

## Clorhidrato de Minociclina, Tabletas de Liberación Prolongada

<b>Tipo de Publicación</b>	Boletín de Revisión
<b>Fecha de Publicación</b>	30–ago–2019
<b>Fecha Oficial</b>	01–sep–2019
<b>Comité de Expertos</b>	Monografías de Medicamentos Químicos 1
<b>Motivo de la Revisión</b>	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 Clorhidrato de Minociclina, Tabletas de Liberación Prolongada. El propósito de esta revisión es agregar las *Pruebas de Disolución 6 y 7* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones y tolerancias de disolución distintas a las de las pruebas de disolución existentes.

- La *Prueba de Disolución 6* fue validada usando una columna L1 marca ACE C18. El tiempo de retención típico para minociclina es aproximadamente 7,2 minutos.

La revisión también requiere un cambio en la enumeración de la tabla en la prueba de *Impurezas Orgánicas*.

El Boletín de Revisión de Clorhidrato de Minociclina, Tabletas de Liberación Prolongada reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Praveen K. Pabba, Enlace Científico (301-816-8540 o [pkp@usp.org](mailto:pkp@usp.org)).

## Clorhidrato de Minociclina, Tabletas de Liberación Prolongada

### DEFINICIÓN

Las Tabletas de Liberación Prolongada de Clorhidrato de Minociclina contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de minociclina ( $C_{23}H_{27}N_3O_7$ ).

### 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 de absorción UV del pico principal de la *Solución muestra* y el de la *Solución estándar* presentan máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda, según se obtienen en la *Valoración*.

### VALORACIÓN

#### PROCEDIMIENTO

Proteger las soluciones que contengan minociclina de la luz.

**Solución amortiguadora:** 3,5 g/L de sulfato ácido de tetrabutilamonio, 2 g/L de ácido cítrico anhidro y 6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio. Ajustar con hidróxido de sodio 10 N a un pH de 7,0.

**Fase móvil:** Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (24:76)

**Diluyente:** Acetonitrilo y agua (20:80)

**Solución estándar:** 0,045 mg/mL de minociclina, a partir de ER Clorhidrato de Minociclina USP en *Diluyente*. Almacenar a 4° y usar dentro de las 24 horas.

**Solución madre de la muestra:** Nominalmente una concentración aproximada de 0,9 mg/mL de minociclina, a partir de Tabletas, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una porción adecuada de Tabletas reducidas a polvo fino (no menos de 10) a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de acetonitrilo equivalente al 20% del volumen final y mezclar vigorosamente durante 15 minutos. Agregar un volumen de agua equivalente al 65% del volumen final y mezclar vigorosamente durante 30 minutos. Diluir con agua a volumen y mezclar.

**Solución muestra:** Nominalmente 0,045 mg/mL de minociclina, a partir de *Solución madre de la muestra* en *Diluyente*. Centrifugar y usar el sobrenadante transparente. Almacenar a 4° y usar dentro de las 24 horas.

#### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 277 nm. Cuando se usa este procedimiento para la prueba de *Identificación B*, usar un detector de arreglo de diodos ajustado a 200–400 nm.

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

**Temperaturas**

**Columna:** 35°

**Muestreador automático:** 4°

**Velocidad de flujo:** 1,3 mL/min

**Volumen de inyección:** 10 µL

#### Aptitud del sistema

**Muestra:** *Solución estándar*

#### Requisitos de aptitud

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

**Desviación estándar relativa:** No más de 1,0%

#### Análisis

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

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de minociclina ( $C_{23}H_{27}N_3O_7$ ) 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 Clorhidrato de Minociclina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)  
 $C_U$  = concentración nominal de minociclina en la *Solución muestra* (mg/mL)  
 $P$  = potencia de minociclina en ER Clorhidrato de Minociclina USP (µg/mg)  
 $F$  = factor de conversión, 0,001 mg/µg

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

### PRUEBAS DE DESEMPEÑO

#### Cambio en la redacción:

#### DISOLUCIÓN (711)

##### Prueba 1

Proteger las soluciones que contengan minociclina de la luz.

