

## Esomeprazol Magnésico, Cápsulas de Liberación Retardada

<b>Tipo de Publicación</b>	Boletín de Revisión
<b>Fecha de Publicación</b>	26–jul–2019
<b>Fecha Oficial</b>	01–ago–2019
<b>Comité de Expertos</b>	Monografías de Medicamentos Químicos 3
<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 3 ha revisado la monografía de Esomeprazol Magnésico, Cápsulas de Liberación Retardada. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 4* 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 de Disolución 4* fue validada usando una columna de 4,6 mm x 15 cm con relleno L1 de 5 µm marca Phenomenex Gemini C18. El tiempo de retención típico para esomeprazol es aproximadamente 4,6 minutos.

Además, se agregó el ER Esomeprazol Magnésico USP a la sección de Estándares de Referencia USP y se actualizaron los números de las tablas en la prueba de *Impurezas Orgánicas*.

El Boletín de Revisión de Esomeprazol Magnésico, Cápsulas de Liberación Retardada reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Andrea F. Carney, Enlace Científico (301-816-8155 o [afc@usp.org](mailto:afc@usp.org)).

## Esomeprazol Magnésico, Cápsulas de Liberación Retardada

### DEFINICIÓN

Las Cápsulas de Liberación Retardada de Esomeprazol Magnésico contienen una cantidad de Esomeprazol Magnésico equivalente a no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de esomeprazol ( $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ ).

### IDENTIFICACIÓN

#### • A.

**Solución amortiguadora:** Preparar una solución amortiguadora de fosfato de pH 6,0 que contenga 26,6 g/L de fosfato dibásico de sodio dihidrato y 55,2 g/L de fosfato monobásico de sodio monohidrato en agua.

**Diluyente:** Preparar un diluyente de pH 11,0 según se indica a continuación. Disolver 5,24 g de fosfato tribásico de sodio dodecahidrato en agua. Agregar 110 mL de solución de fosfato dibásico de sodio 0,5 M y diluir con agua hasta 1000 mL.

**Fase móvil:** Transferir 150 mL de acetonitrilo y 85 mL de *Solución amortiguadora* a un matraz volumétrico de 1000 mL y diluir con agua a volumen.

**Solución madre del estándar:** Preparar una solución que contenga 0,2 mg/mL de ER Omeprazol USP disolviendo primero una cantidad adecuada en un volumen de alcohol equivalente al 20% del volumen final y luego diluyendo con *Diluyente* a volumen.

**Solución estándar:** 0,02 mg/mL de ER Omeprazol USP, a partir de *Solución madre del estándar* en agua

**Solución madre de la muestra:** Transferir una porción del contenido de las Cápsulas, equivalente a 20 mg de esomeprazol, a un matraz volumétrico de 200 mL, agregar 120 mL de *Diluyente* y agitar durante 20 minutos para disolver los pellets. Si fuera necesario, someter a ultrasonido durante unos pocos minutos para disolver por completo. Agregar 40 mL de alcohol y someter a ultrasonido durante unos pocos minutos. Enfriar y diluir con *Diluyente* a volumen. Pasar una porción de la solución a través de un filtro con un tamaño de poro de 1  $\mu$ m.

**Solución muestra:** 0,01 mg/mL de esomeprazol, a partir de *Solución madre de la muestra* en agua

#### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 302 nm

**Columna:** 4,0 mm  $\times$  10 cm; relleno L41 de 5  $\mu$ m

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

**Volumen de inyección:** 20  $\mu$ L

#### Aptitud del sistema

**Muestra:** *Solución estándar*

[NOTA—El orden de elución es el enantiómero *R*, seguido por el pico de esomeprazol, que es el enantiómero *S*.]

