

Olmesartán Medoxomilo, Tabletas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	18-mar-2019
Fecha Oficial	19-mar-2019
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 2
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 2 ha revisado la monografía de Olmesartán Medoxomilo, Tabletas. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 4* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con tolerancias distintas a las de las pruebas de disolución existentes.

- La *Prueba de Disolución 4* fue validada usando una columna L1 marca Akzo Nobel Separations Kromasil C18. Los tiempos de retención típicos para olmesartán y olmesartán medoxomilo son aproximadamente 0,8 y 3,5 minutos, respectivamente.

El Boletín de Revisión de Olmesartán Medoxomilo, Tabletas reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Donald Min, Enlace Científico Sénior (301-230-7457 o ddm@usp.org).

Olmesartán Medoxomilo, Tabletas

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Olmesartán Medoxomilo contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de olmesartán medoxomilo ($C_{29}H_{30}N_6O_6$).

IDENTIFICACIÓN

- A.** Los espectros de absorción UV del pico principal de la *Solución muestra* presentan máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que los del pico correspondiente 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

Solución A: 3,1 g/L de ácido fórmico

Solución B: Acetonitrilo y *Solución A* (10:90)

Solución C: Acetonitrilo y *Solución A* (90:10)

Fase móvil: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución B (%)	Solución C (%)
0	68,8	31,2
1,5	37,5	62,5
1,6	68,8	31,2
3,0	68,8	31,2

Diluyente: Acetonitrilo y agua (60:40)

Solución estándar: 40 µg/mL de ER Olmesartán Medoxomilo USP en *Diluyente*

Solución madre de la muestra: Preparar las soluciones con concentraciones nominales de olmesartán medoxomilo en *Diluyente*, según se indica a continuación. Agregar *Diluyente* a volumen a no menos de 10 Tabletas para Tabletas con un contenido de 5 y 20 mg, y a no menos de 5 Tabletas para Tabletas con un contenido de 40 mg en un matraz volumétrico de 200 mL. Someter a ultrasonido agitando ocasionalmente hasta que las Tabletas se hayan desintegrado completamente, centrifugar la suspensión y usar el sobrenadante.

Solución muestra: Nominalmente 40 µg/mL de olmesartán medoxomilo en *Diluyente*, a partir de *Solución madre de la muestra*

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 249 nm. Para *Identificación A*, usar un detector de arreglo de diodos en el intervalo 200–400 nm.

Columna: 2,1 mm × 5 cm; relleno L1 de 1,7 µm

Temperatura de la columna: 35°

Velocidad de flujo: 0,6 mL/min

Volumen de inyección: 1 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 1,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de olmesartán medoxomilo ($C_{29}H_{30}N_6O_6$) 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 olmesartán medoxomilo de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de olmesartán medoxomilo de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Olmesartán Medoxomilo USP en la *Solución estándar* (µg/mL)

C_U = concentración nominal de olmesartán medoxomilo en la *Solución muestra* (µg/mL)

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

DISOLUCIÓN (711)

Prueba 1

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8 (ver *Reactivos, Indicadores y Soluciones—Soluciones Amortiguadoras*)

Para Tabletas con un contenido declarado de 5 mg: 500 mL

Para Tabletas con un contenido declarado de 20 y 40 mg: 1000 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 30 min

Diluyente: Acetonitrilo y agua (60:40)

Solución madre del estándar: 2 mg/mL de ER Olmesartán Medoxomilo USP en *Diluyente*

Solución estándar: (L/V) mg/mL de ER Olmesartán Medoxomilo USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta y V es el volumen del *Medio* en mL, a partir de *Solución madre del estándar*.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro de fibra de vidrio con un tamaño de poro de 1,2 µm.

Condiciones instrumentales

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

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 258 nm

Celdas

Para Tabletas con un contenido declarado de 5 y 20 mg: 1 cm

Para Tabletas con un contenido declarado de 40 mg: 0,5 cm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular la cantidad disuelta de olmesartán medoxomilo ($C_{29}H_{30}N_6O_6$), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

V = volumen de *Medio* (ver *Medio*)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de olmesartán medoxomilo ($C_{29}H_{30}N_6O_6$)

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

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de pH 7,2 (ver *Reactivos, Indicadores y Soluciones—Soluciones Amortiguadoras*); 900 mL

Aparato 2: 75 rpm**Tiempo:** 30 min

Solución madre del estándar: 0,2 mg/mL de ER Olmesartán Medoxomilo USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad apropiada de ER Olmesartán Medoxomilo USP a un matraz volumétrico adecuado. Disolver en un volumen de acetonitrilo equivalente al 30% del volumen del matraz. Diluir con *Medio* a volumen y mezclar.

Solución estándar: (L/1000) mg/mL de ER Olmesartán Medoxomilo USP en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tablaleta.

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 mililitros del filtrado.

