

## INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME)

### FARMACOPEA ARGENTINA

AV. CASEROS 2161

1264 BUENOS AIRES

FAX 5411-4340-0853

REPUBLICA ARGENTINA

## MALEATO DE ENALAPRIL

Sustancia de Referencia para Ensayos Físico-Químicos

(Control N° 110004)

(z)- butenodiato de (S)-1-[N-[1-(etoxicarbonil)-3-fenilpropil]-L-alanil]-L-prolina

$C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$

P. Mol.: 492,5

**Descripción:** polvo cristalino blanco.

### Espectro de absorción infrarrojo:

Sustancia tal cual.

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

1 - Suspensión en parafina líquida.

2 - Disco de KBr.

Concentración: aproximadamente 1 mg en 100 mg de KBr.

(Ver espectros adjuntos).

**Pérdida por secado:** 0,06 % (Determinaciones efectuadas: 6; desviación estándar: 0,09 %).

Temperatura: 60 °C.

Presión: no mayor a 5 mm de Hg.

Tiempo: 3 horas.

### Espectro de absorción ultravioleta:

**Precauciones:** no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

Concentración de la solución: 0,0016 %, P/V, en el disolvente

Disolvente: una solución conteniendo 1,44 g de dodecilsulfato de sodio por litro de una mezcla de solución de fosfato de pH 2,0 y acetonitrilo (65:35).

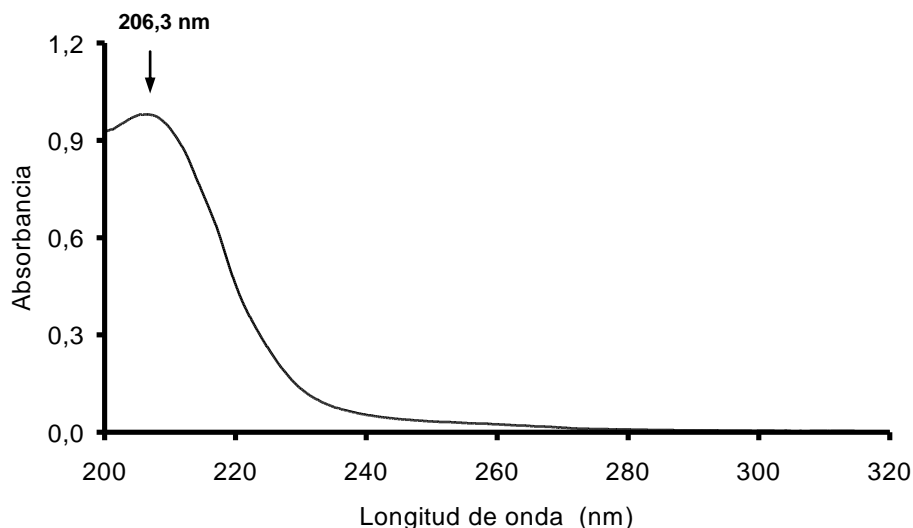
Preparación de la solución de fosfato de pH 2,0: disolver 140 mg de fosfato monobásico de potasio en aproximadamente 800 ml de agua. Ajustar a pH 2,0 con ácido fosfórico, completar a 1 litro con agua y mezclar.

Cubetas de 1 cm de paso óptico.

Slit: 1.

Barrido U.V. entre 200 y 320 nm, efectuado con velocidad lenta.

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



### Absorbancia:

Concentración de la solución, disolvente, cubetas, slit, equipo y precauciones ídem espectro de absorción ultravioleta.

$\lambda$ : 206,3 nm

$A = 0,924$  (Determinaciones efectuadas: 13; desviación estándar: 0,013).

$\lambda$ : 210,0 nm

$A = 0,880$  (Determinaciones efectuadas: 13; desviación estándar: 0,014).

**Poder rotatorio específico:**  $[\alpha]_{25}^{\circ}\text{C}$ ,  $D = -41,4^{\circ}$  (Determinaciones efectuadas: 5; desviación estándar: 0,51).

