

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME)

AV. CASEROS 2161

1264 BUENOS AIRES

FAX 5411-4340-0853

REPUBLICA ARGENTINA

NIFEDIPINA

Sustancia de Referencia para Ensayos Físico-Químicos

(Control N° 189030)

Dimetil éster del ácido 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-piridín-3,5-dicarboxílico

$C_{17}H_{18}N_2O_6$

P. Mol.: 346,34

Descripción: Polvo amarillo cristalino.

Rango de fusión: 173-174,5°C.

Droga previamente desecada durante 24 horas sobre gel de sílice a temperatura ambiente.

Portaobjeto colocado sobre la platina 10°C antes del comienzo de la fusión, con velocidad de calentamiento de aproximadamente 2°C/minuto.

Equipo: Microscopio para termomicroanálisis Thermopan-Reichert.

Espectro de absorción infrarrojo:

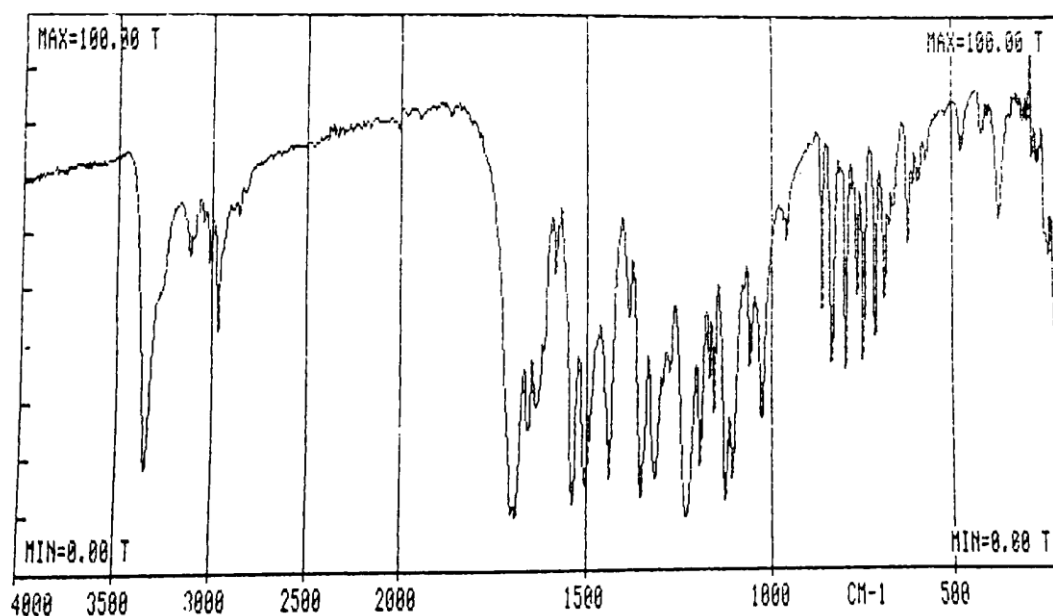
Disco de KBr.

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

Equipo: Espectrofotómetro I.R. Perkin Elmer 783.

Computadora Perkin Elmer P.C. 7500.

Impresora Perkin Elmer P.R. 210.



Espectro de absorción ultravioleta:

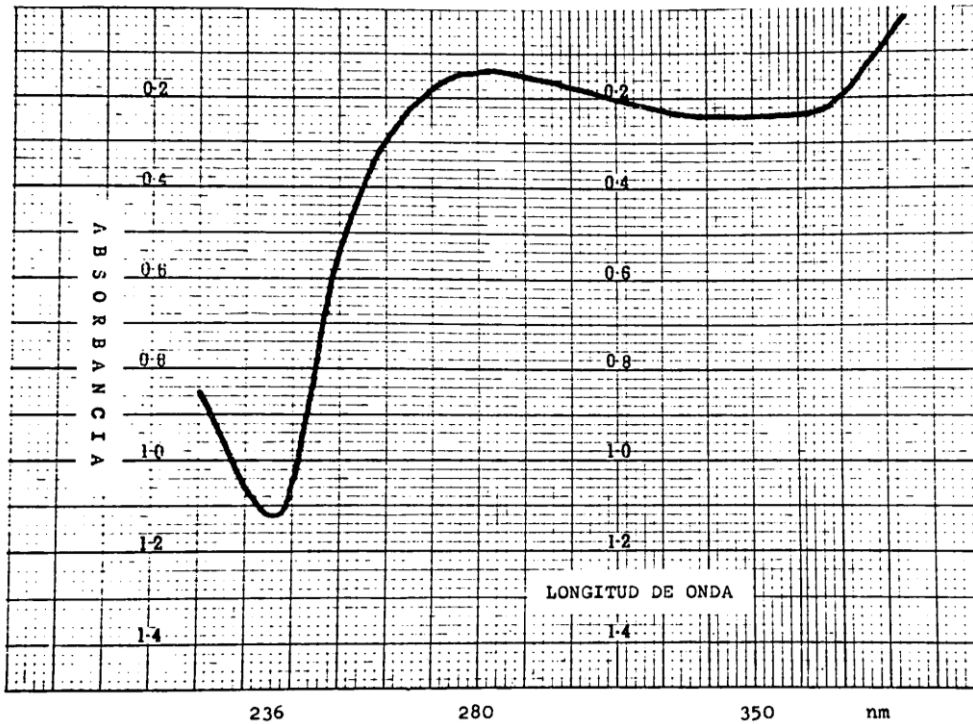
Precaución: Mantener el envase de la droga cubierto por un folio de aluminio u otro material adecuado. No exponer la droga ni sus soluciones a la luz. Atenuar al máximo posible la iluminación durante las pesadas, la preparación de las soluciones y la prosecución del análisis. Los envases y matraces color caramelo no son protección suficiente.