#### Requisitos de aptitud

**Resolución:** No menos de 1,0 entre los picos de los enantiómeros

#### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el cociente entre los tiempos de retención del pico de esomeprazol en la *Solución estándar* y la *Solución muestra*:

$$\text{Resultado} = (t_U/t_S)$$

$t_U$  = tiempo de retención de esomeprazol de la *Solución muestra*

$t_S$  = tiempo de retención de esomeprazol de la *Solución estándar*

**Criterios de aceptación:** 0,98–1,02

### VALORACIÓN

#### • PROCEDIMIENTO

**Solución amortiguadora:** Preparar una solución amortiguadora de fosfato de pH 7,3 mezclando 10,5 mL de solución amortiguadora de fosfato monobásico de sodio 1,0 M y 60 mL de solución amortiguadora de fosfato dibásico de sodio 0,5 M, y diluyendo con agua hasta 1000 mL.

**Diluyente:** Preparar según se indica en la prueba de *Identificación A*.

**Fase móvil:** Mezclar 350 mL de acetonitrilo y 500 mL de *Solución amortiguadora*. Diluir con agua hasta 1000 mL.

**Solución estándar:** Transferir 10 mg de ER Omeprazol USP a un matraz volumétrico de 250 mL y disolver en aproximadamente 10 mL de alcohol. Agregar 40 mL de *Diluyente* y diluir con agua a volumen. Esta solución contiene 0,04 mg/mL de ER Omeprazol USP.

**Solución madre de la muestra:** Mezclar el contenido de no menos de 20 Cápsulas. Transferir una porción del contenido de las Cápsulas, equivalente a 20 mg de esomeprazol, a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 60 mL de *Diluyente* y agitar durante 20 minutos para disolver los pellets. Si fuera necesario, someter a ultrasonido durante unos pocos minutos para disolver por completo. Agregar 20 mL de alcohol y someter a ultrasonido durante unos pocos minutos. Enfriar y diluir con *Diluyente* a volumen. Pasar una porción de la solución a través de un filtro con un tamaño de poro de 1  $\mu$ m.

**Solución muestra:** 0,04 mg/mL de esomeprazol, a partir de *Solución madre de la muestra* en agua. Almacenar esta solución protegiéndola de la luz.

#### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 302 nm

**Columna:** 4,6 mm  $\times$  15 cm; relleno L1 de 5  $\mu$ m

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

**Volumen de inyección:** 20  $\mu$ L

#### 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 el porcentaje de la cantidad declarada de esomeprazol ( $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ ) en la porción de Cápsulas tomada:

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

$r_U$  = respuesta del pico de la *Solución muestra*

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

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

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

**Criterios de aceptación:** 90,0%–110,0%

## PRUEBAS DE DESEMPEÑO

## Cambio en la redacción:

• **DISOLUCIÓN** <711>

## Prueba 1

**Medio:** Ácido clorhídrico 0,1 N; 300 mL. Después de 2 horas, continuar con una solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8, según se indica a continuación. Agregar al vaso 700 mL de fosfato dibásico de sodio 0,086 M y ajustar, si fuera necesario, con ácido clorhídrico 2 N o hidróxido de sodio 2 N a un pH de  $6,8 \pm 0,05$ .

**Aparato 2:** 100 rpm

**Tiempo:** 30 minutos en una solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8

**Solución estándar:** Preparar una solución que contenga 2 mg/mL de ER Omeprazol USP en alcohol. Diluir esta solución con solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8 hasta obtener una solución que contenga ( $L/1000$ ) mg/mL, donde  $L$  es la cantidad declarada, en mg/Cápsula. Agregar inmediatamente 2,0 mL de hidróxido de sodio 0,25 M a 10,0 mL de esta solución y mezclar. [NOTA—No dejar la solución en reposo antes de agregar la solución de hidróxido de sodio.]

**Solución muestra:** Después de 30 minutos en solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8, pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado. Transferir 5,0 mL del filtrado a un recipiente de vidrio adecuado que contenga 1,0 mL de hidróxido de sodio 0,25 M. Mezclar bien. Proteger de la luz.

**Solución amortiguadora, Fase móvil, Aptitud del sistema y Sistema cromatográfico:** Proceder según se indica en la *Valoración*.

