

**INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME)**

AV. CASEROS 2161

1264 BUENOS AIRES

FAX 5411-4340-0853

REPUBLICA ARGENTINA

**CLORDIAZEPOXIDO**

Sustancia de Referencia para Ensayos Físico-Químicos

(Control N° 181015)

7-Cloro-2-(metilamino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-4-óxido

C<sub>16</sub> H<sub>14</sub> Cl N<sub>3</sub> O

P. Mol.: 299,76

**Descripción:** polvo amarillo cristalino.

**Rango de fusión:** 240,5 °C – 242 °C.

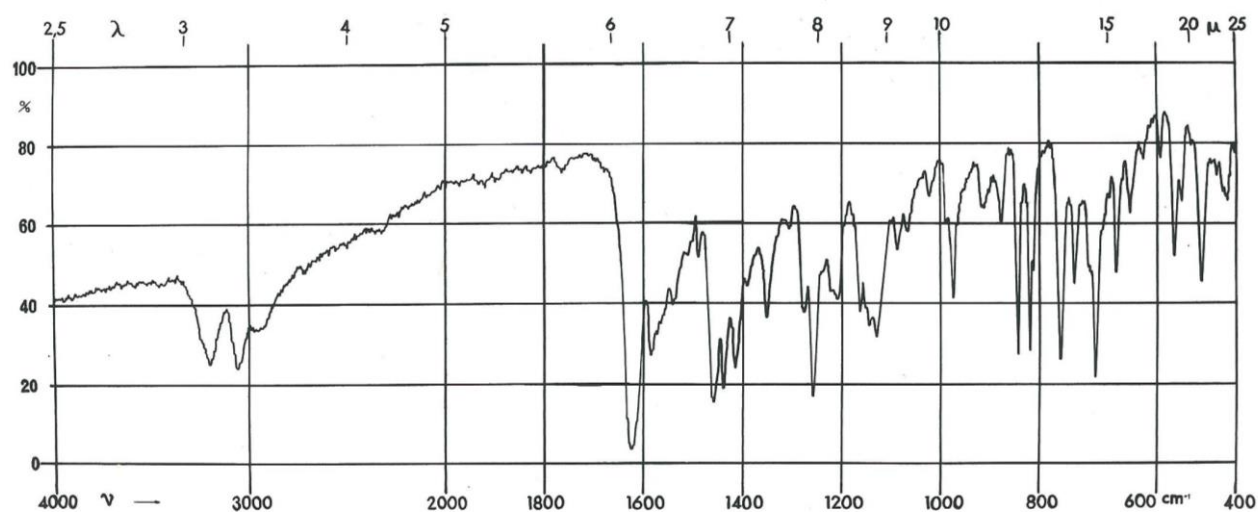
Equipo: microscopio para termomicroanálisis Thermopan – Reichert.

**Espectro de absorción infrarrojo:**

Disco de KBr.

Concentración: 1 mg de sustancia en 100 mg de KBr.

Equipo: Perkin Elmer IR 225.



### **Espectro de absorción ultravioleta:**

Concentración de las soluciones en HCl 0,1 N.

