la *Solución muestra A* y 5 µL de las *Soluciones estándar A* y *B*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, dejar secar al aire y examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm: la mancha correspondiente a impureza C en la *Solución muestra A* no debe ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar A* (0,1 %). El ensayo solo es válido si el cromatograma obtenido a partir de la *Solución estándar B* presenta dos manchas completamente separadas.

Pérdida por secado <680>

Secar entre 100 y 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 120 mg de Midazolam, disolver en 30 mL de ácido acético

glacial y agregar 20 mL de anhídrido acético. Titular con ácido perclórico 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente, titulando hasta el segundo punto de inflexión (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de ácido perclórico 0,1 M equivale a 16,29 mg de $C_{18}H_{13}ClFN_3$.