## Análisis

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*  
Calcular la cantidad disuelta de esomeprazol ( $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ ), como porcentaje:

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

- $r_U$  = respuesta del pico de la *Solución muestra*  
 $r_S$  = respuesta del pico de la *Solución estándar*  
 $C_S$  = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)  
 $L$  = cantidad declarada (mg/Cápsula)  
 $V$  = volumen de *Medio*, 1000 mL

**Tolerancias:** No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de esomeprazol ( $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ )

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

## Etapa de resistencia ácida

**Medio de la etapa ácida:** Ácido clorhídrico 0,1 N; 300 mL

**Aparato 2:** 100 rpm

**Tiempo:** 2 h

**Solución A:** Preparar una solución amortiguadora de acetato de amonio 0,05 M de pH 7,6, según se indica a continuación. Disolver 3,85 g de acetato de amonio en 1000 mL de agua y ajustar con solución de amoniaco diluida a un pH de 7,6.

**Solución B:** Usar acetoneitrilo.

**Fase móvil:** Ver la *Tabla 1*. Volver a las condiciones originales y reequilibrar el sistema durante 5 minutos.

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	80	20
5	77	23
8	77	23
10	50	50

**Diluyente:** Disolver 7,6 g de borato de sodio en aproximadamente 800 mL de agua. Agregar 1,0 g de edetato disódico y ajustar con solución de hidróxido de sodio al 50% a un pH de  $11,0 \pm 0,1$ . Transferir la solución a un matraz volumétrico de 2000 mL, agregar 400 mL de alcohol deshidratado y diluir con agua a volumen.

**Solución estándar:** 0,12 mg/mL de ER Omeprazol USP en *Diluyente*, usando ultrasonido a una temperatura entre 10° y 15° hasta disolver. Proteger esta solución de la luz.

**Solución muestra:** Después de 2 horas, escurrir el *Medio de la etapa ácida* de cada vaso y transferir cuidadosamente los pellets a un matraz volumétrico adecuado (usar un matraz de 100 mL para Cápsulas de 20 mg y un matraz de 200 mL para Cápsulas de 40 mg). Agregar un volumen de *Diluyente* hasta completar aproximadamente el 70% del volumen final y someter a ultrasonido a una temperatura entre 10° y 15° durante aproximadamente 20 minutos, agitando intermitentemente. Dejar que se enfríe, diluir con *Diluyente* a volumen, mezclar y pasar a través de un filtro tipo PVDF u otro filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu\text{m}$  o menor. Diluir adicionalmente 5 mL de esta solución con *Diluyente* hasta 10 mL. Proteger esta solución de la luz.

## Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 302 nm

**Columna:** 4,6 mm  $\times$  15 cm; relleno L7 de 5  $\mu\text{m}$

**Temperatura de la columna:** 30°

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

**Volumen de inyección:** 20  $\mu\text{L}$

## 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 cantidad retenida de esomeprazol ( $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ ), como porcentaje,  $T$ , de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times C_S \times D \times (1/L) \times 100$$

- $r_U$  = respuesta del pico de esomeprazol de la *Solución muestra*  
 $r_S$  = respuesta del pico de omeprazol de la *Solución estándar*  
 $C_S$  = concentración de ER Omeprazol USP en la *Solución estándar* (mg/mL)  
 $D$  = factor de dilución usado para preparar la *Solución muestra*  
 $L$  = cantidad declarada (mg/Cápsula)

Calcular la cantidad disuelta de esomeprazol ( $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ ), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = A - T$$

- A** = contenido de esomeprazol, como porcentaje de la cantidad declarada, según se determinó en la *Valoración*
- T** = cantidad retenida de esomeprazol, como porcentaje de la cantidad declarada, según se determinó anteriormente

[NOTA—Si *T* es mayor que *A*, entonces se debe considerar que el resultado es cero.]