**Medio:** Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8; 900 mL

**Aparato 2:** 50 rpm

**Tiempos:** 1; 2 y 5 h

**Solución madre del estándar:** 0,5 mg/mL de minociclina,

a partir de ER Clorhidrato de Minociclina USP en *Medio*

**Solución estándar:** ( $L/900$ ) mg/mL de minociclina, a partir de *Solución madre del estándar* en *Medio*, donde  $L$  es la cantidad declarada de minociclina, en mg/Tableta.

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

#### Condiciones instrumentales

**Modo:** UV

**Longitud de onda analítica:** 348 nm

**Celda:** Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Contenido por Tableta (mg)	Longitud de Paso de Celda (cm)
45	0,5
90	0,2
135	0,2

**Blanco:** *Medio*

#### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar*, *Solución muestra* y *Blanco*  
Ajustar automáticamente el instrumento a cero usando el *Blanco*.

Calcular la concentración ( $C_i$ ) de minociclina ( $C_{23}H_{27}N_3O_7$ ) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

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

$A_U$  = absorbancia de la *Solución muestra* en el tiempo de muestreo  $i$

$A_S$  = absorbancia de la *Solución estándar*

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

$P$  = potencia de minociclina en ER Clorhidrato de Minociclina USP (µg/mg)

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

Calcular la cantidad disuelta ( $Q_i$ ) de minociclina ( $C_{23}H_{27}N_3O_7$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = \{[C_2 \times (V - V_S)] + (C_1 \times V_S)\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \left\{ \left[ C_3 \times [V - (2 \times V_3)] \right] + \left[ (C_2 + C_1) \times V_3 \right] \right\} \times (1/L) \times 100$$

- $C_i$  = concentración de minociclina en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo especificado (mg/mL)  
 $V$  = volumen de *Medio*, 900 mL  
 $L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)  
 $V_3$  = volumen de la *Solución muestra* retirado en cada tiempo de muestreo (mL)

**Tolerancias:** Ver la *Tabla 2*.

**Tabla 2**

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	20–45
2	2	40–70
3	5	No menos de 85

Las cantidades disueltas de minociclina ( $C_{23}H_{27}N_3O_7$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

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

Proteger las soluciones que contengan minociclina de la luz.

**Medio:** Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL

**Aparato 1:** 100 rpm

**Tiempos:** 1; 2 y 4 h

**Solución estándar:** 0,0225 mg/mL de minociclina, a

partir de ER Clorhidrato de Minociclina USP en *Medio*  
**Solución muestra:** En los tiempos especificados, retirar 10 mL de la solución en análisis y reemplazar con 10 mL de *Medio*. Pasar a través de un filtro adecuado. Diluir con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

#### Condiciones instrumentales

**Modo:** UV

**Longitud de onda analítica:** 348 nm

**Celda:** 1 cm

**Blanco:** *Medio*

#### Análisis

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

Ajustar automáticamente el instrumento a cero usando el *Blanco*.

Calcular la concentración ( $C_i$ ) de minociclina ( $C_{23}H_{27}N_3O_7$ ) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

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

- $A_U$  = absorbancia de la *Solución muestra* en el tiempo de muestreo  $i$   
 $A_S$  = absorbancia de la *Solución estándar*  
 $C_S$  = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)  
 $D$  = factor de dilución (mL/mL)  
 $P$  = potencia de minociclina en ER Clorhidrato de Minociclina USP ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ )  
 $F$  = factor de conversión, 0,001 mg/ $\mu\text{g}$

Calcular la cantidad disuelta ( $Q_i$ ) de minociclina ( $C_{23}H_{27}N_3O_7$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

$$\begin{aligned} \text{Resultado}_1 &= C_1 \times V \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_2 &= [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_3)] \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_3 &= \{ [C_3 \times V] + [(C_2 + C_1) \times V_3] \} \times (1/L) \times 100 \end{aligned}$$

- $C_i$  = concentración de minociclina en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo especificado (mg/mL)  
 $V$  = volumen de *Medio*, 900 mL  
 $L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)  
 $V_3$  = volumen de la *Solución muestra* retirado en cada tiempo de muestreo y reemplazado con *Medio* (mL)

**Tolerancias:** Ver la *Tabla 3*.

**Tabla 3**

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)	
		45 mg/Tableta	90 mg/Tableta y 135 mg/Tableta
1	1	40–60	40–60
2	2	70–95	70–90
3	4	No menos de 85	No menos de 85

Las cantidades disueltas de minociclina ( $C_{23}H_{27}N_3O_7$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