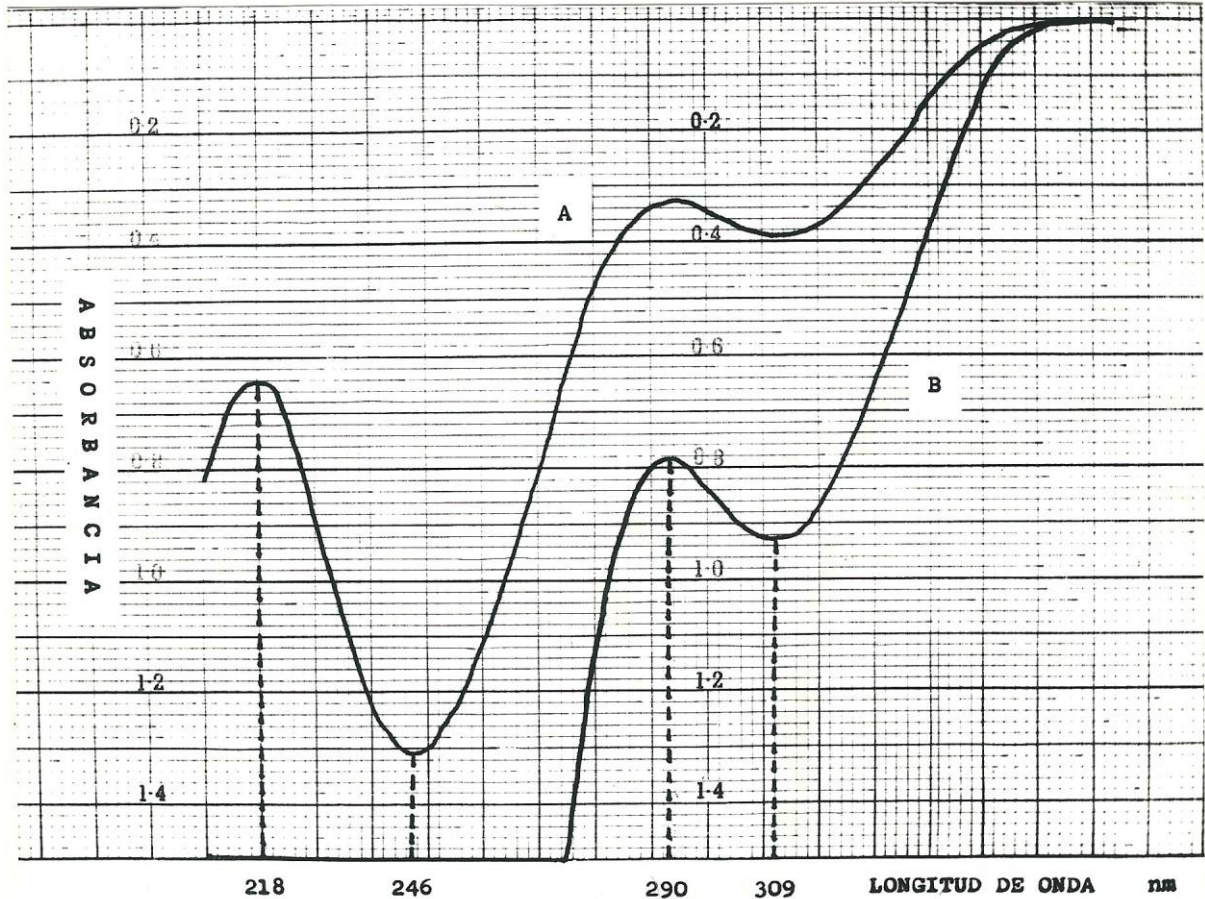
A: 0,0011 % p/v.

B: 0,0028 % p/v.

Cubetas de 1 cm de paso óptico.

Barrido U.V. entre 210 y 390 nm.

Equipo: espectrofotómetro Perkin Elmer, modelo 402.



### **Coefficiente de extinción específica:**

E 1 %, 1 cm = 1155 a 246 nm, determinado en solución de HCl 0,1 N y calculado para la sustancia seca.

Equipo: espectrofotómetro Shimadzu, modelo QV-50.

Nota: se emplearon materiales de color caramelo y luz atenuada en la preparación y manipuleo de las soluciones.

### **Pérdida por secado:** 0,45 %.

Temperatura: 105 °C.

Presión: atmosférica.

Tiempo: hasta peso constante.

### **pH:** 6,4

Determinado en una suspensión 1 en 50, en agua destilada libre de dióxido de carbono.

**Cenizas sulfúricas:**  $\leq 0,1 \%$ .

Método: Farmacopea Francesa IX Ed.

**Metales pesados:**  $< 10$  ppm, expresados como Pb.

Método: Farmacopea Argentina VI Ed., ensayo II.

**Cloruros:**  $< 0,007 \%$ .

Método: Farmacopea Argentina VI Ed., adaptado por el Departamento de Normatización.

**Sulfatos:**  $< 0,01 \%$ .

Método: Farmacopea Argentina VI Ed., adaptado por el Departamento de Normatización.

### **Cromatografía en capa delgada:**

Cromatografía ascendente.

Fase fija: gel de sílice – cromatoplaquea HPTLC de gel de sílice 60 F<sub>254</sub> para nanocromatografía Merck, Art. 5629, activada a 105 °C durante 1 hora.

Fase móvil: acetato de etilo.

USP XX, pág. 132.

Disolvente de la muestra y de los testigos: metanol.

Sustancia A (muestra): Clordiazepóxido.

Concentración de la solución de A: 20 mg/ml.