**Tolerancias:** No más de 10% de la cantidad declarada de esomeprazol (C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S)

#### Etapa amortiguada

**Medio de la etapa amortiguada:** Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8. Proceder según se indica en *Etapa de resistencia ácida* con un nuevo grupo de Cápsulas. Después de 2 horas con *Medio de la etapa ácida*, continuar con una solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8, según se indica a continuación. Agregar al vaso 700 mL de fosfato dibásico de sodio 0,086 M y ajustar, si fuera necesario, con ácido clorhídrico 2 N o hidróxido de sodio 2 N a un pH de 6,8 ± 0,05.

**Aparato 2:** 100 rpm

**Tiempo:** 30 min

**Solución A:** Preparar una solución amortiguadora de acetato de amonio 0,05 M de pH 7,6, según se indica a continuación. Disolver 3,85 g de acetato de amonio en 1000 mL de agua y ajustar con una solución de amoníaco diluida a un pH de 7,6 ± 0,05.

**Fase móvil:** Acetonitrilo y *Solución A* (27:73)

**Diluyente:** Solución amortiguadora de fosfato dibásico de sodio 0,086 M y ácido clorhídrico 0,1 N (70:30). Ajustar, si fuera necesario, con ácido clorhídrico 2 N o hidróxido de sodio 2 N a un pH de 6,8 ± 0,05.

**Solución madre del estándar:** Preparar una solución que contenga 0,4 mg/mL de ER Omeprazol USP, según se indica a continuación. Disolver primero en un volumen de alcohol equivalente al 10% del volumen final y luego diluir con *Diluyente* a volumen. Proteger esta solución de la luz.

**Solución estándar:** Diluir la *Solución madre del estándar* con *Diluyente* hasta obtener una solución que contenga (L/1000) mg/mL, donde *L* es la cantidad declarada, en mg/Cápsula. Transferir inmediatamente 10 mL de esta solución a un tubo de ensayo que contenga 2,0 mL de hidróxido de sodio 0,25 M y mezclar. Proteger esta solución de la luz.

**Solución muestra:** Después de 30 minutos, pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro tipo PVDF u otro filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm. Transferir inmediatamente 5,0 mL del filtrado a un tubo de ensayo que contenga 1,0 mL de hidróxido de sodio 0,25 M. Mezclar bien. Proteger esta solución de la luz.

**Sistema cromatográfico:** Proceder según se indica en *Etapa de resistencia ácida*, excepto que se debe usar una velocidad de flujo de 1,0 mL/min.

#### 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 cantidad disuelta de esomeprazol (C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/L) \times D \times V \times 100$$

- r<sub>U</sub>** = respuesta del pico de la *Solución muestra*
- r<sub>S</sub>** = respuesta del pico de la *Solución estándar*
- C<sub>S</sub>** = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)
- L** = cantidad declarada (mg/Cápsula)
- D** = factor de dilución usado para preparar la *Solución muestra*
- V** = volumen de *Medio*, 1000 mL

**Tolerancias:** No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de esomeprazol (C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S)

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

[NOTA—Usar solo vasos de vidrio.]

#### Etapa de resistencia ácida

**Medio de la etapa ácida:** Ácido clorhídrico 0,1 N; 300 mL

**Aparato 2:** 100 rpm (*Medio de la etapa ácida*)

**Tiempo:** 2 h

**Solución amortiguadora:** Preparar una solución amortiguadora de fosfato de potasio 25 mM de pH 8,0, según se indica a continuación. Disolver 3,4 g de fosfato monobásico de potasio en 1000 mL de agua, agregar 8,0 mL de trietilamina y ajustar con ácido fosfórico a un pH de 8,0.

**Solución A:** *Solución amortiguadora* : metanol (90:10)

**Solución B:** Acetonitrilo : metanol (50:50)

**Fase móvil:** Ver la *Tabla 2*.

**Tabla 2**

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	85	15
3	65	35
4	65	35
4,5	20	80
5,5	20	80
6	85	15
8	85	15

**Diluyente 1:** Hidróxido de sodio 0,3 N : metanol (10:90)

**Diluyente 2:** Hidróxido de sodio 0,1 N : metanol (75:25)

[NOTA—Proteger todas las soluciones estándar y muestra de la luz.]

