

Hiclato de Doxiciclina, Tabletas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	26–oct–2018
Fecha Oficial	01–nov–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 Hiclato de Doxiciclina, Tabletas. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 3* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con tolerancias distintas a las de las pruebas de disolución existentes.

El Boletín de Revisión de Hiclato de Doxiciclina, Tabletas reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Praveen Pabba, Enlace Científico (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 ($C_{22}H_{24}N_2O_8$).

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. ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO (197A)**
Solución estándar: Transferir aproximadamente 25 mg de ER Hiclato de Doxiciclina USP a un matraz adecuado. Agregar 25 mL de *acetronitrilo* y mezclar durante aproximadamente 5 minutos con una barra mezcladora magnética. Pasar la solución a través de un filtro adecuado y retirar el disolvente mediante evaporación natural o usando un evaporador rotatorio al vacío.
Solución muestra: Transferir una porción de Tabletas reducidas a polvo (no menos de 25), equivalente a 25 mg de hiclato de doxiciclina, a un matraz adecuado. Agregar 25 mL de *acetronitrilo* y mezclar durante aproximadamente 5 minutos con una barra mezcladora magnética. Pasar la solución a través de un filtro adecuado y retirar el disolvente mediante evaporación natural o usando un evaporador rotatorio al vacío.
Análisis: Observar los espectros de la *Solución estándar* y la *Solución muestra* en el intervalo entre 2000 y 650 cm^{-1} .
Criterios de aceptación: La *Solución muestra* presenta bandas a aproximadamente 1663; 1611; 1576; 1453; 1213; 1037; 1002; 935 y 659 cm^{-1} , similares a las de la *Solución estándar*.

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 $8,5 \pm 0,2$.

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 hasta 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 \times 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 ($C_{22}H_{24}N_2O_8$) 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 ($\mu g/mg$)

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

Criterios de aceptación: 90,0%–120,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO**Cambio en la redacción:****• DISOLUCIÓN** (711)

Proteger las soluciones que contengan doxiciclina de la luz.

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

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.

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

▲ Prueba 3: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución* 3 de la USP.

Proteger las soluciones que contengan doxiciclina de la luz.

Medio: Agua; 900 mL

Aparato 2: 75 rpm

Tiempo: 30 min

Solución estándar: 0,016 mg/mL de doxiciclina, a partir de ER Hiclato de Doxiciclina USP en *Medio*. Someter a ultrasonido en un baño de agua fría, si fuera necesario.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm y diluir con *Medio* 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

Blanco: *Medio*

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:

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

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)

D = factor de dilución de la *Solución muestra*

V = volumen de *Medio*, 900 mL

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de doxiciclina ($C_{22}H_{24}N_2O_8$)▲ (RB 1-nov-2018)

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

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

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 2*. No tomar en cuenta los picos 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	1,5
Compuesto relacionado A de doxiciclina (6-epidoxiciclina) ^{a, d}	0,88	—
Doxiciclina	1,0	—
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.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables y resistentes a la luz. 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*.
- **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.
 $C_{22}H_{24}N_2O_8$ 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