

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME)

FARMACOPEA ARGENTINA

AV. CASEROS 2161 1264 BUENOS AIRES FAX 5411-4340-0853
REPUBLICA ARGENTINA

NIMODIPINO

Sustancia de Referencia para Ensayos Físico-Químicos

(Control N° 108002)

Ester 2-metoxietil 1-metiletil del ácido 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridino dicarboxílico

$C_{21}H_{26}N_2O_7$

P. Mol.: 418,4

Descripción: polvo amarillo cristalino.

Espectro de absorción infrarrojo:

Sustancia tal cual.

Disco de KBr.

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

Equipo: espectrofotómetro FT-IR Perkin Elmer, modelo Spectrum 1000.

(Ver espectro adjunto).

Pérdida por secado: 0,0 % (Determinaciones efectuadas: 3; desviación estándar: 0,01).

Temperatura: 105 °C.

Tiempo: 4 horas.

Espectro de absorción ultravioleta:

Precauciones:

- Mantener el envase de la sustancia cubierto con el folio de aluminio.
- Proteger de la luz la sustancia y sus soluciones durante todo el procedimiento.
- Efectuar los ensayos inmediatamente después de preparar las soluciones correspondientes.

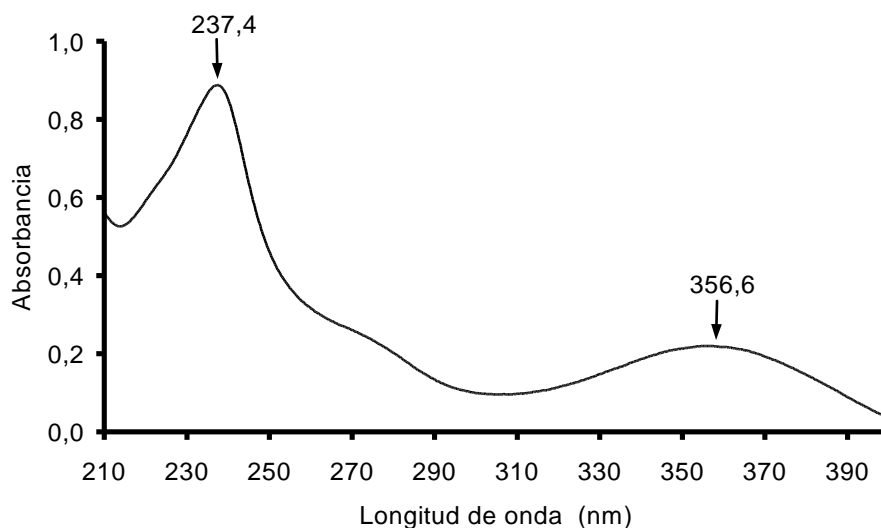
Concentración de la solución: 0,0013 %, P/V, en alcohol de 96°.

Cubetas de 1 cm de paso óptico.

Slit: 1.

Barrido U.V. entre 210 y 400 nm, efectuado con velocidad lenta.

Equipo: espectrofotómetro Shimadzu, modelo U.V. 2101 PC.



Absorbancias:

Cubetas, slit, equipo y **precauciones:** ídem espectro de absorción ultravioleta.

Concentración de la solución: 0,0013 %, P/V, en alcohol de 96°.

λ : 237,4 nm

$A = 0,859$ (Determinaciones efectuadas: 9; desviación estándar: 0,003).

Concentración de la solución: 0,0053 %, P/V, en alcohol de 96°.

λ : 356,6 nm

$A = 0,871$ (Determinaciones efectuadas: 9; desviación estándar: 0,004).

Poder rotatorio específico: $[\alpha] (20\text{ }^{\circ}\text{C}, D) = 0,015\text{ }^{\circ}$ (Determinaciones efectuadas: 5; desviación estándar: 0,081).

Concentración de la solución: 5 %, P/V, en acetona.

Equipo: polarímetro Carl Zeiss 0,01°.

Precauciones: ver espectro de absorción ultravioleta.

