

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME)

FARMACOPEA ARGENTINA

AV. CASEROS 2161

1264 BUENOS AIRES

FAX 5411-4340-0853

REPUBLICA ARGENTINA

MALEATO DE ENALAPRIL

IMPUREZA DICETOPIPERAZINA

Sustancia de Referencia para Ensayos Físico-Químicos

(Control Nº 110004/DICETOP.)

4-[1-(etoxicarbonil)-3-fenilpropil]-3-metil-1,4-diaza[4,3,0]-biciclononano-2,5-diona

$C_{20}H_{26}N_2O_4$

P. Mol.: 358,4

Descripción: polvo cristalino blanco.

Caracterización estructural:

Los datos espectroscópicos confirman que la estructura corresponde a 4-[1-(etoxicarbonil)-3-fenilpropil]-3-metil-1,4-diaza[4,3,0]-biciclononano-2,5-diona.

Equipos:

- Espectrómetro de resonancia magnética nuclear, marca Bruker Avance, modelo 500.
- Espectrómetro de masa con ionización por impacto electrónico a 70 ev, marca Shimadzu, modelo QP 5050 A.

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).

Espectro de absorción ultravioleta:

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

Concentración de la solución: 0,0018 %, P/V, en el disolvente.

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

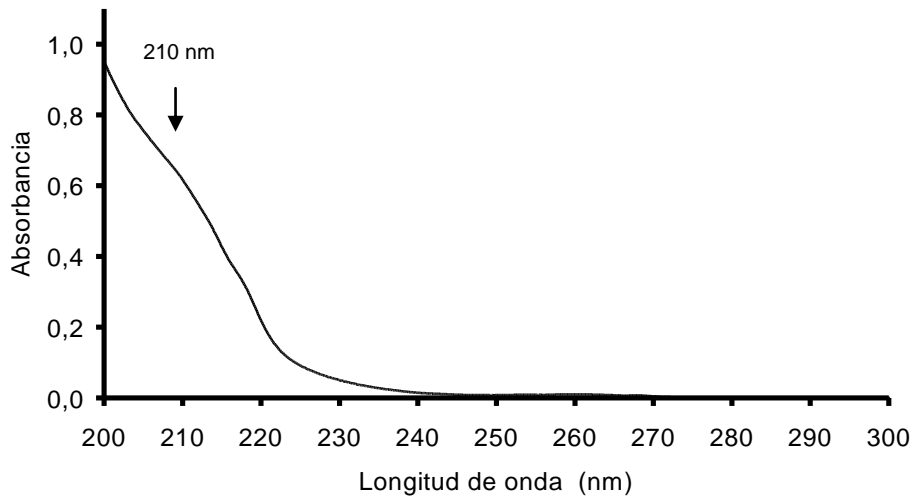
Preparación de la solución de fosfato de pH 2,0: disolver 140 mg de fosfato monobásico de potasio en aproximadamente 800 ml de agua. Ajustar a pH 2,0 con ácido fosfórico, completar a 1 litro con agua y mezclar.

Cubetas de 1 cm de paso óptico.

Slit: 1.

Barrido U.V. entre 200 y 300 nm, efectuado con velocidad lenta.

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



Absorbancia a 210 nm:

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

$A = 0,614$ (Determinaciones efectuadas: 7; desviación estándar: 0,012).

Análisis térmico: la pureza estimada por Calorimetría Diferencial de Barrido, sobre droga tal cual, fue de 99,89 moles %. (Determinaciones efectuadas: 5; coeficiente de variación: 0,04 %).

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

Se emplearon crisoles de aluminio de 40 μ l, herméticamente cerrados.

Temperatura inicial: 84 °C.

Velocidad de calentamiento: 2 °C/minuto.

Temperatura de fusión: 94,03 °C (Determinaciones efectuadas: 5; coeficiente de variación: 0,11 %).

Las pesadas de la sustancia se realizaron con luz atenuada.

RESULTADOS PROPORCIONADOS POR EL ELABORADOR

Contenido de agua: 0,1 %.

Poder rotatorio específico: - 83,3° sobre sustancia secada
Concentración de la solución: 1 %, P/V, en metanol.

Pureza cromatográfica

Cromatografía en capa delgada:

Fase fija: gel de sílice 60 F254 de 0,2 mm de espesor.

Fase móvil: metanol – cloroformo (90:10).

Cantidad sembrada 100 µg.

Reveladores: a) 254 y 366 nm.

b) solución de permanganato de potasio.

Rf de la mancha principal \cong 0,64.

Resultado: no se detectan manchas secundarias.

Cromatografía líquida de alta eficacia:

Equipo: Hewlett Packard 1090.

Columna: Macherey-Nagel, Nucleosil 100-C8, diámetro de partícula: 5 µm.

Longitud de onda: 210 nm.

