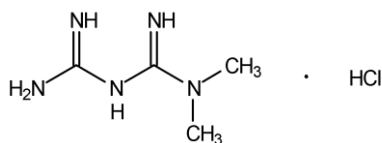


1 Revisión

METFORMINA, CLORHIDRATO DE



5

6

7 $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ PM: 165,6 1115-70-4

8 **Definición** - Clorhidrato de Metformina es
9 Clorhidrato de 1,1-Dimetilbiguanida. Debe contener
10 no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por
11 ciento de $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$, calculado sobre la
12 sustancia seca y debe cumplir con las siguientes
13 especificaciones.

14 **Caracteres generales** - Cristales blancos.
15 Fácilmente soluble en agua; poco soluble en alcohol;
16 prácticamente insoluble en acetona y cloruro de
17 metileno.

18 **Sustancias de referencia** - Clorhidrato de
19 Metformina SR-FA. Impureza A de Metformina
20 SR-FA: cianoguanidina.

21 CONSERVACIÓN

22 En envases bien cerrados.

23 ENSAYOS

24 Identificación

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

26 **B** - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

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

31 *Fase móvil* - Emplear la capa superior de una
32 mezcla de agua, butanol y ácido acético glacial
33 (50:40:10).

34 *Solución estándar* - Pesar exactamente alrededor
35 de 20 mg de Clorhidrato de Metformina SR-FA,
36 transferir a un matraz aforado de 5 mL, completar a
37 volumen con agua y mezclar.

38 *Solución muestra* - Pesar exactamente alrededor
39 de 20 mg de Clorhidrato de Metformina, transferir a
40 un matraz aforado de 5 mL, completar a volumen
41 con agua y mezclar.

42 *Revelador* - [NOTA: preparar esta solución
43 20 minutos antes de usar]. Emplear una mezcla de
44 volúmenes iguales de una solución de
45 nitroferriicianuro de sodio al 10 %, una solución de

46 ferriicianuro de potasio al 10 % y una solución
47 de hidróxido de sodio al 10 %.

48 *Procedimiento* - Aplicar por separado sobre
49 la placa 5 μ L de la *Solución muestra* y 5 μ L de
50 la *Solución estándar*. Dejar secar las
51 aplicaciones y desarrollar los cromatogramas
52 hasta que el frente del solvente haya recorrido
53 aproximadamente tres cuartas partes de la
54 longitud de la placa. Retirar la placa de la
55 cámara, marcar el frente del solvente, secar
56 entre 100 y 105 °C durante 15 minutos y
57 pulverizar sobre la placa con *Revelador*: la
58 mancha principal en el cromatograma obtenido
59 a partir de la *Solución muestra* se debe
60 corresponder en valor de R_f , color y tamaño a la
61 mancha principal obtenida con la *Solución*
62 *estándar*.

63 **C** - Una solución de Clorhidrato de
64 Metformina debe responder a los ensayos para
65 *Cloruro* <560>.

66 Sustancias relacionadas

67 *Sistema cromatográfico* - Emplear un
68 equipo para cromatografía de líquidos con un
69 detector ultravioleta ajustado a 218 nm y una
70 columna de 25 cm $\times$ 4,6 mm con fase
71 estacionaria constituida por gel de sílice poroso
72 e irregular al que se han enlazado químicamente
73 grupos ácido bencenosulfónico de 10 μ m o una
74 columna de 11 cm $\times$ 4,7 mm con fase
75 estacionaria constituida por gel de sílice poroso
76 y uniforme al que se han enlazado
77 químicamente grupos ácido bencenosulfónico
78 de 5 μ m. El caudal debe ser aproximadamente
79 1,0 mL por minuto.

80 *Fase móvil* - Emplear una solución de
81 fosfato monobásico de amonio al 1,7 %
82 ajustada a pH 3,0 con ácido fosfórico. Filtrar y
83 desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver
84 *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

85 *Solución estándar* - Pesar exactamente
86 alrededor de 20 mg de Impureza A de
87 Metformina SR-FA, transferir a un matraz
88 aforado de 100 mL, completar a volumen con
89 agua y mezclar. Transferir 1,0 mL de esta
90 solución a un matraz aforado de 200 mL,
91 completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

92 *Solución muestra* - Pesar exactamente
93 alrededor de 500 mg de Clorhidrato de
94 Metformina, transferir a un matraz aforado de
95 100 mL, completar a volumen con *Fase móvil*
96 y mezclar.

97 *Solución muestra diluida* - Transferir
98 1,0 mL de *Solución muestra* a un matraz
99 aforado de 50 mL, completar a volumen con

100 *Fase móvil* y mezclar. Transferir 1,0 mL de esta
101 solución a un matraz aforado de 20 mL, completar a
102 volumen con *Fase móvil* y mezclar.

103 *Solución de resolución* - Pesar exactamente
104 alrededor de 10 mg de melamina, transferir a un
105 matraz aforado de 100 mL y disolver en 90 mL de
106 agua. Agregar 5,0 mL de *Solución muestra* y
107 completar a volumen con agua. Transferir 1,0 mL de
108 esta solución a un matraz aforado de 50 mL,
109 completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

110 *Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) -
111 Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar
112 las respuestas de los picos según se indica en
113 *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de
114 melamina y clorhidrato de metformina no debe ser
115 menor de 10.

116 *Procedimiento* - Inyectar por separado en el
117 cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente
118 20 µL) de la *Solución estándar*, la *Solución muestra*
119 y la *Solución muestra diluida*, registrar los
120 cromatogramas durante dos veces el tiempo de
121 retención del clorhidrato de metformina y medir las
122 respuestas de todos los picos. El pico
123 correspondiente a cianoguanidina en el
124 cromatograma obtenido a partir de la *Solución*
125 *muestra* no debe ser mayor al correspondiente en el
126 cromatograma obtenido con la *Solución estándar*
127 (0,02 %). A excepción del pico principal y del pico
128 correspondiente a Impureza A de Metformina, la
129 respuesta de cualquier pico no debe ser mayor que la
130 respuesta del pico principal obtenida con la *Solución*
131 *muestra diluida* (0,1 %).

132 **Límite de metales pesados** <590>

133 *Método I.* No más de 0,001 %.

134 **Pérdida por secado** <680>

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

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

138 No más de 0,1 %.

139 VALORACIÓN

140 [NOTA: para evitar el sobrecalentamiento en el
141 medio de reacción, homogeneizar completamente y
142 detener la valoración inmediatamente después de
143 haber alcanzado el punto final].

144 Pesar exactamente alrededor de 60 mg de
145 Clorhidrato de Metformina y disolver en 4 mL de
146 ácido fórmico anhidro. Agregar 50 mL de anhídrido
147 acético y titular con ácido perclórico 0,1 M (SV),
148 determinando el punto final potenciométricamente.
149 Realizar una determinación con un blanco y hacer las
150 correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada

151 mL de ácido perclórico 0,1 M equivale a
152 8,28 mg de $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$.

153