**Solución madre del estándar:** 0,4 mg/mL de ER Omeprazol USP, que se prepara según se indica a continuación. Disolver una cantidad adecuada de ER Omeprazol USP en un matraz volumétrico adecuado que contenga un volumen de hidróxido de sodio 0,3 N equivalente al 30% del volumen del matraz, someter a ultrasonido, según sea necesario, hasta disolver y diluir con *Diluyente 1* a volumen.

**Solución estándar:** Diluir la *Solución madre del estándar* con *Diluyente 2* hasta obtener una solución que contenga (L/500) mg/mL, donde *L* es la cantidad declarada, en mg/Cápsula.

**Solución muestra:** Después de 2 horas, escurrir cuidadosamente el *Medio de la etapa ácida* de cada vaso sin perder ningún pellet. Agregar 250 mL de hidróxido de sodio 0,25 N a cada vaso y operar el aparato de disolución a 200 rpm durante 30 minutos o hasta que los pellets se disuelvan por completo. Centrifugar una porción de esta solución a 3000 rpm durante 10

minutos. Transferir 5,0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 10 mL y diluir con *Diluyente 2* a volumen.

**Sistema cromatográfico**

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 305 nm

**Columna:** 4,6 mm × 20 mm; relleno L1 de 5 µm

[NOTA—Puede usarse una guarda columna L1 adecuada.]

**Temperatura de la columna:** 30°

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

**Volumen de inyección:** 10 µL

**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 cantidad retenida de esomeprazol ( $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ ), como porcentaje, *T*, de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times C_S \times D \times (1/L) \times V \times 100$$

$r_U$  = respuesta del pico de esomeprazol de la *Solución muestra*

$r_S$  = respuesta del pico de omeprazol de la *Solución estándar*

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

$D$  = factor de dilución usado para preparar la *Solución muestra*

$L$  = cantidad declarada (mg/Cápsula)

$V$  = volumen de hidróxido de sodio 0,25 N, 250 mL

Calcular la cantidad disuelta de esomeprazol ( $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ ), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = A - T$$

$A$  = contenido de esomeprazol como porcentaje de la cantidad declarada, según se determinó en la *Valoración*

$T$  = cantidad retenida de esomeprazol, como porcentaje de la cantidad declarada, según se determinó anteriormente

[NOTA—Si *T* es mayor que *A*, entonces se debe considerar que el resultado es cero.]

**Tolerancias:** No más de 10% de la cantidad declarada de esomeprazol ( $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ )

**Etapa amortiguada**

**Solución madre amortiguadora:** Preparar una solución de 76 g/L de fosfato tribásico de sodio en agua.

**Medio de la etapa amortiguada:** Ácido clorhídrico 0,1 N: *Solución madre amortiguadora* (3:1). Ajustar con ácido clorhídrico 1 N o hidróxido de sodio 1 N, si fuera necesario, a un pH de 6,8.

**Aparato 2:** 100 rpm

**Tiempo:** 30 min

**Solución estándar:** Diluir la *Solución madre del estándar* con *Medio de la etapa amortiguada* hasta obtener una solución que contenga ( $L/1000$ ) mg/mL, donde *L* es la cantidad declarada, en mg/Cápsula. Transferir inmediatamente 5 mL de esta solución a un tubo de ensayo que contenga 1,0 mL de hidróxido de sodio 0,25

▲N▲ (ERR 1-Jan-2019) y mezclar.

**Solución muestra:** Proceder según se indica en *Etapa de resistencia ácida* con un nuevo grupo de Cápsulas.

Después de 2 horas con *Medio de la etapa ácida*, continuar con *Medio de la etapa amortiguada*, según se indica a continuación. Escurrir cuidadosamente y por completo el *Medio de la etapa ácida* del vaso sin perder ningún pellet. Agregar 1000 mL de *Medio de la etapa amortiguada* previamente calentado a cada vaso.

Después de 30 minutos, pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro de flujo completo u otro filtro adecuado con un tamaño de poro de 10 µm.

