

## Clorhidrato de Doxepina, Cápsulas

<b>Tipo de Publicación</b>	Boletín de Revisión
<b>Fecha de Publicación</b>	18-dic-2020
<b>Fecha Oficial</b>	1-may-2021
<b>Comité de Expertos</b>	Moléculas Pequeñas 4

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos, el Comité de Expertos en Moléculas Pequeñas 4 ha revisado la monografía de Clorhidrato de Doxepina, Cápsulas. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba 2 de Disolución* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones y/o tolerancias de disolución distintas a las de las pruebas de disolución existentes. Se ha incorporado información de *Etiquetado* para apoyar la inclusión de la *Prueba 2 de Disolución*.

- La *Prueba 2 de Disolución* fue validada usando la columna de 150 mm x 4,6 mm con relleno L1 de 3,5 µm, marca Xterra RP18. El tiempo de retención típico para doxepina es de aproximadamente 4 minutos.

Asimismo, se han realizado cambios editoriales mínimos para actualizar la monografía al estilo *USP* vigente.

El Boletín de Revisión de Clorhidrato de Doxepina, Cápsulas reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Devarshi Narendra Thaker, Enlace Científico (404-448-8945 o [devarshinarendra.t@usp.org](mailto:devarshinarendra.t@usp.org)).

## Clorhidrato de Doxepina, Cápsulas

Para ver el Aviso del Comité de Expertos que fue publicado junto con esta revisión acelerada, hacer clic en <https://www.uspnf.com/rb-doxepin-hcl-caps-20201218-esp>.

### Cambio en la redacción:

#### DEFINICIÓN

Las Cápsulas de Clorhidrato de Doxepina contienen ▲ una cantidad de Clorhidrato de Doxepina equivalente a ▲ (USP 1-may-2021) no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de doxepina (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO).

#### IDENTIFICACIÓN

• **A.** Los tiempos de retención de los picos principales de los isómeros (E) y (Z) de la *Solución muestra* corresponden a los de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

#### Agregar lo siguiente:

▲ **B.** Los espectros UV de los picos principales de los isómeros (E) y (Z) de doxepina en la *Solución muestra* corresponden a los de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*. ▲ (USP 1-may-2021)

#### VALORACIÓN

### Cambio en la redacción:

#### • PROCEDIMIENTO

▲ **Solución A:** 27,6 g/L de fosfato monobásico de sodio en agua ▲ (USP 1-may-2021)

**Fase móvil:** Metanol y ▲ *Solución A* (30:70). ▲ (USP 1-may-2021)  
Ajustar con ▲ ácido fosfórico diluido ▲ (USP 1-may-2021) a un pH de 2,5.

**Solución estándar:** ▲ 0,11 mg/mL de ER Clorhidrato de Doxepina USP (equivalente a 0,1 mg/mL de doxepina) ▲ (USP 1-may-2021) en *Fase móvil*

**Solución madre de la muestra:** Nominalmente ▲ 0,57 mg/mL de clorhidrato de doxepina (equivalente a 0,5 mg/mL de doxepina) ▲ (USP 1-may-2021), a partir del contenido de no menos de 20 Cápsulas en *Fase móvil*, que se prepara según se indica a continuación. Retirar, tanto como sea posible, el contenido de no menos de 20 Cápsulas. Mezclar los contenidos combinados y transferir una cantidad adecuada del polvo, equivalente a 50 mg de doxepina, ▲ (USP 1-may-2021) a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar 70 mL de *Fase móvil* y agitar mecánicamente durante 30 minutos. Diluir con *Fase móvil* a volumen y filtrar. Usar el filtrado.

**Solución muestra:** Nominalmente 0,1 mg/mL de doxepina, ▲ (USP 1-may-2021) a partir de *Solución madre de la muestra* en *Fase móvil*

#### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 254 nm. ▲ Para *Identificación B*, usar un detector de arreglo de diodos en el intervalo 200–400 nm. ▲ (USP 1-may-2021)

**Columna:** 4 mm × 12,5 cm; relleno L7 de ▲ 5 μm ▲ (USP 1-may-2021)

**Temperatura de la columna:** 50°

**Velocidad de flujo:** 1 mL/min

**Volumen de inyección:** 20 μL

▲ **Tiempo de corrida:** No menos de 2 veces el tiempo de retención del primer pico de doxepina ▲ (USP 1-may-2021)

#### Aptitud del sistema

**Muestra:** *Solución estándar*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para los isómeros (E) y (Z) son 1,0 y 1,1, respectivamente.]

