

1 **ALPRAZOLAM**

2

3 $C_{17}H_{13}ClN_4$ PM: 308,76 28981-97-
4 7

5 **Definición** - Alprazolam es 8-Cloro-1-metil-6-
6 fenil-4H-[1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]benzodiazepina.
7 Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no
8 más de 101,0 por ciento de $C_{17}H_{13}ClN_4$, calculado
9 sobre la sustancia seca y debe cumplir con las
10 siguientes especificaciones.

11 **Caracteres generales** - Polvo cristalino blan-
12 co. Funde aproximadamente entre 228 °C y
13 232 °C. Fácilmente soluble en cloruro de metileno;
14 soluble en metanol, etanol y ácido nítrico diluido;
15 prácticamente insoluble en agua.

16 Presenta polimorfismo.

17 **Sustancias de referencia** - Alprazo-
18 lam SR-FA. Impureza A de Alprazolam SR-FA:
19 2-(2-Acetilhidrazino)-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-
20 benzodiazepina.

21 **CONSERVACIÓN**

22 En envases bien cerrados.

23 **ENSAYOS**24 **Identificación**

25 **A**- Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*
26 [NOTA: si el espectro obtenido en fase sólida
27 presenta diferencias con respecto al estándar, di-
28 solver por separado la sustancia en ensayo y la
29 sustancia de referencia en metanol, dejar evaporar
30 hasta sequedad y registrar nuevamente los espec-
31 tros].

32 **B** - Absorción ultravioleta <470>33 *Solvente:* etanol.34 *Concentración:* 5 µg por mL.

35 El espectro de absorción ultravioleta obtenido
36 con la *Solución muestra* debe presentar máximos y
37 mínimos a las mismas longitudes de onda que el
38 obtenido con la *Solución estándar*.

39 **Determinación del residuo de ignición** <270>

40 No más de 0,1%.

41 **Pureza cromatográfica**

42 *Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo
43 para cromatografía de líquidos con un detector
44 ultravioleta ajustado a 231 nm y una columna de
45 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida
46 por octadecilsilano químicamente unidos a particu-
47 las porosas de sílice de 4 µm de diámetro. Mantene-
48 r la columna aproximadamente a 40 °C. El
49 caudal debe ser aproximadamente 1,0 mL por
50 minuto.

51 *Solución de fosfato* - Disolver 1,4 g de fosfato
52 monobásico de potasio en 1 litro de agua y mez-
53 clar.

54 *Fase móvil* - Acetonitrilo y solución de fosfato
55 (1:1). Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del*
56 *sistema* en 100. *Cromatografía*).

57 *Diluyente* - Agua y acetonitrilo (1:1).

58 *Solución muestra* - Pesar exactamente alrede-
59 dor de 25 mg de Alprazolam, transferir a un matraz
60 aforado de 100 mL, disolver y completar a volu-
61 men con diluyente.

62 *Solución muestra diluida* - Diluir cuantitati-
63 vamente con diluyente y en etapas una porción de
64 la *Solución muestra* para obtener una solución de
65 0,25 µg por mL.

66 *Solución de resolución* - Disolver cantidades
67 exactamente pesadas de Alprazolam, impureza A
68 de Alprazolam SR-FA y 2-amino-5-cloro-
69 benzofenona en *Diluyente* para obtener una solu-
70 ción de aproximadamente 0,02 µg de cada una por
71 mL.

72 *Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) -
73 Cromatografiar la *Solución de resolución* y regis-
74 trar las respuestas de los picos según se indica en
75 *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de
76 alprazolam e impureza A no debe ser menor de
77 2,0. Cromatografiar la *Solución muestra diluida* y
78 registrar las respuestas de los picos según se indica
79 en *Procedimiento*: la desviación estándar para
80 inyecciones repetidas no debe ser mayor de 5,0.

81 *Procedimiento* - Inyectar por separado en el
82 cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamen-
83 te 20 µL) de la *Solución muestra* y la *Solución*
84 *muestra diluida*, registrar los cromatogramas y
85 medir las respuestas de todos los picos. Cromato-
86 grafíar la *Solución muestra* durante aproximada-
87 mente cuatro veces el tiempo de retención del pico
88 principal. Identificar los picos que pudieran estar
89 presentes en el cromatograma de la *Solución mues-*
90 *tra* de acuerdo a los tiempos de retención relativos
91 indicados en la siguiente tabla:

Pico	Tiempo de retención relativo	Factor de respuesta	Límite (%)

impureza A	0,8	0,76	0,15
alprazolam	1,0		
2-amino-5-cloro- benzofenona	4,0	1,0	0,15
Impurezas desconocidas		1,0	0,10
Impurezas totales			1,0

92 Calcular los porcentajes de las impurezas pre-
93 sentes multiplicando por su factor de respuesta en
94 la porción de Alprazolam en ensayo con respecto a
95 la respuesta del pico de la *Solución muestra dilui-*
96 *da*.

97 **Pérdida por secado** <680>

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

100 **Impurezas orgánicas volátiles** <520>

101 *Método II.*

102 VALORACIÓN

103 Pesar exactamente alrededor de 125 mg de Al-
104 prazolam, disolver en 50 mL de anhídrido acético
105 y mezclar. Titular con ácido perclórico
106 0,1 M (SV), determinando el punto final poten-
107 ciométricamente. Realizar una determinación con
108 un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver
109 780. *Volumetría*). Cada mL de ácido perclórico
110 0,1 M equivale a 15,44 mg de $C_{17}H_{13}ClN_4$.

111