

Sulfato de Morfina, Cápsulas de Liberación Prolongada

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	26–oct–2018
Fecha Oficial	01–nov–2018
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 2
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 2 ha revisado la monografía de Sulfato de Morfina, Cápsulas de Liberación Prolongada. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 3* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con tolerancias distintas a las de las pruebas de disolución existentes.

- Se usó el mismo procedimiento de prueba en la *Prueba de Disolución 3* que en la *Prueba de Disolución 1*. El tiempo de retención típico para morfina es aproximadamente 5 minutos con una columna con relleno L1 marca MicroBondapak C18.

La revisión también requiere un cambio en la enumeración de la tabla en la prueba de *Impurezas Orgánicas*.

El Boletín de Revisión de Sulfato de Morfina, Cápsulas de Liberación Prolongada reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Hillary Cai, Enlace Científico Sénior (301-230-3379 o hzc@usp.org).

Sulfato de Morfina, Cápsulas de Liberación Prolongada

DEFINICIÓN

Las Cápsulas de Liberación Prolongada de Sulfato de Morfina contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de sulfato de morfina pentahidrato $[(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O]$.

IDENTIFICACIÓN

• A.

Solución estándar y Solución muestra: Preparar según se indica en la Valoración.

Análisis: Inyectar 10 μ L de la Solución estándar y de la Solución muestra usando el Sistema cromatográfico de la Valoración, excepto en el Volumen de inyección.

Criterios de aceptación: El espectro de absorción UV del pico de morfina de la Solución muestra y de la Solución estándar presenta máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda, según se obtienen en la Valoración.

- B. El tiempo de retención del pico principal de la Solución muestra corresponde al de la Solución estándar, según se obtienen en la Valoración.

VALORACIÓN

• PROCEDIMIENTO

Diluyente: Agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,6.

Solución amortiguadora: 13,8 mg/mL de fosfato monobásico de sodio

Solución A: Acetonitrilo, trietilamina, Solución amortiguadora y agua (25: 0,5: 100: 874,5). Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,6.

Solución B: Acetonitrilo

Fase móvil: Ver la Tabla 1.

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	100	0
33	100	0
44	85	15
54	85	15
55	100	0
65	100	0

Solución de aptitud del sistema: 400 μ g/mL de ER Sulfato de Morfina USP y 10 μ g/mL de ER Compuesto Relacionado B de Morfina USP (pseudomorfina) en Diluyente

Solución estándar: 1,0 mg/mL de ER Sulfato de Morfina USP en Diluyente

Solución madre de la muestra: Transferir una porción pesada del contenido de no menos de 20 Cápsulas, nominalmente equivalente a 250 mg de sulfato de morfina pentahidrato, a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar 5 mL de metanol y mezclar bien durante no menos de 30 minutos, agitando por rotación suave aproximadamente cada 5 minutos. Agregar Diluyente hasta la mitad del volumen del matraz y someter a ultrasonido durante no menos de 5 minutos para disolver. Diluir con Diluyente a volumen.

Solución muestra: Nominalmente 1,0 mg/mL de sulfato de morfina pentahidrato, a partir de Solución madre de la muestra en Diluyente. Pasar a través de un filtro adecuado y usar el filtrado transparente.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 245 nm. Para Identificación A, usar un detector de arreglo de diodos en el intervalo 200–400 nm.

Columnas

Guarda columna: Relleno L1

Columna analítica: 3,9 mm \times 30 cm; relleno L1 de 10 μ m

Velocidad de flujo: 2 mL/min

Volumen de inyección: 40 μ L

Aptitud del sistema

Muestras: Solución de aptitud del sistema y Solución estándar

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 2,0 entre los picos de compuesto relacionado A de morfina y sulfato de morfina, Solución de aptitud del sistema

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

Análisis

Muestras: Solución estándar y Solución muestra

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de sulfato de morfina pentahidrato $[(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O]$ en la porción de Cápsulas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times (M_{r1}/M_{r2}) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de la Solución muestra

r_S = respuesta del pico de la Solución estándar

C_S = concentración de ER Sulfato de Morfina USP en la Solución estándar (mg/mL), calculada con respecto a la sustancia anhidra

C_U = concentración nominal de sulfato de morfina pentahidrato en la Solución muestra (mg/mL)

M_{r1} = peso molecular de sulfato de morfina pentahidrato, 758,83

M_{r2} = peso molecular de sulfato de morfina anhidro, 668,77

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN (711)

Prueba 1

Solución amortiguadora de fosfato de pH 7,5: 6,8 mg/mL de fosfato monobásico de potasio y 1,6 mg/mL de hidróxido de sodio. Ajustar con ácido fosfórico o hidróxido de sodio 2 N a un pH de 7,5.

