

Hiclato de Doxiciclina, Tabletas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	28-abril-2017
Fecha Oficial	01-mayo-2017
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 1
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 1 ha revisado la monografía de Hiclato de Doxiciclina, Tabletas.

El propósito de la revisión es ampliar el límite para 4-epidoxiciclina en la prueba de Impurezas Orgánicas de no más de 0,5% a 1,0% para incluir la especificación del patrocinator aprobada por la FDA.

El Boletín de Revisión de Hiclato de Doxiciclina, Tabletas reemplaza la monografía oficial vigente. El Boletín de Revisión se incorporará en *USP 41-NF 36*.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Praveen Pabba (301-816-8540 o pkp@usp.org.)

Hiclato de Doxiciclina, Tabletas

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Hiclato de Doxiciclina contienen el equivalente a no menos de 90,0% y no más de 120,0% de la cantidad declarada de doxiciclina (C₂₂H₂₄N₂O₈).

IDENTIFICACIÓN

Eliminar lo siguiente:

▲• PROCEDIMIENTO

Solución muestra: Agitar con metanol una cantidad adecuada de Tabletas finamente molidas para obtener una solución que contenga el equivalente a 1 mg/mL de doxiciclina y filtrar. Usar el filtrado como la *Solución muestra*.

Análisis: Proceder según se indica en *Identificación—Tetraciclinas (193), Método II*.

▲USP40

Agregar lo siguiente:

▲• **A.** El tiempo de retención del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

▲USP40

VALORACIÓN

Cambio en la redacción:

• PROCEDIMIENTO▲

Proteger las soluciones que contengan doxiciclina de la luz.

Solución A: Transferir 3,1 g de fosfato monobásico de potasio, 0,5 g de edetato disódico y 0,5 mL de trietilamina a un matraz volumétrico de 1000 mL. Agregar aproximadamente 850 mL de agua y mezclar. Diluir con agua a volumen y ajustar con hidróxido de sodio 1 N a un pH de 8,5 ± 0,2.

Solución B: Metanol

Fase móvil: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0,0	90	10
2,0	90	10
4,0	60	40
6,0	90	10
9,0	90	10

Diluyente: Ácido clorhídrico 0,01 N

Solución madre de aptitud del sistema 1: 1 mg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Doxiciclina USP y de ER Clorhidrato de Metaciclina USP en *Diluyente*

Solución madre de aptitud del sistema 2: 1,2 mg/mL de ER Hiclato de Doxiciclina USP en *Diluyente*

Solución de aptitud del sistema: Transferir 5 mL de *Solución madre de aptitud del sistema 2* a un matraz volumétrico de 25 mL, calentar en un baño de vapor durante 60 minutos y evaporar hasta sequedad en una

placa de calentamiento, procurando no carbonizar el residuo. Disolver el residuo en *Diluyente*, agregar 0,5 mL de *Solución madre de aptitud del sistema 1* y diluir con *Diluyente* a volumen. Pasar la solución a través de un filtro adecuado y usar el filtrado. Esta solución contiene una mezcla de 4-epidoxiciclina, compuesto relacionado A de doxiciclina, metaciclina y doxiciclina. Cuando se almacena en un refrigerador, esta solución se puede usar durante 14 días.

Solución estándar: 0,3 mg/mL de ER Hiclato de Doxiciclina USP en *Diluyente*. Someter a ultrasonido según sea necesario para disolver.

Solución muestra: Nominalmente 0,25 mg/mL de doxiciclina en *Diluyente*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una porción adecuada de no menos de 20 Tabletas reducidas a polvo fino, a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de *Diluyente* equivalente al 50% del volumen final, someter a ultrasonido durante aproximadamente 5 minutos, agitar durante aproximadamente 15 minutos y diluir con *Diluyente* a volumen. Pasar una porción de esta solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,2 µm.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 350 nm

Columna: 2,1 mm × 5 cm; relleno L7 de 1,7 µm.

[NOTA—Durante la validación del método se usó una guarda columna con relleno L7 de 1,7 µm.]

Temperatura de la columna: 60°

Velocidad de flujo: 0,6 mL/min

Volumen de inyección: 5 µL

Aptitud del sistema

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

[NOTA—Ver la *Tabla 2* para los tiempos de retención relativos.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,5 entre metaciclina y 4-epidoxiciclina; no menos de 1,5 entre 4-epidoxiciclina y compuesto relacionado A de doxiciclina; no menos de 1,5 entre compuesto relacionado A de doxiciclina y doxiciclina, *Solución de aptitud del sistema*

Factor de asimetría: No más de 1,5, *Solución estándar*

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 doxiciclina (C₂₂H₂₄N₂O₈) en la porción de Tabletas tomada:

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

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

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

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

P = potencia de doxiciclina en ER Hiclato de Doxiciclina USP (µg/mg)

F = factor de conversión, 0,001 mg/µg

Criterios de aceptación: 90,0%–120,0%

▲USP40

2 Doxiciclina

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN (711)

▲Proteger las soluciones que contengan doxiciclina de la luz. ▲*USP40*

Prueba 1

Medio: Agua; 900 mL

Aparato 2: 75 rpm, la distancia entre el aspa y el fondo interno del vaso se mantiene a $4,5 \pm 0,5$ cm durante la prueba.

Tiempo: 90 min

Solución estándar: ER Hiclato de Doxiciclina USP en *Medio*

Solución muestra: Diluir con *Medio*, si fuera necesario, hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Condiciones instrumentales

(Ver *Espectroscopía Ultravioleta-Visible* (857).)