**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 minociclina de la luz.

**Medio:** Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL

**Aparato 1:** 100 rpm

**Tiempos:** 0,5; 1,5 y 4 h

**Solución estándar:** 0,021 mg/mL de minociclina, a partir de ER Clorhidrato de Minociclina USP en *Medio*

**Solución muestra:** En los tiempos especificados, retirar 10 mL de la solución en análisis y reemplazar con 10 mL de *Medio*. Pasar a través de un filtro adecuado. Diluir con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

#### Condiciones instrumentales

**Modo:** UV

**Longitud de onda analítica:** 265 nm

**Celda:** 1 cm

**Blanco:** *Medio*

#### Análisis

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

Ajustar automáticamente el instrumento a cero usando el *Blanco*.

Calcular la concentración ( $C_i$ ) de minociclina ( $C_{23}H_{27}N_3O_7$ ) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

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

- $A_U$  = absorbancia de la *Solución muestra* en el tiempo de muestreo  $i$   
 $A_S$  = absorbancia de la *Solución estándar*  
 $C_S$  = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)  
 $D$  = factor de dilución (mL/mL)  
 $P$  = potencia de minociclina en ER Clorhidrato de Minociclina USP ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ )  
 $F$  = factor de conversión, 0,001 mg/ $\mu\text{g}$

Calcular la cantidad disuelta ( $Q_i$ ) de minociclina ( $C_{23}H_{27}N_3O_7$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

$$\begin{aligned} \text{Resultado}_1 &= C_i \times V \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_2 &= [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_3)] \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_3 &= \{(C_3 \times V) + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100 \end{aligned}$$

- $C_i$  = concentración de minociclina en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo especificado (mg/mL)  
 $V$  = volumen de *Medio*, 900 mL  
 $L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)  
 $V_3$  = volumen de la *Solución muestra* retirado en cada tiempo de muestreo y reemplazado con *Medio* (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 4*.

**Tabla 4**

Tiempo de Muestreo ( $i$ )	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	0,5	No más de 40
2	1,5	50–95
3	4	No menos de 85

Las cantidades disueltas de minociclina ( $C_{23}H_{27}N_3O_7$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

**Prueba 4:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 4* de la USP.

Proteger las soluciones que contengan minociclina de la luz.

**Medio:** Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL

**Aparato 1:** 100 rpm

**Tiempos:** 1; 2 y 4 h

**Solución estándar:** ( $L/900$ ) mg/mL de minociclina, a partir de ER Clorhidrato de Minociclina USP en *Medio*, donde  $L$  es la cantidad declarada de minociclina, en mg/Tableta.

**Solución muestra:** En los tiempos especificados, retirar 5 mL de la solución en análisis y reemplazar con 5 mL de *Medio*. Pasar a través de un filtro adecuado. Diluir con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

#### Condiciones instrumentales

**Modo:** UV

**Longitud de onda analítica:** 353 nm

**Celda:** 1 cm

**Blanco:** *Medio*

#### Análisis

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

Ajustar automáticamente el instrumento a cero usando el *Blanco*.

Calcular la concentración ( $C_i$ ) de minociclina ( $C_{23}H_{27}N_3O_7$ ) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

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

- $A_U$  = absorbancia de la *Solución muestra* en el tiempo de muestreo  $i$   
 $A_S$  = absorbancia de la *Solución estándar*  
 $C_S$  = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)  
 $D$  = factor de dilución (mL/mL)

$P$  = potencia de minociclina en ER Clorhidrato de Minociclina USP ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ )

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

Calcular la cantidad disuelta ( $Q_i$ ) de minociclina ( $C_{23}H_{27}N_3O_7$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

$$\begin{aligned} \text{Resultado}_1 &= C_i \times V \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_2 &= [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_3)] \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_3 &= \{(C_3 \times V) + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100 \end{aligned}$$

- $C_i$  = concentración de minociclina en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo especificado (mg/mL)  
 $V$  = volumen de *Medio*, 900 mL  
 $L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)  
 $V_3$  = volumen de *Solución muestra* retirado en cada tiempo de muestreo y reemplazado con *Medio* (mL)

Tolerancias: Ver *Tabla 5*.