Medio: Preparar según se indica en Disolución (711),

Procedimiento, Aparato 1 y Aparato 2, Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada, Método B Procedimiento, con las siguientes excepciones. Realizar la prueba de Etapa Ácida usando 500 mL de ácido clorhídrico 0,1 N durante 1 hora; y realizar la prueba de Etapa Amortiguada usando 500 mL de Solución amortiguadora de fosfato de pH 7,5 durante no menos de 8 horas.

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 1; 4; 6 y 9 h

Fase móvil: Metanol, ácido acético glacial y agua (280:10:720), que contenga 0,73 g de 1-heptanosulfonato de sodio por cada 1,01 litros de la fase móvil.

Solución de aptitud del sistema: 0,1 mg/mL de fenol y de ER Sulfato de Morfina USP en Fase móvil

Solución estándar: ER Sulfato de Morfina USP en *Solución amortiguadora de fosfato de pH 7,5* hasta obtener una solución con una concentración conocida correspondiente a la de la *Solución muestra*.

Solución muestra: Muestrear según *Disolución* (711).

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 284 nm

Columna: 3,9 mm × 30 cm; relleno L1 de 10 μm

Velocidad de flujo: 2 mL/min

Volumen de inyección: 25 μL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución de aptitud del sistema*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para fenol y sulfato de morfina son aproximadamente 0,8 y 1,0, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 2,0 entre los picos de fenol y sulfato de morfina

Factor de asimetría: No más de 2,0 para el pico de sulfato de morfina

Desviación estándar relativa: No más de 2,0% para el pico de sulfato de morfina

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Tolerancias: Ver la *Tabla 2*.

Tabla 2

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	No más de 10
4	25–50
6	50–90
9	No menos de 85

La cantidad de sulfato de morfina pentahidrato [(C₁₇H₁₉NO₃)₂ · H₂SO₄ · 5H₂O], disuelta en 1 hora, como porcentaje de la cantidad declarada, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 3*. Las cantidades disueltas de sulfato de morfina pentahidrato [(C₁₇H₁₉NO₃)₂ · H₂SO₄ · 5H₂O], como porcentaje de la cantidad declarada, en los otros tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 2: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que el producto cumple con la *Prueba de Disolución 2* de la USP.

Medio

Etapa ácida: Ácido clorhídrico (HCl) 0,1 N; 500 mL

Etapa amortiguada: *Solución amortiguadora de fosfato de pH 7,5* (disolver 40,8 g de fosfato monobásico de potasio y 9,6 g de hidróxido de sodio en 6 litros de agua. Ajustar con ácido fosfórico o hidróxido de sodio 2 N a un pH de 7,5); 500 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 1; 4; 6 y 9 h

Solución A: Ácido fosfórico al 0,1% y trietilamina al 0,1% en agua

Fase móvil: *Solución A* y metanol (93:7)

Solución madre del estándar: 2,0 mg/mL de ER Sulfato de Morfina USP en agua

Solución estándar: 0,16 mg/mL de ER Sulfato de Morfina USP en *Medio* de la *Etapa ácida* o en *Medio* de la *Etapa amortiguada*, a partir de *Solución madre del estándar*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 10 μm. Centrifugar el filtrado, si fuera necesario.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L7 de 5 μm

Temperatura de la columna: 25°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 5 μL

Tiempo de corrida: No menos de 2 veces el tiempo de retención de morfina

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Reemplazar de inmediato el *Medio* de la *Etapa ácida* después de 1 hora con el *Medio* de la *Etapa amortiguada*.

Calcular la concentración (C_i) de sulfato de morfina pentahidrato [(C₁₇H₁₉NO₃)₂ · H₂SO₄ · 5H₂O] en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i):

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

r_U = respuesta del pico de morfina de la *Solución muestra* en cada tiempo de muestreo (i)

r_S = respuesta del pico de morfina de la *Solución estándar* apropiada en cada tiempo de muestreo (i)

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

Calcular la cantidad disuelta de sulfato de morfina pentahidrato [(C₁₇H₁₉NO₃)₂ · H₂SO₄ · 5H₂O], como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = C_2 \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{[C_3 \times (V - V_S)] + (C_2 \times V_S)\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = \{[C_4 \times [V - (2 \times V_S)]] + [(C_2 + C_1) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentración de sulfato de morfina pentahidrato [(C₁₇H₁₉NO₃)₂ · H₂SO₄ · 5H₂O] en la porción de muestra retirada en cada tiempo de muestreo (i) (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 500 mL

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

V_S = volumen de *Medio* tomado (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 3*.