Concentración de la solución: 1 %, P/V, en metanol.

Equipo: polarímetro Rudolph Research, modelo Autopol III.

### Estimación de impurezas presentes por cromatografía líquida de alta eficacia:

**Precauciones:** no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

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

Columna: Perkin Elmer High Speed C8; longitud: 12,5 cm; diámetro interno: 4,6 mm; diámetro de partícula: 5  $\mu\text{m}$ .

Longitud de onda: 210 nm.

Temperatura: 50  $^{\circ}\text{C}$ .

Fase móvil: acetonitrilo – solución A, (33:67).

Solución A: a un litro de solución de fosfato de pH 2,0 agregar 2,15 g de dodecilsulfato de sodio.

Flujo: 1,51 ml/minuto.

Disolvente de la muestra y de los testigos: fase móvil.

Muestra: Maleato de Enalapril.

Concentración de la muestra: 5,0 mg/ml.

Volumen inyectado de cada solución: 20  $\mu\text{l}$ .

Testigos de impurezas: Imidazol, Enalaprilat y Dicotopiperazina, Farmacopea Argentina.

Solución testigo de Imidazol: se pesan exactamente alrededor de 3,125 mg de imidazol, se transfieren a un matraz aforado de 25 ml y se lleva a volumen con fase móvil.

Solución testigo de Enalaprilat: se pesan exactamente alrededor de 2,5 mg de enalaprilat, se transfieren a un matraz aforado de 10 ml y se lleva a volumen con fase móvil.

Solución testigo de Dicotopiperazina: se pesan exactamente alrededor de 2,5 mg de dicotopiperazina, se transfieren a un matraz aforado de 10 ml y se lleva a volumen con fase móvil.

Solución testigo de Maleato de Enalapril: se pesan exactamente alrededor de 3,125 mg de maleato de enalapril, se transfieren a un matraz aforado de 25 ml y se lleva a volumen con fase móvil.

Solución de referencia: se transfieren 2,00 ml de cada una de las soluciones de testigos preparadas anteriormente a un matraz aforado de 50 ml y se lleva a volumen con fase móvil.

Solución de resolución: se pesan exactamente alrededor de 125 mg de maleato de enalapril, se transfieren a un matraz aforado de 25 ml. Se agrega 1,0 ml de la solución testigo de imidazol, 1,0 ml de la de enalaprilat y 1,0 ml de la de dicotopiperazina, se lleva a volumen con fase móvil.

**Resultado:** se detecta la presencia de cinco impurezas.

	Tiempo de retención aproximado (minutos)	% de área respecto del área total
Imidazol	2,6	0,049
Enalaprilat	3,6	0,065
Dicotopiperazina	4,8	0,002
	13,4	pico principal
Impureza desconocida	27,4	0,003
Ciclohexil análogo del Enalapril	39,0	0,160

**Impurezas totales estimadas:** 0,28 %.

**Análisis Térmico:** temperatura de fusión de los últimos cristales: 146,6 °C (Determinaciones efectuadas: 6; coeficiente de variación: 0,23 %).

Equipo: termoanalizador Mettler Toledo, modelo DSC 821<sup>e</sup>.

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

Temperatura inicial: 127 °C.

Velocidad de calentamiento: 3 °C/minuto.

**Valoración:** 99,8 %; calculado sobre la sustancia secada (Determinaciones efectuadas: 11; coeficiente de variación: 0,44 %).

Método: Titulación potenciométrica con solución de NaOH 0,1 N.