Modo: UV-Vis

Longitud de onda analítica: 276 nm

▲ Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular la cantidad disuelta de doxiciclina ($C_{22}H_{24}N_2O_8$), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (A_U/A_S) \times (C_S/L) \times V \times 100$$

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

C_S = concentración de doxiciclina en la *Solución estándar* (mg/mL)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

▲*USP40*

Tolerancias: No menos de 85% (Q) de la cantidad declarada de doxiciclina ($C_{22}H_{24}N_2O_8$)

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

Medio: Agua; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm, la distancia entre el aspa y el fondo interno del vaso se mantiene a $4,5 \pm 0,5$ cm durante la prueba.

Tiempo: 30 min

Solución estándar: 22 µg/mL de doxiciclina, a partir de ER Hiclato de Doxiciclina USP en *Medio*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado. ▲▲*USP40*

Blanco: *Medio*

Condiciones instrumentales

(Ver *Espectroscopía Ultravioleta-Visible* (857).)

Modo: UV-Vis

Longitud de onda analítica: 276 nm

Celda: 0,5 cm

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular la cantidad disuelta de doxiciclina ($C_{22}H_{24}N_2O_8$), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (A_U/A_S) \times (C_S/L) \times V \times 100$$

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

C_S = concentración de doxiciclina en la *Solución estándar* (mg/mL)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

Tolerancias: No menos de 85% (Q) de la cantidad declarada de doxiciclina

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

IMPUREZAS

Cambio en la redacción:

▲ IMPUREZAS ORGÁNICAS

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

Solución estándar: 1,5 µg/mL de ER Hiclato de Doxiciclina USP en *Diluyente*

Aptitud del sistema

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

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,5 entre metaciclina y 4-epidoxiciclina; no menos de 1,5 entre 4-epidoxiciclina y compuesto relacionado A de doxiciclina; no menos de 1,5 entre compuesto relacionado A de doxiciclina y doxiciclina, *Solución de aptitud del sistema*

Desviación estándar relativa: No más de 5,0% para el pico de doxiciclina, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución muestra* y *Solución estándar*
Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Tabletas tomada:

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

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

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

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

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

P = potencia de doxiciclina en ER Hiclato de Doxiciclina USP (µg/mg)

F = factor de conversión, 0,001 mg/µg

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 2*. No tomar en cuenta los picos de impurezas menores de 0,2%.

Tabla 2

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Metaciclina ^{a,b}	0,64	—
4-Epidoxiciclina ^c	0,79	● 1,0 ● (RR-01-may-2017)
Compuesto relacionado A de doxiciclina (6-epidoxiciclina) ^{a,d}	0,88	—
Doxiciclina	1,0	—

^a Las impurezas del proceso se controlan en el fármaco y no se informan aquí. No deben incluirse en las impurezas totales.

^b (4*S*,4*aR*,5*S*,5*aR*,12*aS*)-4-(Dimetilamino)-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahidro-3,5,10,12,12*a*-pentahidroxi-6-metileno-1,11-dioxo-2-naftaceno-carboxamida.

^c (4*R*,4*aR*,5*S*,5*aR*,6*R*,12*aS*)-4-(Dimetilamino)-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahidro-3,5,10,12,12*a*-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-2-naftaceno-carboxamida.

^d (4*S*,4*aR*,5*S*,5*aR*,6*S*,12*aS*)-4-(Dimetilamino)-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahidro-3,5,10,12,12*a*-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-2-naftaceno-carboxamida.

Tabla 2 (Continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Cualquier impureza individual no especificada	—	0,5
Impurezas totales	—	2,0

^a Las impurezas del proceso se controlan en el fármaco y no se informan aquí. No deben incluirse en las impurezas totales.

^b (4*S*,4*aR*,5*S*,5*aR*,12*aS*)-4-(Dimetilamino)-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahidro-3,5,10,12,12*a*-pentahidroxi-6-metileno-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida.

^c (4*R*,4*aR*,5*S*,5*aR*,6*R*,12*aS*)-4-(Dimetilamino)-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahidro-3,5,10,12,12*a*-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida.

^d (4*S*,4*aR*,5*S*,5*aR*,6*S*,12*aS*)-4-(Dimetilamino)-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahidro-3,5,10,12,12*a*-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida.

▲USP40

PRUEBAS ESPECÍFICAS

Eliminar lo siguiente:

▲• **DETERMINACIÓN DE AGUA, Método I (921):** No más de 5,0%

▲USP40

REQUISITOS ADICIONALES

Cambio en la redacción:

• **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables y resistentes a la luz. ▲Almacenar a temperatura ambiente controlada.▲USP40

• **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*.

Cambio en la redacción:

• **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP (11)**

ER Hiclato de Doxiciclina USP

▲ER Compuesto Relacionado A de Doxiciclina USP.

[NOTA—Puede estar disponible como base libre o sal clorhidrato.]

(4*S*,4*aR*,5*S*,5*aR*,6*S*,12*aS*)-4-(Dimetilamino)-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahidro-3,5,10,12,12*a*-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida.

C₂₂H₂₄N₂O₈ 444,43

Monoclorhidrato de (4*S*,4*aR*,5*S*,5*aR*,6*S*,12*aS*)-4-(dimetilamino)-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahidro-3,5,10,12,12*a*-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida.

C₂₂H₂₄N₂O₈ · HCl 480,13

ER Clorhidrato de Metaciclina USP▲USP40