Condiciones instrumentales**Modo:** UV**Longitud de onda analítica:** 257 nm**Celda:** 1 cm**Blanco:** *Medio***Análisis****Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de olmesartán medoxomilo (C₂₉H₃₀N₆O₆), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

 A_U = absorbancia de la *Solución muestra* A_S = absorbancia de la *Solución estándar* C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL) V = volumen de *Medio*, 900 mL L = cantidad declarada (mg/Tablaleta)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de olmesartán medoxomilo (C₂₉H₃₀N₆O₆)

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

Medio: Ácido clorhídrico 0,05 M; 900 mL**Aparato 2:** 50 rpm**Tiempo:** 45 min

Solución amortiguadora: 1,36 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,5.

Solución A: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (20:80)**Solución B:** Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (80:20)**Fase móvil:** Ver la *Tabla 2*.**Tabla 2**

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	75	25
4,0	52	48
5,0	75	25
7,0	75	25

Diluyente A: Acetonitrilo, agua y ácido fosfórico (50:50:2)**Diluyente B:** *Medio* y *Diluyente A* (50:50)

Solución madre del estándar: 0,22 mg/mL de ER Olmesartán Medoxomilo USP en *Diluyente A*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad apropiada de ER Olmesartán Medoxomilo USP a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de *Diluyente A* equivalente al 60% del volumen total y

someter a ultrasonido hasta disolver. Diluir con *Diluyente A* a volumen y mezclar bien.

Solución estándar**Para Tabletas con un contenido declarado de 5 mg:**2,75 µg/mL de ER Olmesartán Medoxomilo USP en *Diluyente B*, a partir de *Solución madre del estándar***Para Tabletas con un contenido declarado de 20 mg:**11 µg/mL de ER Olmesartán Medoxomilo USP en *Diluyente B*, a partir de *Solución madre del estándar***Para Tabletas con un contenido declarado de 40 mg:**22 µg/mL de ER Olmesartán Medoxomilo USP en *Diluyente B*, a partir de *Solución madre del estándar*

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 mililitros del filtrado. Transferir 5 mL de la solución de prueba filtrada a un matraz volumétrico de 10 mL y diluir con *Diluyente A* a volumen.

Sistema cromatográfico(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)**Modo:** HPLC**Detector:** UV 250 nm**Columna:** 4,6 mm × 15 cm; relleno L7 de 5 µm**Temperaturas****Muestreador automático:** 5°**Columna:** 30°**Velocidad de flujo:** 1,5 mL/min**Volumen de inyección:** 10 µL**Aptitud del sistema****Muestra:** *Solución estándar*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para olmesartán y olmesartán medoxomilo son 0,45 y 1,00, respectivamente.]

Requisitos de aptitud**Factor de asimetría:** No más de 2,0 para olmesartán medoxomilo**Desviación estándar relativa:** No más de 2,0% para olmesartán medoxomilo**Análisis****Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración (C₁) de olmesartán medoxomilo (C₂₉H₃₀N₆O₆) en la *Solución muestra*:

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

 r_U = respuesta del pico de olmesartán medoxomilo de la *Solución muestra* r_S = respuesta del pico de olmesartán medoxomilo de la *Solución estándar* C_S = concentración de ER Olmesartán Medoxomilo USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la concentración (C₂) de olmesartán como olmesartán medoxomilo (C₂₉H₃₀N₆O₆) en la *Solución muestra*:

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

 r_U = respuesta del pico de olmesartán de la *Solución muestra* r_S = respuesta del pico de olmesartán medoxomilo de la *Solución estándar* C_S = concentración de ER Olmesartán Medoxomilo USP en la *Solución estándar* (mg/mL) F = factor de respuesta relativa, 0,88 M_{r2} = peso molecular de olmesartán medoxomilo, 558,59 M_{r1} = peso molecular de olmesartán, 446,50

Calcular la cantidad disuelta de olmesartán medoxomilo ($C_{29}H_{30}N_6O_6$), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

- C_1 = concentración de olmesartán medoxomilo en la *Solución muestra* (mg/mL)
 C_2 = concentración de olmesartán como olmesartán medoxomilo en la *Solución muestra* (mg/mL)
 D = factor de dilución de la *Solución muestra*
 V = volumen de *Medio*, 900 mL
 L = cantidad declarada de olmesartán medoxomilo (mg/Tableta)

Tolerancias: No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de olmesartán medoxomilo ($C_{29}H_{30}N_6O_6$)

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

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 M; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 15 min

Solución amortiguadora: Disolver 2,04 g de fosfato monobásico de potasio en 1000 mL de agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,0.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (40:60)

Diluyente: Acetonitrilo y agua (60:40)

Solución madre del estándar: 1,1 mg/mL de ER Olmesartán Medoxomilo USP en *Diluyente*

Solución estándar

[NOTA—Conservar a 2°–8° inmediatamente después de su preparación.]

Para Tabletas con un contenido declarado de 5 mg:

5,5 µg/mL de ER Olmesartán Medoxomilo USP en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar*

Para Tabletas con un contenido declarado de 20 mg:

22 µg/mL de ER Olmesartán Medoxomilo USP en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar*

Para Tabletas con un contenido declarado de 40 mg:

44 µg/mL de ER Olmesartán Medoxomilo USP en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar*

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 el primer mL del filtrado.

