

## Telmisartán e Hidroclorotiazida, Tabletas

<b>Tipo de Publicación</b>	Boletín de Revisión
<b>Fecha de Publicación</b>	26–ene–2018
<b>Fecha Oficial</b>	01–feb–2018
<b>Comité de Expertos</b>	Monografías de Medicamentos Químicos 2
<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 2 ha revisado la monografía de Telmisartán e Hidroclorotiazida, Tabletas. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 3* para incluir medicamentos aprobados por la FDA.

La Prueba de Disolución 3 fue validada usando una columna L1 marca Waters Symmetry C18. El tiempo de retención típico de hidroclorotiazida es aproximadamente 4 minutos y de telmisartán es aproximadamente 9 minutos.

El Boletín de Revisión de Telmisartán e Hidroclorotiazida, Tabletas reemplaza a la monografía oficial vigente. El Boletín de Revisión será incorporado en el *Segundo Suplemento* de *USP41–NF36*.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Donald Min, Ph.D., Enlace Científico Sénior, (301–230–7457 o [DDM@USP.org](mailto:DDM@USP.org)).

## Telmisartán e Hidroclorotiazida, Tabletas

### DEFINICIÓN

Las Tabletas de Telmisartán e Hidroclorotiazida contienen no menos de 95,0% y no más de 105,0% de la cantidad declarada de telmisartán ( $C_{33}H_{30}N_4O_2$ ) y no menos de 90,0% y no más de 107,5% de la cantidad declarada de hidroclorotiazida ( $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ ).

### IDENTIFICACIÓN

- **A. ABSORCIÓN EN EL ULTRAVIOLETA (197U):** El espectro de la solución en análisis corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.
- **B.** El tiempo de retención de los dos picos principales de la *Solución muestra* corresponde al de los dos picos principales de la *Solución estándar A*, según se obtienen en la *Valoración*.

### VALORACIÓN

#### • PROCEDIMIENTO

**Diluyente:** Solución metanólica de hidróxido de sodio 0,005 M

**Solución amortiguadora:** 2,0 g/L de fosfato diácido de amonio. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,0.

**Solución A:** Metanol y acetonitrilo (1:1)

**Fase móvil:** Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución amortiguadora (%)	Solución A (%)
0	85	15
3,50	85	15
3,51	45	55
7,70	45	55
7,71	20	80
12,0	20	80
12,1	85	15
15,5	85	15

**Solución madre del estándar 1:** 0,025 mg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Benzotiadiazina USP en *Diluyente*

**Solución madre del estándar 2:** 1,6 mg/mL o 3,2 mg/mL (requeridos para analizar Tabletas con un contenido de 80 mg/12,5 mg) de ER Telmisartán USP, 0,5 mg/mL de ER Hidroclorotiazida USP y 2,5 µg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Benzotiadiazina USP (a partir de *Solución madre del estándar 1*) en *Diluyente*

**Solución estándar A:** Diluir *Solución madre del estándar 2* con una solución 1:1 de *Solución amortiguadora* y *Solución A* para preparar 0,32 mg/mL de telmisartán, 0,1 mg/mL de hidroclorotiazida y 0,5 µg/mL de compuesto relacionado A de benzotiadiazina para Tabletas con un contenido de 80 mg/25 mg y 40 mg/12,5 mg. Las concentraciones finales para analizar Tabletas con un contenido de 80 mg/12,5 mg son 0,32 mg/mL de telmisartán, 0,05 mg/mL de solución de hidroclorotiazida y 0,25 µg/mL de compuesto relacionado A de benzotiadiazina.

**Solución madre de la muestra:** Transferir no menos de 10 Tabletas a un matraz volumétrico adecuado, agregar solución de hidróxido de sodio 0,1 N (un volumen equivalente al 5% del volumen total del matraz),

y agitar hasta que las Tabletas se hayan desintegrado por completo. Agregar metanol (un volumen equivalente al 80% del volumen total del matraz). Someter a ultrasonido durante 10 minutos y mezclar vigorosamente durante 30 minutos. Dejar que se enfríe a temperatura ambiente, diluir con metanol a volumen, y mezclar. La concentración de la *Solución madre de la muestra* es aproximadamente 1,6 mg/mL de telmisartán. [NOTA—La concentración de hidroclorotiazida puede variar dependiendo de la relación entre telmisartán e hidroclorotiazida en la Tableta.] Centrifugar una porción de la solución a 4000 rpm. [NOTA—Para evitar la degradación de la muestra por el calor, no extender el tiempo de ultrasonido y mantener la temperatura del baño a no más de 22° agregando hielo.]

