

"2021, Año de la Independencia"

**COMENTARIOS**

Con fundamento en el numeral 6.3.3.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2020, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de agosto y hasta el 30 de septiembre de 2021, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sito en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, Ciudad de México.

Correo electrónico: [consultas@farmacopea.org.mx](mailto:consultas@farmacopea.org.mx).

**DATOS DEL PROMOVENTE**

Nombre: \_\_\_\_\_  
Institución o empresa: \_\_\_\_\_  
Teléfono: \_\_\_\_\_

Cargo: \_\_\_\_\_  
Dirección: \_\_\_\_\_  
Correo electrónico: \_\_\_\_\_

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>LOSARTÁN POTÁSICO. TABLETAS</b>		
Contienen no menos del 95.0 % y no más del 105.0 % de la cantidad de <b>Losartán potásico</b> (C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> ClKN <sub>6</sub> O) indicada en el marbete.		
<b>SUSTANCIAS DE REFERENCIA. SRef de</b> Losartán potásico, manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.		
<b>ENSAYO DE IDENTIDAD. MGA 0241, CLAR.</b> Proceder como se indica en la <i>Valoración</i> . El tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra corresponde al tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.		
<b>DISOLUCIÓN. MGA 0291, Aparato 2. Q= 75 %.</b> <b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución de la SRef de losartán potásico en medio de disolución que contenga (L/1 000) mg/mL de losartán potásico. L es la cantidad de losartán		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>potásico indicada en el marbete en miligramos. <b>Procedimiento.</b> Colocar cada tableta en el aparato con 900 mL de agua desgasificada como medio de disolución, accionar a 50 rpm durante 30 min y filtrar inmediatamente una porción de esta solución en un filtro adecuado con tamaño de poro de 0.45 µm. Obtener la absorbancia de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra a la longitud de onda de máxima absorbancia de 256 nm, empleando agua desgasificada como blanco de ajuste. Usar el tamaño de celda apropiado, según la <i>tabla 1</i>, o hacer diluciones apropiadas con medio de disolución para estar en el rango de linealidad apropiado del espectrofotómetro.</p>		

*Tabla 1.*

Cantidad de fármaco declarada en el marbete (mg/tableta)	Tamaño de celda (cm)
25	1.0
50	0.5
100	0.2