#### Requisitos de aptitud

**Resolución:** No menos de 1,5 entre los isómeros (E) y (Z)

**Factor de asimetría:** No más de 2,0 para cada uno de los isómeros (E) y (Z)

**Desviación estándar relativa:** No más de 2,0% ▲ para cada uno de los isómeros (E) y (Z) ▲ (USP 1-may-2021)

#### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de doxepina (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO) en la porción de Cápsulas tomada:

$$\text{Resultado} = \frac{[(r_{U(Z)} + r_{U(E)}) / (r_{S(Z)} + r_{S(E)})] \times (C_S / C_U) \times (M_{r1} / M_{r2}) \times 100}{100}$$

$r_{U(Z)}$  = respuesta del pico del isómero (Z) de la *Solución muestra*

$r_{U(E)}$  = respuesta del pico del isómero (E) de la *Solución muestra*

$r_{S(Z)}$  = respuesta del pico del isómero (Z) de la *Solución estándar*

$r_{S(E)}$  = respuesta del pico del isómero (E) de la *Solución estándar*

$C_S$  = concentración de clorhidrato de doxepina en la *Solución estándar* (mg/mL)

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

$M_{r1}$  = peso molecular de doxepina, 279,38

$M_{r2}$  = peso molecular de clorhidrato de doxepina, 315,84

**Criterios de aceptación:** 90,0%–110,0%

## PRUEBAS DE DESEMPEÑO

### Cambio en la redacción:

#### • DISOLUCIÓN (711)

▲ **Prueba 1** ▲ (BR 1-may-2021)

**Medio:** Agua; 900 mL

**Aparato 1:** 50 rpm

**Tiempo:** 30 min

**Solución estándar:** ER Clorhidrato de Doxepina 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 la misma concentración que la *Solución estándar*.

#### Condiciones instrumentales

**Modo:** UV

**Longitud de onda analítica:** ▲ (USP 1-may-2021) 292 nm

#### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*

▲ Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de doxepina (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO) en la porción de Cápsulas tomada:

$$\text{Resultado} = (A_U / A_S) \times C_S \times D \times (M_{r1} / M_{r2}) \times V \times (1 / L) \times 100$$

$A_U$  = absorbancia de la *Solución muestra*

$A_S$  = absorbancia de la *Solución estándar*

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

$D$  = factor de dilución de la *Solución muestra*, si fuera necesario

$M_{r1}$  = peso molecular de doxepina, 279,38

$M_{r2}$  = peso molecular de clorhidrato de doxepina, 315,84

$V$  = volumen de *Medio*, 900 mL

$L$  = cantidad declarada de clorhidrato de doxepina (mg/Cápsula)▲ (USP 1-may-2021)

**Tolerancias:** No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de doxepina (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO)

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

**Medio:** Pepsina al 0,15% p/v (1:10000 con sustrato de albúmina) en agua; 900 mL. [NOTA—El *Medio* puede resultar turbio.]

**Aparato 1:** 50 rpm

**Tiempo:** 30 min

**Ácido fosfórico diluido:** Transferir 6,5 mL de ácido fosfórico a un matraz volumétrico de 100 mL y diluir con agua a volumen.

**Solución amortiguadora:** 1,42 g/L de fosfato dibásico de sodio anhidro en agua, ajustar con ácido fosfórico diluido a un pH de 7,7

**Fase móvil:** Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (60:40)

**Solución madre del estándar:** 0,63 mg/mL de ER Clorhidrato de Doxepina USP (equivalente a 0,6 mg/mL de doxepina), que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Clorhidrato de Doxepina USP a un matraz volumétrico apropiado. Agregar un volumen de *Medio* equivalente al 70% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido durante aproximadamente 5 minutos y diluir con *Medio* a volumen.

