

Buprenorfina y Naloxona, Tabletas Sublinguales

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	31-jul-2020
Fecha Oficial	01-ago-2020
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 Buprenorfina y Naloxona, Tabletas Sublinguales. El propósito de la revisión es ampliar los criterios de aceptación de la *Valoración* de “94,0%–106,0% de la cantidad declarada de buprenorfina y naloxona” a “90,0%–110,0% de la cantidad declarada de buprenorfina y naloxona”, para coincidir con las especificaciones aprobadas por la FDA. La *Definición* también se revisó para estar de acuerdo con los criterios de aceptación de la *Valoración* revisados.

El Boletín de Revisión de Buprenorfina y Naloxona, Tabletas Sublinguales reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

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

Buprenorfina y Naloxona, Tabletas Sublinguales

Para ver el Aviso del Comité de Expertos que fue publicado junto con esta revisión acelerada, hacer clic en <https://www.uspnf.com/rb/buprenorphine-naloxone-sublingual-tabs-20200731-esp>.

Cambio en la redacción:

DEFINICIÓN

Las Tabletas Sublinguales de Buprenorfina y Naloxona contienen cantidades de clorhidrato de buprenorfina y clorhidrato de naloxona equivalentes a Δ no menos de 90,0% y no más de 110,0% Δ (BR 1-ago-2020) de la cantidad declarada de buprenorfina ($C_{29}H_{41}NO_4$) y naloxona ($C_{19}H_{21}NO_4$).

IDENTIFICACIÓN

- A.** Los tiempos de retención de los picos de buprenorfina y naloxona de la *Solución muestra* corresponden a los de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.
- B.** Los espectros de absorción UV de los picos de buprenorfina y naloxona de la *Solución muestra* y los de la *Solución estándar* presentan máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda, según se obtienen en la *Valoración*.

VALORACIÓN

Cambio en la redacción:

• PROCEDIMIENTO

[NOTA—Se recomienda proteger todas las soluciones que contengan buprenorfina y naloxona de la luz.]

Solución amortiguadora: Fosfato dibásico de amonio 9 mM en agua. Ajustar con una solución de ácido fosfórico y agua (1:1) a un pH de 6,2.

Solución A: Acetonitrilo, metanol y *Solución amortiguadora* (7:3:90)

Solución B: Acetonitrilo, metanol y *Solución amortiguadora* (56:24:20)

Fase móvil: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	99	1
30	1	99
45	1	99
45,1	99	1
55	99	1

Solución C: Ácido fosfórico y agua (1:1000)

Diluyente: Acetonitrilo, metanol y *Solución C* (7:3:90)

Solución estándar: 0,57 mg/mL de ER Clorhidrato de Buprenorfina USP y 0,13 mg/mL de ER Naloxona USP en *Diluyente*

Solución muestra: Nominalmente 0,52 mg/mL de buprenorfina y 0,13 mg/mL de naloxona, que se prepara según se indica a continuación. Transferir no menos de 13 Tabletas a un matraz volumétrico adecuado y agregar un volumen de *Diluyente* equivalente a aproximadamente el 70% del volumen final. Someter a ultrasonido durante 15 minutos, agitando por rotación suave ocasionalmente y agitar durante 15 minutos. Diluir con *Diluyente* a volumen. Pasar una porción a través de un filtro adecuado con un

tamaño de poro de 0,45 μ m. Desechar los primeros 5 mL del filtrado.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 280 nm. Para *Identificación B*, usar un detector de arreglo de diodos en el intervalo 210–400 nm.

Columna: 4,6 mm \times 25 cm; relleno L11 de 5 μ m

Temperatura de la columna: 60°

Velocidad de flujo: 0,8 mL/min

Volumen de inyección: 100 μ L

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0 para buprenorfina y para naloxona

Desviación estándar relativa: No más de 2,0% para buprenorfina y para naloxona

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de buprenorfina ($C_{29}H_{41}NO_4$) 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 buprenorfina de la *Solución muestra*

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

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

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

M_{r1} = peso molecular de buprenorfina, 467,65

M_{r2} = peso molecular de clorhidrato de buprenorfina, 504,11

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de naloxona ($C_{19}H_{21}NO_4$) en la porción de Tabletas tomada:

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

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

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

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

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

Criterios de aceptación: Δ 90,0%–110,0% Δ (BR 1-ago-2020) de la cantidad declarada de buprenorfina ($C_{29}H_{41}NO_4$) y naloxona ($C_{19}H_{21}NO_4$)

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

• DISOLUCIÓN (711)

Medio: Agua (desgasificado durante 5 minutos); 500 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempo: 10 min

Solución amortiguadora: Fosfato monobásico de potasio 0,018 M en agua, que se prepara según se indica a continuación. Disolver 2,4 g de fosfato monobásico de potasio y 0,5 g de hidróxido de sodio en cada litro de agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 6,8.

Solución A: Acetonitrilo, metanol y *Solución amortiguadora* (40:20:40)

Solución B: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (78:22)

Fase móvil: Ver la *Tabla 2*.

