

Amoxicilina, Cápsulas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión, Aplazamiento
Fecha de Publicación	27-abr-2018
Fecha Oficial	01-mayo-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 pospuesto la prueba de *Impurezas Orgánicas* en la monografía de Amoxicilina, Cápsulas. Este aplazamiento también requiere posponer la incorporación del ER Compuesto Relacionado C de Amoxicilina USP y del ER Compuesto Relacionado H de Amoxicilina USP en la sección de *Estándares de Referencia USP*.

La USP ha recibido comentarios con respecto al tiempo de retención relativo de una de las impurezas, y a los límites de varias impurezas que son más estrictos que los límites aprobados. Para resolver dichas inquietudes se requerirá de información adicional. Se invita a las partes interesadas a ponerse en contacto con la USP para recibir información adicional sobre este tema y para participar en el proceso de revisión. El proceso y las fechas de la revisión serán determinados teniendo en cuenta las consideraciones adicionales del Comité de Expertos y del personal de la USP.

El Boletín de Revisión de Amoxicilina, Cápsulas reemplazará a la monografía que se oficializa en *USP 41-NF 36*.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Ramanujam Prasad, Enlace Científico Sénior (301-816-8211 o rsp@usp.org).

Amoxicilina, Cápsulas

DEFINICIÓN

Las Cápsulas de Amoxicilina contienen el equivalente a no menos de 90,0% y no más de 120,0% de la cantidad declarada de amoxicilina (C₁₆H₁₉N₃O₅S).

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*.

VALORACIÓN

Cambio en la redacción:

• PROCEDIMIENTO

Solución amortiguadora: Disolver 6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua. Ajustar con hidróxido de potasio al 45% SR a un pH de 5,0 ± 0,1.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (1:24)

Solución estándar: 1,2 mg/mL de ER Amoxicilina USP en *Solución amortiguadora*. [NOTA—Usar esta solución dentro de las 6 horas.]

Solución muestra: Retirar, tanto como sea posible, el contenido de no menos de 20 Cápsulas. Mezclar el contenido combinado, y transferir una cantidad, equivalente a 200 mg de amoxicilina anhidra, a un matraz volumétrico de 200 mL. Agregar *Solución amortiguadora* a volumen. Someter a ultrasonido, si fuera necesario, para garantizar la disolución completa. [NOTA—Usar esta solución dentro de las 6 horas.]

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

Modo: HPLC

Detector: UV 230 nm

Columna: 4 mm × 25 cm; relleno L1 de 10 µm

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,5

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular el porcentaje de ▲ la cantidad declarada de ▲_{USP41} amoxicilina (C₁₆H₁₉N₃O₅S) en la porción de Cápsulas 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 Amoxicilina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

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

P = potencia de amoxicilina en ER Amoxicilina USP (µg/mg)

F = factor de conversión, 0,001 mg/µg

Criterios de aceptación: 90,0%–120,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

• DISOLUCIÓN (711)

Prueba 1

Medio: Agua; 900 mL

Aparato 1: 100 rpm, para Cápsulas con un contenido de 250 mg

Aparato 2: 75 rpm, para Cápsulas con un contenido de 500 mg

Tiempo: 60 min

Longitud de onda analítica: UV 272 nm

Solución estándar: ER Amoxicilina USP en *Medio*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado. Diluir con *Medio*, si fuera necesario, hasta una concentración que sea similar a la de la *Solución estándar*.

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de amoxicilina (C₁₆H₁₉N₃O₅S)

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 1: 100 rpm

Tiempo: 90 min

Longitud de onda analítica: UV 272 nm

Solución estándar: ER Amoxicilina USP en *Medio*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado. Diluir con *Medio*, si fuera necesario, hasta una concentración que sea similar a la de la *Solución estándar*.

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de amoxicilina (C₁₆H₁₉N₃O₅S)

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

IMPUREZAS

Cambio en la redacción:

▲ IMPUREZAS ORGÁNICAS

Solución A: 6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua. Ajustar con una solución de hidróxido de sodio al 20% (p/v) a un pH de 5,0 ± 0,1.

