

Telmisartán y Amlodipino, 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 Telmisartán y Amlodipino, Tabletas. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 2* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones y tolerancias de disolución distintas a las de la prueba de disolución existente.

- La *Prueba de Disolución 2* lista métodos de HPLC distintos para telmisartán y amlodipino que son validados usando una columna L7 marca Symmetry C8. Los tiempos de retención típicos para telmisartán y amlodipino son aproximadamente 2,5 y 3,1 minutos, respectivamente.
- Se ha incorporado información de *Etiquetado* para apoyar la inclusión de la *Prueba de Disolución 2*.

El Boletín de Revisión de Telmisartán y Amlodipino, 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 TSION Bililign, Enlace Científico (301-816-8286 o tb@usp.org).

Telmisartán y Amlodipino, Tabletas

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Telmisartán y Amlodipino contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de telmisartán ($C_{33}H_{30}N_4O_2$) y de amlodipino ($C_{20}H_{25}ClN_2O_5$).

IDENTIFICACIÓN

- A.** Los tiempos de retención de los dos picos principales de la *Solución muestra* corresponden a los de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.
- B.** Los espectros UV de los dos picos principales de la *Solución muestra* corresponden a los de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

VALORACIÓN

• PROCEDIMIENTO

Solución amortiguadora: Fosfato monobásico de sodio dihidrato 0,022 M y 2 mL de trietilamina en 1 litro de agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 6,0.

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

Diluyente: Agregar 5 mL de trietilamina a 500 mL de agua. Agregar 500 mL de acetonitrilo y mezclar.

Solución madre del estándar 1: 0,4 mg/mL de ER Telmisartán USP en *Diluyente*

Solución madre del estándar 2: 0,4 mg/mL de ER Besilato de Amlodipino USP en *Diluyente*

Solución estándar: 0,08 mg/mL de ER Telmisartán USP y 0,03 mg/mL de ER Besilato de Amlodipino USP en *Diluyente*, a partir de *Solución madre del estándar 1* y *Solución madre del estándar 2*

Solución madre de la muestra: Nominalmente 0,4 mg/mL de telmisartán y 0,1 mg/mL de amlodipino a partir de Tabletas, que se prepara según se indica a continuación. Transferir no menos de 10 Tabletas a un matraz volumétrico adecuado. Agregar acetonitrilo hasta aproximadamente el 20% del volumen del matraz y someter a ultrasonido durante 5 minutos, agitando intermitentemente. Agregar *Diluyente* hasta aproximadamente el 80% del volumen del matraz y someter a ultrasonido hasta que las Tabletas se dispersen por completo. Diluir con *Diluyente* a volumen. Centrifugar y usar el sobrenadante.

Solución muestra: Nominalmente 0,08 mg/mL de telmisartán y 0,02 mg/mL de amlodipino, a partir de *Solución madre de la muestra* en *Diluyente*. Pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 257 nm. Para *Identificación B*, usar un detector de arreglo de diodos en el intervalo 200–350 nm.

Columna: 4,6 mm \times 25 cm; relleno L1 de 5 μ m

Temperaturas

Muestreador automático: 10°

Columna: 30°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 20 μ L

Tiempo de corrida: 20 min

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para amlodipino y telmisartán son 0,5 y 1,0, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0 para telmisartán; no más de 2,5 para amlodipino

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

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de telmisartán ($C_{33}H_{30}N_4O_2$) 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 de la *Solución muestra*

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

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

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

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de amlodipino ($C_{20}H_{25}ClN_2O_5$) en la porción de Tabletas tomada:

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

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

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

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

C_U = concentración nominal de besilato de amlodipino en la *Solución muestra* (mg/mL)

M_{r1} = peso molecular de amlodipino, 408,88

M_{r2} = peso molecular de besilato de amlodipino, 567,05

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0% de telmisartán y de amlodipino

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN (711)

▲ **Prueba 1** (RB 1-nov-2018)

Prueba de telmisartán

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de pH 7,5 (fosfato monobásico de potasio 0,05 M e hidróxido de sodio 0,038 M en 1 litro de agua; ajustado con solución de hidróxido de sodio diluida a un pH de 7,5); 900 mL

Aparato 2: 75 rpm

Tiempo: 20 min

Solución amortiguadora: Fosfato monobásico de sodio dihidrato 0,022 M y 2 mL de trietilamina en 1 litro de agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 6,0.

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

Diluyente: Agregar 5 mL de trietilamina a 500 mL de agua. Agregar 500 mL de acetonitrilo y mezclar.

Solución madre del estándar: 0,9 mg/mL de ER Telmisartán USP en *Diluyente*. [NOTA—Se puede requerir ultrasonido para facilitar la disolución.]