Temperatura: 50 °C.

Fase móvil:

Preparar una solución de 1,44 g/l de dodecilsulfato de sodio en la mezcla descrita a continuación:

Disolver 0,14 g de fosfato monobásico de potasio en 800 ml de agua, ajustar a pH 2,0 con ácido fosfórico 20 %, completar a 1 litro con agua y mezclar. A 650 ml de esta solución agregar 350 ml de acetonitrilo y homogeneizar.

Flujo: 1 ml/min.

Disolvente de la muestra: fase móvil.

Concentración de la muestra: 5 mg/ml.

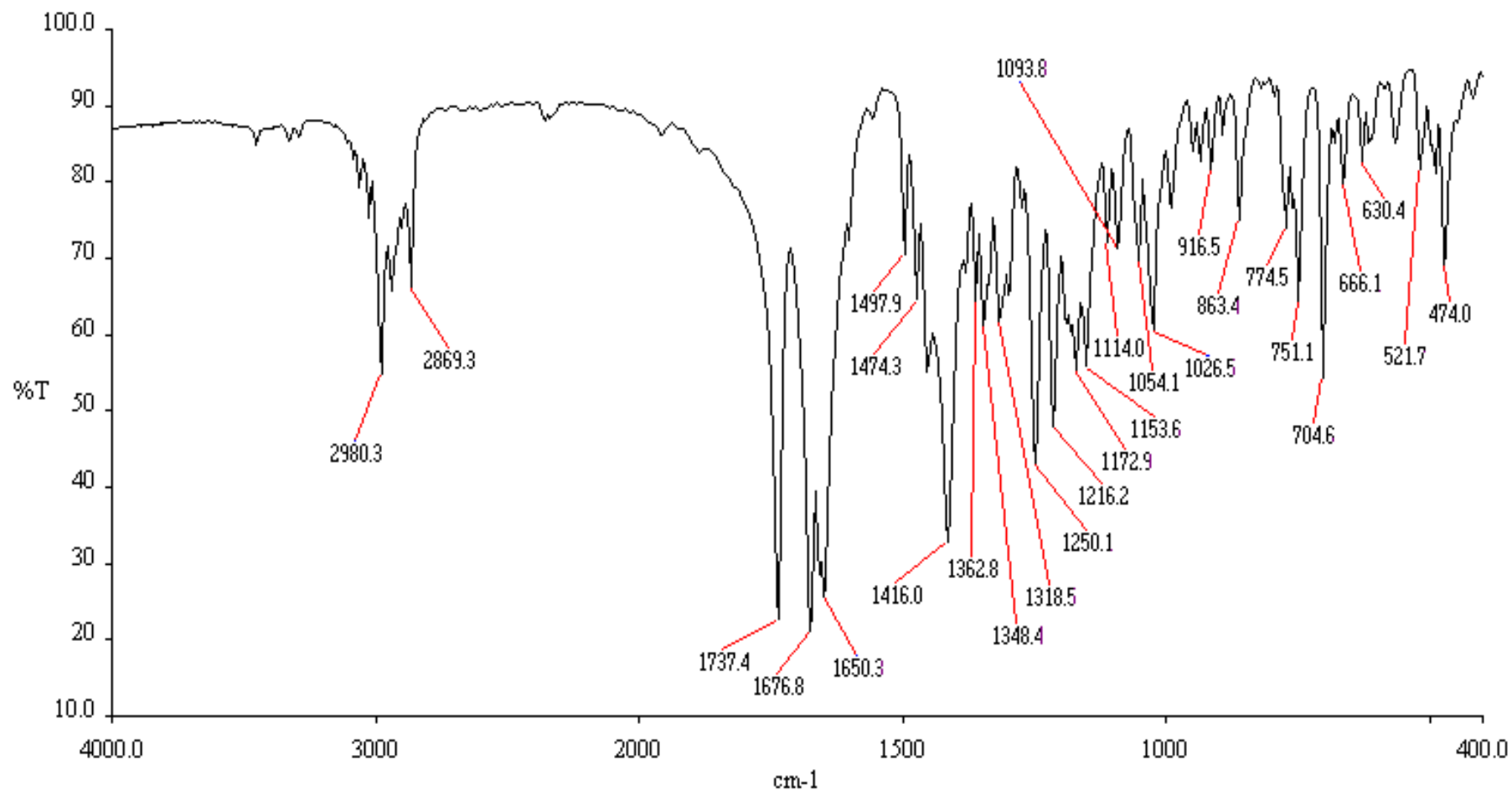
Volumen inyectado: 20 µl.

Resultado:

Impurezas individuales: \leq 0,03 % en áreas.

Impurezas totales: 0,13 % en áreas.

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



Enalapril Maleato - Impureza Dicotopiperazina- Sustancia de Referencia Farmacopea Argentina