Estimación de impurezas presentes por cromatografía líquida de alta eficacia:

Precauciones: ver espectro de absorción ultravioleta.

Equipo: cromatógrafo líquido de alta eficacia Shimadzu, modelo LC10A, con procesador de datos Hewlett Packard, HP3365 Serie II, Chemstation.

Columna: Phenomenex Gemini C18 110 A; longitud: 10 cm; diámetro interno: 4,6 mm; diámetro de partícula: 3,0 μm .

Longitud de onda: 235 nm.

Temperatura: 40 °C.

Fase móvil: agua bidestilada – metanol – tetrahidrofurano (60:20:20).

Flujo: 1,5 ml/minuto.

Muestra: Nimodipino.

Concentración de la muestra: 1,6 mg/ml.

Volumen inyectado: 20 μl .

Preparación de la muestra: se pesan exactamente alrededor de 40 mg de nimodipino, se disuelven en 2,5 ml de tetrahidrofurano y se llevan a 25 ml con fase móvil.

Solución diluida de Nimodipino: se pesan exactamente alrededor de 3,2 mg de nimodipino, se disuelven en 2,5 ml de tetrahidrofurano y se llevan a 100 ml con fase móvil. Se toman 5 ml de esta solución y se llevan a 50 ml con fase móvil.
Concentración de la solución diluida de Nimodipino: 0,0032 mg/ml.

Solución de Resolución: se pesan exactamente alrededor de 3,2 mg de impureza A (2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)piridin-3,5-dicarboxilato de 2-metoxietil-1-metiletilo) y 3,2 mg de nimodipino, se disuelve cada una de ellas con 2,5 ml de tetrahidrofurano en sendos matraces de 100 ml y se llevan a volumen con fase móvil. Se toma una alícuota de 5 ml de cada solución, se transfieren a un mismo matraz de 100 ml y se lleva a volumen con fase móvil.
Concentración de Solución de Resolución: 0,0016 mg/ml para cada sustancia.

Volumen inyectado de todas las soluciones: 20 µl.

Tiempo de retención de Nimodipino: 14,4 minutos.

Tiempo de retención de Impureza A: 11,7 minutos.

Resultado: se detecta la presencia de ocho impurezas.

Tiempo de retención aproximado (minutos)	% de impurezas (relación porcentual de áreas, respecto del pico de Nimodipino en la solución diluida)
6,3	0,104
7,2	0,002
10,3	0,054
** 11,7 (Impureza A)	0,024 **
13,3	0,012
14,4	pico principal
18,0	0,006
19,6	0,005
21,9	0,005

** % de Impureza A respecto del pico de impureza A en la Solución de Resolución.

Impurezas totales estimadas: 0,21 %.

Análisis Térmico: la pureza estimada por Calorimetría Diferencial de Barrido, sobre droga tal cual, fue de 99,81 moles %. (Determinaciones efectuadas: 4; coeficiente de variación: 0,01 %).

Equipo: termoanalizador Mettler Toledo, modelo DSC 821^e.

Se emplearon crisoles de aluminio de 40 µl, herméticamente cerrados.

Temperatura inicial: 110 °C.

Velocidad de calentamiento: 2 °C/minuto.

Temperatura de fusión de los últimos cristales: 125,4 °C (Determinaciones efectuadas: 4; coeficiente de variación: 0,05 %).

Valoración: 100,1 %; calculado sobre la sustancia secada (Determinaciones efectuadas:10; coeficiente de variación: 0,19 %).

