

Olanzapina, Tabletas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	24-abr-2020
Fecha Oficial	01-may-2020
Comité de Expertos	Medicamentos Químicos 4
Motivo de la Revisión	Cumplimiento

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015–2020, el Comité de Expertos en Medicamentos Químicos 4 ha revisado la monografía de Olanzapina, Tabletas. El propósito de esta revisión es agregar dos productos de degradación especificados y los criterios de aceptación a la Tabla 2 de la sección de *Impurezas Orgánicas* basado en las nuevas especificaciones aprobadas por el patrocinador. El límite de impurezas totales permanece inalterado.

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

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Gerald Hsu, Enlace Científico Sénior, (240-221-2097 o gdh@usp.org).

Olanzapina, Tabletas

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Olanzapina contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de olanzapina ($C_{17}H_{20}N_4S$).

IDENTIFICACIÓN

Cambio en la redacción:

- **PRUEBAS ESPECTROSCÓPICAS DE IDENTIFICACIÓN** (197),
Espectroscopía en el Infrarrojo: 197K▲ (AF 1-may-2020)

Estándar: Disolver 10 mg de ER Olanzapina USP en 10 mL de cloroformo. Evaporar hasta sequedad en un baño de agua mantenido a 55°. Usar aproximadamente 2 mg del residuo para preparar un pellet en bromuro de potasio.

Muestra: Triturar no menos de 5 Tabletas y transferir una cantidad de polvo, equivalente a 30 mg de olanzapina, a un recipiente adecuado. Agregar 30 mL de cloroformo y someter a ultrasonido durante 15 minutos para disolver. Pasar a través de un filtro adecuado y evaporar el filtrado hasta sequedad en un baño de agua mantenido a 55°. Usar aproximadamente 2 mg del residuo para preparar un pellet en bromuro de potasio.

Criterios de aceptación: Cumplen con los requisitos.

VALORACIÓN

PROCEDIMIENTO

[NOTA—Se pueden agregar unas pocas gotas de acetonitrilo, que no excedan del 5% del volumen final, a la *Solución estándar* y *Solución muestra* antes de la dilución final para reducir la producción de espuma.]

Solución amortiguadora 1: 6,9 g/L de fosfato monobásico de sodio. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,5.

Solución amortiguadora 2: 12 g/L de dodecil sulfato de sodio en *Solución amortiguadora 1*

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora 2* (1:1)

Solución de aptitud del sistema: 0,1 mg/mL de ER Olanzapina USP y 0,01 mg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Olanzapina USP en *Fase móvil*

Solución estándar: 0,1 mg/mL de ER Olanzapina USP en *Fase móvil*

Solución muestra: Transferir una cantidad conocida de Tabletas (no menos de 5), equivalente a no menos de 25 mg de olanzapina, a un matraz volumétrico adecuado. Diluir con *Fase móvil* a volumen, mezclar y someter a ultrasonido durante 10 minutos. Centrifugar una porción de esta solución y diluir el sobrenadante transparente con *Fase móvil* hasta obtener una solución que contenga aproximadamente 0,1 mg/mL de olanzapina

[NOTA—Puede ser necesario agitar el matraz antes de someter a ultrasonido para evitar que las Tabletas se adhieran al matraz, lo cual dificultaría tanto la desintegración como la disolución.]

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 260 nm

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

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución de aptitud del sistema* y *Solución estándar*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para compuesto relacionado A de olanzapina y olanzapina son 0,89 y 1,0, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 2,0 entre olanzapina y compuesto relacionado A de olanzapina, *Solución de aptitud del sistema*

Factor de asimetría: No más de 1,8, *Solución estándar*

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

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de olanzapina ($C_{17}H_{20}N_4S$) 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 la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

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

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

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

DISOLUCIÓN (711)

Prueba 1

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 30 min

Fase móvil: 10 g/L de acetato de amonio en una mezcla de metanol y agua (2:3). Ajustar con ácido clorhídrico a un pH de 4,0.

Solución estándar: ($L/1000$) mg/mL de ER Olanzapina USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta. Transferir 5,0 mL de esta solución a un tubo y agregar 2,0 mL de *Fase móvil*.

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. Transferir 5,0 mL del filtrado a un tubo y agregar 2,0 mL de *Fase móvil*.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 260 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L10 de 5 µm

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 50 µL

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 la cantidad disuelta de olanzapina ($C_{17}H_{20}N_4S$), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Olanzapina 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 olanzapina ($C_{17}H_{20}N_4S$)

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

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 20 min

Fase móvil: 10 g/L de acetato de amonio en una mezcla de metanol y agua (2:3). Ajustar con ácido clorhídrico a un pH de 4,0. Pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm.

Solución madre del estándar: 0,28 mg/mL de ER Olanzapina USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Olanzapina USP a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de acetonitrilo equivalente a aproximadamente el 8% del volumen final del matraz. Someter a ultrasonido hasta disolver el Estándar de Referencia. Diluir con *Medio* a volumen.

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de ER Olanzapina USP en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta. Transferir 5,0 mL de esta solución a un tubo y agregar 2,0 mL de *Fase móvil*.

