

Hiclato de Doxiciclina, Tabletas de Liberación Retardada

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	25–sep–2020
Fecha Oficial	01–oct–2020
Comité de Expertos	Moléculas Pequeñas 1
Motivo de la Revisión	Error sustancial

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2020–2025, el Comité de Expertos en Moléculas Pequeñas 1 ha revisado la monografía de Hiclato de Doxiciclina, Tabletas de Liberación Retardada. El propósito de esta revisión es tratar la omisión involuntaria de las secciones de *Análisis y Tolerancias* de la *Prueba 5 de Disolución* en la versión oficial vigente a partir del 01 de mayo de 2019 para coincidir con el texto aprobado en la versión previa oficializada el 01 de agosto de 2017.

El Boletín de Revisión de Hiclato de Doxiciclina, Tabletas de Liberación Retardada 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).

Hiclato de Doxiciclina, Tabletas de Liberación Retardada

Para ver el Aviso del Comité de Expertos que fue publicado junto con esta revisión acelerada, hacer clic en <https://www.uspnf.com/rb-doxycycline-hyclate-drt-20200925-esp>.

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Liberación Retardada de Hiclato de Doxiciclina contienen una cantidad de Hiclato de Doxiciclina 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.** 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 $8,5 \pm 0,1$. Pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,22 μm .

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 80% del volumen final, someter a ultrasonido durante aproximadamente 15 minutos, agitar durante aproximadamente 15 minutos y diluir con *Diluyente* a volumen. Pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,2 μm y usar el filtrado para el análisis.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

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

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 ($\mu\text{g}/\text{mg}$)

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: Proceder según se indica en *Disolución* (711), *Procedimiento*, *Aparato 1* y *Aparato 2*, *Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada*, *Método B Procedimiento*.

Etapa ácida

Medio: Ácido clorhídrico 0,06 N; 900 mL, desgasificado con helio

Aparato 1: 50 rpm

Tiempo: 20 min

Solución estándar: 0,128 mg/mL de ER Hiclato de Doxiciclina USP en *Medio*. Calcular la concentración, C_S , en mg/mL, de doxiciclina, usando la potencia designada, en $\mu\text{g}/\text{mg}$, de doxiciclina en ER Hiclato de Doxiciclina USP. [NOTA—Someter a ultrasonido, si fuera necesario, hasta disolver.]

Solución muestra: Pasar porciones de la solución en análisis a través de un filtro de PVDF adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μm .

Detector: UV 346 nm

Celda: Cuarzo; de 0,1 cm

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:

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

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

Nivel 1 (6 Tabletas analizadas): Ningún valor individual es mayor que 30% de la cantidad declarada de doxiciclina (C₂₂H₂₄N₂O₈) disuelta en 20 minutos.

Nivel 2 (6 Tabletas analizadas): No más de 2 valores individuales de las 12 Tabletas analizadas son mayores que 30% de la cantidad declarada de doxiciclina (C₂₂H₂₄N₂O₈) disuelta en 20 minutos.

Etapamortiguada

Realizar esta etapa de la prueba con Tabletas diferentes, seleccionando aquellas que no fueron sometidas anteriormente a la *Etapamortiguada* de la prueba.

Medio: Solución amortiguadora neutralizada de ftalato de pH 5,5 (ver *Reactivos, Indicadores y Soluciones—Soluciones, Soluciones Amortiguadoras*); 900 mL, desgasificado

Aparato 1: 50 rpm

Tiempo: 30 min

Solución estándar: 0,128 mg/mL de ER Hiclato de Doxiciclina USP en *Medio*. Calcular la concentración, C_s, en mg/mL, de doxiciclina, usando la potencia designada, en µg/mg, de doxiciclina en ER Hiclato de Doxiciclina USP. [NOTA—Someter a ultrasonido, si fuera necesario, hasta disolver.]

Solución muestra: Pasar porciones de la solución en análisis a través de un filtro de PVDF adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm.

Análisis: Determinar la cantidad disuelta de doxiciclina (C₂₂H₂₄N₂O₈) como porcentaje, usando el procedimiento descrito para la *Etapamortiguada*.