**Solución estándar:** ( $L/800$ ) mg/mL de ER Clorhidrato de Doxepina USP (equivalente a [ $L/900$ ] mg/mL de doxepina), a partir de la *Solución madre del estándar*, donde  $L$  es la cantidad declarada en mg/Cápsula, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una porción de *Solución madre del estándar* a un matraz volumétrico apropiado y diluir con *Medio* a volumen. Pasar la solución resultante a través de un filtro adecuado, desechando los primeros mililitros.

**Solución muestra:** Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado, desechando los primeros mililitros.

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 254 nm

**Columna:** 4,6 mm × 15 cm; relleno L1 de 3,5 μm

**Temperatura de la columna:** 40°

**Velocidad de flujo:** 1,2 mL/min

**Volumen de inyección:** 10 μL

**Tiempo de corrida:** No menos de 1,5 veces el tiempo de retención de doxepina

**Aptitud del sistema**

**Muestra:** *Solución estándar*

**Requisitos de aptitud**

**Factor de asimetría:** No más de 2,0

**Desviación estándar relativa:** No más de 1,5%

**Análisis**

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de doxepina (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO), 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 doxepina de la *Solución muestra*

$r_S$  = respuesta del pico de doxepina de la *Solución estándar*

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

$V$  = volumen de *Medio*, 900 mL

$M_{r1}$  = peso molecular de doxepina, 279,38

$M_{r2}$  = peso molecular de clorhidrato de doxepina, 315,84

$L$  = cantidad declarada de doxepina (mg/Cápsula)

**Tolerancias:** No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de doxepina (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO)▲ (BR 1-may-2021)

### Cambio en la redacción:

#### • UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN (905):

Cumplen con los requisitos.

El siguiente procedimiento se usa cuando se requiere la prueba de *Uniformidad de Contenido*.

#### Procedimiento para uniformidad de contenido

**Diluyente:** Metanol y ▲fosfato monobásico de sodio 0,05 M SR▲ (USP 1-may-2021) (50:50). Ajustar con ▲hidróxido de sodio 2 N SR▲ (USP 1-may-2021) a un pH de 6,7.

**Solución estándar:** ▲0,11 mg/mL de ER Clorhidrato de Doxepina USP (equivalente a 0,1 mg/mL de doxepina)▲ (USP 1-may-2021) en *Diluyente*. Filtrar y usar el filtrado resultante.

**Soluciones muestra:** Nominalmente 0,1 mg/mL de doxepina, ▲▲ (USP 1-may-2021) a partir de 1 Cápsula que se prepara según se indica a continuación. Transferir el contenido de 1 Cápsula a un matraz volumétrico apropiado, agregar un volumen de *Diluyente* equivalente al 80% del volumen final del matraz y agitar el matraz mecánicamente durante aproximadamente 30 minutos. Diluir con *Diluyente* a volumen. Si fuera necesario, transferir una cantidad adecuada de la solución resultante a otro matraz volumétrico apropiado y diluir con *Diluyente* a volumen. Preparar 10 *Soluciones muestra*.

#### Condiciones instrumentales

**Modo:** UV

**Longitud de onda analítica:** ▲▲ (USP 1-may-2021) 292 nm

**Celda:** 0,5 cm

#### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar* y *Soluciones muestra*  
Determinar la cantidad de ingrediente activo en cada unidad de la *Solución muestra* en comparación con la *Solución estándar*.

### IMPUREZAS

#### Agregar lo siguiente:

#### ▲• IMPUREZAS ORGÁNICAS

**Solución A:** 1,6 g/L de formiato de amonio en agua

**Fase móvil:** Acetonitrilo y *Solución A* (45:55)

**Solución de aptitud del sistema:** 570 μg/mL de ER Clorhidrato de Doxepina USP (equivalente a 500 μg/mL de doxepina), 0,5 μg/mL de ER Compuesto Relacionado B de Doxepina USP y 1 μg/mL de ER Compuesto Relacionado C de Doxepina USP en *Fase móvil*

**Solución estándar:** 5,7 μg/mL de ER Clorhidrato de Doxepina USP (equivalente a 5 μg/mL de doxepina) en *Fase móvil*

**Solución de sensibilidad:** 0,28 μg/mL de ER Clorhidrato de Doxepina USP (equivalente a 0,25 μg/mL de doxepina), a partir de *Solución estándar* en *Fase móvil*

