

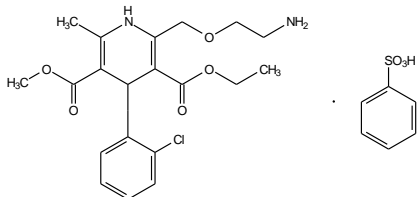
1 Act. 2016

2

AMLODIPINA BESILATO DE

3

4



5

6

7 $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$

PM:

8 567,05

9 Monohidrato

PM:

10 585,07 111470-99-6

11 **Definición** - Besilato de Amlodipina es Ben-
12 cenosulfonato de 3-etil-5-metil-(4RS)-2-
13 [(aminoetoxi)metil]-4-(2-clorofenil)-6-metil-1,4-
14 dihidropiridina-3,5-dicarboxilato. Debe contener
15 no menos de 97,0 por ciento y no más de 102,0 por
16 ciento de $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$, calculado
17 sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las
18 siguientes especificaciones.

19 **Caracteres generales** - Polvo blanco o casi
20 blanco. Fácilmente soluble en metanol; modera-
21 damente soluble en etanol; poco soluble en agua y
22 en 2-propanol.

23 **Sustancia de referencia** - Besilato de Amlo-
24 dipina SR-FA.

25 CONSERVACIÓN

26 En envases inactínicos de cierre perfecto.

27 ENSAYOS

28 Identificación

29 **A** - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

31 **B** - Examinar los cromatogramas obtenidos en
32 *Valoración*. El tiempo de retención del pico co-
33 rrespondiente a besilato de amlodipina en el cro-
34 matograma obtenido a partir de la *Solución mues-*
35 *tra* se debe corresponder con el obtenido con la
36 *Solución estándar*.

37 Determinación de la rotación óptica <170>

38 *Rotación angular:* Entre $-0,10^\circ$ y $+0,10^\circ$.

39 *Solución muestra:* 10 mg por mL, en metanol.

40 Determinación de agua <120>

41 *Titulación volumétrica directa.* Cuando en el
42 rótulo se indique que Besilato de Amlodipina es
43 anhidra debe contener no más de 0,5 %. Cuando

44 en el rótulo se indique que Besilato de Amlodipina
45 es monohidrato debe contener entre 3,1 y 5,0 %.

46

47 Determinación del residuo de ignición <270>

48 No más de 0,2 %.

49 Sustancias relacionadas

50 ENSAYO A

51 *Fase estacionaria* - Emplear una placa para
52 cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromato-*
53 *grafía*), recubierta con gel de sílice para cromato-
54 grafía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm
55 de espesor.

56 *Fase móvil* - Emplear la fase superior de una
57 mezcla de isobutil metil cetona, agua y ácido acé-
58 tico glacial (50:25:25).

59 *Solución muestra A* - Disolver 140 mg de Be-
60 silato de Amlodipina en metanol y diluir a 2 mL
61 con el mismo solvente.

62 *Solución muestra B* - Diluir 1 mL de *Solución*
63 *muestra A* a 10 mL con metanol.

64 *Solución estándar A* - Disolver 70 mg de Besi-
65 lato de Amlodipina SR-FA en 1 mL de metanol.

66 *Solución estándar B* - Diluir 1 mL de *Solución*
67 *estándar A* a 10 mL con metanol.

68 *Solución estándar C* - Diluir 3 mL de *Solución*
69 *muestra B* a 100 mL con metanol.

70 *Solución estándar D* - Diluir 1 mL de la *Solu-*
71 *ción muestra B* a 100 mL con metanol.

72 *Procedimiento* - Aplicar por separado sobre la
73 placa 10 μ L de cada solución. Dejar secar las
74 aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta
75 que el frente del solvente haya recorrido aproxi-
76 madamente tres cuartas partes de la longitud de la
77 placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el
78 frente del solvente y secar durante 15 minutos a
79 80°C . Examinar la placa bajo luz ultravioleta a
80 254 nm y a 366 nm: a excepción de la mancha
81 principal en el cromatograma obtenido con la *Solu-*
82 *ción muestra A*, ninguna mancha debe ser más
83 intensa que la mancha principal obtenida con la
84 *Solución estándar C* (0,3 %) y como máximo dos
85 manchas pueden ser más intensas que la mancha
86 principal obtenida con la *Solución estándar D* (0,1
87 %). El ensayo sólo es válido si el cromatograma
88 obtenido con la *Solución estándar A* presenta dos
89 manchas completamente separadas con valores de
90 R_f de aproximadamente 0,18 y 0,22.