Tabla 3

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	No más de 10
2	4	10–35
3	6	50–70
4	9	No menos de 80

Las cantidades liberadas de sulfato de morfina pentahidrato, como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* <711>, *Tabla de Aceptación 2*.

▲ **Prueba 3:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que el producto cumple con la *Prueba de Disolución 3* de la USP. Proceder según se indica en la *Prueba 1*, excepto en las *Tolerancias*.

Tolerancias: Ver la *Tabla 4*.

Tabla 4

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	No más de 10
4	36–56
6	74–94
9	No menos de 85

La cantidad de sulfato de morfina pentahidrato [(C₁₇H₁₉NO₃)₂ · H₂SO₄ · 5H₂O], disuelta en 1 hora, como porcentaje de la cantidad declarada, se ajusta a *Disolución* <711>, *Tabla de Aceptación 3*. Las cantidades disueltas de sulfato de morfina pentahidrato [(C₁₇H₁₉NO₃)₂ · H₂SO₄ · 5H₂O], como porcentaje de la cantidad declarada, en los otros tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* <711>, *Tabla de Aceptación 2*. ▲ (RB 1-nov-2018)

- **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN** <905>:
Cumplen con los requisitos.

IMPUREZAS

Cambio en la redacción:

● IMPUREZAS ORGÁNICAS

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

Solución de sensibilidad: 0,5 µg/mL de ER Sulfato de Morfina USP en *Diluyente*

Solución estándar: 0,002 mg/mL de ER Sulfato de Morfina USP, y 0,005 mg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Morfina USP y de ER Compuesto Relacionado B de Morfina USP (pseudomorfina) en *Diluyente*

Aptitud del sistema

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

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 2,0 entre los picos de compuesto relacionado A de morfina y sulfato de morfina, *Solución de aptitud del sistema*

Relación señal-ruido: No menos de 10 para sulfato de morfina, *Solución de sensibilidad*

Desviación estándar relativa: No más de 5% para compuesto relacionado A de morfina, sulfato de morfina y compuesto relacionado B de morfina, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Diluyente, Solución estándar y Solución muestra*

Calcular el porcentaje de compuesto relacionado A de morfina y compuesto relacionado B de morfina 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 compuesto relacionado A de morfina o compuesto relacionado B de morfina de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de ER Compuesto Relacionado A de Morfina USP o ER Compuesto Relacionado B de Morfina USP de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Compuesto Relacionado A de Morfina USP o ER Compuesto Relacionado B de Morfina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

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

Calcular el porcentaje de cualquier impureza no especificada en la porción de Cápsulas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_T) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de cualquier impureza individual no especificada de la *Solución muestra*

r_T = respuesta del pico de sulfato de morfina de la *Solución muestra*

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 5*. ▲ (RB 1-nov-2018) No tomar en cuenta los picos menores de 0,05% y los picos correspondientes a los del *Diluyente*.

Tabla 5 ▲ (RB 1-nov-2018)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Compuesto relacionado A de morfina ^a	1,4	0,5
Sulfato de morfina	1,0	—
Compuesto relacionado B de morfina ^b	2,3	0,5
Cualquier impureza no especificada	—	0,2
Impurezas totales	—	1,5

^a N-Óxido de 7,8-dideshidro-4,5α-epoxi-17-metilmorfinan-3,6α-diol.

^b 2,2'-Bimorfina.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables y resistentes a la luz. Almacenar a temperatura ambiente controlada.
- **ETIQUETADO:** Cuando se especifica más de una prueba de *Disolución*, el *Etiquetado* indica la prueba de *Disolución* usada solo si no se usa la *Prueba 1*.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>
ER Compuesto Relacionado A de Morfina USP
N-Óxido de 7,8-dideshidro-4,5α-epoxi-17-metilmorfinan-3,6α-diol.
C₁₇H₁₉NO₄ 301,34
ER Compuesto Relacionado B de Morfina USP
2,2'-Bimorfina.
C₃₄H₃₆N₂O₆ 568,66
ER Sulfato de Morfina USP