Concentración de la solución: 0,002 %, P/V, en metanol.

Cubetas de 1 cm de paso óptico.

Barrido U.V. entre 220 y 390 nm.

Equipo: Espectrofotómetro Perkin Elmer, modelo 402.



Coefficiente de extinción específica:

Precaución: Ídem "Espectro de absorción ultravioleta".

E 1 %, 1 cm = 611,2 determinado a 236 nm y calculado con respecto a la sustancia anhidra (Determinaciones efectuadas: 10; coeficiente de variación: 0,33 %).

Concentración de la solución: 0,0008 %, P/V, en metanol.

Equipo: Espectrofotómetro Shimadzu, modelo QV-50.

Relación de absorbancias:

Precaución: Ídem "Espectro de absorción ultravioleta".

$A_{350 \text{ nm}} / A_{280 \text{ nm}} = 1,59$ (Determinaciones efectuadas: 11; coeficiente de variación: 1,21 %).

Concentración de la solución: 0,0028 %, P/V, en metanol.

Equipo: Espectrofotómetro Shimadzu, modelo QV-50.

Contenido de agua: 0,02 % (Determinaciones efectuadas: 4; desviación estándar: 0,02).

Determinado por Coulombimetría.

Equipo: Coulombímetro Metrohm, modelo 652 KF.

Cenizas sulfúricas: 0,0 %.

Método: Farmacopea Francesa X Ed.

Consumo de ácido perclórico: 0,02 ml/g.

Método: U.S.P. XXII Ed.

Cloruros: < 70 p.p.m.
Método: U.S.P. XXII Ed.

Sulfatos: < 100 p.p.m.
Método: U.S.P. XXII Ed.

Metales pesados: \leq 10 p.p.m., expresados como Pb.
Método: Farmacopea Argentina VI Ed., ensayo II.

Cromatografía en capa fina de alta performance (HPTLC):

Precaución: Ídem "Espectro de absorción ultravioleta".

Cromatografía ascendente.

Fase fija: Gel de sílice – Cromatoplaque de gel de sílice 60 F₂₅₄, Merck Art. 5629.

Fase móvil: Eter isopropílico – U.S.P. XXI Ed.

Activación: 30 minutos a 105°C. Con anterioridad a la activación se recomienda efectuar una doble corrida con la fase móvil mencionada, seguida de posterior evaporación de la misma, todo ello para eliminar la interferencia que pudiera producirse por aparición de una banda a la altura de las posibles impurezas.

Sustancia A (muestra): Nifedipina.

Disolvente de la muestra: Cloroformo.

Concentración de la solución A: 25 mg/ml.

Volumen sembrado: 10 μ l.

Cantidad sembrada: 250 μ g.

Sustancia B (testigo): Dimetil éster del ácido 2, 6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-piridín-3,5-dicarboxílico.

Disolvente del testigo B: Metanol.

Concentración de la solución B: 0,05 mg/ml.

Volumen sembrado: 10 μ l.

Cantidad sembrada: 0,5 μ g.

Sustancia C (testigo): Dimetil éster del ácido 2, 6-dimetil-4-(2-nitrosfenil)-piridín-3,5-dicarboxílico.

Disolvente del testigo C: Metanol.

Concentración de la solución C: 0,05 mg/ml.

Volumen sembrado: 10 μ l.

Cantidad sembrada: 0,5 μ g.

