



Clorhidrato de Oximorfona, Tabletas de Liberación Prolongada

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	27-feb-2017
Fecha Oficial Aplicable	01-feb-2017
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 Clorhidrato de Oximorfona, Tabletas de Liberación Prolongada. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 4* para un medicamento genérico aprobado por la FDA. Los *Criterios de Aceptación* para la *Prueba de Disolución 1* se actualizaron para incluir el requisito de cumplir con la *Tabla de Aceptación 2* en *Disolución <711>*. Asimismo, se han realizado cambios editoriales mínimos para actualizar la monografía al estilo USP vigente.

La Prueba de Disolución 4 fue validada usando una columna L7 marca Xbridge Fenilo. El tiempo de retención típico para oximorfona es aproximadamente 4 minutos.

El Boletín de Revisión de Clorhidrato de Oximorfona, Tabletas de Liberación Prolongada reemplaza la monografía oficial vigente. El Boletín de Revisión será incorporado en el Segundo Suplemento de USP40–NF35.

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

Descargar el Boletín de Revisión de Clorhidrato de Oximorfona, Tabletas de Liberación Prolongada.

Clorhidrato de Oximorfona, Tabletas de Liberación Prolongada

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Liberación Prolongada de Clorhidrato de Oximorfona contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de clorhidrato de oximorfona ($C_{17}H_{19}NO_4 \cdot HCl$).

IDENTIFICACIÓN

- A.** El tiempo de retención del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.
- B.** Los espectros de absorción UV del pico principal de la *Solución muestra* y el de la *Solución estándar* presentan máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda, según se obtienen en la *Valoración*.

VALORACIÓN

PROCEDIMIENTO

Solución A: Disolver 2,34 g de 1-octanosulfonato de sodio monohidrato en 1000 mL de agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,80.

Solución B: Acetonitrilo y metanol (50:50)

Fase móvil: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0,00	77,0	23,0
2,50	77,0	23,0
17,50	54,0	46,0
25,00	31,0	69,0
25,05	1,5	98,5
32,50	1,5	98,5
32,55	77,0	23,0
38,00	77,0	23,0

Diluyente: Metanol y ácido fosfórico (1000:1)

Solución madre del estándar: 1,78 mg/mL de ER Oximorfona USP en *Diluyente*

Solución estándar: 0,357 mg/mL de ER Oximorfona USP en *Solución A*, a partir de *Solución madre del estándar*

Solución madre de la muestra: Nominalmente 2 mg/mL de clorhidrato de oximorfona en *Diluyente*, que se prepara según se indica a continuación. Tomar no menos de 8 Tabletas, cortar cada una en trozos pequeños y transferir a un matraz adecuado. Agregar un volumen adecuado de *Diluyente* y agitar durante al menos 16 horas. Centrifugar a 3500 rpm durante 5 minutos o hasta obtener un sobrenadante transparente.

Solución muestra: Nominalmente 0,4 mg/mL de clorhidrato de oximorfona en *Solución A*, a partir de *Solución madre de la muestra*

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

Modo: HPLC

Detectores

Valoración: UV 230 nm

Prueba de identificación B: Arreglo de diodos, UV 200–360 nm

Columna: 4,6 mm × 7,5 cm; relleno L1 de 3,5 µm

Temperatura de la columna: 50°

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: 0,8–1,5

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de clorhidrato de oximorfona ($C_{17}H_{19}NO_4 \cdot HCl$) en la porción de Tabletas 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 oximorfona de la *Solución muestra*

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

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

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

M_{r1} = peso molecular de clorhidrato de oximorfona, 337,80

M_{r2} = peso molecular de oximorfona, 301,34

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

DISOLUCIÓN (711)

Prueba 1 (BR 01-dic-2016)

Medio: Solución amortiguadora de fosfato 45 mM de pH 4,50 (disolver 6,16 g de fosfato monobásico de potasio en 1 litro de agua. Ajustar con hidróxido de sodio 1 N o ácido fosfórico a un pH de 4,50); 900 mL

Aparato 2: 50 rpm, con dispositivo de sumersión.