Solución estándar: 0,045 mg/mL de ER Telmisartán USP, a partir de *Solución madre del estándar* en *Medio*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro adecuado.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 257 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L1 de 5 µm

Temperaturas

Muestreador automático: 10°

Columna: 30°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Tiempo de corrida: 12 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 telmisartán

(C₃₃H₃₀N₄O₂), como porcentaje de la cantidad

declarada:

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

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

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

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

D = factor de dilución de la *Solución muestra*, si fuera necesario

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada de telmisartán (mg/ Tableta)

Prueba de amlodipino

Medio: Ácido clorhídrico 0,01 N; 500 mL

Aparato 2: 75 rpm

Tiempo: 20 min

Fase móvil y Sistema cromatográfico: Proceder según se indica en *Disolución, Prueba de telmisartán*.

Solución madre del estándar: 0,7 mg/mL de ER Besilato de Amlodipino USP en *Medio*. [NOTA—Se puede requerir ultrasonido para facilitar la disolución.]

Solución estándar: 0,03 mg/mL de ER Besilato de Amlodipino USP, a partir de *Solución madre del estándar* en *Medio*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro adecuado.

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,5

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de amlodipino

(C₂₀H₂₅ClN₂O₅), como porcentaje de la cantidad

declarada:

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

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

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

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

D = factor de dilución de la *Solución muestra*, si fuera necesario

V = volumen de *Medio*, 500 mL

L = cantidad declarada de amlodipino (mg/ Tableta)

M_{r1} = peso molecular de amlodipino, 408,88

M_{r2} = peso molecular de besilato de amlodipino, 567,05

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de telmisartán (C₃₃H₃₀N₄O₂). No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de amlodipino (C₂₀H₂₅ClN₂O₅).

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

Prueba de telmisartán

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de pH 7,5 (6,805 g/L de fosfato monobásico de potasio y 1,6 g/L de hidróxido de sodio en agua, ajustado con solución de hidróxido de sodio 5 N o ácido fosfórico a un pH de 7,5); 900 mL

Aparato 2: 75 rpm

Tiempo: 30 min

Solución amortiguadora: 1,54 g/L de acetato de amonio en agua. Ajustar con ácido acético a un pH de 5,0.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (50:50)

Diluyente: Ácido clorhídrico 0,01 N

Solución madre del estándar: 0,56 mg/mL de ER Telmisartán USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad de ER Telmisartán USP a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de metanol y *Diluyente* equivalentes a 40% del volumen total. Someter a ultrasonido hasta disolver. Diluir con *Diluyente* a volumen y mezclar bien.

Solución estándar

Para Tabletas con un contenido declarado de 80 mg de telmisartán: 0,09 mg/mL de ER Telmisartán USP en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar*

Para Tabletas con un contenido declarado de 40 mg de telmisartán: 0,045 mg/mL de ER Telmisartán 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.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 230 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L7 de 5 µm

Temperaturas

Muestreador automático: 10°

Columna: 35°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

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

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*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para amlodipino y telmisartán son 0,69 y 1,00, respectivamente.]

Calcular la cantidad disuelta de telmisartán ($C_{33}H_{30}N_4O_2$), 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 de la *Solución muestra*

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

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

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada de telmisartán (mg/ Tableta)

Prueba de amlodipino

Medio: Ácido clorhídrico 0,01 N; 500 mL

Aparato 2: 75 rpm

Tiempo: 30 min

Solución amortiguadora: 1,54 g/L de acetato de amonio en agua. Ajustar con ácido acético a un pH de 5,0.

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

Solución madre del estándar: 0,35 mg/mL de ER Besilato de Amlodipino USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad de ER Besilato de Amlodipino USP a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de metanol equivalente al 5% del volumen total. Someter a ultrasonido hasta disolver. Diluir con agua a volumen y mezclar bien.

Solución estándar

Para Tabletas con un contenido declarado de 10 mg de amlodipino: 0,028 mg/mL de ER Besilato de Amlodipino USP en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar*

Para Tabletas con un contenido declarado de 5 mg de amlodipino: 0,014 mg/mL de ER Besilato de Amlodipino 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 μ m.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 238 nm

Columna: 4,6 mm \times 15 cm; relleno L7 de 5 μ m

Temperaturas

Muestreador automático: 10°

Columna: 35°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 40 μ L

Tiempo de corrida: No menos de 2,5 veces el tiempo de retención del pico de amlodipino

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*
[NOTA—Los tiempos de retención relativos para amlodipino y telmisartán son 1,0 y 1,9, respectivamente.]

