

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Эналаприла малеат

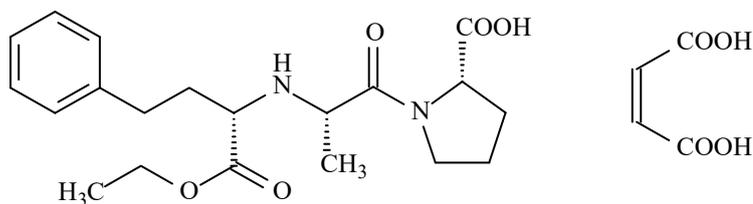
ФС.2.1.0045.15

Эналаприла малеат

Enalaprili maleas

Вводится впервые

(2S)-1-((2S)-2-{(1S)-3-Фенил-1-(этоксикарбонил)пропил]амино}пропаноил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (2Z)-бут-2-ендиоат (1:1)



М. м. 492,5

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % эналаприла малеата $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в метаноле и диметилформамиде, растворим в спирте 96 %, умеренно растворим в воде, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность. 1. *ИК-спектр.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в суспензии с вазелиновым маслом, в области частот от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца эналаприла малеата.

2. *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания

основного пика на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы (раздел «Родственные примеси»).

Температура плавления. От 142 до 147 °С (ОФС «Температура плавления»).

Удельное вращение. От $-41,0^\circ$ до $-43,5^\circ$ в пересчете на сухое вещество (1 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Поляриметрия»).

рН. От 2,0 до 3,0 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Буферный раствор А (рН 2,5). 2,8 г натрия фосфата однозамещенного растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой до 2,5, доводят объем раствора водой до 1000 мл и перемешивают.

Буферный раствор В (рН 6,8). 2,8 г натрия фосфата однозамещенного растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора 9 М раствором натрия гидроксида до 6,8, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Подвижная фаза А (ПФА). Буферный раствор В – ацетонитрил (95:5).

Подвижная фаза В (ПФВ). Буферный раствор В – ацетонитрил (34:66).

Растворитель. Буферный раствор А – ацетонитрил (95:5).

Испытуемый раствор. 30,0 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 25 мл растворителя, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 20 мг стандартного образца эналаприла малеата помещают в химический стакан вместимостью 100 мл. Стакан нагревают на электрической плитке на половине от максимальной температуры в течение 5 – 10 мин до расплавления вещества, сразу после чего стакан убирают и дают остыть. Необходимо избегать перегрева вещества, выражающегося в появлении коричневой окраски вещества. К охлажденному остатку прибавляют 50 мл

ацетонитрила, полученную смесь обрабатывают ультразвуком в течение нескольких минут до растворения. Полученный раствор обычно содержит 0,2 – 0,4 мг/мл эналаприла дикетопиперазина.

Хроматографические условия

Колонка	150 мм × 4,1 мм, сополимер стирол-дивинилбензол, 5 мкм;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Температура колонки	70 °С;
Детектор	спектрофотометрический, 215 нм;
Объем пробы	50 мкл.

Градиентное элюирование

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %
0 – 20	95 → 40	5 → 60
20 – 25	40	60
25 – 26	40 → 95	60 → 5
26 – 30	95	5

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Время удерживания эналаприла дикетопиперазина относительно эналаприла – около 2,1. Разрешение (R) между пиками эналаприла и эналаприла дикетопиперазина не менее 3,5.

Относительное стандартное отклонение для площади пика эналаприла не более 1,0 %.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика со временем удерживания относительно основного пика около 1,1 не должна превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %). Площадь любого другого пика, кроме основного, должна быть не более 0,3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %); сумма площадей таких пиков должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитываются пик малеиновой кислоты и пики с площадью менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения.

Потеря в массе при высушивании. Не более 1,0 %. Определение проводят одним из методов.

1) Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре 60 °С при остаточном давлении не выше 5 мм рт.ст. в течение 2 ч.

2) Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют при перемешивании в 20 мл уксусной кислоты ледяной, прибавляют 5 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до зеленого окрашивания (индикатор – 0,3 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 49,25 мг эналаприла малеата $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$.

Хранение. В хорошо укупоренной упаковке, в защищенном от света месте.