[NOTA—Se puede usar el dispositivo de sumersión helicoidal Sotax Helix.]

Tiempos: 1; 2 y 8 h

Fase móvil: Disolver 1,54 g de acetato de amonio en 925 mL de agua y mezclar bien. Agregar 75 mL de acetonitrilo y ajustar con ácido trifluoroacético a un pH de 4,50.

Solución madre del estándar: 0,2 mg/mL de ER Oximorfona USP en *Medio*

Solución estándar: $[(L/900) \times (301,34/337,80)]$ mg/mL de ER Oximorfona USP en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar*, donde L es la cantidad declarada en mg/Tableta.

Solución muestra: Retirar 1,5 mL de la solución en análisis.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 230 nm

Columna: 4,6 mm × 7,5 cm; relleno L11 de 4 µm

Temperatura de la columna: 60°

Velocidad de flujo: 2,0 mL/min

Volumen de inyección: 50 µL

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

2 Oximorfona

Aptitud del sistema**Muestra:** Solución estándar**Requisitos de aptitud****Factor de asimetría:** 0,8–1,5**Desviación estándar relativa:** No más de 2,0%**Análisis****Muestras:** Solución estándar y Solución muestraCalcular la cantidad disuelta de clorhidrato de oximorfona ($C_{17}H_{19}NO_4 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_i = (r_U/r_S) \times C_S \times (M_{r1}/M_{r2}) \times V \times (1/L) \times 100$$

 r_U = respuesta del pico de oximorfona de la Solución muestra r_S = respuesta del pico de oximorfona de la Solución estándar C_S = concentración de ER Oximorfona USP en la Solución estándar (mg/mL) M_{r1} = peso molecular de clorhidrato de oximorfona, 337,80 M_{r2} = peso molecular de oximorfona, 301,34 V = volumen de Medio, 900 mL L = cantidad declarada (mg/Tableta)**Tolerancias:** Ver la Tabla 2.**Tabla 2**

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	20–40
2	2	35–55
3	8	No menos de 80

- Las cantidades disueltas de clorhidrato de oximorfona ($C_{17}H_{19}NO_4 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan al capítulo *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*. (BR 01-feb-2017)

Prueba 2: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 2* de la USP.**Aparato 2, Fase móvil, Solución madre del estándar, Solución estándar, Solución muestra, Sistema cromatográfico, Aptitud del sistema y Análisis:** Proceder según se indica en *Prueba 1*.**Medio:** Solución amortiguadora de fosfato 50 mM de pH 4,50 (disolver 6,8 g de fosfato monobásico de potasio en 1 litro de agua. Ajustar con hidróxido de sodio 1 N o ácido fosfórico a un pH de 4,50); 900 mL**Tiempos:** 1; 4 y 10 h**Tolerancias:** Ver la Tabla 3.**Tabla 3**

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	30–50
2	4	65–85
3	10	No menos de 85

Las cantidades disueltas de clorhidrato de oximorfona ($C_{17}H_{19}NO_4 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan al capítulo *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.**Prueba 3:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 3* de la USP.**Medio:** Solución amortiguadora de fosfato 50 mM de pH 4,50 (disolver 40,8 g de fosfato monobásico de potasio en 6 litros de agua. Ajustar con hidróxido de sodio 1 N o ácido fosfórico a un pH de 4,50); 900 mL**Aparato 2:** 50 rpm**Tiempos:** 1; 4 y 14 h**Solución amortiguadora:** Fosfato de amonio 0,1 M, que se prepara según se indica a continuación. Disolver 13,2 g de fosfato dibásico de amonio en 1 L de agua y mezclar bien.**Fase móvil:** Acetonitrilo, metanol y Solución amortiguadora (5:25:70)**Solución estándar:** 0,0112 mg/mL de ER Oximorfona USP en Medio**Solución muestra:** Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m.**Sistema cromatográfico**(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)**Modo:** HPLC**Detector:** UV 212 nm**Columna:** 4,6 mm \times 15,0 cm; relleno L7 de 5 μ m**Temperatura de la columna:** 40°**Velocidad de flujo:** 1,5 mL/min**Volumen de inyección:** 50 μ L**Tiempo de corrida:** No menos de 2 veces el tiempo de retención de oximorfona**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 muestraCalcular la concentración (C_i) de clorhidrato de oximorfona ($C_{17}H_{19}NO_4 \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i):

