

Penicilamina, Cápsulas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	10–jun–2019
Fecha Oficial	11–jun–2019
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 1
Motivo de la Revisión	Cumplimiento

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015–2020, el Comité de Expertos en Monografías de Medicamentos Químicos 1 ha revisado la monografía de Penicilamina, Cápsulas. El propósito de esta revisión es eliminar la prueba de *Pérdida por Secado*, la cual es específica para la formulación.

El Boletín de Revisión de Penicilamina, Cápsulas reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Christine Hiemer, Enlace Científico (301-230-6351 o cwh@usp.org).

Penicilamina, Cápsulas

DEFINICIÓN

La Cápsulas de Penicilamina contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de penicilamina ($C_5H_{11}NO_2S$).

IDENTIFICACIÓN

• A. CROMATOGRAFÍA EN CAPA DELGADA

Solución estándar: 100 mg de ER Penicilamina USP en 10 mL de metanol. Agregar 2 gotas de ácido clorhídrico 3 N y mezclar.

Solución muestra: Transferir una porción del contenido de las Cápsulas, que contenga nominalmente aproximadamente 100 mg de penicilamina, a un matraz volumétrico de 10 mL y diluir con metanol a volumen. Agregar 2 gotas de ácido clorhídrico 3 N, mezclar y filtrar. Usar el filtrado.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Procedimientos Generales, Cromatografía en Capa Delgada.*)

Modo: TLC

Adsorbente: Capa de mezcla de gel de sílice para cromatografía de 0,25 mm, calentada a 105° durante 30 minutos y dejada enfriar antes de usar

Volumen de aplicación: 10 μ L

Fase móvil: Alcohol butílico, ácido acético glacial y agua (8:2:2)

Solución reveladora: Solución de 3 mg/mL de ninhidrina en alcohol deshidratado

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Aplicar por separado la *Solución muestra* y la *Solución estándar* a la placa. Desarrollar el cromatograma en la *Fase móvil* hasta que el frente de la fase móvil haya recorrido tres cuartos de la longitud de la placa. Retirar la placa, marcar el frente de la fase móvil, dejar que la fase móvil se evapore y colocar la placa en una atmósfera de vapores de yodo. Después de unos pocos minutos, rociar la placa con *Solución reveladora*, calentarla a 105° durante 10 minutos, dejar que se enfríe y observarla.

Criterios de aceptación: Los valores R_f , los colores y las intensidades de las manchas principales de la *Solución muestra* corresponden a los de la *Solución estándar*.

• B. PROCEDIMIENTO

Solución A: 100 mg/mL de ácido fosfotúngstico en agua

Solución muestra: Disolver una porción del contenido de las Cápsulas, que contenga nominalmente aproximadamente 20 mg de penicilamina, en 4 mL de agua.

Análisis: Agregar 2 mL de *Solución A* a la *Solución muestra* y calentar casi hasta ebullición.

Criterios de aceptación: Se produce inmediatamente un color azul intenso.

VALORACIÓN

• PROCEDIMIENTO

Fase móvil: 6,9 g/L de fosfato monobásico de sodio y 0,2 g/L de 1-hexanosulfonato de sodio en agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,0 \pm 0,1.

Diluyente: 1,0 g/L de edetato disódico en agua

Solución de aptitud del sistema: 1 mg/mL de ER Penicilamina USP y 0,1 mg/mL de ER Disulfuro de Penicilamina USP en *Diluyente*

Solución estándar: 1,25 mg/mL de ER Penicilamina USP en *Diluyente*

Solución muestra: Nominalmente equivalente a 1,25 mg/mL de penicilamina en *Diluyente*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir el contenido de no

menos de 10 Cápsulas a un matraz volumétrico adecuado. Agregar al matraz las cubiertas de las Cápsulas vacías y agregar suficiente *Diluyente* al matraz para llenarlo hasta tres cuartos de su capacidad. Agitar durante 1 minuto y dejar la mezcla en reposo durante 90 minutos. Diluir con *Diluyente* a volumen. Pasar una porción de esta solución a través de un filtro adecuado de 1 μ m o menor y usar el filtrado transparente.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema.*)

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

Columna: 3,9 mm \times 30 cm; relleno L1

Velocidad de flujo: 1,6 mL/min

Volumen de inyección: 20 μ L

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución de aptitud del sistema* y *Solución estándar*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para penicilamina y disulfuro de penicilamina son 0,7 y 1,0, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 3,0 entre penicilamina y disulfuro de penicilamina, *Solución de aptitud del sistema*

Desviación estándar relativa: No más de 1,0%, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de penicilamina ($C_5H_{11}NO_2S$) en la porción de Cápsulas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de penicilamina de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de penicilamina de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Penicilamina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_U = concentración nominal de penicilamina en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

• DISOLUCIÓN (711)

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempo: 30 min

Procedimiento para muestra combinada

Ácido clorhídrico diluido: Diluir 37 mL de ácido clorhídrico con agua hasta 1 litro.

Ácido sulfúrico diluido: Diluir 1 mL de ácido sulfúrico con agua hasta 50 mL.

Reactivo de sulfamato de amonio: 2,5 mg/mL de sulfamato de amonio en *Ácido clorhídrico diluido*

Reactivo de diclorhidrato de N-(1-naftil)etilendiamina: 1 mg/mL de diclorhidrato de N-(1-naftil)etilendiamina en *Ácido clorhídrico diluido*

Reactivo de sulfanilamida-cloruro mercúrico: 1 mg/mL de sulfanilamida y 1 mg/mL de cloruro mercúrico en *Ácido clorhídrico diluido*

Reactivo de nitrito de sodio: 2 mg/mL de nitrito de sodio en *Ácido sulfúrico diluido*. Preparar en el momento de su uso.

