

Olmesartán Medoxomilo, Tabletas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	26–oct–2018
Fecha Oficial	01–nov–2018
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 ampliar los criterios de aceptación para la *Definición y Valoración* de olmesartán medoxomilo de no menos de 93,0% y no más de 105,0% a no menos de 90,0% y no más de 110,0%, basándose en las especificaciones de los fabricantes del medicamento, aprobadas por la FDA; y agregar la *Prueba de Disolución 3* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con tolerancias distintas a las de las pruebas de disolución existentes.

- La *Prueba de Disolución 3* fue validada usando una columna L7 marca Zorbax Rx C8. El tiempo de retención típico para olmesartán medoxomilo es aproximadamente 3,8 minutos.

La revisión también requiere un cambio en la enumeración de las tablas en la prueba de *Impurezas Orgánicas*.

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) o Tzion Bililign, Enlace Científico (301-816-8286 o tb@usp.org).

Olmesartán Medoxomilo, Tabletas

Cambio en la redacción:

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Olmesartán Medoxomilo contienen no menos de $\Delta 90,0\%$ Δ (RB 1-nov-2018) y no más de $\Delta 110,0\%$ Δ (RB 1-nov-2018) 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

Cambio en la redacción:

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 μ g/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 μ g/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 \times 5 cm; relleno L1 de 1,7 μ m
Temperatura de la columna: 35°
Velocidad de flujo: 0,6 mL/min
Volumen de inyección: 1 μ L
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* (μ g/mL)
 C_U = concentración nominal de olmesartán medoxomilo en la *Solución muestra* (μ g/mL)

Criterios de aceptación: $\Delta 90,0\%$ – $\Delta 110,0\%$ Δ (RB 1-nov-2018)

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 μ m.

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/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 μ m 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 ($C_{29}H_{30}N_6O_6$), 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*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de olmesartán medoxomilo ($C_{29}H_{30}N_6O_6$)

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

Tabla 2 (continuación)

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
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 μ g/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 μ g/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 μ g/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 μ m 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 \times 15 cm; relleno L7 de 5 μ m

Temperaturas

Muestreador automático: 5°

Columna: 30°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 10 μ L

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 (C_1) de olmesartán medoxomilo ($C_{29}H_{30}N_6O_6$) 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 (C_2) de olmesartán como olmesartán medoxomilo ($C_{29}H_{30}N_6O_6$) 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 ($C_{29}H_{30}N_6O_6$)▲ (RB 1-nov-2018)

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

IMPUREZAS

Cambio en la redacción:

- **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▲ (RB 1-nov-2018)

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*)▲ (RB 1-nov-2018)

Criterios de aceptación: Ver la ▲*Tabla 4*.▲ (RB 1-nov-2018) No tomar en cuenta los picos menores de 0,1%.

▲Tabla 4▲ (RB 1-nov-2018)

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	—
Olmesartán medoxomilo	1,0	—	—
Dímero de olmesartán ^c	1,2	0,8	0,5
Impureza olefínica ^d	1,5	1,0	0,6
Cualquier producto de degradación no especificado	—	1,0	0,2

▲Tabla 4▲ (RB 1-nov-2018) (continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
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