**Tabla 5**

Tiempo de Muestreo ( $i$ )	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)	
		45 mg/Tableta y 90 mg/Tableta	135 mg/Tableta
1	1	35–50	35–50
2	2	63–78	67–82
3	4	No menos de 90	No menos de 90

Las cantidades disueltas de minociclina ( $C_{23}H_{27}N_3O_7$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

**Prueba 6:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 6* de la USP.

Proteger las soluciones que contengan minociclina de la luz.

**Medio:** Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL

**Aparato 1:** 100 rpm

**Tiempos:** 1; 2 y 4 h

**Fase móvil:** Dimetilformamida, tetrahydrofurano, solución de oxalato de amonio 0,2 M y solución de edetato disódico 0,01 M (120:80:600:180) Ajustar con hidróxido de amonio a un pH de 7,2.

**Solución madre del estándar:** 0,55 mg/mL de minociclina, a partir de ER Clorhidrato de Minociclina USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Clorhidrato de Minociclina USP a un matraz volumétrico adecuado y disolver en un volumen de *Medio* equivalente al 70% del volumen del matraz y someter a ultrasonido durante 5 minutos. Diluir con *Medio* a volumen.

**Solución estándar:** ( $L/900$ ) mg/mL de minociclina, a partir de *Solución madre del estándar* en *Medio*, donde  $L$  es la cantidad declarada de minociclina, en mg/Tableta.

**Solución muestra:** En los tiempos especificados, retirar 10 mL de la solución en análisis y reemplazar con 10 mL de *Medio*. Pasar a través de un filtro adecuado y diluir con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

#### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 280 nm  
**Columna:** 4,6 mm x 15 cm; relleno L1 de 5 µm  
**Temperaturas**  
**Columna:** 40°  
**Muestreador automático:** 10°  
**Velocidad de flujo:** 1,5 mL/min  
**Volumen de inyección:** 50 µL  
**Tiempo de corrida:** No menos de 1,5 veces el tiempo de retención de minociclina

**Aptitud del sistema****Muestra:** *Solución estándar***Requisitos de aptitud****Desviación estándar relativa:** No más de 2,0%**Análisis****Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*Calcular la concentración ( $C_i$ ) de minociclina ( $C_{23}H_{27}N_3O_7$ ) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

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

 $r_U$  = respuesta del pico de minociclina de la *Solución muestra* en el tiempo de muestreo  $i$  $r_S$  = respuesta del pico de minociclina de la *Solución estándar* $C_S$  = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL) $P$  = potencia de minociclina en ER Clorhidrato de Minociclina USP (µg/mg) $F$  = factor de conversión, 0,001 mg/µgCalcular la cantidad disuelta ( $Q_i$ ) de minociclina ( $C_{23}H_{27}N_3O_7$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

$$\text{Resultado}_1 = C_i \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_S)] \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times V) + [(C_2 + C_1) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

 $C_i$  = concentración de minociclina en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo especificado (mg/mL) $V$  = volumen de *Medio*, 900 mL $L$  = cantidad declarada (mg/Tableta) $V_S$  = volumen de *Solución muestra* retirado en cada tiempo de muestreo y reemplazado con *Medio* (mL)**Tolerancias:** Ver la *Tabla 6*.**Tabla 6**

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)				
		45 mg/ Tableta	65; 90 y 115 mg/ Tableta	80 mg/ Tableta	105 mg/ Tableta	135 mg/ Tableta
1	1	40–60	40–60	40–60	40–60	30–50
2	2	75–95	70–95	75–95	70–85	60–80
3	4	No menos de 80	No menos de 85	No menos de 85	No menos de 85	No menos de 80

Las cantidades disueltas de minociclina ( $C_{23}H_{27}N_3O_7$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.**Prueba 7:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 7* de la USP.

Proteger las soluciones que contengan minociclina de la luz.