**Solución muestra:** Diluir 1 mL de *Solución madre de la muestra* hasta 5 mL en una solución 1:1 de *Solución amortiguadora* y *Solución A*.

#### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector**

**UV 270 nm:** Para hidroclorotiazida

**UV 298 nm:** Para telmisartán

**Columna:** 4,0 mm × 12,5 cm; relleno L7 de 5 µm

**Temperatura de la columna:** 40°

**Velocidad de flujo:** 1,2 mL/min

**Volumen de inyección:** 10 µL

#### Aptitud del sistema

**Muestra:** *Solución estándar A*

#### Requisitos de aptitud

**Resolución:** No menos de 2,0 entre hidroclorotiazida y compuesto relacionado A de benzotiadiazina

**Desviación estándar relativa:** No más de 2,0% para los picos de telmisartán y de hidroclorotiazida

#### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar A* y *Solución muestra*  
Calcular los porcentajes de la cantidad declarada de telmisartán ( $C_{33}H_{30}N_4O_2$ ) e hidroclorotiazida ( $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ ) en la porción de Tabletas tomada:

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

$r_U$  = respuesta del pico de telmisartán o hidroclorotiazida de la *Solución muestra*

$r_S$  = respuesta del pico de telmisartán o hidroclorotiazida de la *Solución estándar A*

$C_S$  = concentración de ER Telmisartán USP o ER Hidroclorotiazida USP en la *Solución estándar A* (mg/mL)

$C_U$  = concentración nominal de telmisartán o hidroclorotiazida en la *Solución muestra* (mg/mL)

**Criterios de aceptación:** 95,0%–105,0% de telmisartán y 90,0%–107,5% de hidroclorotiazida

## PRUEBAS DE DESEMPEÑO

### Cambio en la redacción:

#### • DISOLUCIÓN (711)

##### Prueba 1

##### Telmisartán

**Medio:** Solución amortiguadora de fosfato de pH 7,5, que se prepara según se indica a continuación. 13,61 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua. Ajustar con hidróxido de sodio 2 M a un pH de 7,5; 900 mL.

## 2 Telmisartán

**Aparato 2:** 75 rpm

**Tiempo:** 30 min

**Hidroclorotiazida**

**Medio:** Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL

**Aparato 1:** 100 rpm

**Tiempo:** 30 min

**Análisis:** Determinar las cantidades de telmisartán e hidroclorotiazida disueltas mediante el siguiente método.

**Solución A:** 5,0 g/L de fosfato diácido de amonio en agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,0.

**Solución B:** Acetonitrilo

**Solución madre del estándar:** Cantidades apropiadas de ER Telmisartán USP y ER Hidroclorotiazida USP en metanol

**Solución muestra:** Pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm, desechar los primeros mL y diluir con el Medio apropiado, si fuera necesario.

**Solución estándar de telmisartán:** Diluir *Solución madre del estándar* con *Medio de Telmisartán* hasta obtener una solución con una concentración conocida de telmisartán similar a la esperada en la *Solución muestra*.

**Solución estándar de hidroclorotiazida:** Diluir *Solución madre del estándar* con *Medio de Hidroclorotiazida* hasta obtener una solución con una concentración conocida de hidroclorotiazida similar a la esperada en la *Solución muestra*.

**Sistema cromatográfico**

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

**Modo:** HPLC

**Detector**

**UV 270 nm:** Para hidroclorotiazida

**UV 298 nm:** Para telmisartán

**Columna:** 3,0 mm × 6 cm; relleno L7 de 5 µm

**Temperatura de la columna:** 40°

**Velocidad de flujo:** 0,6 mL/min de 0 a 5,00 minutos, 1,0 mL/min de 5,01 a 6,20 minutos y 0,6 mL/min de 6,21 a 9,70 minutos.

**Volumen de inyección:** 4 µL

**Fase móvil:** Ver la *Tabla 2*.

**Tabla 2**

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	85	15
1,50	85	15
1,51	60	40
5,00	60	40
5,01	20	80
6,20	20	80
6,21	85	15
9,70	85	15

**Aptitud del sistema**

**Muestras:** *Solución estándar de telmisartán* y *Solución estándar de hidroclorotiazida*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para hidroclorotiazida y telmisartán son 0,33 y 1,0, respectivamente.]

