

Fosfato de Codeína

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	30-abr-2021
Fecha Oficial	1-may-2021
Comité de Expertos	Moléculas Pequeñas 2

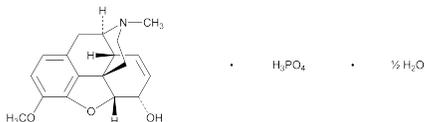
De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos, el Comité de Expertos en Moléculas Pequeñas 2 ha revisado la monografía de Fosfato de Codeína. El propósito de la revisión es cambiar los criterios de aceptación del Metil éter de codeína de no más de 0,15% a no más de 0,45% en la *Tabla 2* en la prueba de *Impurezas Orgánicas*. El cambio es para incluir la referencia a Fosfato de Codeína en productos aprobados por la FDA que tienen un criterio de aceptación distinto para esta impureza que el de la monografía.

El Boletín de Revisión de Fosfato de Codeína reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Wei Yang, Científico de Planta (301-816-8338 o wiy@usp.org).

Fosfato de Codeína

Para ver el Aviso del Comité de Expertos que fue publicado junto con esta revisión acelerada, hacer clic en <https://www.uspnf.com/rb-codeine-phosphate-notice-20210430-esp>.



$C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ 406,37
Morphinan-6-ol, 7,8-didehidro-4,5-epoxi-3-metoxi-17-metil-, (5 α ,6 α -), phosphate (1:1) (salt), hemihidrato; Fosfato (sal) de 7,8-dideshidro-4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6 α -ol (1:1), hemihidrato [41444-62-6]. Anhidro [52-28-8].

DEFINICIÓN

Cambio en la redacción:

El Fosfato de Codeína contiene Δ no menos de 98,0% y no más de 102,0% Δ (USP 1-may-2021) de fosfato de codeína ($C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4$), calculado con respecto a la sustancia anhidra.

IDENTIFICACIÓN

Cambio en la redacción:

- **A. PRUEBAS ESPECTROSCÓPICAS DE IDENTIFICACIÓN** (197), *Espectroscopía en el Infrarrojo*: 197K o Δ 197A Δ (USP 1-may-2021)

Agregar lo siguiente:

- **B.** El tiempo de retención del pico de codeína de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*. Δ (USP 1-may-2021)

Cambio en la redacción:

- **Δ C.** Δ (USP 1-may-2021)

Análisis: Neutralizar 20 mg/mL de Fosfato de Codeína en agua con hidróxido de amonio 6 N y agregar nitrato de plata SR.

Criterios de aceptación: Se forma un precipitado de color amarillo de fosfato de plata y es soluble en ácido nítrico 2 N e hidróxido de amonio 6 N.

VALORACIÓN

Cambio en la redacción:

• PROCEDIMIENTO

Δ **Solución A:** Ácido acético al 2% en agua. Ajustar con solución de hidróxido de sodio al 50% (p/v) a un pH de 4,5.

Solución B: Acetonitrilo

Fase móvil: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	96	4
15	96	4
22	89	11
31	63	37
31,1	96	4

Tabla 1 (continuación)

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
36	96	4

Diluyente: Ácido fosfórico al 0,5% (v/v) en agua

Solución estándar: 4 mg/mL de ER Fosfato de Codeína USP en *Diluyente*

Solución muestra: 4 mg/mL de Fosfato de Codeína en *Diluyente*

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 280 nm

Columna: 4,6 mm \times 15 cm; relleno L1 de 3,0 μ m

Temperatura de la columna: 37 $^\circ$

Velocidad de flujo: 1,88 mL/min

Volumen de inyección: 10 μ L

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: 0,8–3,0

Desviación estándar relativa: No más de 0,73%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de fosfato de codeína ($C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4$) en la porción de Fosfato de Codeína tomada:

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

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

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

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

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

Criterios de aceptación: 98,0%–102,0% con respecto a la sustancia anhidra Δ (USP 1-may-2021)

IMPUREZAS

Eliminar lo siguiente:

• LÍMITE DE MORFINA

Análisis: Disolver aproximadamente 50 mg de ferricianuro de potasio en 10 mL de agua, agregar 1 gota de cloruro férrico SR y 1 mL de solución de 10 mg/mL de Fosfato de Codeína.