Tolerancias: No menos de 85% (Q) de la cantidad declarada de doxiciclina (C₂₂H₂₄N₂O₈)

Prueba 2: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que el producto cumple con la *Prueba de Disolución 2* de la USP. Proceder según se indica en *Disolución (711), Procedimiento, Aparato 1 y Aparato 2, Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada, Método B Procedimiento*.

Etapamortiguada

Medio, Aparato 1, Tiempo, Blanco y Análisis: Proceder según se indica en *Etapamortiguada* en la *Prueba 1*.

Solución estándar: (L/900) mg/mL de ER Hiclato de Doxiciclina USP en *Medio*. Calcular la concentración, C_s, en mg/mL, de doxiciclina, usando la potencia designada, en µg/mg, de doxiciclina en ER Hiclato de Doxiciclina USP. Someter a ultrasonido, si fuera necesario, hasta disolver.

Solución muestra: Pasar porciones de la solución en análisis a través de un filtro adecuado.

Detector: UV 345 nm

Celda: Ver la *Tabla 2*.

Tabla 2

Contenido de la Tableta (mg/Tableta)	Tamaño de Celda (cm)
75	0,5
100	0,5
150	0,2

Tolerancias

Nivel 1 (6 Tabletas analizadas): Ningún valor individual es mayor que 50% de la cantidad declarada de doxiciclina (C₂₂H₂₄N₂O₈) disuelta en 20 minutos.

Nivel 2 (6 Tabletas analizadas): No más de 2 valores individuales de las 12 Tabletas analizadas son mayores que 50% de la cantidad declarada de doxiciclina (C₂₂H₂₄N₂O₈) disuelta en 20 minutos.

Etapamortiguada

Realizar esta etapa de la prueba con Tabletas diferentes, seleccionando aquellas que no fueron sometidas anteriormente a la *Etapamortiguada* de la prueba.

Medio: Solución amortiguadora neutralizada de ftalato de pH 5,5 (ver *Reactivos, Indicadores y Soluciones—Soluciones, Soluciones Amortiguadoras*); 1000 mL, desgasificado

Aparato 1 y Análisis: Proceder según se indica en *Etapamortiguada* en la *Prueba 1*.

Tiempo: 45 min

Solución estándar: (L/1000) mg/mL de ER Hiclato de Doxiciclina USP en *Medio*. Calcular la concentración, C_s, en mg/mL, de doxiciclina, usando la potencia designada, en µg/mg, de doxiciclina en ER Hiclato de Doxiciclina USP. Someter a ultrasonido, si fuera necesario, hasta disolver.

Solución muestra: Pasar porciones de la solución en análisis a través de un filtro adecuado.

Detector y Celda: Proceder según se indica en *Etapamortiguada* en la *Prueba 2*.

Tolerancias: No menos de 70% (Q) de la cantidad declarada de doxiciclina (C₂₂H₂₄N₂O₈)

Prueba 3: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que el producto cumple con la *Prueba de Disolución 3* de la USP. Proceder según se indica en *Disolución (711), Procedimiento, Aparato 1 y Aparato 2, Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada, Método B Procedimiento*.

Etapamortiguada

Aparato 1 y Tiempo: Proceder según se indica en *Etapamortiguada* en la *Prueba 1*.

Medio: Ácido clorhídrico 0,06 N; 900 mL

Solución estándar: Preparar las soluciones, a partir de ER Hiclato de Doxiciclina USP en *Medio*, según se indica en la *Tabla 3*. Calcular la concentración, C_s, en mg/mL, de doxiciclina, usando la potencia designada, en µg/mg, de doxiciclina en ER Hiclato de Doxiciclina USP.

Tabla 3

Contenido de la Tableta (mg/Tableta)	Concentración de Doxiciclina (mg/mL)
75	0,1
100	0,1
150	0,17

Solución muestra: Pasar porciones de la solución en análisis a través de un filtro adecuado.

Detector: UV 345 nm

Celda: 0,2 cm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular la cantidad disuelta de doxiciclina (C₂₂H₂₄N₂O₈), 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: Ver la *Tabla 4*.