Tabla 2

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	100	0
2,0	100	0
3,0	0	100
6,0	0	100
6,1	100	0
8,0	100	0

Diluyente: Metanol y agua (50:50)

Solución estándar: 0,01 mg/mL de ER Clorhidrato de Buprenorfina USP y 0,0025 mg/mL de ER Naloxona USP en *Diluyente*. Someter a ultrasonido, si fuera necesario. Pasar una porción a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm. Desechar los primeros 4 mL del filtrado.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 230 nm

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

Temperatura de la columna: 25°

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Volumen de inyección: 40 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0 para buprenorfina y para naloxona

Desviación estándar relativa: No más de 2,0% para buprenorfina y para naloxona

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de buprenorfina (C₂₉H₄₁NO₄), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

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

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

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

V = volumen de *Medio*, 500 mL

M_{r1} = peso molecular de buprenorfina, 467,65

M_{r2} = peso molecular de clorhidrato de buprenorfina, 504,11

L = cantidad declarada de buprenorfina (mg/ Tableta)

Calcular la cantidad disuelta de naloxona (C₁₉H₂₁NO₄), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

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

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

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

V = volumen de *Medio*, 500 mL

L = cantidad declarada de naloxona (mg/Tableta)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de buprenorfina (C₂₉H₄₁NO₄) y naloxona (C₁₉H₂₁NO₄)

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

IMPUREZAS

• **IMPUREZAS ORGÁNICAS**

[NOTA—Se recomienda proteger todas las soluciones que contengan buprenorfina y naloxona de la luz.]

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

Solución estándar: 0,0015 mg/mL de ER Clorhidrato de Buprenorfina USP y 0,0004 mg/mL de ER Naloxona USP en *Diluyente*

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 5% para buprenorfina y para naloxona

Análisis

Muestras: *Solución muestra* y *Solución estándar*
Identificar los productos de degradación de buprenorfina usando los tiempos de retención relativos provistos en la *Tabla 3*.

Calcular el porcentaje de cada producto de degradación relacionado de buprenorfina 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 cada producto de degradación individual relacionado de buprenorfina de la *Solución muestra*

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

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

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

M_{r1} = peso molecular de buprenorfina, 467,65

M_{r2} = peso molecular de clorhidrato de buprenorfina, 504,11

Identificar los productos de degradación de naloxona usando los tiempos de retención relativos provistos en la *Tabla 3*.

Calcular el porcentaje de cada producto de degradación relacionado de naloxona y cualquier otro producto de degradación en la porción de *Tabletas* tomada:

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

r_U = respuesta del pico de cada producto de degradación relacionado de naloxona o cualquier otro producto de degradación de la *Solución muestra*

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

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

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

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 3*. No tomar en cuenta los picos menores de 0,05%.

Tabla 3

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Producto de degradación de naloxona 1 ^a	0,30	0,5
Producto de degradación de naloxona 2 ^a	0,54	0,5
Desalquil buprenorfina ^{b, c}	0,55	—
Naloxona	0,61	—
Producto de degradación de naloxona 3 ^a	0,67	0,5
Buprenorfina nitrilo ^{c, d}	0,90	—
6-O-Desmetilbuprenorfina ^{c, e}	0,91	—
Producto de degradación de buprenorfina 1 ^f	0,95	0,3
7-(S)-Epímero de buprenorfina ^{c, g}	0,99	—
Buprenorfina	1,00	—
Análogo butenil de buprenorfina ^{c, h}	1,03	—

Tabla 3 (continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
3-O-Metilbuprenorfina ^{c, i}	1,16	—
Cualquier producto de degradación no especificado ^a	—	0,3
Productos de degradación totales	—	3,0

^a Cuantificado con respecto a naloxona.

^b (S)-2-(4,5 α -Epoxi-3-hidroxi-6-metoxi-6 α ,14-etanomorfina-7 α -il)-3,3-dimetilbutan-2-ol.

^c Estas son impurezas del proceso y no se incluyen en los productos de degradación totales.

^d 4,5 α -Epoxi-7 α -[(S)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il]-3,6-dimetoxi-6 α ,14-etanomorfina-17-carbonitrilo.

^e (S)-2-[17-(Ciclopropilmetil)-4,5 α -epoxi-3,6-dihidroxi-6 α ,14-etanomorfina-7 α -il]-3,3-dimetilbutan-2-ol.

^f Cuantificado con respecto a buprenorfina.

^g (S)-2-[17-(Ciclopropilmetil)-4,5 α -epoxi-3-hidroxi-6-metoxi-6 α ,14-etanomorfina-7 β -il]-3,3-dimetilbutan-2-ol.

^h (S)-2-[17-(But-3-en-1-il)-4,5 α -epoxi-3-hidroxi-6-metoxi-6 α ,14-etanomorfina-7 α -il]-3,3-dimetilbutan-2-ol.

ⁱ (S)-2-[17-(Ciclopropilmetil)-4,5 α -epoxi-3,6-dimetoxi-6 α ,14-etanomorfina-7 α -il]-3,3-dimetilbutan-2-ol.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables. Almacenar a temperatura ambiente controlada.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>
ER Clorhidrato de Buprenorfina USP
ER Naloxona USP