Condiciones de desarrollo: Cámara sin recubrimiento de papel de filtro en su pared interior y sin saturación. Corrida de 8 cm a partir del punto de siembra.

Revelador: Luz U.V. de 254 nm.

Resultado: Rf de la mancha principal \cong 0,30.

Rf del Nitroderivado \cong 0,40.

Rf del Nitrosoderivado \cong 0,50.

Para la cantidad sembrada de A se detecta la mancha principal, pero no se detecta la presencia de impurezas.

Para las cantidades sembradas de B y C se detectan las manchas correspondientes.

Consecuentemente la presencia del Nitroderivado o del Nitrosoderivado es menor que 0,2 %.

Análisis térmico: La pureza estimada por Calorimetría Diferencial de Barrido sobre la droga tal cual fue de 99,97 moles % (Determinaciones efectuadas: 4; coeficiente de variación: 0,01%).

Equipo: Termoanalizador Mettler, modelo TA 3000.

Se emplearon crisoles de aluminio perforados.

Temperatura inicial: 150°C.

Velocidad de calentamiento: 2°C/minuto.

Temperatura de fusión de los últimos cristales: 173,2°C.

Estimación de impurezas presentes por cromatografía líquida de alta performance:

Precaución: Ídem "Espectro de absorción ultravioleta".

Equipo: Cromatógrafo líquido de alta performance Perkin Elmer, serie 2/2, con integrador electrónico Perkin Elmer, modelo LC1100.

Columna: Phenomenex (Maxsil), RP 18; longitud: 25cm; diámetro de partículas: 5 µm.

Longitud de onda: 235 nm.

Temperatura: ambiente.

Fase móvil: Acetonitrilo-Agua-Metanol (20:53:27).

Flujo: 1,3 ml/minuto.

Concentración de la muestra (Nifedipina): 0,5 mg/ml, en metanol.

Volumen inyectado: 20 µl.

Tiempo de retención: 19,2 minutos.

Concentración del nitroderivado: 0,0005 mg/ml, en metanol.

Volumen inyectado: 20 µl.

Tiempo de retención: 14,4 minutos.

Concentración del nitrosoderivado: 0,0005 mg/ml, en metanol.

Volumen inyectado: 20 µl.

Tiempo de retención: 16,8 minutos.

Las impurezas mencionadas se inyectaron en proporción de 0,1% con respecto a la Nifedipina.

Resultado: En la muestra no se detectó ningún pico correspondiente a impurezas.

Valoración:

Precaución: Ídem "Espectro de absorción ultravioleta".

1- Cerimetría: 100,2 % (Calculado para la sustancia anhidra; determinaciones efectuadas: 11; coeficiente de variación: 0,48 %).

Método: Ver Anexo I.

2- Cromatografía líquida de alta performance: 101,5 % (Calculado sobre las drogas tal cual; determinaciones efectuadas: 6; coeficiente de variación: 0,52 %). El contenido de agua de la droga valorada y del estándar empleado es despreciable.

Equipo, columna, longitud de onda, temperatura y fase móvil: Ídem "Estimación de impurezas presentes por HPLC".

Flujo: 1,4 ml/minuto.

Concentración de la muestra y del estándar: 0,12 mg/ml en metanol.

Volumen inyectado: 20 µl.

Estándar: Nifedipina, USP Reference Standard, lote G (En este estándar se detectó la presencia de una impureza de tiempo de retención - 5,9 minutos, que no corresponde a nitropiridín ni a nitrosopiridín derivados).

ANEXO I

Valoración cerimétrica:

La preparación y valoración de la solución del sulfato cérico amónico 0,1 M, se realizó según "Análisis Químico Cuantitativo" de Kolthoff y Sandell, páginas 866 – 867, IV Ed. Castellana, Editorial Nigar S.R.L.

Procedimiento: Pésese exactamente alrededor de 140 mg de la droga y transfírase cuantitativamente a un frasco Erlenmeyer adecuado, agréguese 20 ml de ácido acético glacial y 10 ml de solución de ácido sulfúrico al 10 %, V/V. Calientese en baño de 70°C hasta disolución. Agréguese 0,1 ml de solución de sulfato de ferroína (Merck, art. 9161 ó similar) y titúlese desde una bureta de 10 ml, graduada al 0,05 ml, con la solución de sulfato cérico amónico 0,1 M hasta obtener una coloración azul-verdosa. Corrijase la titulación considerando los ensayos en blanco que se efectúen.

Cada ml de solución 0,1 M de sulfato cérico amónico equivale a 0,017317 g de $C_{17}H_{18}N_2O_6$.

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. No quitar el folio de aluminio que cubre el envase.

Uso: la Sustancia de Referencia Nifedipina 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.