Transferir inmediatamente 5 mL del filtrado a un tubo de ensayo que contenga 1 mL de hidróxido de sodio 0,25 N y mezclar.

**Sistema cromatográfico:** Proceder según se indica en *Etapa de resistencia ácida*, excepto que se debe usar un *Volumen de inyección* de 20 µL.

**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 cantidad disuelta de esomeprazol ( $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ ), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times C_S \times D \times (1/L) \times V \times 100$$

$r_U$  = respuesta del pico de la *Solución muestra*

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

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

$D$  = factor de dilución usado para preparar la *Solución muestra*

$L$  = cantidad declarada (mg/Cápsula)

$V$  = volumen de *Medio de la etapa amortiguada*, 1000 mL

**Tolerancias:** No menos de 75% (*Q*) de la cantidad declarada de esomeprazol ( $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ )

▲**Prueba 4:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que el producto cumple con la *Prueba de Disolución 4* de la USP.

**Etapa de resistencia ácida**

**Medio de la etapa ácida:** Ácido clorhídrico 0,1 N; 300 mL

**Aparato 2:** 100 rpm

**Tiempo:** 2 h

**Solución amortiguadora:** 2,72 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua. Ajustar con hidróxido de potasio al 50% o ácido fosfórico al 20% SR a un pH de 8,0.

**Solución A:** *Solución amortiguadora* y acetonitrilo (85:15)

**Solución B:** Acetonitrilo

**Fase móvil:** Ver la *Tabla 3*.

**Tabla 3**

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	100	0
10	65	35
18	45	55
19	100	0
24	100	0

**Diluyente:** Borato de sodio 10 mM y edetato disódico 1,3 mM, según se indica a continuación. Transferir 7,6 g de borato de sodio a un matraz volumétrico de 2 litros y disolver en 800 mL de agua. Agregar 1,0 g de edetato disódico y ajustar con hidróxido de sodio al 50% o ácido acético a un pH de  $11,0 \pm 0,1$ . Agregar 400 mL de etanol y diluir con agua a volumen.

**Solución estándar:** 0,23 mg/mL de ER Esomeprazol Magnésico USP, según se indica a continuación. Transferir 23 mg de ER Esomeprazol Magnésico USP a un matraz volumétrico de 100 mL que contenga aproximadamente 80 mL de *Diluyente* y someter a ultrasonido, agitando intermitente y vigorosamente hasta disolver. Diluir con *Diluyente* a volumen.

**Solución muestra:** Después de 2 horas, escurrir el *Medio de la etapa ácida* de cada vaso y transferir cuidadosamente los pellets a un matraz volumétrico adecuado (usar un matraz de 100 mL para Cápsulas de 20 mg y un matraz de 200 mL para Cápsulas de 40 mg). Agregar *Diluyente* hasta completar aproximadamente 80% del volumen final, mezclar durante no menos de 2 horas y no más de 3 horas y diluir con *Diluyente* a volumen. Mezclar invirtiendo el matraz y agitando varias veces. Pasar una porción de *Solución muestra* a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,2  $\mu\text{m}$  y desechar los primeros mililitros.

#### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 305 nm

**Columna:** 4,6 mm  $\times$  15 cm; relleno L1 de 5  $\mu\text{m}$

**Temperaturas**

**Muestreador automático:** 5°

**Columna:** 30°

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

**Volumen de inyección:** 15  $\mu\text{L}$

#### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad retenida de esomeprazol ( $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ ), como porcentaje, *T*, de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times C_S \times (1/L) \times V \times (M_{r1}/M_{r2}) \times 100$$

$r_U$  = respuesta del pico de esomeprazol de la *Solución muestra*

$r_S$  = respuesta del pico de esomeprazol de la *Solución estándar*

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

$L$  = cantidad declarada (mg/Cápsula)

$V$  = volumen de la *Solución muestra*, 100 mL (Cápsulas de 20 mg) y 200 mL (Cápsulas de 40 mg)

$M_{r1}$  = peso molecular de esomeprazol, 690,84

$M_{r2}$  = peso molecular de esomeprazol magnésico trihidrato, 767,17

Calcular la cantidad disuelta de esomeprazol ( $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ ), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = A - T$$

$A$  = contenido de esomeprazol, como porcentaje de la cantidad declarada de esomeprazol, según se determinó en la *Valoración*

$T$  = cantidad retenida de esomeprazol, como porcentaje de la cantidad declarada, según se determinó anteriormente

[NOTA—Si  $T$  es mayor que  $A$ , entonces se debe considerar que el resultado es cero.]