Solución B: Acetonitrilo

Fase móvil: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	100	0
5	100	0
25	94	6
40	84	16
50	84	16
51	100	0
60	100	0

Solución madre de impurezas: 0,15 mg/mL de ER Compuesto Relacionado C de Amoxicilina USP y de ER Compuesto Relacionado H de Amoxicilina USP en *Solución A*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad pesada de ER Compuesto Relacionado C de Amoxicilina USP y ER Compuesto Relacionado H de Amoxicilina USP a un matraz volumétrico adecuado. Agregar acetonitrilo hasta completar el 10% del volumen del matraz y *Solución A* hasta completar el 60% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido hasta disolver y diluir con *Solución A* a volumen.

Solución de aptitud del sistema: 1,5 mg/mL de ER Amoxicilina USP, y 0,015 mg/mL de ER Compuesto Relacionado C de Amoxicilina USP y de ER Compuesto Relacionado H de Amoxicilina USP en *Solución A*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad pesada de ER Amoxicilina USP a un matraz volumétrico adecuado. Agregar *Solución A* hasta completar el 60% del volumen del matraz. Agregar un

2 Amoxicilina

volumen apropiado de *Solución madre de impurezas* al matraz volumétrico. Someter a ultrasonido hasta disolver y diluir con *Solución A* a volumen.

Solución estándar: 0,017 mg/mL de ER Amoxicilina USP en *Solución A*. Someter a ultrasonido, si fuera necesario, hasta disolver. Usar esta solución inmediatamente después de su preparación.

Solución muestra: Nominalmente 1,5 mg/mL de amoxicilina en *Solución A*, a partir de las Cápsulas, que se prepara según se indica a continuación. Transferir el polvo de las Cápsulas, equivalente a 75 mg de amoxicilina, a un matraz volumétrico de 50 mL. Agregar *Solución A* hasta completar el 60% del volumen final del matraz. Someter a ultrasonido durante 15 minutos y diluir con *Solución A* a volumen. Pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm. Usar esta solución inmediatamente después de su preparación.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 230 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L7 de 5 µm

Temperatura de la columna: 40°

Velocidad de flujo: 2 mL/min

Volumen de inyección: 20 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 compuesto relacionado C de amoxicilina y compuesto relacionado H de amoxicilina, *Solución de aptitud del sistema*

Desviación estándar relativa: No más de 5,0%, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de cada producto de degradación en la porción de Cápsulas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times P \times (F_1/F_2) \times 100$$

r_u = respuesta del pico de cada producto de degradación de la *Solución muestra*

r_s = respuesta del pico de amoxicilina de la *Solución estándar*

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

C_u = concentración nominal de amoxicilina en la *Solución muestra* (mg/mL)

P = potencia de amoxicilina en ER Amoxicilina USP (µg/mg)

F_1 = factor de conversión, 0,001 mg/µg

F_2 = factor de respuesta relativa (ver la *Tabla 2*)

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 2*. No tomar en cuenta los picos menores de 0,05%.

Tabla 2

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Compuesto relacionado I de amoxicilina ^{a,b} (D-hidroxifenilglicina)	0,19	—	—
Compuesto relacionado D de amoxicilina ^{c,d} (amoxicilina de anillo abierto)	0,36; 0,47	0,8	2,4
Compuesto relacionado A de amoxicilina ^{a,e} (ácido 6-aminopenicilánico)	0,66	—	—
Compuesto relacionado B de amoxicilina ^{a,f} (L-amoxicilina)	0,82	—	—
Amoxicilina	1,0	1,0	—
Compuesto relacionado E de amoxicilina ^{d,g}	2,5; 3,32	1,0	3,6
Compuesto relacionado G de amoxicilina ^{a,h} (D-hidroxifenilglicilamoxicilina)	3,03	—	—
Compuesto relacionado C de amoxicilina ⁱ (producto de reordenamiento de amoxicilina)	3,63; 3,84	0,98	2,0
Compuesto relacionado H de amoxicilina ^{a,j} (N-pivaloil pHPG)	4,03	—	—
Compuesto relacionado F de amoxicilina ^k (pirazin-2-ol)	4,12	1,1	1,0
Compuesto relacionado K de amoxicilina ^{d,l} (dímeros 1 y 2 de ácido amoxiciloico)	4,39; 4,75	0,64	1,0
6-APA amoxicilina ^{a,m}	6,24	—	—

^a Estas son impurezas del proceso que se controlan en el fármaco. Se listan aquí solo para referencia, y no deben informarse.

^b Ácido (R)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acético.

^c Ácido (4S)-2-[[[(R)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido](carboxi)metil]-5,5-dimetiltiazolidina-4-carboxílico.