Tabla 4

Nivel	N° de Tabletas Analizadas	Tolerancias	
		Tabletas con un Contenido Declarado de 75 ó 100 mg de Doxiciclina	Tabletas con un Contenido Declarado de 150 mg de Doxiciclina
A ₁	6	Ningún valor individual excede 50% a los 20 minutos.	Ningún valor individual excede 30% a los 20 minutos.
A ₂	6	El promedio de 12 unidades (A ₁ + A ₂) es no más de 50% a los 20 minutos y ninguna unidad individual excede 65%.	El promedio de 12 unidades (A ₁ + A ₂) es no más de 30% a los 20 minutos y ninguna unidad individual excede 45%.
A ₃	12	El promedio de 24 unidades (A ₁ + A ₂ + A ₃) es no más de 50% a los 20 minutos, y ninguna unidad individual excede 65%.	El promedio de 24 unidades (A ₁ + A ₂ + A ₃) es no más de 30% a los 20 minutos y ninguna unidad individual excede 45%.

Etapa amortiguada

Realizar esta etapa de la prueba con Tabletas diferentes, seleccionando aquellas que no fueron sometidas anteriormente a la *Etapa ácida* de la prueba.

Medio: Solución amortiguadora neutralizada de ftalato de pH 5,5 (ver *Reactivos, Indicadores y Soluciones—Soluciones, Soluciones Amortiguadoras*); 1000 mL

Aparato 1: 50 rpm

Tiempo: 60 min

Solución estándar: Preparar las soluciones, a partir de ER Hiclato de Doxiciclina USP en *Medio*, según se indica en la *Tabla 5*. Calcular la concentración, C_S, en mg/mL, de doxiciclina, usando la potencia designada, en µg/mg, de doxiciclina en ER Hiclato de Doxiciclina USP.

Tabla 5

Contenido de la Tableta (mg/Tableta)	Concentración de Doxiciclina (mg/mL)
75	0,1
100	0,1
150	0,15

Solución muestra: Pasar porciones de la solución en análisis a través de un filtro adecuado.

Detector: UV 345 nm

Celda: 0,2 cm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar y Solución muestra*
Calcular la cantidad disuelta de doxiciclina (C₂₂H₂₄N₂O₈), 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*, 1000 mL

Tolerancias: Ver la *Tabla 6*.

Tabla 6

Tabletas con un Contenido Declarado de 75 ó 100 mg de Doxiciclina	Tabletas con un Contenido Declarado de 150 mg de Doxiciclina
No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de doxiciclina (C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₈)	No menos de 70% (Q) de la cantidad declarada de doxiciclina (C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₈)

Prueba 4: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que el producto cumple con la *Prueba de Disolución 4* de la USP. Proceder según se indica en *Disolución (711), Procedimiento, Aparato 1 y Aparato 2, Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada, Método B Procedimiento*.

Etapa ácida

Medio: Ácido clorhídrico 0,06 N; 900 mL, desgasificado

Aparato 1: 50 rpm

Tiempo: 20 min

Solución estándar: 0,1 mg/mL de doxiciclina, a partir de ER Hiclato de Doxiciclina USP en *Medio*. Calcular la concentración, C_S, en mg/mL, de doxiciclina, usando la potencia designada, en µg/mg, de doxiciclina en ER Hiclato de Doxiciclina USP.

Solución muestra: Pasar porciones de la solución en análisis a través de un filtro adecuado.

Detector: UV 345 nm

Celda: Cuarzo, de 0,2 cm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar y Solución muestra*
Calcular la cantidad disuelta de doxiciclina (C₂₂H₂₄N₂O₈), 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

Nivel 1 (6 Tabletas analizadas): Ningún valor individual es mayor que 30% de la cantidad declarada de doxiciclina (C₂₂H₂₄N₂O₈) disuelta en 20 minutos.

Nivel 2 (6 Tabletas analizadas): No más de 2 valores individuales de las 12 Tabletas analizadas son mayores que 30% de la cantidad declarada de doxiciclina (C₂₂H₂₄N₂O₈) disuelta en 20 minutos.

Etapa amortiguada

Realizar esta etapa de la prueba con Tabletas diferentes, seleccionando aquellas que no fueron sometidas anteriormente a la *Etapa ácida* de la prueba.

