

Clorhidrato de Minociclina, Tabletas de Liberación Prolongada

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	18-dic-2020
Fecha Oficial	1-ene-2021
Comité de Expertos	Moléculas Pequeñas 1

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos, el Comité de Expertos en Moléculas Pequeñas 1 ha revisado la monografía de Clorhidrato de Minociclina, Tabletas de Liberación Prolongada. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba 8 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 revisión también requiere un cambio en la enumeración de las tablas en la prueba de *Impurezas Orgánicas*.

- La *Prueba 8 de Disolución* fue validada usando una columna de 4,6 mm x 15 cm con relleno L1, marca Hypersil BDS C18. El tiempo de retención típico para minociclina es aproximadamente 6 minutos.

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).

Clorhidrato de Minociclina, Tabletas de Liberación Prolongada

Para ver el Aviso del Comité de Expertos que fue publicado junto con esta revisión acelerada, hacer clic en <https://www.uspnf.com/rb-minocycline-hcl-ert-20201218-esp>.

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):

$$\begin{aligned} \text{Resultado}_1 &= C_i \times V \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_2 &= \{[C_2 \times (V - V_5)] + (C_1 \times V_5)\} \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_3 &= \{[C_3 \times [V - (2 \times V_5)]] + [(C_2 + C_1) \times V_5]\} \times (1/L) \times 100 \end{aligned}$$

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_5 = 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

La cantidad disuelta de minociclina ($C_{23}H_{27}N_3O_7$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta 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 (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):

$$\begin{aligned} \text{Resultado}_1 &= C_i \times V \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_2 &= [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_5)] \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_3 &= \{[C_3 \times V] + [(C_2 + C_1) \times V_5]\} \times (1/L) \times 100 \end{aligned}$$

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_5 = 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

La cantidad disuelta de minociclina ($C_{23}H_{27}N_3O_7$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta 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/ μg

Calcular la cantidad disuelta (Q_i) de minociclina ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7$), 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 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

La cantidad disuelta de minociclina ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta 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 ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7$) 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/ μg

Calcular la cantidad disuelta (Q_i) de minociclina ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7$), 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 la *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

La cantidad disuelta de minociclina ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta 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/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):

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

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

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

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 la *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

Tabla 6 (continuación)

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
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

La cantidad disuelta de minociclina ($C_{23}H_{27}N_3O_7$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta 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

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

Prueba 8: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 8* 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

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

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 10 mL de la solución en análisis y reemplazar con 10 mL de *Medio*. Pasar a través de un filtro adecuado.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 348 nm

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

Temperaturas

Muestreador automático: 5°

Columna: 40°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Tiempo de corrida: No menos de 1,6 veces el tiempo de retención de minociclina

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

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/µg

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

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

$$\text{Resultado}_2 = [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_3)] \times (1/L) \times 100$$

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

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 8*.

Tabla 8

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)	
		45 mg/Tableta	80; 90; 105 y 135 mg/Tableta
1	0,5	20–35	17–32
2	1,5	44–64	39–59
3	4	No menos de 80	No menos de 80

La cantidad disuelta de minociclina ($C_{23}H_{27}N_3O_7$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*. ▲ (BR 1-ene-2021)

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

IMPUREZAS

Cambio en la redacción:

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

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 9*.[▲] (BR 1-ene-2021) El umbral de informe es 0,1%.

Tabla 9[▲] (BR 1-ene-2021)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
4-Epiminociclina ^a	0,38	4,0
Desmetilminociclina ^{b, c}	0,46	—
Sanciclina ^{b, d}	0,68	—
5a,6-Anhidrominociclina ^{b, e}	0,81	—
Hidroximetilminociclina ^{b, f}	0,92	—
Minociclina	1,0	—
Cualquier producto de degradación individual no especificado	—	0,2
Productos de degradación totales ^g	—	2,0

^a (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.

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

^c (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.

^d 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.

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

^f (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.

^g 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