**Medio:** Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL**Aparato 1:** 100 rpm**Tiempos:** 1; 2 y 4 h**Solución madre del estándar:** 0,75 mg/mL de minociclina, a partir de ER Clorhidrato de Minociclina USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Clorhidrato de Minociclina USP a un matraz volumétrico adecuado y disolver en un volumen de *Medio* equivalente al 50% del volumen del matraz y someter a ultrasonido hasta disolver. Diluir con *Medio* a volumen.**Solución estándar:** 0,015 mg/mL de minociclina en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar***Solución muestra:** En los tiempos especificados, retirar 15 mL de la solución en análisis y reemplazar con 15 mL de *Medio*. Pasar a través de un filtro adecuado. Diluir con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.**Condiciones instrumentales y Análisis:** Proceder según se indica en la *Prueba 2*.**Tolerancias:** Ver la *Tabla 7*.**Tabla 7**

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)			
		45 mg/ Tableta	80 mg/ Tableta	105 mg/ Tableta	135 mg/ Tableta
1	1	30–55	25–50	30–65	50–80
2	2	55–75	60–90	No menos de 85	No menos de 85
3	4	No menos de 85	No menos de 85	No menos de 85	No menos de 85

Las cantidades disueltas de minociclina ( $C_{23}H_{27}N_3O_7$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*. ▲ (BR 1-Sep-2019)

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

**IMPUREZAS****Change to read:**• **IMPUREZAS ORGÁNICAS**Proteger las soluciones que contengan minociclina de la luz. **Solución amortiguadora, Fase móvil y Diluyente:** Preparar según se indica en la *Valoración*.**Solución madre del estándar:** Usar la *Solución estándar* según se indica en la *Valoración*.**Solución estándar:** 0,009 mg/mL de minociclina, a partir de *Solución madre del estándar* en *Diluyente*. Almacenar a 4° y usar dentro de las 24 horas.**Solución muestra:** Usar *Solución madre de la muestra* según se indica en la *Valoración*.**Solución de sensibilidad:** 0,9 µg/mL de minociclina, a partir de *Solución estándar* en *Diluyente*. Almacenar a 4° y usar dentro de las 24 horas.**Solución de aptitud del sistema:** Calentar una porción de *Solución madre del estándar* a 60° durante aproximadamente 2 horas y enfriar. Esta solución contiene

una mezcla de 4-epiminociclina y minociclina. Almacenar a 4° y usar dentro de las 24 horas.

**Sistema cromatográfico:** Proceder según se indica en la *Valoración*, excepto que se debe usar una velocidad de flujo de 1 mL/min.

**Aptitud del sistema**

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

**Requisitos de aptitud**

**Resolución:** No menos de 4,6 entre minociclina y 4-epiminociclina, *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*

**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 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 minociclina de la *Solución estándar*

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

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

$P$  = potencia de minociclina en ER Clorhidrato de Minociclina USP (µg/mg)

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

**Criterios de aceptación:** Ver la *Tabla 8*. (BR 1-Sep-2019) El umbral de informe es 0,1%.

**Tabla 8** (BR 1-Sep-2019)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
4-Epiminociclina <sup>a</sup>	0,38	4,0

**Tabla 8** (BR 1-Sep-2019) (continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Desmetilminociclina <sup>b, c</sup>	0,46	—
Sanciclina <sup>b, d</sup>	0,68	—
5a,6-Anhidrominociclina <sup>b, e</sup>	0,81	—
Hidroximetilminociclina <sup>b, f</sup>	0,92	—
Minociclina	1,0	—
Cualquier producto de degradación individual no especificado	—	0,2
Productos de degradación totales <sup>g</sup>	—	2,0

<sup>a</sup> (4R,4aS,5aR,12aS)-4,7-Bis(dimetilamino)-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida.

<sup>b</sup> Impurezas del proceso que se controlan en el fármaco y no deben informarse aquí. No se incluyen en los productos de degradación totales.

<sup>c</sup> (4S,4aS,5aR,12aS)-4-Dimetilamino-3,10,12,12a-tetrahidroxi-7-metilamino-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida.

<sup>d</sup> 6-Desmetil-6-desoxitetraciclina; (4S,4aS,5aR,12aS)-4-Dimetilamino-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida.

<sup>e</sup> (4S,4aS,12aS)-4,7-Bis(dimetilamino)-3,10,11,12a-tetrahidroxi-1,12-dioxo-1,4,4a,5,12,12a-hexahidrotetraceno-2-carboxamida.

<sup>f</sup> (4S,4aS,5aR,12aS)-4,7-Bis(dimetilamino)-3,10,12,12a-tetrahidroxi-N-(hidroximetil)-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida.

<sup>g</sup> Los productos de degradación totales no incluyen 4-epiminociclina.

**REQUISITOS ADICIONALES**

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Almacenar en envases herméticamente cerrados 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 Clorhidrato de Minociclina USP