Solución estándar: 250 μ g/mL de ER Penicilamina USP en ácido clorhídrico 0,1 N

Solución muestra: Retirar una porción de la solución en análisis, que contenga nominalmente aproximadamente

278 µg de penicilamina, y pasar a través de un filtro adecuado.

Blanco: Volumen de ácido clorhídrico 0,1 N equivalente a un volumen de la *Solución muestra*

Condiciones instrumentales

Modo: UV-Vis

Longitud de onda analítica: 540 nm

Celda: 1 cm

Análisis: Pipetear y transferir la *Solución muestra* a un matraz volumétrico de 100 mL. Transferir el *Blanco* de reactivo a un matraz similar y pipetear y transferir 1 mL de *Solución estándar* a un tercer matraz volumétrico de 100 mL. Tratar cada matraz del siguiente modo. Agregar con una pipeta 3 mL de *Reactivo de nitrato de sodio* y mezclar agitando por rotación suave ocasionalmente. Después de 5 minutos, agregar 10 mL de *Reactivo de sulfamato de amonio*, agitar por rotación suave y dejar en reposo durante 5 minutos adicionales. Agregar 5 mL de *Reactivo de sulfanilamida-cloruro mercuríco*, agitar por rotación suave e inmediatamente agregar 10 mL de *Reactivo de diclorhidrato de N-(1-naftil)etilendiamina*. Diluir con agua a volumen y mezclar. Determinar las absorbancias de ambas soluciones contra el *Blanco*.

Calcular la cantidad disuelta de penicilamina ($C_5H_{11}NO_2S$), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (A_U/A_S) \times (C_S/C_U) \times V \times (1/L) \times 100$$

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Penicilamina USP en la *Solución estándar* (µg/mL)

C_U = concentración nominal de penicilamina en la *Solución muestra* (µg/mL)

V = volumen de Medio, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de penicilamina ($C_5H_{11}NO_2S$)

Procedimiento para muestra individual

Solución amortiguadora: Solución amortiguadora de fosfato monobásico de potasio 50 mM, pH 3,0

Fase móvil: Metanol y *Solución amortiguadora* (3:97)

Solución de aptitud del sistema: 0,002 mg/mL de ER Disulfuro de Penicilamina USP en ácido clorhídrico 0,1 N

Solución muestra: Proceder según se indica en *Disolución* (711), *Procedimiento*. Después de 30 minutos, retirar 10 mL de la solución de cada recipiente y pasar de inmediato cada alícuota a través de un papel de filtro de difluoruro de polivinilideno de 0,45 µm. Desechar los primeros 2 mL de la solución filtrada y cromatografiar el filtrado remanente.

Solución estándar: ER Penicilamina USP en ácido clorhídrico 0,1 N a una concentración similar a la de la *Solución muestra*.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L1 de 5 µm

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Volumen de inyección: 30 µL

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución estándar* y *Solución de aptitud del sistema*

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 2,0 entre penicilamina y disulfuro de penicilamina, *Solución de aptitud del sistema*

Factor de asimetría: No más de 2,0, *Solución estándar*

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de penicilamina ($C_5H_{11}NO_2S$) liberada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times V \times (1/L) \times 100$$

r_U = área del pico de la *Solución muestra*

r_S = área del pico de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Penicilamina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_U = concentración nominal de en la *Solución muestra* (mg/mL)

V = volumen de Medio, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de penicilamina ($C_5H_{11}NO_2S$)

- **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN** (905): Cumplen con los requisitos.

IMPUREZAS

• LÍMITE DE DISULFURO DE PENICILAMINA

Fase móvil, Diluyente, Solución de aptitud del sistema, Solución muestra y Sistema cromatográfico: Proceder según se indica en la *Valoración*.

Solución estándar: 0,025 mg/mL de ER Disulfuro de Penicilamina USP en *Diluyente*.

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución de aptitud del sistema* y *Solución estándar*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para penicilamina y disulfuro de penicilamina son 0,7 y 1,0, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 3,0 entre penicilamina y disulfuro de penicilamina, *Solución de aptitud del sistema*

Desviación estándar relativa: No más de 2,0% para disulfuro de penicilamina, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de disulfuro de penicilamina ($C_{10}H_{20}N_2O_4S_2$) en la porción de Cápsulas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

r_U = área del pico de disulfuro de penicilamina de la *Solución muestra*

r_S = área del pico de disulfuro de penicilamina de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Disulfuro de Penicilamina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_U = concentración nominal de penicilamina en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: No más de 2,0%

PRUEBAS ESPECÍFICAS

Eliminar lo siguiente:

▲ PÉRDIDA POR SECADO (731)

Muestra: 100 mg del contenido de las Cápsulas.

Análisis: Secar la *Muestra* en un frasco con tapón con perforación capilar al vacío a una presión que no exceda de 5 mm de mercurio a 60° durante 3 horas.

Criterios de aceptación: pierde no más de 1,0% de su peso. ▲ (BR 11-Jun-2019)

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** (11)
ER Penicilamina USP

ER Disulfuro de Penicilamina USP
 $C_{10}H_{20}N_2O_4S_2$