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

 r_U = respuesta del pico de oximorfona de la Solución muestra r_S = respuesta del pico de oximorfona de la Solución estándar C_S = concentración de ER Oximorfona USP en la Solución estándar (mg/mL) M_{r1} = peso molecular de clorhidrato de oximorfona, 337,80 M_{r2} = peso molecular de oximorfona, 301,34Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de oximorfona ($C_{17}H_{19}NO_4 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

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

$$\text{Resultado}_2 = \{[C_2 \times (V - V_3)] + (C_1 \times V_3)\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{[C_3 \times [V - (2 \times V_3)]] + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

 C_i = concentración de clorhidrato de oximorfona en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo especificado (mg/mL) V = volumen de Medio, 900 mL L = cantidad declarada (mg/Tableta) V_3 = volumen de la Solución muestra retirada en cada tiempo de muestreo (i) (mL)**Tolerancias:** Ver la Tabla 4.

Tabla 4

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	15-40
2	4	45-70
3	14	No menos de 80

Las cantidades disueltas de clorhidrato de oximorfona ($C_{17}H_{19}NO_4 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan al capítulo *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

• (BR 01-dic-2016)

Prueba 4: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 4* de la USP.

Medio: Solución amortiguadora de fosfato 50 mM de pH 6,8 (disolver 6,8 g de fosfato monobásico de potasio en 250 mL de agua y agregar 77 mL de hidróxido de sodio 0,2 N y 500 mL de agua. Ajustar con hidróxido de sodio 0,2 N o ácido clorhídrico 0,2 N a un pH de 6,8 y diluir con agua hasta 1 L); 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempos: 1; 4 y 10 h

Solución amortiguadora: Trietilamina y agua (2:1000). Ajustar con ácido fosfórico o hidróxido de sodio 5 N a un pH de 6,8.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (14:86)

Solución estándar: $[(L/900) \times (301,34/337,80)]$ mg/mL de ER Oximorfona USP en *Medio*, donde *L* es la cantidad declarada en mg/Tableta.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 226 nm

Columna: 4,6 mm \times 15,0 cm; relleno L11 de 5 μ m

Temperatura de la columna: 40°

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Volumen de inyección: 10 μ L para contenidos de 10; 15; 20; 30 y 40 mg; 20 μ L para contenidos de 5 y 7,5 mg

Tiempo de corrida: No menos de 1,5 veces el tiempo de retención de oximorfona

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*
Calcular la concentración (C_i) de clorhidrato de oximorfona ($C_{17}H_{19}NO_4 \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (*i*):

$$\text{Resultado}_i = (r_u/r_s) \times C_s \times (M_{r1}/M_{r2})$$

r_u = respuesta del pico de oximorfona de la *Solución muestra*

r_s = respuesta del pico de oximorfona de la *Solución estándar*

C_s = concentración de ER Oximorfona USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

M_{r1} = peso molecular de clorhidrato de oximorfona, 337,80

M_{r2} = peso molecular de oximorfona, 301,34

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de oximorfona ($C_{17}H_{19}NO_4 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (*i*):

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

$$\text{Resultado}_2 = \{[C_2 \times (V - V_3)] + (C_1 \times V_3)\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times [V - (2 \times V_3)]) + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentración de clorhidrato de oximorfona en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo especificado (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V_3 = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo (*i*) (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 5*.