91 ENSAYO B

92 *Sistema cromatográfico, Fase móvil, Solución*
93 *de resolución y Aptitud del sistema* - Proceder
94 según se indica en *Valoración*.

95 *Solución muestra* - Pesar exactamente alrede-
96 dor de 25 mg de Besilato de Amlodipina, disolver

97 en *Fase móvil* y diluir a 25 mL con el mismo sol-
98 vente.

99 *Solución estándar* - Diluir 3 mL de la *Solución*
100 *muestra* a 100 mL con *Fase móvil* y diluir 5 mL de
101 esta solución a 50 mL con el mismo solvente.

102 *Procedimiento* - Cromatografiar la *Solución*
103 *muestra* y la *Solución estándar*. Registrar los
104 cromatogramas durante tres veces el tiempo de
105 retención del pico de amlodipina. En el cromato-
106 grama obtenido con la *Solución muestra*, la res-
107 puesta del pico correspondiente a impureza D no
108 debe ser mayor que la mitad de la respuesta del
109 pico principal obtenido con la *Solución estándar*
110 (0,3 %); la suma de las respuestas de todos los
111 picos, a excepción del pico principal y el pico
112 correspondiente a impureza D, no debe ser mayor
113 que la respuesta del pico principal obtenido con la
114 *Solución estándar* (0,3 %). Ignorar cualquier pico
115 correspondiente a bencenosulfonato (tiempo de
116 retención relativo 0,2) y cualquier pico con una
117 respuesta menor a 0,1 veces la respuesta del pico
118 principal obtenido con la *Solución estándar* (0,03
119 %).

120

VALORACIÓN

121 *Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo
122 para cromatografía de líquidos con un detector
123 ultravioleta ajustado a 237 nm y una columna de
124 15 cm × 3,9 mm con fase estacionaria constituida
125 por octadecilsilano químicamente unido a partícu-
126 las porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El cau-
127 dal debe ser aproximadamente 1,0 mL por minuto.

128 *Solución de trietilamina* - Disolver 7,0 mL de
129 trietilamina en 1 litro de agua y ajustar a
130 pH 3,0 ± 0,1 con ácido fosfórico.

131 *Fase móvil* - *Solución de trietilamina*, metanol
132 y acetonitrilo (50:35:15). Filtrar y desgasificar.
133 Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del siste-*
134 *ma en 100. Cromatografía*).

135 *Solución de resolución* - Disolver 5 mg de Be-
136 silato de Amlodipina en 5 mL de peróxido de
137 hidrógeno al 30 %. Calentar a 70 °C durante
138 45 minutos.

139 *Preparación muestra* - Pesar exactamente al-
140 rededor de 50 mg de Besilato de Amlodipina,
141 disolver en *Fase móvil* y diluir a 50 mL con *Fase*
142 *móvil*. Diluir 5 mL de esta solución a 100 mL con
143 *Fase móvil*.

144 *Preparación estándar* - Pesar exactamente al-
145 rededor de 50 mg de Besilato de Amlodipi-
146 na SR-FA, disolver en *Fase móvil* y diluir a 50 mL
147 con *Fase móvil*. Diluir 5 mL de esta solución a
148 100 mL con *Fase móvil*.

149 *Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) -
150 Cromatografiar la *Solución de resolución* según se
151 indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los
152 picos correspondientes a amlodipina y 3-Etil-5-
153 metil-2-[(2-aminoetoxi)metil]-4-(2-clorofenil)-6-
154 metilpiridina-3,5-dicarboxilato) (impureza D de
155 amlodipina) no debe ser menor de 4,5. Los tiem-
156 pos de retención relativos deben ser 0,5 para la
157 impureza D de amlodipina y 1,0 para amlodipina.

158 *Procedimiento* - Inyectar por separado en el
159 cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamen-
160 te 10 µL) de la *Preparación muestra* y la *Prepara-*
161 *ción estándar*, registrar los cromatogramas y medir
162 las respuestas de los picos principales. Calcular la
163 cantidad de C₂₀H₂₅ClN₂O₅ · C₆H₆O₃S en la porción
164 de Besilato de Amlodipina en ensayo.

165

ROTULADO

166 Indicar en el rótulo si Besilato de Amlodipina
167 es anhídrido o monohidrato.