

Clorhidrato de Doxepina, Cápsulas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	30-abr-2021
Fecha Oficial	1-may-2021
Comité de Expertos	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 3 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.

- La *Prueba 3 de Disolución* fue validada usando una columna L7 marca Agilent Zorbax SB C8. Los tiempos de retención típicos para los isómeros (*E*) y (*Z*) de doxepina son de aproximadamente 4,4 y 4,8 minutos, respectivamente.

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 Tsion Bililign, Científico Sénior II (301-816-8286 o tb@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-notice-20210430-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 (C₁₉H₂₁NO).

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 ▲ (USP 1-may-2021) doxepina, 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 ▲ (USP 1-may-2021) doxepina, 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 (C₁₉H₂₁NO) en la porción de Cápsulas tomada:

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

$r_{U(Z)}$ = 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 (C₁₉H₂₁NO) 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 ▲ (ERR 1-may-2021) (mg/Cápsula) ▲ (USP 1-may-2021)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de doxepina ($C_{19}H_{21}NO$)

▲ **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 ($C_{19}H_{21}NO$), 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 ($C_{19}H_{21}NO$)

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

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N; 500 mL, desgasificado

Aparato 1: 100 rpm

Tiempo: 30 min

Solución amortiguadora: 27,6 g/L de fosfato monobásico de sodio en agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,5.

Fase móvil: Metanol y *Solución amortiguadora* (50:50).

Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,5, si fuera necesario.

Solución estándar: 0,023 mg/mL de ER Clorhidrato de Doxepina USP en *Medio*. Someter a ultrasonido, 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, desechando los primeros mililitros. Si fuera necesario, 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 254 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L7 de 3,5 μm

Temperatura de la columna: 50°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 20 μL

Tiempo de corrida: No menos de 1,5 veces el tiempo de retención del isómero (Z)

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para los isómeros (E) y (Z) son 1,00 y 1,08, 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 la suma de los isómeros (E) y (Z)

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de doxepina ($C_{19}H_{21}NO$), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = [(r_{U(E)} + r_{U(Z)}) / (r_{S(E)} + r_{S(Z)})] \times C_S \times D \times V \times (M_{r1} / M_{r2}) \times (1/L) \times 100$$

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

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

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

$r_{S(Z)}$ = respuesta del pico del isómero (Z) 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*
 V = volumen de *Medio*, 500 mL
 M_{r1} = peso molecular de doxepina, 279,38
 M_{r2} = peso molecular de clorhidrato de doxepina, 315,84
 L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de doxepina ($C_{19}H_{21}NO$)▲ (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 ▲ (USP 1-may-2021) doxepina, 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*.

Agregar lo siguiente:

▲IMPUREZAS

• 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 ^a	0,73	—	—
Compuesto relacionado C de doxepina ^a	0,88	—	—
Doxepina	1,0	—	—
Compuesto relacionado A de doxepina ^b	3,75	1,26	0,2
Cualquier impureza individual	—	1,0	0,2
Impurezas totales	—	—	0,5

^a 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.

^b 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-dihidrodibenzo[*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*)-ilideno)-*N*-metilpropan-1-amina.
 $C_{18}H_{19}NO \cdot HCl$ 301,81 ▲ (USP 1-may-2021)