МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Пеницилламин, таблетки** |  | **ФС** |
| **Пеницилламин, таблетки**  |  |  |
| **Penicillamini tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат пеницилламин, таблетки (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижепривёденным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества пеницилламина C5H11NO2S.

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика пеницилламина на хроматограмме раствора стандартного образца пеницилламина (раздел «Количественное определение»).

*2. Качественная реакция.* Растирают навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 24 мг пеницилламина, с 4 мл воды, прибавляют 2 мл фосфорновольфрамовой кислоты раствора и нагревают; должно наблюдаться тёмно-синее окрашивание.

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество пеницилламина, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Примесь А» со следующими изменениями.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Среда растворения.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 5 г натрия эдетата дигидрата и 0,5 г натрия лаурилсульфата, растворяют в тёплой воде. После охлаждения раствора до комнатной температуры доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации пеницилламина около 0,28 мг/мл.

*Раствор стандартного образца пеницилламина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 28 мг (точная навеска) стандартного образца пеницилламина, растворяют в 50 мл среды растворения и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца пеницилламина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца пеницилламина:

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* пеницилламина должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика пеницилламина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику пеницилламина, должна составлять не менее 800 теоретических тарелок.

Количество пеницилламина C5H11NO2S, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}·a\_{0}·900·F·P}{S\_{0}·L∙100}=\frac{S\_{1}·a\_{0}·F·9·P}{S\_{0}·L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика пеницилламина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика пеницилламина на хроматограмме раствора стандартного образца пеницилламина; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца пеницилламина, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | – | содержание пеницилламина в стандартном образце пеницилламина, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество пеницилламина в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (*Q*) от заявленного количества пеницилламина C5H11NO2S.

**Примесь А.** Не более 3,0 %. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Испытуемый раствор и раствор стандартного образца примеси А защищают от света.

*Подвижная фаза (ПФ).* Растворяют 6,9 г натрия дигидрофосфата безводного и 0,2 г натрия гексансульфоната в воде, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,2±0,1 Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 5 г натрия эдетата дигидрата, растворяют в тёплой воде. После охлаждения раствора до комнатной температуры доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,25 г пеницилламина, прибавляют 60 мл растворителя, встряхивают в течение 5 мин, доводят объём раствора ПФ до метки, перемешивают и фильтруют. Раствор используют сразу.

*Раствор стандартного образца пеницилламина.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца пеницилламина, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А (1).* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А (2).* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,5 мл раствора стандартного образца примеси А (1) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл раствора стандартного образца пеницилламина, 0,75 мл раствора стандартного образца примеси А (1) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,25 мл раствора стандартного образца примеси А (1) и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А (пеницилламина бисульфид): 3,3′-(дисульфандиил)бис[(2*S*)-2-амино-3-метилбутановая]кислота, CAS 20902-45-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 10 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси А (2) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Пеницилламин – 1 (около 5,4 мин); примесь А – около 1,48.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси А должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками пеницилламина и примесью А должно быть не менее 2,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца примеси А (2):

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* примеси А должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси А должно быть не более 10,0 % (6 определений).

Содержание примеси А в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·100·1,5∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}·10·20∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·P∙G∙0,75}{S\_{0}∙a\_{1}·100∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси А на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А (2); |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца примеси А, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси А в стандартном образце примеси А, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество пеницилламина в одной таблетке, мг. |

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Хроматографируют раствор стандартного образца пеницилламина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца пеницилламина:

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* пеницилламина должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика пеницилламина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание пеницилламина C5H11NO2S в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·100∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}·10∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·P∙G·10}{S\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика пеницилламина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика пеницилламина на хроматограмме раствора стандартного образца пеницилламина; |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного пеницилламина, мг; |
|  | *P* | − | содержание пеницилламина в стандартном образце пеницилламина, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество пеницилламина в одной таблетке, мг. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».