

Alprazolam, Tabletas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	22-feb-2019
Fecha Oficial	01-mar-2019
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 4
Motivo de la Revisión	Cumplimiento

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015–2020, el Comité de Expertos en Monografías de Medicamentos Químicos 4 ha revisado la monografía de Alprazolam, Tabletas. El propósito de la revisión es posponer la implementación de la prueba de *Impurezas Orgánicas*.

El Boletín de Revisión de Alprazolam, Tabletas reemplazará la monografía que se oficializa el 1 de marzo del 2019 y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Heather Joyce, Enlace Científico Sénior (301-998-6792 o hrj@usp.org).

Alprazolam, Tabletas

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Alprazolam contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de alprazolam (C₁₇H₁₃ClN₄).

IDENTIFICACIÓN

Eliminar lo siguiente:

▲• A. ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO

Muestra: Una cantidad de Tabletas reducidas a polvo fino, equivalente a 15 mg de alprazolam, que se prepara según se indica a continuación. Disolver la *Muestra* en 10 mL de solución de carbonato de sodio de 10 mg/mL. Agregar 15 mL de cloroformo y agitar vigorosamente durante 30 minutos. Centrifugar, retirar la capa acuosa y transferir el cloroformo a un recipiente limpio. Agregar 200 mg de bromuro de potasio. Evaporar hasta sequedad el cloroformo de esta mezcla y secar la dispersión a 60°, al vacío, durante 24 horas. Moler esta dispersión hasta obtener un polvo fino. Preparar un pellet adecuado para el análisis, colocando 100 mg de bromuro de potasio seco en una matriz. Esparcir 20 mg de la dispersión de alprazolam y bromuro de potasio finamente molida sobre la capa de bromuro de potasio seca y cubrir con otra porción de 100 mg de bromuro de potasio seco.

Criterios de aceptación: El espectro de absorción IR de la dispersión de bromuro de potasio así obtenido presenta máximos característicos de alprazolam, según la comparación realizada con una preparación similar de ER Alprazolam USP en los siguientes números de onda: 1609; 1578; 1566; 1539; 1487 y 1379 en la región de 1650–1300 cm⁻¹; 932; 891; 826; 779; 746; 696 y 658 en la región de 975–600 cm⁻¹.▲ 2S (USP41)

Agregar lo siguiente:

▲• A. El tiempo de retención del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.▲ 2S (USP41)

Agregar lo siguiente:

▲• B. El espectro UV del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.▲ 2S (USP41)

VALORACIÓN

Cambio en la redacción:

• PROCEDIMIENTO

▲**Solución A:** 0,77 g/L de acetato de amonio, que se prepara según se indica a continuación. Disolver 0,77 g de acetato de amonio en cada litro de agua y ajustar con ácido acético a un pH de 4,7.

Solución B: Acetonitrilo

Fase móvil: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	60	40
2,5	60	40
9,0	5	95
9,1	60	40

Tabla 1 (continuación)

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
11,0	60	40

Diluyente: Acetonitrilo y agua (40:60)

Solución de aptitud del sistema: 50 µg/mL de ER Alprazolam USP, 1 µg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Alprazolam USP y 1 µg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Clordiazepóxido USP en *Diluyente*
Solución estándar: 50 µg/mL de ER Alprazolam USP en *Diluyente*

Solución muestra: Nominalmente 50 µg/mL de alprazolam, a partir de Tabletas, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una porción adecuada de polvo, a partir de no menos de 10 Tabletas, a un matraz volumétrico apropiado. Agregar un volumen de *Diluyente* equivalente al 80% del volumen total del matraz. Someter a ultrasonido durante no menos de 10 minutos. Diluir con *Diluyente* a volumen. Centrifugar una porción y usar el sobrenadante transparente. [NOTA—Puede ser adecuado usar una velocidad de centrifugación de 3500 rpm durante 10 minutos.]

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 260 nm. Para *Identificación B*, usar un detector de arreglo de diodos en el intervalo 200–400 nm.

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L7 de 3 µm

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 25 µL

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución de aptitud del sistema* y *Solución estándar*

[NOTA—Ver la *Tabla 2* para los tiempos de retención relativos.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,5 entre compuesto relacionado A de clordiazepóxido y compuesto relacionado A de alprazolam, *Solución de aptitud del sistema*

Factor de asimetría: No más de 1,5, *Solución estándar*

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de alprazolam (C₁₇H₁₃ClN₄) en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Alprazolam USP en la *Solución estándar* (µg/mL)

C_U = concentración nominal de alprazolam en la *Solución muestra* (µg/mL)▲ 2S (USP41)

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

• **DISOLUCIÓN** (711), *Procedimiento*, *Aparato 1* y *Aparato 2*, *Formas farmacéuticas de liberación inmediata*, *Procedimiento para una muestra combinada para formas farmacéuticas de liberación inmediata*

Solución madre amortiguadora: Disolver 80 g de fosfato monobásico de potasio y 20 g de fosfato dibásico de

potasio en 1 litro de agua. Agregar, mezclando, solución de ácido fosfórico o de hidróxido de potasio (45 en 100), según sea necesario para ajustar la solución de modo tal, que la solución resultante tenga un pH de $6,0 \pm 0,1$.

Solución amortiguadora: Preparar una dilución 1 en 10 de *Solución madre amortiguadora* para obtener una solución con un pH de $6,0 \pm 0,1$.