Calcular la cantidad disuelta de amlodipino ($C_{20}H_{25}ClN_2O_5$), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

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

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

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

V = volumen de *Medio*, 500 mL

L = cantidad declarada de amlodipino (mg/ Tableta)

M_{r1} = peso molecular de amlodipino, 408,88

M_{r2} = peso molecular de besilato de amlodipino, 567,05

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de telmisartán ($C_{33}H_{30}N_4O_2$) y de amlodipino ($C_{20}H_{25}ClN_2O_5$)▲ (RB 1-nov-2018)

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

IMPUREZAS

• **IMPUREZAS ORGÁNICAS**

Solución amortiguadora 1: Acetato de amonio 0,023 M en agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 5,5.

Solución A: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora 1* (20:80)

Solución B: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora 1* (65:35)

Fase móvil: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	95	5
5	95	5
15	70	30
35	45	55
50	5	95
65	0	100
70	0	100
75	95	5
80	95	5

Solución amortiguadora 2: Acetato de amonio 0,023 M en agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,0.

Diluyente: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora 2* (40:60)

Solución madre del estándar 1: 0,5 mg/mL de ER Telmisartán USP en *Diluyente*

Solución madre del estándar 2: 0,17 mg/mL de ER Besilato de Amlodipino USP en *Diluyente*

Solución estándar: 25 μ g/mL de ER Telmisartán USP, a partir de *Solución madre del estándar 1* y 4,25 μ g/mL de ER Besilato de Amlodipino USP, a partir de *Solución madre del estándar 2* en *Diluyente*

Solución de sensibilidad: 0,25 µg/mL de ER Telmisartán USP, a partir de *Solución madre del estándar 1* y 0,11 µg/mL de ER Besilato de Amlodipino USP, a partir de *Solución madre del estándar 2* en *Diluyente*

Solución muestra: Nominalmente 0,25 mg/mL de amlodipino, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada, nominalmente equivalente a 25 mg de amlodipino, a partir de *Tabletas reducidas a polvo fino* (no menos de 10), a un matraz volumétrico adecuado. Agregar *Diluyente* hasta completar el 70% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido en agua fría durante 15 minutos, agitando intermitentemente. Diluir con *Diluyente* a volumen. Pasar una porción de la solución 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 257 nm

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

Temperaturas

Muestreador automático: 10°

Columna: 30°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

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

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para amlodipino y telmisartán son 0,74 y 1,0, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,5, *Solución estándar*

Desviación estándar relativa: No más de 5,0%, *Solución estándar*

Relación señal-ruido: No menos de 10, *Solución de sensibilidad*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de compuesto relacionado D de amlodipino o de aducto de amlodipino manitol en la porción de *Tabletas* tomada:

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

r_U = respuesta del pico de compuesto relacionado D de amlodipino o de aducto de amlodipino manitol de la *Solución muestra*

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

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

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

F = factor de respuesta relativa (ver la *Tabla 2*)

M_{r1} = peso molecular de amlodipino, 408,88

M_{r2} = peso molecular de besilato de amlodipino, 567,05

Calcular el porcentaje de cada producto de degradación individual no especificado en la porción de *Tabletas* tomada:

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

r_U = respuesta del pico de cada producto de degradación individual no especificado de la *Solución muestra*

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

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

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

M_{r1} = peso molecular de amlodipino, 408,88

M_{r2} = peso molecular de besilato de amlodipino, 567,05

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 2*. No tomar en cuenta los picos menores de 0,1%.

Tabla 2

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Besilato ^a	0,08	—	—
Compuesto relacionado D de amlodipino ^b	0,59	0,39	1,0
Aducto de amlodipino manitol	0,67	1,00	0,50
Amlodipino	0,74	—	—
Compuesto relacionado A de telmisartán ^{c,d}	0,78	—	—
Compuesto relacionado B de telmisartán ^{d,e}	0,86	—	—
Telmisartán	1,0	—	—
Cualquier producto de degradación individual no especificado	—	—	0,2
Productos de degradación totales	—	—	2,0

^a Pico debido a besilato (ácido bencenosulfónico).

^b 4-(2-Clorofenil)-2-[[2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etoxi]metil]-6-metil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-etilo y 5-metilo.

^c 1,7'-Dimetil-2'-propil-1*H*,3'*H*-2,5'-bibenzo[*dj*]imidazol.

^d Impurezas del proceso controladas en el fármaco.

^e Ácido 4'-[(1,7'-dimetil-2'-propil-1*H*,1'*H*-2,5'-bibenzo[*dj*]imidazol-1'-il)metil]bifenil-2-carboxílico.

REQUISITOS ADICIONALES

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

Agregar lo siguiente:

- **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*. ▲ (RB 1-nov-2018)
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** (11)
ER Besilato de Amlodipino USP
ER Telmisartán USP