Criterios de aceptación: No se produce color azul de inmediato. Δ (USP 1-may-2021)

Cambio en la redacción:

• IMPUREZAS ORGÁNICAS

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

Solución de sensibilidad: 0,002 mg/mL de ER Fosfato de Codeína USP en *Diluyente*

Solución de aptitud del sistema: 4 mg/mL de ER Mezcla de Aptitud del Sistema de Codeína USP en *Diluyente*

Aptitud del sistema

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

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,5 entre norcodeína y codeína, *Solución de aptitud del sistema*

Desviación estándar relativa: No más de 0,73%, *Solución estándar*

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

Análisis

Muestra: *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Fosfato de Codeína tomada:

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

r_U = respuesta del pico de cada impureza de la *Solución muestra*

r_T = respuesta del pico de codeína de la *Solución muestra*

F = factor de respuesta relativa (ver la *Tabla 2*)

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 2*. El umbral de informe es 0,05%.

Tabla 2

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Morfina	0,25	0,97	0,15
10-Hidroxicodeína ^a	0,40	1,13	0,15
14-Hidroxicodeína ^b	0,78	0,88	0,15
Norcodeína	0,88	0,97	0,15
Codeína	1,00	1,00	—
N-Óxido de codeína	1,12	1,14	0,15
2,2'-Biscodeína ^c	1,15	1,42	0,15
Codeinona ^d	1,37	0,66	0,15
Metil éter de codeína	1,46	0,96	▲0,45▲ (BR 1-may-2021)
Tebaína ^e	1,60	4,83	0,15
Cualquier impureza no especificada	—	1,00	0,10
Impurezas totales	—	—	1,0

^a 10-Diol 7,8-dideshidro-4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6 α .

^b 14-Diol 7,8-dideshidro-4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6 α .

^c 6' α -Diol 7,7',8,8'-tetradeshidro-4,5 α :4',5' α -diepoxi-3,3'-dimetoxi-17,17'-dimetil-2,2'-bimorfinanil-6 α .

^d 7,8-Dideshidro-4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6 α -ona.

^e 6,7,8,14-Tetradeshidro-4,5 α -epoxi-3,6-dimetoxi-17-metilmorfinan-▲

(USP 1-may-2021)

PRUEBAS ESPECÍFICAS

• **ACIDEZ**

Muestra: 100 mg de Fosfato de Codeína

Solución volumétrica: Hidróxido de sodio 0,010 N

Análisis: Disolver la *Muestra* en 20 mL de agua y valorar con *Solución volumétrica* a un pH de 5,4, usando un medidor de pH.

Criterios de aceptación: Se requiere no más de 1,0 mL de *Solución volumétrica*.

• **DETERMINACIÓN DE AGUA** <921>, *Método I*: No más de 3,0%

• **CLORUROS**

Solución muestra: 10 mg/mL de Fosfato de Codeína en agua

Análisis: Acidificar 10 mL de la *Solución muestra* con ácido nítrico y agregar unas pocas gotas de nitrato de plata SR.

Criterios de aceptación: No se produce opalescencia de inmediato.

• **SULFATOS**

Solución muestra: 10 mg/mL de Fosfato de Codeína en agua

Análisis: Agregar unas pocas gotas de cloruro de bario SR a 10 mL de la *Solución muestra*.

Criterios de aceptación: No se produce turbidez de inmediato.

REQUISITOS ADICIONALES

• **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables y resistentes a la luz. Almacenar a una temperatura de hasta 40°, según lo permitido por el fabricante.

Cambio en la redacción:

• **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>

ER Fosfato de Codeína USP

▲ER Mezcla de Aptitud del Sistema de Codeína USP

Contiene fosfato de codeína hemihidrato, morfina, N-óxido de codeína, norcodeína y metil éter de codeína.

Morfina: 7,8-Dideshidro-4,5 α -epoxi-17-metilmorfinan-3,6 α -diol.

$C_{17}H_{19}NO_3$ 285,34

N-Óxido de codeína: N-Óxido de 7,8-dideshidro-4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6 α -ol.

$C_{18}H_{21}NO_4$ 315,36

Norcodeína: 7,8-Dideshidro-4,5 α -epoxi-3-metoximorfinan-6 α -ol.

$C_{17}H_{19}NO_3$ 285,34

Metil éter de codeína: 7,8-Dideshidro-4,5 α -epoxi-3,6 α -dimetoxi-17-metilmorfinan.

$C_{19}H_{23}NO_3$ 313,39▲ (USP 1-may-2021)