

1 FENTANILO, CITRATO

2 SOLUCIÓN INYECTABLE

3 **Definición** - La Solución Inyectable de Citrato
4 de Fentanilo es una solución estéril de citrato de
5 fentanilo en agua para inyectables. Debe contener
6 no menos de 95,0 por ciento y no más de 105,0 por
7 ciento de la cantidad declarada de $C_{22}H_{28}N_2O$,
8 $C_6H_8O_7$ y debe cumplir con las siguientes
9 especificaciones.

10 **Sustancias de referencia** - Citrato de
11 Fentanilo SR-FA, Impureza A de Fentanilo
12 SR-FA: *N*-fenil-*N*(cis,trans-1-óxido-1-
13 (2-feniletil)piperi-din-4-il)propanamida.

14 CONSERVACIÓN

15 En envases inactínicos de vidrio Tipo I
16 monodosis.

17 ENSAYOS

18 Identificación

19 **A** - Absorción ultravioleta <470>.

20 Diluir un volumen apropiado de Solución
21 Inyectable de Citrato de Fentanilo para obtener una
22 solución de aproximadamente 0,005 % de
23 Fentanilo. Examinar entre 230 y 350 nm: debe
24 presentar dos máximos, a 251 y a 257 nm; y un
25 hombro a 262 nm.

26 **B** - Examinar los cromatogramas obtenidos en
27 *Valoración*. El tiempo de retención del pico
28 principal en el cromatograma obtenido a partir de
29 la *Preparación muestra* se debe corresponder con
30 el de la *Preparación estándar*.

31 **C** - Debe responder a los ensayos para el
32 Citrato <410>.

33 **Determinación del contenido extraíble del**
34 **envase** <210>

35 Debe cumplir con los requisitos.

36 **Determinación del pH** <250>

37 Entre 4,0 y 7,5.

38 **Ensayo de endotoxinas bacterianas** <330>

39 Debe contener menos de 50 Unidades de
40 Endotoxina por mg.

41 **Ensayos de esterilidad** <370>

42 Debe cumplir con los requisitos, según se
43 indica en Método de filtración por membrana.

44 **Partículas en inyectables** <650>

45 Debe cumplir con los requisitos.

46 **Sustancias relacionadas**

47 *Sistema cromatográfico* y *Fase móvil*-
48 Proceder según se indica en *Valoración*.
49

50 *Solución de impureza A* - Preparar una
51 solución que contenga 0,5 µg de Impureza A de
52 Fentanilo SR-FA por mL de *Fase móvil*.

53 *Solución de aptitud del sistema* - Disolver
54 10 mg de Citrato de Fentanilo SR-FA en 10 mL de
55 ácido clorhídrico 2 M, calentar en un baño de agua
56 bajo reflujo durante 4 horas y neutralizar con 10
57 mL de hidróxido de sodio 2 M. Evaporar hasta
58 sequedad en un baño de agua, dejar enfriar y
59 disolver el residuo en 10 mL de metanol y filtrar.
60 Diluir 1 volumen del filtrado a 10 volúmenes con
61 *Fase móvil*. Esta solución contiene citrato de
62 fentanilo e impureza D.

63 *Solución muestra* - Preceder según se indica en
64 *Preparación muestra* en *Valoración*.

65 *Solución muestra diluida* - Diluir 1 volumen
66 de *Solución muestra* a 100 volúmenes con *Fase*
67 *móvil*, y luego diluir 5 volúmenes de esta solución
68 a 20 volúmenes con *Fase móvil*.

69 *Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) -
70 Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema*,
71 registrar los cromatogramas y medir las respuestas
72 de los picos según se indica en *Procedimiento*: los
73 tiempos de retención relativos deben ser
74 aproximadamente 0,8 para la impureza D
75 [N-fenil-1-(2 feniletil) piperidin-4-amina] y 1,0
76 para el fentanilo.

77 *Procedimiento* - Inyectar por separado en el
78 cromatógrafo volúmenes iguales
79 (aproximadamente 100 µL) de la *Solución*
80 *muestra*, la *Solución muestra diluida*, la *Solución*
81 *de impureza A* y la *Solución de aptitud del sistema*.
82 Cromatografiar dos veces el tiempo de retención
83 del pico principal de la *Solución muestra* y la
84 *Solución muestra diluida*, registrar los
85 cromatogramas y medir las respuestas de los picos
86 principales. La respuesta del pico correspondiente
87 a la impureza A en el cromatograma obtenido con
88 la *Solución muestra* no debe ser mayor que la
89 mitad del pico principal obtenido con la *Solución*
90 *de impureza A* (0,5 %); la respuesta de los picos de
91 la impureza D no debe ser mayor que 2 veces la
92 respuesta del pico principal obtenido con la
93 *Solución muestra diluida* (0,5 %), la respuesta de
94 ningún pico obtenido para cualquier impureza
95 desconocida debe ser mayor que la respuesta del
96 pico principal obtenido con la *Solución muestra*
97 *diluida* (0,25 %), la suma de la respuesta de todos
98 los picos, a excepción del pico principal, la
99 impureza A y la impureza D, no debe ser mayor
100 que 3 veces la respuesta del pico principal
101 obtenido con la *Solución muestra diluida* (0,75 %).
102 Ignorar cualquier pico con una respuesta menor de
103 0,2 veces la respuesta del pico principal obtenido
104 con la *Solución muestra diluida* (0,05 %).

105

VALORACIÓN

106 *Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo
107 para cromatografía de líquidos con un detector
108 ultravioleta ajustado a 215 nm y una columna de
109 30 cm x 3,9 mm con fase estacionaria constituida
110 por octadecilsilano químicamente unido a
111 partículas porosas de sílice de 10 µm de diámetro.
112 El caudal debe ser aproximadamente 1,25 mL por
113 minuto.

114 *Fase móvil* – Emplear una solución de potasio
115 dihidrógeno ortofosfato 0,3 % en una mezcla de
116 agua, metanol y acetonitrilo (56:40:4), ajustada a
117 pH 3,2 con ácido fosfórico. Filtrar y desgasificar.
118 Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del*
119 *sistema* en 100. *Cromatografía*).

120 *Preparación muestra* - Utilizar la solución
121 inyectable, diluida con *Fase móvil* de ser
122 necesario, para contener el equivalente a 0,005 %
123 de Fentanilo.

124 *Preparación estándar* - Preparar una solución
125 que contenga 0,008 % de Citrato de Fentanilo en
126 *Fase móvil*.

127 *Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) -
128 Cromatografiar la *Preparación estándar*, registrar
129 los cromatogramas y medir las respuestas de los
130 picos según se indica en *Procedimiento*: la
131 desviación estándar relativa para inyecciones
132 repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

133 *Procedimiento* – Inyectar por separado en el
134 cromatógrafo volúmenes iguales
135 (aproximadamente 100 µL) de la *Preparación*
136 *muestra* y la *Preparación estándar*, registrar los
137 cromatogramas y medir las respuestas de los picos
138 principales. Calcular la cantidad de
139 $C_{22}H_{28}N_2O.C_6H_8O_7$ en la Solución Inyectable de
140 Citrato de Fentanilo, en base a la cantidad
141 declarada.