**Tolerancias:** No más de 10% de la cantidad declarada de esomeprazol ( $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ )

#### Etapa amortiguada

**Solución amortiguadora:** 23,1 g/L de fosfato dibásico de sodio en agua

**Medio de la etapa amortiguada:** Ácido clorhídrico 0,1 N y *Solución amortiguadora* (30:70). Ajustar con ácido clorhídrico 2 N o hidróxido de sodio 2 N a un pH de 6,8, si fuera necesario, 1000 mL.

**Aparato 2:** 100 rpm

**Tiempo:** 45 min

**Solución A:** Combinar 10,5 mL de fosfato monobásico de sodio 1,0 M y 60 mL de fosfato dibásico de sodio 0,5 M en un matraz volumétrico de 1 litro y diluir con agua a volumen. Ajustar con hidróxido de sodio 2 N o ácido fosfórico a un pH de 7,3, si fuera necesario.

**Fase móvil:** *Solución A*, acetoniitrilo y agua (50:35:15)

**Diluyente:** 5,24 g/L de fosfato tribásico de sodio en 110 mL de fosfato dibásico de sodio 0,5 M y diluidos con agua a volumen. Ajustar con hidróxido de sodio 2 N o ácido fosfórico a un pH de 11,0, si fuera necesario.

**Solución de aptitud del sistema:** 0,04 mg/mL de ER Omeprazol USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir 10 mg de ER Omeprazol USP a un matraz volumétrico de 250 mL que contenga 10 mL de metanol, agregar 40 mL de *Diluyente* y diluir con agua a volumen.

**Solución madre del estándar:** 2 mg/mL de ER Omeprazol USP en etanol

**Solución estándar:** Diluir la *Solución madre del estándar* con *Medio de la etapa amortiguada* hasta obtener una solución que contenga ( $L/1000$  mg/mL), donde  $L$  es la cantidad declarada, en mg/Cápsula. Transferir inmediatamente 10 mL de esta solución a un tubo de ensayo que contenga 2 mL de hidróxido de sodio 0,25 M.

**Solución muestra:** Preparar colocando un nuevo grupo de Cápsulas en vasos que contengan 300 mL de *Medio de la etapa ácida*. Después de 2 horas con *Medio de la etapa ácida*, agregar 700 mL de *Solución amortiguadora* a cada vaso y ajustar con ácido clorhídrico 2 N o hidróxido de sodio 2 N a un pH de 6,8. Después de 45 minutos, retirar inmediatamente una cantidad adecuada de solución de cada vaso y pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu\text{m}$ . Pasar el filtrado a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,2  $\mu\text{m}$ . Transferir 5 mL del filtrado a un recipiente adecuado que contenga 1 mL de hidróxido de sodio 0,25 M.

#### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 302 nm

**Columna:** 4,6 mm  $\times$  15 cm; relleno L1 de 5  $\mu\text{m}$

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

**Volumen de inyección:** 20  $\mu\text{L}$

#### Aptitud del sistema

**Muestra:** *Solución de aptitud del sistema*

**Requisitos de aptitud**

**Desviación estándar relativa:** No más de 2,0%

#### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de esomeprazol ( $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ ), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times C_S \times (1/L) \times V \times 100$$

- $r_U$  = respuesta del pico de esomeprazol de la *Solución muestra*  
 $r_S$  = respuesta del pico de omeprazol de la *Solución estándar*  
 $C_S$  = concentración de ER Omeprazol USP en la *Solución estándar* (mg/mL)  
 $L$  = cantidad declarada (mg/Cápsula)  
 $V$  = volumen del *Medio de la etapa amortiguada*, 1000 mL

**Tolerancias:** No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de esomeprazol ( $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ )▲ (BR 1-Ago-2019)

- **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN** <905>:  
Cumplen con los requisitos.