**Solución muestra:** Nominalmente 500 μg/mL de doxepina, a partir de Cápsulas, que se prepara según se indica a continuación. Combinar el contenido de no menos de 20 Cápsulas. Transferir una porción del contenido, equivalente a 50 mg de doxepina, a un matraz volumétrico de 100 mL. Diluir con *Fase móvil* a volumen y mezclar durante 10 minutos. Pasar la solución resultante a través de

un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,7 µm y desechar los primeros 5 mL.

**Sistema cromatográfico**

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 220 nm

**Columna:** 4,6 mm × 25 cm; relleno L1 de 5 µm

**Temperatura de la columna:** 30°

**Velocidad de flujo:** 1,2 mL/min

**Volumen de inyección:** 20 µL

**Tiempo de corrida:** No menos de 6,3 veces el tiempo de retención de doxepina

**Aptitud del sistema**

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

[NOTA—Ver la *Tabla 1* para los tiempos de retención relativos.]

**Requisitos de aptitud**

**Resolución:** No menos de 1,5 entre compuesto relacionado B de doxepina y compuesto relacionado C de doxepina; no menos de 1,5 entre compuesto relacionado C de doxepina y doxepina, *Solución de aptitud del sistema*

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

**Relación señal-ruido:** No menos de 10, *Solución de sensibilidad*

**Análisis**

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Cápsulas tomada:

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

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

$r_S$  = respuesta del pico de doxepina de la *Solución estándar*

$C_S$  = concentración de ER Clorhidrato de Doxepina USP en la *Solución estándar* (µg/mL)

$C_U$  = concentración nominal de doxepina en la *Solución muestra* (µg/mL)

$M_{r1}$  = peso molecular de doxepina, 279,38

$M_{r2}$  = peso molecular de clorhidrato de doxepina, 315,84

$F$  = factor de respuesta relativa (ver la *Tabla 1*)

**Criterios de aceptación:** Ver la *Tabla 1*. El umbral de informe es 0,05%.

**Tabla 1**

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Compuesto relacionado B de doxepina <sup>a</sup>	0,73	—	—

**Tabla 1** (continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Compuesto relacionado C de doxepina <sup>a</sup>	0,88	—	—
Doxepina	1,0	—	—
Compuesto relacionado A de doxepina <sup>b</sup>	3,75	1,26	0,2
Cualquier impureza individual	—	1,0	0,2
Impurezas totales	—	—	0,5

<sup>a</sup> Impureza del proceso que se incluye en la tabla solo para fines de identificación. Las impurezas del proceso se controlan en el fármaco y no deben informarse ni incluirse en las impurezas totales del medicamento.

<sup>b</sup> Dibenzo[*b,e*]oxepin-11(6*H*)-ona. ▲ (USP 1-may-2021)

**PRUEBAS ESPECÍFICAS**

• **DETERMINACIÓN DE AGUA** (921), *Método I*

**Muestra:** Contenido de 1 Cápsula

**Criterios de aceptación:** No más de 9,0%

**REQUISITOS ADICIONALES**

**Cambio en la redacción:**

• **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases bien cerrados. ▲ Almacenar a temperatura ambiente controlada. ▲ (USP 1-may-2021)

**Agregar lo siguiente:**

▲ **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*. ▲ (BR 1-may-2021)

**Cambio en la redacción:**

• **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>

ER Clorhidrato de Doxepina USP

▲ ER Compuesto Relacionado B de Doxepina USP

11(*RS*)-(3-(Dimetilamino)propil)-6,11-

dihidro-dibenzo[*b,e*]oxepin-11-ol.

$C_{19}H_{23}NO_2$  297,39

ER Compuesto Relacionado C de Doxepina USP

Clorhidrato de (*EZ*)-3-(dibenzo[*b,e*]oxepin-11(6*H*)-

iliden)-*N*-metilpropan-1-amina.

$C_{18}H_{19}NO \cdot HCl$  301,81 ▲ (USP 1-may-2021)