

Doxiciclina, Cápsulas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	27-abr-2018
Fecha Oficial	01-may-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 Doxiciclina, Cápsulas. El propósito de la revisión es ampliar el límite para 4-epidoxiciclina de no más de 0,35% a no más de 0,5% en la prueba de *Impurezas Orgánicas*, con el fin de incluir la especificación del patrocinador aprobada por la FDA.

El Boletín de Revisión de Doxiciclina, Cápsulas reemplaza la monografía oficial vigente. El Boletín de Revisión será incorporado en USP42–NF37.

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

Doxiciclina, Cápsulas

DEFINICIÓN

Las Cápsulas de Doxiciclina contienen 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 espectro UV del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.
- B.** El tiempo de retención 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 $8,5 \pm 0,1$.

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 en *Diluyente*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de doxiciclina, a partir del contenido de no menos de 20 Cápsulas, a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de *Diluyente* equivalente al 80% del volumen final, someter a ultrasonido durante aproximadamente 5 minutos, agitar durante aproximadamente 15 minutos y diluir con *Diluyente* a volumen. Centrifugar una porción de la solución a 3000 rpm durante 10 minutos y usar el sobrenadante para el análisis.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 270 nm. Para *Identificación A*, se puede usar un detector de arreglo de diodos en el intervalo de longitud de onda 200–400 nm.

Columna: 2,1 mm × 5 cm; relleno L7 de 1,7 μ m.

[NOTA—Durante la validación del método se usó una guarda columna con relleno L7 de 1,7 μ m.]

Temperatura de la columna: 60°

Velocidad de flujo: 0,6 mL/min

Volumen de inyección: 5 μ L

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 Cápsulas 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 (μ g/mg)

F = factor de conversión, 0,001 mg/ μ g

Criterios de aceptación: 90,0%–120,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

DISOLUCIÓN (711)

Prueba 1 (BR 01-jun-2017)

Medio: Ácido clorhídrico 0,01 N; 900 mL

Aparato 2: 75 rpm

Tiempo: 60 min

Solución estándar: Una concentración conocida de ER Hiclato de Doxiciclina USP en *Medio*

Solución muestra: Filtrar una porción de la solución en análisis y diluir con *Medio*, si fuera necesario.

Condiciones instrumentales

(Ver *Espectroscopía Ultravioleta-Visible* (857).)

Modo: UV

Longitud de onda analítica: Máxima absorbancia a aproximadamente 268 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:

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

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Hiclato de Doxiciclina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

P = potencia de doxiciclina en ER Hiclato de Doxiciclina USP (μ g/mg)

F = factor de conversión, 0,001 mg/ μ g

Tolerancias: No menos de 85% (Q) de la cantidad declarada de doxiciclina ($C_{22}H_{24}N_2O_8$)

Prueba 2

Medio: Ácido clorhídrico 0,01 N; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm, con dispositivos de sumersión

Tiempo: 30 min

Solución estándar: Una concentración conocida de ER Hiclato de Doxiciclina USP en *Medio*

Solución muestra: Filtrar una porción de la solución en análisis y diluir con *Medio*, si fuera necesario.

2 Doxiciclina

Condiciones instrumentales

(Ver *Espectroscopía Ultravioleta-Visible* (857).)

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 268 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:

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

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Hiclato de Doxiciclina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

P = potencia de doxiciclina en ER Hiclato de Doxiciclina USP ($\mu\text{g}/\text{mg}$)

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

Tolerancias: No menos de 85% (Q) de la cantidad declarada de doxiciclina ($C_{22}H_{24}N_2O_8$) (BR 01-jun-2017)

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

IMPUREZAS

Cambio en la redacción:

• 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 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. [NOTA—La solución se mantiene estable durante un máximo de 14 días cuando se almacena en un refrigerador a 2°–8°.]

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 en *Diluyente*, que se prepara según se indica a continuación. Pesar con exactitud y transferir una porción del contenido combinado de las Cápsulas, equivalente a 100,0 mg de doxiciclina, a un matraz volumétrico de 50 mL. Agregar un volumen de *Diluyente* equivalente al 80% del volumen final, someter a ultrasonido durante aproximadamente 5 minutos, agitar durante aproximadamente 15 minutos y diluir con *Diluyente* a volumen. Centrifugar una porción de la solución a 3000 rpm durante 10 minutos y usar el sobrenadante para el análisis.

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 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*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

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

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times P \times F \times 100$$

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 menores de 0,1%.

Tabla 2

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Metaciclina ^{a,b}	0,64	—
4-Epidoxiciclina ^c	0,79	0,5 (BR 01-may-2018)
Compuesto relacionado A de doxiciclina (6-epidoxiciclina) ^{b,d}	0,88	—
Doxiciclina	1,0	—
Cualquier impureza individual no especificada	—	0,2
Impurezas totales	—	1,0

^a (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-naftaceno-carboxamida.

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

^c (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-naftaceno-carboxamida.

^d (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-naftaceno-carboxamida.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables y resistentes a la luz.

Agregar lo siguiente:

- **ETIQUETADO:** Cuando se especifica más de una prueba de *Disolución*, el etiquetado indica la prueba usada, solo si no se usa la *Prueba 1*. (BR 01-jun-2017)

• 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