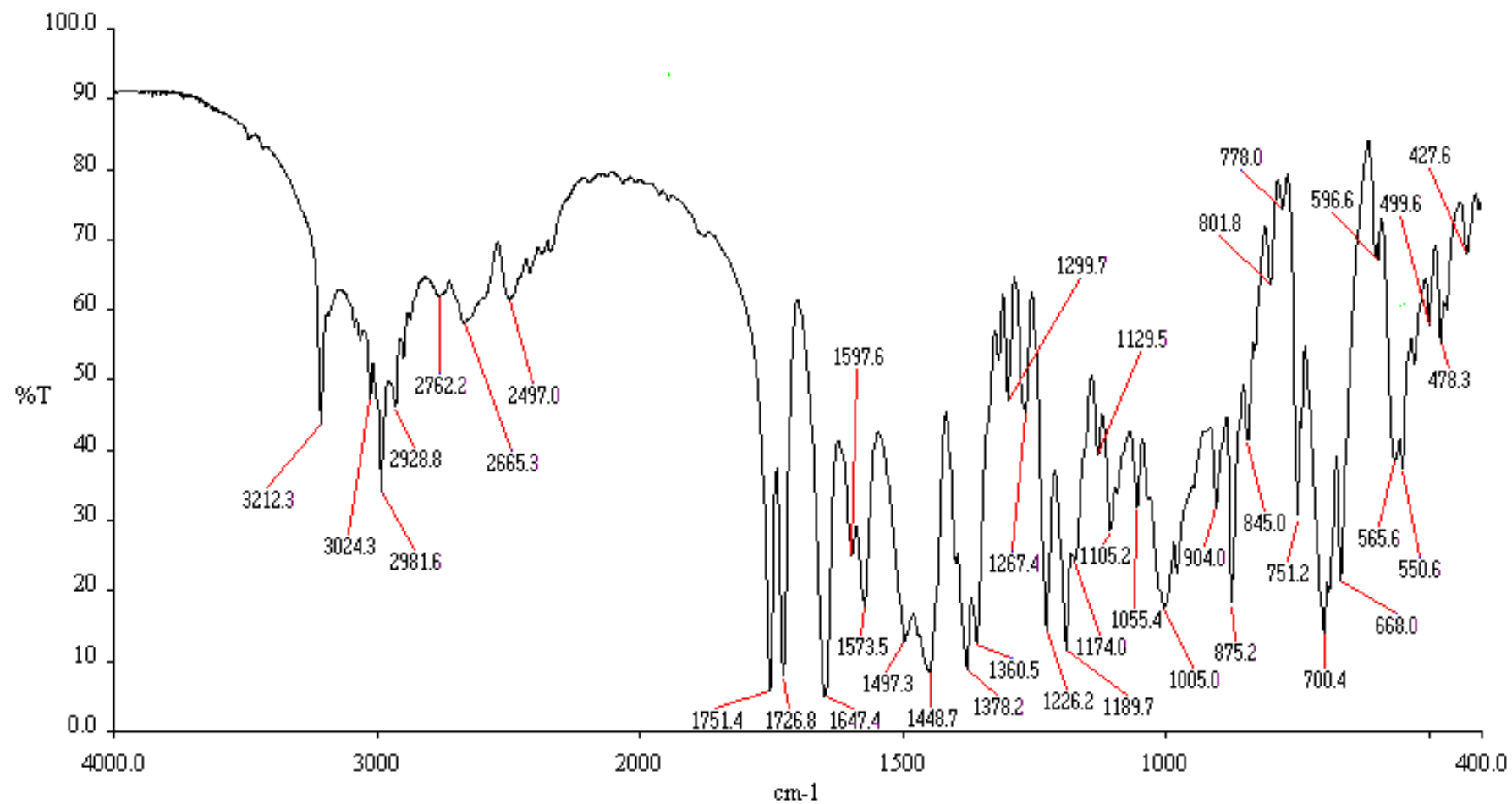
Disolvente de la muestra: agua destilada libre de dióxido de carbono.

Equipo: titulador automático Metrohm, modelo Titrino DMS 716.

Electrodo de vidrio combinado: Metrohm 6.0228.000.

**Precauciones:** durante todo el procedimiento, no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

**Conservación:** esta Sustancia de Referencia debe conservarse al abrigo de la luz, a 6 °C ± 2 °C y en ambiente de baja humedad.



**Enalapril Maleato – Sustancia de Referencia Farmacopea Argentina**