**Requisitos de aptitud**

**Factor de asimetría:** No más de 2,5 para telmisartán y para hidroclorotiazida

**Desviación estándar relativa:** No más de 2%  
Calcular la cantidad disuelta de telmisartán (C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>) o hidroclorotiazida (C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (r_u/r_s) \times (C_s/L) \times V \times 100$$

$r_u$  = respuesta del pico de telmisartán o hidroclorotiazida de la *Solución muestra*

$r_s$  = respuesta del pico de telmisartán de la *Solución estándar de telmisartán* o hidroclorotiazida de la *Solución estándar de hidroclorotiazida*

$C_s$  = concentración de telmisartán en la *Solución estándar de telmisartán* o hidroclorotiazida en la *Solución estándar de hidroclorotiazida* (mg/mL)

$L$  = cantidad declarada de telmisartán o hidroclorotiazida (mg/Tableta)

$V$  = volumen de *Medio*, 900 mL

**Tolerancias:** No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de telmisartán e hidroclorotiazida

**Prueba 2**

Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 2* de la USP.

**Medio:** Disolver 6,8 g de fosfato monobásico de potasio y 1,56 g de hidróxido de sodio en 1 litro de agua; ajustar con solución de hidróxido de sodio al 10% a un pH de 7,5; 900 mL.

**Aparato 2:** 75 rpm

**Tiempo:** 30 min

**Solución amortiguadora:** Disolver 2,72 g de fosfato monobásico de potasio en 1 litro de agua. Agregar 2 mL de trietilamina por litro de solución y ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,4.

**Fase móvil:** Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (35:65)

**Solución madre del estándar de telmisartán:**

0,45 mg/mL de ER Telmisartán USP, que se prepara según se indica a continuación. A una cantidad adecuada de ER Telmisartán USP en un matraz volumétrico adecuado, agregar metanol hasta completar aproximadamente el 50% del volumen total. Someter a ultrasonido hasta disolver, enfriar a temperatura ambiente y diluir con *Medio* a volumen.

**Solución madre del estándar de hidroclorotiazida:**

0,28 mg/mL de ER Hidroclorotiazida USP, que se prepara según se indica a continuación. A una cantidad adecuada de ER Hidroclorotiazida USP en un matraz volumétrico adecuado, agregar metanol hasta completar aproximadamente el 50% del volumen total. Someter a ultrasonido hasta disolver, enfriar a temperatura ambiente y diluir con *Medio* a volumen.

**Solución estándar:** ( $L/900$ ) mg/mL de ER Telmisartán USP y de ER Hidroclorotiazida USP en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar de telmisartán* y *Solución madre del estándar de hidroclorotiazida*, donde  $L$  es la cantidad declarada en mg/Tableta.

**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 y desechar los primeros 3 mL del filtrado.

**Sistema cromatográfico**

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 270 nm

**Columna:** 4,6 mm × 25 cm; relleno L1 de 5 µm

**Velocidad de flujo:** 1,5 mL/min

**Volumen de inyección:** 20 µL

**Tiempo de corrida:** No menos de 1,7 veces el tiempo de retención de telmisartán

**Aptitud del sistema**

**Muestra:** *Solución estándar*

**Requisitos de aptitud**

**Factor de asimetría:** No más de 2,0 para telmisartán y para hidroclorotiazida

**Eficiencia de la columna:** No menos de 1500 platos teóricos para telmisartán y para hidroclorotiazida

**Desviación estándar relativa:** No más de 2,0% para telmisartán y para hidroclorotiazida

**Análisis**

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*  
Calcular la cantidad disuelta de telmisartán ( $C_{33}H_{30}N_4O_2$ ) o hidroclorotiazida ( $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ ), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (r_u/r_s) \times C_s \times V \times (1/L) \times 100$$

- $r_u$  = respuesta del pico de telmisartán o hidroclorotiazida de la *Solución muestra*
- $r_s$  = respuesta del pico de telmisartán o hidroclorotiazida de la *Solución estándar*
- $C_s$  = concentración de ER Telmisartán USP o ER Hidroclorotiazida USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
- $V$  = volumen de *Medio*, 900 mL
- $L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

**Tolerancias:** No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de telmisartán ( $C_{33}H_{30}N_4O_2$ ) y de hidroclorotiazida ( $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ )

