

## Doxiciclina Cálcica, Suspensión Oral

<b>Tipo de Publicación</b>	Boletín de Revisión
<b>Fecha de Publicación</b>	27–dic–2019
<b>Fecha Oficial</b>	01–ene–2020
<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 Doxiciclina Cálcica, Suspensión Oral. El propósito de esta revisión es eliminar la prueba de *Impurezas Orgánicas*, en la cual el procedimiento puede no ser adecuado para el análisis del producto comercializado en los Estados Unidos. La USP tiene la intención de publicar una propuesta de revisión adicional en el *Pharmacopeial Forum* para agregar una prueba de *Impurezas Orgánicas* apropiada en el futuro. La revisión también requiere un cambio en la sección de *Estándares de Referencia* para eliminar los estándares de referencia que se necesitaron solo para la prueba de *Impurezas Orgánicas*.

El Boletín de Revisión de Doxiciclina Cálcica, Suspensión Oral 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)).

## Doxiciclina Cálcica, Suspensión Oral

### DEFINICIÓN

La Suspensión Oral de Doxiciclina Cálcica se prepara a partir de Hiclato de Doxiciclina y contiene uno o más amortiguadores, colorantes, diluyentes, saborizantes y conservantes adecuados. Contiene el equivalente a no menos de 90,0% y no más de 125,0% 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  $8,5 \pm 0,1$ . Pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de  $0,22 \mu\text{m}$ .

**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 Suspensión Oral, recientemente mezclada y exenta de burbujas de aire, a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de *Diluyente* equivalente al 80% del volumen final, someter a ultrasonido 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*, usar un detector de arreglo de diodos en el intervalo 200-400 nm.

**Columna:** 2,1 mm x 5 cm; relleno L7 de  $1,7 \mu\text{m}$   
[NOTA—Durante la validación del método se usó una guarda columna con relleno L7 de  $1,7 \mu\text{m}$ .]

**Temperatura de la columna:** 60°

**Velocidad de flujo:** 0,6 mL/min

**Volumen de inyección:** 5  $\mu\text{L}$

#### 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 Suspensión Oral 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/ $\mu\text{g}$

**Criterios de aceptación:** 90,0%–125,0%

### PRUEBAS DE DESEMPEÑO

#### UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN (905)

Para envases unitarios

**Criterios de aceptación:** Cumple con los requisitos.

#### VOLUMEN DE ENTREGA (698): Cumple con los requisitos.

### IMPUREZAS

#### Eliminar lo siguiente:

#### 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 a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de  $0,20 \mu\text{m}$  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 estándar:** 2,3  $\mu\text{g}/\text{mL}$  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. Transferir una cantidad adecuada de Suspensión Oral, recientemente mezclada y exenta de burbujas de aire, a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de *Diluyente* equivalente al 60% del volumen final, someter a ultrasonido 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; y 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 doxiciclina, Solución estándar**Análisis****Muestras:** Solución estándar y Solución muestra

Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Suspensión Oral 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/ $\mu\text{g}$ **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 <sup>a, b</sup>	0,64	—

**Tabla 2** (continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
4-Epidoxiciclina <sup>c</sup>	0,79	0,5
Compuesto relacionado A de doxiciclina (6-epidoxiciclina) <sup>b, d</sup>	0,88	—
Doxiciclina	1,0	—
Cualquier impureza individual no especificada	—	0,5

<sup>a</sup> (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.<sup>b</sup> Impurezas del proceso que se controlan en el fármaco y no deben informarse. Se listan aquí solo para fines informativos.<sup>c</sup> (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.<sup>d</sup> (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. ▲ (BR 1-ene-2020)**PRUEBAS ESPECÍFICAS**

- **PH** (791): 6,5–8,0

**REQUISITOS ADICIONALES**

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

**Cambio en la redacción:**

- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** (11)  
ER Hiclato de Doxiciclina USP

▲ (BR 1-ene-2020)