Medio: *Solución amortiguadora*; 500 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempo: 30 min

Fase móvil: Acetonitrilo, tetrahidrofurano y *Solución amortiguadora* (35:5:60)

Solución madre del estándar: 0,05 mg/mL de ER Alprazolam USP en metanol

Solución estándar: Agregar 50 mL de *Solución madre amortiguadora* y 250 mL de agua a un matraz de 500 mL. Agregar al matraz 5,0 mL de *Solución madre del estándar* por cada 0,25 mg de alprazolam contenido en la Tableta en análisis. Diluir con agua a volumen.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 254 nm

Columna: 4,6 mm × 10 cm; relleno L7

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Eficiencia de la columna: No menos de 500 platos teóricos

Desviación estándar relativa: No más de 3,0% en inyecciones repetidas

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular la cantidad disuelta de alprazolam ($C_{17}H_{13}ClN_4$), como porcentaje de la cantidad declarada.

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de alprazolam ($C_{17}H_{13}ClN_4$)

Cambio en la redacción:

• UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN (905)

▲ **Fase móvil:** Acetonitrilo, cloroformo, alcohol butílico, ácido acético glacial y agua (850: 80: 50: 0,5: 20) ▲ 2S (USP41)

Solución de estándar interno: 0,032 mg/mL de triazolam en acetonitrilo

Solución estándar: 0,025 mg/mL de ER Alprazolam USP en *Solución de estándar interno*

Solución muestra: Transferir 1 Tableta a un recipiente. Agregar 0,4 mL de agua directamente sobre la Tableta, dejar la Tableta en reposo durante 2 minutos y luego agitar por rotación suave el recipiente para dispersar la Tableta. Por cada 0,25 mg de alprazolam contenido en la Tableta, agregar 10,0 mL de *Solución de estándar interno* al recipiente. Agitar y centrifugar si fuera necesario.

▲ Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 254 nm

Columna: 4,6 mm × 30 cm; relleno L3

Velocidad de flujo: 2 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 2,0 entre triazolam y alprazolam

Desviación estándar relativa: No más de 2,0% en inyecciones repetidas ▲ 2S (USP41)

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de alprazolam ($C_{17}H_{13}ClN_4$) en la Tableta tomada:

$$\text{Resultado} = (R_U/R_S) \times C \times V \times (100/L)$$

R_U = cociente entre las áreas de los picos de alprazolam y el estándar interno de la *Solución muestra*

R_S = cociente entre las áreas de los picos de alprazolam y el estándar interno de la *Solución estándar*

C = concentración de ER Alprazolam USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

V = volumen de *Solución de estándar interno* usado para preparar la *Solución muestra* (mL)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Criterios de aceptación: Cumplen con los requisitos.

IMPUREZAS

Agregar lo siguiente:

▲• IMPUREZAS ORGÁNICAS

Fase móvil, Diluyente, Solución de aptitud del sistema, Solución muestra y Sistema cromatográfico: Proceder según se indica en la *Valoración*.

Solución estándar: 0,05 µg/mL de ER Alprazolam USP en *Diluyente*

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución de aptitud del sistema* y *Solución estándar*

[NOTA—Ver la *Tabla 2* para los tiempos de retención relativos.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,5 entre compuesto relacionado A de clordiazepóxido y compuesto relacionado A de alprazolam, *Solución de aptitud del sistema*

Desviación estándar relativa: No más de 5,0%, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución muestra* y *Solución estándar*
Calcular el porcentaje de cada producto de degradación en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times (1/F) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de cada producto de degradación de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de alprazolam de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Alprazolam USP en la *Solución estándar* (µg/mL)

C_U = concentración nominal de alprazolam en la *Solución muestra* (µg/mL)

F = factor de respuesta relativa (ver la *Tabla 2*)

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 2*. El umbral de informe es 0,1%.

Tabla 2

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Compuesto relacionado A de clordiazepóxido ^a	0,7	1,1	0,5
Compuesto relacionado A de alprazolam ^a	0,8	1,7	0,5
Alprazolam	1,0	—	—
Nordazepam ^{a, b}	1,2	1,3	0,5
Derivado de alprazolam quinolina ^{a, c}	1,4	1,1	0,5
2-Amino-5-clorobenzofenona ^a	1,6	1,4	0,5
Cualquier producto de degradación individual no especificado	—	1,0	0,5
Productos de degradación totales	—	—	1,0

^a Si estuviera presente, se controla como un producto de degradación no especificado.

^b 7-Cloro-5-fenil-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-ona.

^c 7-Cloro-1-metil-5-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinolin-4-amina. ▲ (Postponed on 1-mar-2019)

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables y resistentes a la luz. Almacenar a temperatura ambiente controlada.

Cambio en la redacción:

- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>

ER Alprazolam USP

▲

ER Compuesto Relacionado A de Alprazolam USP
2-(2-Acetilhidrazino)-7-cloro-5-fenil-3*H*-1,4-benzodiazepina.

C₁₇H₁₅ClN₄O 326,78

ER Compuesto Relacionado A de Clordiazepóxido USP
4-Óxido de 7-cloro-2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepina;

También conocido como 4-Óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-ona.

C₁₅H₁₁ClN₂O₂ 286,71 ▲ 25 (USP41)