● **Prueba 3**

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

**Telmisartán**

**Medio:** Solución amortiguadora de fosfato de pH 7,5 (disolver 13,61 g de fosfato monobásico de potasio en 1 litro de agua. Ajustar con hidróxido de sodio 2 N a un pH de 7,5); 900 mL

**Aparato 2:** 75 rpm

**Tiempo:** 20 min

**Hidroclorotiazida**

**Medio:** Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL

**Aparato 1:** 100 rpm

**Tiempo:** 15 min

**Solución A:** Transferir 10 mL de trietilamina a 1 litro de agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,0.

**Solución B:** Acetonitrilo

**Fase móvil:** Ver la *Tabla 3*.

**Tabla 3**

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	70	30
12	30	70
13	70	30
17	70	30

**Solución madre del estándar de telmisartán:** 0,9 mg/mL de ER Telmisartán USP, que se prepara según se indica a continuación. A una cantidad adecuada de ER Telmisartán USP en un matraz volumétrico adecuado, agregar metanol hasta completar el 60% del volumen total. Someter a ultrasonido hasta disolver. Diluir con metanol a volumen.

**Solución madre del estándar de hidroclorotiazida:** 0,35 mg/mL de ER Hidroclorotiazida USP, que se prepara según se indica a continuación. A una cantidad adecuada de ER Hidroclorotiazida USP en un matraz volumétrico adecuado, agregar metanol hasta completar aproximadamente el 10% del volumen total. Someter a ultrasonido hasta disolver. Diluir con *Medio de Hidroclorotiazida* a volumen.

**Solución estándar de telmisartán:** Diluir *Solución madre del estándar de Telmisartán* con *Medio de Telmisar-*

*tán* hasta obtener una solución con una concentración conocida de telmisartán similar a la de la *Solución muestra*.

**Solución estándar de hidroclorotiazida:** Diluir *Solución madre del estándar de Hidroclorotiazida* con *Medio de Hidroclorotiazida* hasta obtener una solución con una concentración conocida de hidroclorotiazida similar a la de la *Solución muestra*.

**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.

**Sistema cromatográfico**

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

**Modo:** HPLC

**Detector**

**UV 270 nm:** Para hidroclorotiazida

**UV 298 nm:** Para telmisartán

**Columna:** 4,6 mm × 25 cm; relleno L1 de 5 µm

**Velocidad de flujo:** 1 mL/min

**Volumen de inyección:** 10 µL

**Tiempo de corrida:** No menos de 2 veces el tiempo de retención de telmisartán

**Aptitud del sistema**

**Muestras:** *Solución estándar de Telmisartán* y *Solución estándar de Hidroclorotiazida*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para hidroclorotiazida y telmisartán son 0,44 y 1,0, respectivamente.]

**Requisitos de aptitud**

**Factor de asimetría:** No más de 2,0 para telmisartán y para hidroclorotiazida

**Desviación estándar relativa:** No más de 2,0% para telmisartán y para hidroclorotiazida

**Análisis**

**Muestras:** *Solución estándar de Telmisartán*, *Solución estándar de Hidroclorotiazida* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de telmisartán ( $C_{33}H_{30}N_4O_2$ ) o hidroclorotiazida ( $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ ), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (r_u/r_s) \times C_s \times V \times (1/L) \times 100$$

$r_u$  = respuesta del pico de telmisartán o hidroclorotiazida de la *Solución muestra*

$r_s$  = respuesta del pico de telmisartán o hidroclorotiazida de la *Solución estándar de Telmisartán* o de la *Solución estándar de Hidroclorotiazida*

$C_s$  = concentración de ER Telmisartán USP o ER Hidroclorotiazida USP en la *Solución estándar de Telmisartán* o *Solución estándar de Hidroclorotiazida* (mg/mL)

$V$  = volumen de *Medio*, 900 mL

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

**Tolerancias:** No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de telmisartán ( $C_{33}H_{30}N_4O_2$ ) y de hidroclorotiazida ( $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ ) ● (BR 01-feb-2018)

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

**IMPUREZAS**

● **IMPUREZAS ORGÁNICAS**

**Diluyente, Solución amortiguadora, Solución A, Fase móvil, Solución madre del estándar 1, Solución estándar A, Solución muestra y Sistema cromatográfico:** Proceder según se indica en la *Valoración*.