Medio: Solución amortiguadora neutralizada de ftalato de pH 5,5 (ver *Reactivos, Indicadores y Soluciones—Soluciones, Soluciones Amortiguadoras*); 1000 mL, desgasificado

Aparato 1: 50 rpm

Tiempo: 30 min

Solución estándar: 0,1 mg/mL de doxiciclina, a partir de ER Hiclato de Doxiciclina USP en *Medio*

Solución muestra: Pasar porciones de la solución en análisis a través de un filtro adecuado. Calcular la concentración, C_S, en mg/mL, de doxiciclina, usando la potencia designada, en µg/mg, de doxiciclina en ER Hiclato de Doxiciclina USP.

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:

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

- 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*, 1000 mL

Tolerancias: No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de doxiciclina ($C_{22}H_{24}N_2O_8$)

Prueba 5: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que el producto cumple con la *Prueba de Disolución 5* de la USP. Proceder según se indica en *Disolución* (711), *Procedimiento*, *Aparato 1* y *Aparato 2*, *Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada*, *Método B* *Procedimiento*.

Etapa ácida

Medio: Ácido clorhídrico 0,06 N; 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempo: 20 min

Solución estándar: 0,06 mg/mL de doxiciclina, a partir de ER Hiclato de Doxiciclina USP en *Medio*. Calcular la concentración, C_S , en mg/mL, de doxiciclina, usando la potencia designada, en $\mu\text{g}/\text{mg}$, de doxiciclina en ER Hiclato de Doxiciclina USP.

Solución muestra: Pasar porciones de la solución en análisis a través de un filtro adecuado.

Detector: UV 345 nm

Celda: 1,0 cm

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:

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

- 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: Ver la *Tabla 7*.

Tabla 7

Nivel	Nº de Tabletas Analizadas	Tolerancias
A_1	6	Ningún valor individual excede 50% a los 20 minutos.
A_2	6	El promedio de 12 unidades ($A_1 + A_2$) es no más de 50% a los 20 minutos y ninguna unidad individual excede 65%.
A_3	12	El promedio de 24 unidades ($A_1 + A_2 + A_3$) es no más de 50% a los 20 minutos, y ninguna unidad individual excede 65%.

Etapa amortiguada

Realizar esta etapa de la prueba con *Tabletas* diferentes, seleccionando aquellas que no fueron sometidas anteriormente a la *Etapa ácida* de la prueba.

Medio: *Solución amortiguadora* neutralizada de ftalato de pH 5,5 (ver *Reactivos*, *Indicadores* y *Soluciones—Soluciones*, *Soluciones Amortiguadoras*); 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempo: 30 min

Solución estándar: 0,06 mg/mL de doxiciclina, a partir de ER Hiclato de Doxiciclina USP en *Medio*. Calcular la concentración, C_S , en mg/mL, de doxiciclina, usando la potencia designada, en $\mu\text{g}/\text{mg}$, de doxiciclina en ER Hiclato de Doxiciclina USP.

Solución muestra: Pasar porciones de la solución en análisis a través de un filtro adecuado.

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:

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

- 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 80% (Q) de la cantidad declarada de doxiciclina ($C_{22}H_{24}N_2O_8$)▲ (BR 1-oct-2020)

- **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.]

Solución de sensibilidad: 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de ER Hiclato de Doxiciclina USP en *Diluyente*

Solución estándar: 4,6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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 80% del volumen final, someter a

ultrasonido durante aproximadamente 15 minutos, agitar durante aproximadamente 15 minutos y diluir con *Diluyente* a volumen. Pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,2 µm y usar el filtrado para el análisis.

Aptitud del sistema

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

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 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 (µg/mg)

F = factor de conversión, 0,001 mg/µg

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 8*. El umbral de informe es 0,1%.

Tabla 8

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Oxitetraciclina ^{a, b}	0,39	—

Tabla 8 (continuación)

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

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

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

^c (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-naftacenocarboxamida.

^d (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-naftacenocarboxamida. Producto de degradación principal.

^e (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-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 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 una base libre o una sal clorhidrato.]

6-Epidoxiciclina, o (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-naftacenocarboxamida.

$C_{22}H_{24}N_2O_8$ 444,43

Monoclorhidrato de (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-naftacenocarboxamida.

$C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ 480,13

ER Clorhidrato de Metaciclina USP