^d Algunos sistemas cromatográficos pueden resolver los picos de los isómeros, y el límite es para la suma de todos los isómeros.

^e Ácido (2S,5R,6R)-6-amino-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico.

^f Ácido (2S,5R,6R)-6-[(S)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico.

^g Ácido (4S)-2-[[[(R)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido]metil]-5,5-dimetiltiazolidina-4-carboxílico y ácido (4R)-2-[[[(S)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido]metil]-5,5-dimetiltiazolidina-4-carboxílico.

^h Ácido (2S,5R,6R)-6-[(R)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico.

ⁱ Ácido (4S)-2-[5-(4-hidroxifenil)-3,6-dioxopiperazin-2-il]-5,5-dimetiltiazolidina-4-carboxílico.

^j Ácido (R)-2-(4-hidroxifenil)-2-pivalamidoacético.

^k 3-(4-Hidroxifenil)pirazin-2-ol.

^l Oligómeros de ácidos peniciloicos de amoxicilina.

^m Ácido (2S,5R,6R)-6-[[[(2S,5R,6R)-6-[(2R)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carbonil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico.

ⁿ Cooligómeros de amoxicilina y ácidos peniciloicos de amoxicilina. ▲_{USP41}

Tabla 2 (Continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Dímeros 1; 2; 3 y 4 de ácido amoxiloico y ácido amoxiciloico ^d	6,18; 6,40; 6,56	0,46	1,0
Compuesto relacionado J de amoxicilina ⁿ (dímero de amoxicilina de anillo abierto)	7,02	0,64	2,0
N-Pivaloil amoxicilina	7,96	—	—
Cualquier producto de degradación individual no especificado	—	—	1,0
Impurezas totales	—	—	7,0

^a Estas son impurezas del proceso que se controlan en el fármaco. Se listan aquí solo para referencia, y no deben informarse.

^b Ácido (R)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acético.

^c Ácido (4S)-2-(((R)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido)(carboxi)metil)-5,5-dimetiltiazolidina-4-carboxílico.

^d Algunos sistemas cromatográficos pueden resolver los picos de los isómeros, y el límite es para la suma de todos los isómeros.

^e Ácido (2S,5R,6R)-6-amino-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico.

^f Ácido (2S,5R,6R)-6-((S)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido)-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico.

^g Ácido (4S)-2-(((R)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido)metil)-5,5-dimetiltiazolidina-4-carboxílico y ácido (4R)-2-(((S)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido)metil)-5,5-dimetiltiazolidina-4-carboxílico.

^h Ácido (2S,5R,6R)-6-((R)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido)-2-(4-hidroxifenil)acetamido)-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico.

ⁱ Ácido (4S)-2-[5-(4-hidroxifenil)-3,6-dioxopiperazin-2-il]-5,5-dimetiltiazolidina-4-carboxílico.

^j Ácido (R)-2-(4-hidroxifenil)-2-pivalamidoacético.

^k 3-(4-Hidroxifenil)pirazin-2-ol.

^l Oligómeros de ácidos peniciloicos de amoxicilina.

^m Ácido (2S,5R,6R)-6-[[[(2S,5R,6R)-6-[(2R)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carbonil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico.

ⁿ Cooligómeros de amoxicilina y ácidos peniciloicos de amoxicilina. [▲]USP41

●(Pospuesto el 01-may-2018)● (BR 01-may-2018)

PRUEBAS ESPECÍFICAS

- **PRUEBAS DE RECUENTO MICROBIANO** (61) y **PRUEBAS DE MICROORGANISMOS ESPECÍFICOS** (62): El recuento total de microorganismos aerobios no excede de 10³ ufc/g y el recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras no excede de 10² ufc/g.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables. Almacenar a temperatura ambiente controlada.
- **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 Amoxicilina USP

▲ER Compuesto Relacionado C de Amoxicilina USP

Ácido (4S)-2-[5-(4-hidroxifenil)-3,6-dioxopiperazin-2-il]-5,5-dimetiltiazolidina-4-carboxílico.

C₁₆H₁₉N₃O₅S 365,40

ER Compuesto Relacionado H de Amoxicilina USP

Ácido (R)-2-(4-hidroxifenil)-2-pivalamidoacético.

C₁₃H₁₇NO₄ 251,28 [▲]USP41

●(Pospuesto el 01-may-2018)● (BR 01-may-2018)