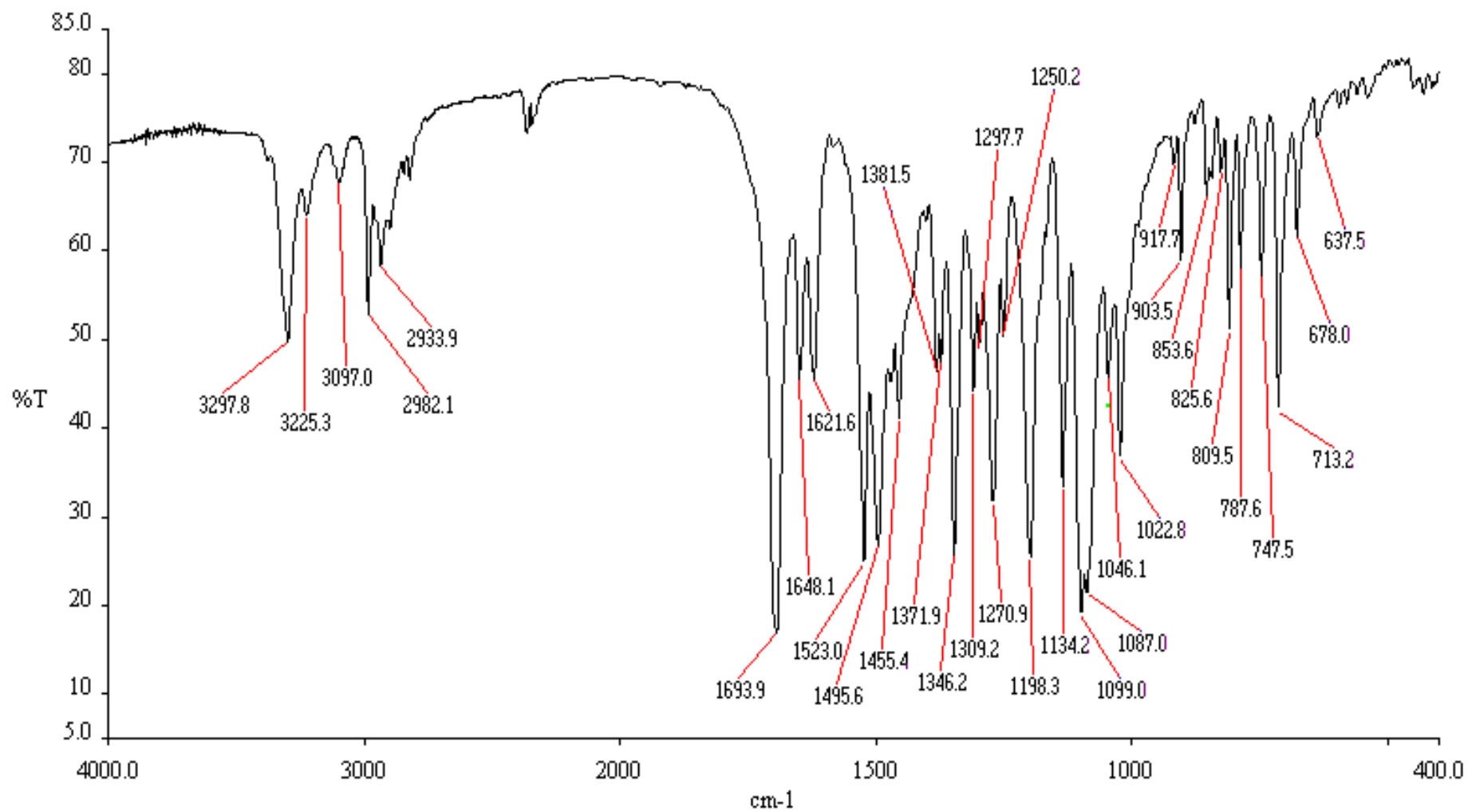
Método: Titulación Cerimétrica con solución de sulfato cérico 0,1 N (preparado y valorado según "Análisis Químico Cuantitativo" de Kolthoff y Sandell, páginas 866-867, IV Ed.) con ortofenantrolina (SR), como indicador.

Disolvente de la muestra: alcohol butílico terciario - ácido perclórico (SR) (50:50).

Preparación del ácido perclórico (SR): diluir 8,5 ml de ácido perclórico, 70 %, P/P, a 100 ml con agua destilada.

Precauciones: ver espectro de absorción ultravioleta.

Conservación: no quitar el folio de aluminio que cubre el envase ni exponer la sustancia a la luz. Conservar a $6\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y en ambiente de baja humedad.



Nimodipino – Sustancia de Referencia Farmacopea Argentina