Tabla 5

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)		
		Para Contenidos de 5; 7,5; 10; 15 y 20 mg	Para Contenidos de 30 mg	Para Contenidos de 40 mg
1	1	25-45	25-45	15-40
2	4	65-90	60-80	50-70
3	10	No menos de 80	No menos de 80	No menos de 80

Las cantidades disueltas de clorhidrato de oximorfona ($C_{17}H_{19}NO_4 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan al capítulo *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*. • (BR 01-feb-2017)

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

IMPUREZAS

Cambio en la redacción:

• IMPUREZAS ORGÁNICAS

Solución A, Solución B, Fase móvil, Diluyente, Solución estándar, Solución muestra y Sistema cromatográfico: Proceder según se indica en la *Valoración*.

Solución de sensibilidad: 0,357 μ g/mL de ER Oximorfona USP, a partir de *Solución estándar*, que se prepara según se indica a continuación. Agregar un volumen de *Diluyente* equivalente al 20% del volumen total y diluir con *Solución A* a volumen.

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución estándar* y *Solución de sensibilidad*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: 0,8-1,5, *Solución estándar*

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

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

Análisis

Muestra: *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de cada producto de degradación individual en la porción de *Tabletas* tomada:

$$\text{Resultado} = (r_u/r_T) \times (1/F) \times 100$$

4 Oximorfona

r_U = respuesta del pico de cada producto de degradación individual de la *Solución muestra*

r_T = suma de las respuestas de los picos de la *Solución muestra*

F = factor de respuesta relativa de cada producto de degradación individual (ver la *Tabla 6*)

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 6*.
No tomar en cuenta los picos menores de 0,05%.

Tabla 6 (BR 01-feb-2017)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Compuesto relacionado A de oximorfona ^a (N-óxido de oximorfona)	0,57	1,11	0,2
10-Hidroxi-oximorfona ^b	0,70	1,14	0,2
Oximorfona	1,00	—	—
10-Cetooximorfona ^c	1,33	0,97	0,2
Oxicodona ^d	1,82	—	—
14-Hidroxi-codeinona ^{d,e}	1,89	—	—
1-Bromo-oximorfona ^{d,f}	1,89	—	—
2,2'-Bisoximorfona ^g	2,28	2,36	0,2

^a N-Óxido de 4,5 α -epoxi-3,14-dihidroxi-17-metilmorfinan-6-ona.

^b 4,5 α -Epoxi-3,10,14-trihidroxi-17-metilmorfinan-6-ona.

^c 4,5 α -Epoxi-3,14-dihidroxi-17-metilmorfinan-6,10-diona.

^d Impurezas del proceso, no incluidas en los productos de degradación totales.

^e 4,5 α -Epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-7-eno-6-ona.

^f 1-Bromo-4,5 α -epoxi-3,14-dihidroxi-17-metilmorfinan-6-ona.

^g 2,2'-Bisoximorfona.

Tabla 6 (BR 01-feb-2017) (Continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Cualquier producto de degradación individual no especificado	—	1,00	0,2
Productos de degradación totales	—	—	1,0

^a N-Óxido de 4,5 α -epoxi-3,14-dihidroxi-17-metilmorfinan-6-ona.

^b 4,5 α -Epoxi-3,10,14-trihidroxi-17-metilmorfinan-6-ona.

^c 4,5 α -Epoxi-3,14-dihidroxi-17-metilmorfinan-6,10-diona.

^d Impurezas del proceso, no incluidas en los productos de degradación totales.

^e 4,5 α -Epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-7-eno-6-ona.

^f 1-Bromo-4,5 α -epoxi-3,14-dihidroxi-17-metilmorfinan-6-ona.

^g 2,2'-Bisoximorfona.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables. Almacenar a 25°, con variaciones permitidas entre 15° y 30°.

Agregar lo siguiente:

- **ETIQUETADO:** Cuando se especifica más de una prueba de *Disolución*, el etiquetado indica la prueba de *Disolución* usada, sólo si no se usa la *Prueba 1*.

(BR 01-dic-2016)

- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP <11>**
ER Oximorfona USP