## IMPUREZAS

### Cambio en la redacción:

#### • IMPUREZAS ORGÁNICAS

**Solución amortiguadora:** Preparar una solución amortiguadora de fosfato de pH 7,6 mezclando 5,2 mL de solución amortiguadora de fosfato monobásico de sodio 1,0 M y 63 mL de solución amortiguadora de fosfato dibásico de sodio 0,5 M, y diluyendo con agua hasta 1000 mL.

**Solución A:** Mezclar 100 mL de acetonitrilo y 100 mL de *Solución amortiguadora*. Diluir con agua hasta 1000 mL.

**Solución B:** Mezclar 800 mL de acetonitrilo y 10 mL de *Solución amortiguadora*. Diluir con agua hasta 1000 mL.

**Fase móvil:** er la *Tabla* ▲4.▲ (BR 1-Ago 2019)

**Tabla** ▲4.▲ (BR 1-Ago-2019)

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	100	0
10	80	20
30	0	100
31	100	0
45	100	0

**Diluyente:** Preparar según se indica en la prueba de *Identificación A*.

**Solución madre de aptitud del sistema:** 1 mg/mL de ER Omeprazol USP y de ER Compuesto Relacionado A de Omeprazol USP en metanol

**Solución de aptitud del sistema:** 1 µg/mL de ER Omeprazol USP y de ER Compuesto Relacionado A de Omeprazol USP, a partir de *Solución madre de aptitud del sistema*, en una mezcla de *Diluyente* y agua (1:4)

**Solución muestra:** Transferir una porción de los pellets reducidos a polvo (aproximadamente 80–90 mg), a partir del contenido de las Cápsulas, a un matraz volumétrico de 200 mL, agregar 20 mL de metanol y agitar durante 30

segundos. Agregar 40 mL de *Diluyente*, agitar manualmente durante 30 segundos y someter a ultrasonido durante unos pocos minutos. Enfriar y diluir con agua a volumen. Pasar una porción de la solución a través de un filtro con un tamaño de poro de 0,45 µm. [NOTA—La solución permanece estable durante 3 horas si se almacena protegiéndola de la luz.]

### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 302 nm

**Columna:** 4,6 mm × 10 cm; relleno L1 de 3 µm

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

**Volumen de inyección:** 20 µL

### Aptitud del sistema

**Muestra:** *Solución de aptitud del sistema*

[NOTA—Ver la *Tabla* ▲5.▲ (BR 1-Ago 2019) para los tiempos de retención relativos.]

### Requisitos de aptitud

**Resolución:** No menos de 2,5 entre compuesto relacionado A de omeprazol y omeprazol

### Análisis

**Muestra:** *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de cualquier impureza individual en la porción de Cápsulas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_T) \times 100$$

$r_U$  = respuesta del pico de cada impureza

$r_T$  = suma de las respuestas de todos los picos

**Criterios de aceptación:** er la *Tabla* ▲5.▲ (BR 1-Ago 2019)

**Tabla** ▲5.▲ (BR 1-Ago-2019)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Omeprazol sulfona <sup>a</sup>	0,93	0,5
Omeprazol	1,00	—
Cualquier otra impureza individual	—	0,2
Impurezas totales	—	2

<sup>a</sup> Compuesto relacionado A de omeprazol.

### REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables. Almacenar a temperatura ambiente.
- **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*.

### Cambio en la redacción:

#### • ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP <11>

▲ ER Esomeprazol Magnésico USP▲ (BR 1-Ago 2019) R Omeprazol USP

ER Compuesto Relacionado A de Omeprazol USP

Omeprazol sulfona; 5-Metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil]metil]sulfonil]-1H-bencimidazol.

$C_{17}H_{19}N_3O_4S$  361,42