[NOTA—Conservar a 2°–8° inmediatamente después de su preparación.]

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 250 nm

Columna: 4,0 mm × 12,5 cm; relleno L1 de 5 µm

Temperaturas

Muestreador automático: 8°

Columna: 40°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para olmesartán y olmesartán medoxomilo son 0,24 y 1,00, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: 0,8–1,5 para olmesartán medoxomilo

Desviación estándar relativa: No más de 2,0% para la suma de las respuestas de los picos de olmesartán y olmesartán medoxomilo

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de olmesartán medoxomilo ($C_{29}H_{30}N_6O_6$), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

r_U = suma de las respuestas de los picos de olmesartán y olmesartán medoxomilo de la *Solución muestra*

r_S = suma de las respuestas de los picos de olmesartán y olmesartán medoxomilo de la *Solución estándar*

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

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada de olmesartán medoxomilo (mg/Tableta)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de olmesartán medoxomilo ($C_{29}H_{30}N_6O_6$)▲ (BR 19-Mar-2019)

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

IMPUREZAS

• **IMPUREZAS ORGÁNICAS**

Solución amortiguadora: Fosfato monobásico de potasio 0,015 M. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,5.

Solución A: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (20:80)

Solución B: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (79:21)

Fase móvil: Ver la *Tabla 3*.

Tabla 3

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	75	25
10	75	25
35	0	100
45	0	100

Diluyente: Acetonitrilo y agua (90:10)

Solución de aptitud del sistema: 0,01 mg/mL de ER Olmesartán Medoxomilo USP y de ER Compuesto Relacionado A de Olmesartán Medoxomilo USP en *Diluyente*

Solución estándar: 0,01 mg/mL de ER Olmesartán Medoxomilo USP en *Diluyente*

Solución de sensibilidad: 0,002 mg/mL de ER Olmesartán Medoxomilo USP en *Diluyente*, a partir de *Solución estándar*

Solución muestra: Nominalmente 1 mg/mL de olmesartán medoxomilo en *Diluyente*, que se prepara según se indica a continuación. Disolver un número adecuado de Tabletas en *Diluyente*. Someter a ultrasonido y/o agitar ocasionalmente hasta que las Tabletas se hayan desintegrado completamente. Centrifugar y pasar el sobrenadante 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 250 nm

Columna: 4,6 mm × 10 cm; relleno L7 de 3,5 µm

Temperatura de la columna: 40°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Aptitud del sistema**Muestras:** *Solución de aptitud del sistema y Solución de sensibilidad***Requisitos de aptitud****Resolución:** No menos de 5 entre olmesartán medoxomilo y compuesto relacionado A de olmesartán medoxomilo, *Solución de aptitud del sistema***Desviación estándar relativa:** No más de 2,0% para ambos picos, *Solución de aptitud del sistema***Relación señal-ruido:** No menos de 30, *Solución de sensibilidad***Análisis****Muestras:** *Solución estándar y Solución muestra*

Calcular el porcentaje de cada producto de degradación en la porción de Tabletas tomada:

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

- r_U = respuesta del pico de cada producto de degradación de la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de olmesartán medoxomilo de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de ER Olmesartán Medoxomilo USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 C_U = concentración nominal de olmesartán medoxomilo en la *Solución muestra* (mg/mL)
 F = factor de respuesta relativa (ver la *Tabla 4*)

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 4*. No tomar en cuenta los picos menores de 0,1%.**Tabla 4**

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Olmesartán ^a	0,2	1,0	2,5
Compuesto relacionado A de olmesartán medoxomilo ^b	0,7	1,6	—

Tabla 4 (continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Olmesartán medoxomilo	1,0	—	—
Dímero de olmesartán ^c	1,2	0,8	0,5
Impureza olefinica ^d	1,5	1,0	0,6
Cualquier producto de degradación no especificado	—	1,0	0,2
Productos de degradación totales	—	—	4,1

^a Ácido 1-([2'-(1*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-propil-1*H*-imidazol-5-carboxílico.^b Esta es una impureza relacionada con el proceso que se controla en el fármaco.^c Ácido 1-([2'-(1*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il]metil)-4-(2-([1-([2'-(1*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il]metil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-propil-1*H*-imidazol-5-carbonil]oxi)propan-2-il)-2-propil-1*H*-imidazol-5-carboxílico.^d 1-([2'-(1*H*-Tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil)-4-(prop-1-en-2-il)-2-propil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo.**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 de *Disolución* usada, solo si no se usa la *Prueba 1*.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>
ER Olmesartán Medoxomilo USP
ER Compuesto Relacionado A de Olmesartán Medoxomilo USP
1-([2'-(1*H*-Tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil)-4,4-dimetil-2-propil-1*H*-furo[3,4-*d*]imidazol-6(4*H*)-ona.
C₂₄H₂₄N₆O₂ 428,49