Volumen sembrado de la solución de A: a) 25  $\mu$ l y b) 50  $\mu$ l.

Cantidad sembrada: a) 500  $\mu$ g y b) 1000  $\mu$ g.

Sustancia B (testigo): 7-Cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona-4-óxido, USP Reference Standard, lote F-2.

Concentración de la solución de B: 0,1 mg/ml.

Volumen sembrado de la solución de B: c) 1  $\mu$ l, d) 5  $\mu$ l y e) 10  $\mu$ l.

Cantidad sembrada: C) 0,1  $\mu$ g, d) 0,5  $\mu$ g y e) 1  $\mu$ g.

Sustancia C (testigo): 2-Amino-5-clorobenzofenona, USP Reference Standard, lote G.

Concentración de la solución de C: 0,1 mg/ml.

Volumen sembrado de la solución de C: f) 1  $\mu$ l.

Cantidad sembrada: f) 0,1  $\mu$ g.

Condiciones de preparación, siembra y desarrollo: se efectuó la preparación, manipuleo, sembrado de las soluciones y desarrollo del cromatograma con luz atenuada.

Corrida de 8 cm a partir del punto de siembra.

Revelador: luz UV de 254 nm.

Sistema I: cámara previamente saturada durante 1 hora.

Resultado: Rf de la mancha principal  $\cong 0,12$ .

Rf de la sustancia C  $\cong 0,65$ . Para las dos cantidades sembradas de la sustancia A no se detecta la presencia de la sustancia C, en consecuencia su porcentaje es inferior al 0,01 %. La sustancia B no se separa de la mancha principal, por lo tanto no se puede detectar su presencia mediante el empleo de este sistema.

Sistema II: cámara sin saturar.

Resultado: Rf de la mancha principal  $\cong 0,16$ .

Rf de la sustancia C  $\cong 0,92$ , coincidiendo su ubicación prácticamente con el frente del solvente. En estas condiciones la sustancia B presenta un Rf  $\cong 0,32$ . Para la menor cantidad sembrada de la sustancia A, no se detecta la presencia de esta última impureza. Para la mayor cantidad sembrada de la sustancia A se detecta esta impureza, que por comparación con c), d) y e) fue estimada como menor que 0,01 %.

**Valoración:** 99,9 % (calculado para la sustancia secada; desviación estándar: 0,2; determinaciones efectuadas: 14).

Método: titulación potenciométrica con  $\text{HClO}_4$  0,1 N.  
Farmacopea Argentina VI Ed.

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

**Uso:** la Sustancia de Referencia Clordiazepoxido 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.

## INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME)

AV. CASEROS 2161

1264 BUENOS AIRES

FAX 5411-4340-0853

REPUBLICA ARGENTINA

# CLORDIAZEPOXIDO

Sustancia de Referencia para Ensayos Físico-Químicos

(Control N° 181015)

METODOS ADAPTADOS

### Cloruros y Sulfatos

Hervir 1,5 g de Clordiazepóxido con 75 ml de agua destilada durante 5 minutos; enfriar; agregar suficiente agua destilada para restituir el agua evaporada y filtrar.

**Cloruros:** tomar 25 ml del filtrado y diluir aproximadamente a 40 ml con agua destilada. Agregar 1 ml de ácido nítrico, 1 ml de solución de nitrato de plata (R), y completar el volumen a 50 ml con agua destilada. Agitar y dejar en reposo durante 5 minutos al abrigo de la luz. La turbidez producida, si la hubiera, no deberá ser más intensa que la de un testigo preparado paralelamente con 0,1 ml de solución de ácido clorhídrico 0,01 N, aproximadamente 40 ml de agua destilada, etc. (límite: 70 ppm; 0,007 %).

**Sulfatos:** tomar 25 ml del filtrado y diluir aproximadamente a 40 ml con agua destilada. Agregar 1 ml de solución de ácido clorhídrico diluido (R), 3 ml de solución de cloruro de bario (R), y completar el volumen a 50 ml con agua destilada. Agitar y dejar en reposo durante 10 minutos. La turbidez producida, si la hubiera, no deberá ser más intensa que la de un testigo preparado paralelamente con 0,1 ml de solución de ácido sulfúrico 0,01 N, aproximadamente 40 ml de agua destilada, etc. (límite: 100 ppm; 0,01 %).