**Solución madre del estándar 3:** 1,6 mg/mL de ER Telmisartán USP y 0,5 mg/mL de ER Hidroclorotiazida USP en *Diluyente* para Tabletas con un contenido de 40 mg/12,5 mg y 80 mg/25 mg. Para Tabletas con un contenido de 80 mg/12,5 mg, las concentraciones son

## 4 Telmisartán

1,6 mg/mL de ER Telmisartán USP y 0,25 mg/mL de ER Hidroclorotiazida USP en *Diluyente*.

**Solución estándar B:** 1,25 µg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Benzotiadiazina USP en *Diluyente*, a partir de *Solución madre del estándar 1*. Diluir adicionalmente con una solución 1:1 de *Solución amortiguadora* y *Solución A* para preparar una solución de 0,25 µg/mL para Tabletas con un contenido de 80 mg/12,5 mg y una solución de 0,5 µg/mL para Tabletas con un contenido de 40 mg/12,5 mg y 80 mg/25 mg.

**Solución de sensibilidad:** Diluir 10 mL de *Solución madre del estándar 3* con *Diluyente* hasta 100 mL. Combinar 1,0 mL de esta solución con 2,0 mL de *Solución madre del estándar 1* y diluir con *Diluyente* hasta 100 mL. Diluir 1 mL de esta solución hasta 5 mL con una solución 1:1 de *Solución amortiguadora* y *Solución A*.

**Aptitud del sistema**

**Muestras:** *Solución estándar A* y *Solución de sensibilidad*

**Requisitos de aptitud**

**Resolución:** No menos de 2,0 entre hidroclorotiazida y compuesto relacionado A de benzotiadiazina, *Solución estándar A*

**Desviación estándar relativa:** No más de 2,0% para los picos de telmisartán y de hidroclorotiazida, *Solución estándar A*

**Relación señal-ruido:** No menos de 3,0 para los picos de telmisartán, hidroclorotiazida y compuesto relacionado A de benzotiadiazina de la *Solución de sensibilidad*

**Análisis**

**Muestras:** *Solución estándar A*, *Solución estándar B* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de compuesto relacionado A de benzotiadiazina en la porción de Tabletas tomada:

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

$r_U$  = respuesta del pico de compuesto relacionado A de benzotiadiazina de la *Solución muestra*

$r_S$  = respuesta del pico de compuesto relacionado A de benzotiadiazina de la *Solución estándar B*

$C_S$  = concentración de ER Compuesto Relacionado A de Benzotiadiazina USP en la *Solución estándar B* (mg/mL)

$C_U$  = concentración nominal de hidroclorotiazida en la *Solución muestra* (mg/mL)

Calcular el porcentaje de cada impureza de degradación no especificada relacionada de hidroclorotiazida en la porción de Tabletas tomada:

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

$r_U$  = respuesta del pico de cada impureza de degradación no especificada a 270 nm de la *Solución muestra*

$r_S$  = respuesta del pico de hidroclorotiazida de la *Solución estándar A*

$C_S$  = concentración de ER Hidroclorotiazida USP en la *Solución estándar A* (mg/mL)

$C_U$  = concentración nominal de hidroclorotiazida en la *Solución muestra* (mg/mL)

Calcular el porcentaje de cada impureza de degradación no especificada relacionada de telmisartán en la porción de Tabletas tomada:

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

$r_U$  = respuesta del pico de cada impureza de degradación no especificada a 298 nm de la *Solución muestra*

$r_S$  = respuesta del pico de telmisartán de la *Solución estándar A*

$C_S$  = concentración de ER Telmisartán USP en la *Solución estándar A* (mg/mL)

$C_U$  = concentración nominal de telmisartán en la *Solución muestra* (mg/mL)

**Criterios de aceptación**

**Impurezas individuales:** No más de 1,0% de compuesto relacionado A de benzotiadiazina y no más de 0,2% de cada impureza de degradación individual no especificada relacionada de telmisartán o hidroclorotiazida

**Impurezas totales:** No más de 0,2% de la suma de todos los productos de degradación relacionados de telmisartán y no más de 1,5% de la suma de todos los productos de degradación de hidroclorotiazida

**REQUISITOS ADICIONALES**

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases bien cerrados. 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 Compuesto Relacionado A de Benzotiadiazina USP  
4-Amino-6-cloro-1,3-bencendisulfonamida.  
 $C_6H_8ClN_3O_4S_2$  285,73  
ER Hidroclorotiazida USP  
ER Telmisartán USP