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. Transferir 5,0 mL del filtrado a un tubo y agregar 2,0 mL de *Fase móvil*.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 260 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L11 de 5 µm

Temperatura de la columna: 40°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 50 µL

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 la cantidad disuelta de olanzapina ($C_{17}H_{20}N_4S$), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

- r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*
- r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*
- C_S = concentración de ER Olanzapina 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 olanzapina ($C_{17}H_{20}N_4S$)

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

IMPUREZAS

Cambio en la redacción:

- **IMPUREZAS ORGÁNICAS**

[NOTA—Se pueden agregar unas pocas gotas de acetonitrilo, que no excedan del 5% del volumen final, a la *Solución estándar* y *Solución muestra* antes de la dilución final para reducir la producción de espuma.]

Solución amortiguadora 1: 3,3 mL/L de ácido fosfórico. Ajustar con hidróxido de sodio al 50% a un pH de 2,5.

Solución amortiguadora 2: 8,7 g/L de dodecil sulfato de sodio en *Solución amortiguadora 1*

Solución amortiguadora 3: 18,6 mg/L de edetato disódico (EDTA) en *Solución amortiguadora 2*

Solución A: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora 2* (12:13)

Solución B: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora 2* (7:3)

Diluyente: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora 3* (2:3)

Solución de aptitud del sistema: 20 µg/mL de ER Olanzapina USP y 2 µg/mL de ER Compuesto Relacionado B de Olanzapina USP y de ER Compuesto Relacionado C de Olanzapina USP en *Diluyente*

Solución estándar: 0,002 mg/mL de ER Olanzapina USP en *Diluyente*

Solución de sensibilidad: 0,4 µg/mL de ER Olanzapina USP en *Diluyente*, a partir de *Solución estándar*

Solución muestra: Nominalmente 0,375–0,500 mg/mL de olanzapina, a partir de un número adecuado de Tabletas, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad conocida de Tabletas a un matraz volumétrico adecuado y diluir con *Diluyente* a volumen. Centrifugar una porción de esta solución y usar el sobrenadante.

[NOTA—Puede ser necesario agitar el matraz inmediatamente para evitar que las Tabletas se adhieran al matraz, lo cual dificultaría tanto la desintegración como la disolución. [PRECAUCIÓN—No someter a ultrasonido.] La *Solución muestra* permanece estable durante 12 horas a temperatura ambiente y durante 48 horas si se refrigera.]

Fase móvil: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	100	0
10	100	0
20	0	100
25	0	100
27	100	0
35	100	0

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 220 nm

Columna: 4,6 mm × 25 cm; relleno L7 de 5 µm

Temperatura de la columna: 35°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución de aptitud del sistema*, *Solución estándar* y *Solución de sensibilidad*

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 3,0 entre olanzapina y compuesto relacionado C de olanzapina, *Solución de aptitud del sistema*

Factor de asimetría: No más de 1,5 para el pico de olanzapina, *Solución de aptitud del sistema*

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

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

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de cada impureza 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 impureza de la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de ER Olanzapina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 C_U = concentración nominal de olanzapina en la *Solución muestra* (mg/mL)
 F = factor de respuesta relativa para cada impureza provista en la *Tabla 2*

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 2*.

Tabla 2

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
▲Análogo de olanzapina de anillo abierto ^a (si estuviera presente)	0,18	1,0	0,50▲ (BR 1-may-2020)
Olanzapina lactámica ^b	0,26	1,0	0,50
Compuesto relacionado B de olanzapina	0,30	2,3	0,50
Olanzapina tiolactámica ^c	0,34	1,0	0,50
▲Análogo de olanzapina acetilo de anillo abierto ^d (si estuviera presente)	0,37	1,0	0,50▲ (BR 1-may-2020)
Compuesto relacionado C de olanzapina	0,83	0,76	0,50
Olanzapina	1,0	—	—
Cualquier producto de degradación individual no especificado	—	1,0	0,20

Tabla 2 (continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Impurezas totales	—	—	1,5

^a (Z)-3-(Hidroximetileno)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3-dihidro-2H-benzo[b][1,4]diazepina-2-tiona.

^b (Z)-4-(4-Metilpiperazin-1-il)-3-(2-oxopropiliden)-1H-benzo[b][1,4]diazepin-2(3H)-ona.

^c (Z)-1-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-tioxo-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3(2H)-iliden)propan-2-ona.

^d Acetato de (Z)-4-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-tioxo-1,2-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-3-iliden)metilo.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables y resistentes a la luz. 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 Olanzapina USP
 - ER Compuesto Relacionado A de Olanzapina USP
5-Metil-2-((2-nitrofenil)amino)-3-tiofenocarbonitrilo.
 $C_{12}H_9N_3O_2S$ 259,28
 - ER Compuesto Relacionado B de Olanzapina USP
2-Metil-10H-tieno-[2,3-b][1,5]benzodiazepin-4[5H]-ona.
 $C_{12}H_{10}N_2OS$ 230,29
 - ER Compuesto Relacionado C de Olanzapina USP
4'-N-Óxido de 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepina.
 $C_{17}H_{20}N_4OS$ 328,43