

Doxiciclina, Tabletas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	30-mar-2018
Fecha Oficial	01-abr-2018
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 Doxiciclina, Tabletas. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 2* para un medicamento genérico aprobado por la FDA. También se agrega una sección de *Etiquetado*.

El Boletín de Revisión de Doxiciclina, Tabletas reemplaza a la monografía oficial vigente. El Boletín de Revisión será incorporado en *USP 42–NF 37*.

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

Doxiciclina, Tabletas

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Doxiciclina contienen no menos de 90,0% y no más de 120,0% de la cantidad declarada de doxiciclina ($C_{22}H_{24}N_2O_8$).

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.** El espectro UV del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

VALORACIÓN

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 $8,5 \pm 0,1$.

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 estándar: 0,12 mg/mL de ER Hiclato de Doxiciclina USP en *Diluyente*. Someter a ultrasonido según sea necesario hasta disolver.

Solución muestra: Nominalmente 0,1 mg/mL de doxiciclina, a partir de no menos de 20 Tabletas, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una porción adecuada de Tabletas reducidas a polvo fino a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de *Diluyente* equivalente al 50% del volumen final, disolver, diluir con *Diluyente* a volumen y mezclar bien. Centrifugar una porción de la solución y usar el sobrenadante. [NOTA—Puede ser adecuado usar una velocidad de centrifugación de 3000 rpm durante 10 minutos.]

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 270 nm. Para *Identificación B*, se puede usar un detector de arreglo de diodos en el intervalo de longitud de onda 200–400 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

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 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 doxiciclina ($C_{22}H_{24}N_2O_8$) 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%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

DISOLUCIÓN (711)

Prueba 1 (BR 01-abr-2018)

Medio: Ácido clorhídrico 0,01 N; 900 mL

Aparato 2: 75 rpm

Tiempo: 60 min

Solución estándar: 0,01 mg/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. Diluir una porción del filtrado con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Condiciones instrumentales

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

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 268 nm

Celda: 1 cm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Determinar la cantidad disuelta de doxiciclina ($C_{22}H_{24}N_2O_8$), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

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

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

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

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.

Proteger de la luz las soluciones que contengan doxiciclina.

2 Doxiciclina

Medio: Ácido clorhídrico 0,01 N; 900 mL

Aparato 2: 75 rpm

Tiempo: 15 min

Solución estándar: 0,01 mg/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. Diluir una porción del filtrado con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Condiciones instrumentales

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

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 268 nm

Celda: 1 cm

Blanco: *Medio*

Análisis

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

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

- A_U = absorbancia de la *Solución muestra*
- A_S = absorbancia de la *Solución estándar*
- C_S = concentración de ER Hiclato de Doxiciclina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
- L = cantidad declarada (mg/Tableta)
- D = factor de dilución de la *Solución muestra*, si fuera necesario
- V = volumen de *Medio*, 900 mL
- P = potencia de doxiciclina en ER Hiclato de Doxiciclina USP ($\mu\text{g}/\text{mg}$)
- F = factor de conversión, 0,001 mg/ μg

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de doxiciclina ($C_{22}H_{24}N_2O_8$). (BR 01-abr-2018)

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

IMPUREZAS

• IMPUREZAS ORGÁNICAS

Proteger las soluciones que contengan doxiciclina de la luz.

Fase móvil, Diluyente y Sistema cromatográfico: Proceder según se indica en la *Valoración*.

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 sobre 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. [NOTA—La solución se mantiene estable durante un máximo de 14 días cuando se almacena en un refrigerador a 2°–8°.]

Solución estándar: 7,0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de ER Hiclato de Doxiciclina USP en *Diluyente*

Solución muestra: Nominalmente 2,0 mg/mL de doxiciclina, a partir de no menos de 20 Tabletas, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una porción adecuada de Tabletas reducidas a polvo fino a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen

de *Diluyente* equivalente al 50% del volumen final, disolver, diluir con *Diluyente* a volumen y mezclar bien. Centrifugar una porción de la solución y usar el sobrenadante. [NOTA—Puede ser adecuado usar una velocidad de centrifugación de 3000 rpm durante 10 minutos.]

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 2,0 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 estándar* y *Solución muestra*

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 ($\mu\text{g}/\text{mg}$)
- F = factor de conversión, 0,001 mg/ μg

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 2*. No tomar en cuenta los picos menores de 0,1%.

Tabla 2

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Metaciclina ^{a,b}	0,64	—
4-Epidoxiciclina ^c	0,79	1,5
Compuesto relacionado A de doxiciclina (6-epidoxiciclina) ^{b,d}	0,88	—
Doxiciclina	1,0	—
Cualquier impureza individual no especificada	—	0,3
Impurezas totales	—	2,5

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

^b Impurezas del proceso que se controlan en el fármaco y no deben informarse. No deben incluirse en las impurezas totales. Se listan aquí solo para fines informativos.

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

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

REQUISITOS ADICIONALES

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

Agregar lo siguiente:

- **Etiquetado:** Cuando se especifica más de una prueba de Disolución, el etiquetado indica la prueba usada solo si no se usa la *Prueba 1*. ● (BR 01-abr-2018)
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP (11)**
ER Hiclato de Doxiciclina USP
ER Compuesto Relacionado A de Doxiciclina USP
[NOTA—Puede estar disponible como una base libre o una 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.

$C_{22}H_{24}N_2O_8$ 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.
 $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ 480,13
ER Clorhidrato de Metaciclina USP