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Calcular el porcentaje de (C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClKN<sub>6</sub>O) disuelto por medio de la siguiente fórmula:</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
$\frac{100 \text{ CD} \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right)}{M}$ <p>Donde:  <del>C = Cantidad de losartán potásico por mililitro en la preparación de referencia.</del>  <del>D = Factor de dilución de la muestra.</del>  <del>A<sub>m</sub> = Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra.</del>  <del>A<sub>ref</sub> = Absorbancia obtenida con la preparación de la referencia.</del>  <del>M = Cantidad de losartán potásico indicada en el marbete.</del></p>		
<p><b>UNIFORMIDAD DE DOSIS.</b> MGA 0299. Cumple los requisitos</p>		
<p><b>Solución amortiguadora de pH 2.5.</b> Pesar 1.36 g de fosfato monobásico de potasio, pasar a un matraz volumétrico de 1 000 mL, disolver y llevar a volumen con agua. Ajustar el pH a 2.5 con ácido fosfórico.</p>		
<p><b>Diluyente.</b> Pesar 17.42 g de fosfato dibásico de potasio, pasar a un matraz volumétrico de 1 000 mL y disolver con 900 mL de agua. Ajustar a pH de 8.0 con ácido fosfórico y llevar a volumen con agua y mezclar. Pasar una alícuota de 100 mL a un matraz volumétrico de 1 000 mL, llevar a volumen con agua y mezclar.</p>		
<p><b>Fase móvil.</b> Acetonitrilo:solución amortiguadora de pH 2.5 (60:40).</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución que contenga 0.05 mg/mL de la SRef de losartán potásico en diluyente.</p>		
<p><b>Preparación <del>concentrada</del> de la muestra 1.</b> Pasar una tableta a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 65 mL de diluyente y agitar mecánicamente durante 30 min. Llevar a volumen con diluyente y mezclar bien.</p>		
<p><b>Preparación <del>de</del> la muestra 2.</b> Diluir <del>Pasar</del> una alícuota de la preparación de la muestra 1, para obtener una solución que contenga 0.05 mg/mL de losartán potásico llevar al aforo con diluyente y mezclar. Filtrar una porción de la solución y utilizar el filtrado.</p>		
<p><b>Condiciones del equipo.</b> Detector de luz UV, longitud de onda de 230 nm; columna de 25 cm × 4.6 mm, empacada con L7 de 10 µm. Velocidad de flujo de 1.4 mL/min.</p> <p><b>Procedimiento.</b> Inyectar al cromatógrafo repetidas veces, volúmenes iguales (20 µL) de la preparación de referencia y registrar la respuesta de los picos. La eficiencia de la columna es no menor que 3 000 platos teóricos y el coeficiente de variación <del>es</del> <b>es</b> mayor que 2.0 %. Una vez obtenida la aptitud del sistema, inyectar al cromatógrafo por separado, volúmenes iguales (20 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra 2. Obtener sus cromatogramas correspondientes y calcular el área de los picos. Calcular la cantidad <math>C_{22}H_{22}ClKN_6O</math> por tableta, por medio de la siguiente fórmula:</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
$CD \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
<p>Donde:</p>		
<p>C = Cantidad de losartán potásico <b>por mililitro</b> en la preparación de referencia.</p>		
<p>D = Factor de dilución de la muestra.</p>		
<p>A<sub>m</sub> = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra.</p>		
<p>A<sub>ref</sub> = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.</p>		
<p><b>DISOLUCIÓN. MGA 0291, Aparato 2. Q= 75 %.</b></p>		
<p><b>Medio de disolución. Agua.</b></p>		
<p><b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución de la SRef de losartán potásico en medio de disolución que contenga (L/1 000) mg/mL de losartán potásico, donde L es la cantidad de losartán potásico indicada en el marbete, en miligramos.</p>		
<p><b>Procedimiento.</b> Colocar cada tableta en el aparato con 900 mL de <b>agua desgasificada medio de disolución</b>, accionar a 50 rpm durante 30 min y filtrar inmediatamente una porción de esta solución en un filtro adecuado con tamaño de poro de 0.45 µm. Obtener la absorbancia de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra a la longitud de onda de máxima absorbancia de 256 nm, empleando <b>agua desgasificada medio de disolución</b> como blanco de ajuste. Usar el tamaño de celda apropiado, según la <i>tabla 1</i>, o hacer diluciones apropiadas con medio de disolución</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
para estar en el rango de linealidad apropiado del espectrofotómetro.		

*Tabla 1.*

Cantidad de fármaco declarada en el marbete (mg/tableta)	Tamaño de celda (cm)
25	1.0
50	0.5
100	0.2

Dice	Debe decir	Justificación*
Calcular el porcentaje de <b>losartán potásico</b> ( $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ ) disuelto por medio de la siguiente fórmula:		
$\frac{100 CD \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right)}{M}$		
Donde:		
C = Cantidad de losartán potásico por mililitro en la preparación de referencia,		
D = Factor de dilución de la muestra.		
$A_m$ = Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra.		
$A_{ref}$ = Absorbancia obtenida con la preparación de la referencia.		
M = Cantidad de losartán potásico indicada en el marbete.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>IMPUREZAS ORGÁNICAS. MGA 0241, CLAR. No mayor que 1.0%</b></p>		
<p><b>Solución A, Solución B, Fase móvil, Solución para aptitud del sistema 2, Preparación de la muestra y Condiciones del equipo.</b> Preparar como se indica en la <i>Valoración</i>.</p>		
<p><b>Preparación de referencia 1.</b> Preparar una solución que contenga 0.25 mg/mL de la SRef de losartán potásico en solución A. Filtrar la solución en un filtro de 0.45 µm.</p>		
<p><b>Preparación de referencia 2.</b> Preparar una solución que contenga 2.5 µg/mL de la SRef de losartán potásico en solución A, a partir de la preparación de referencia 1.</p>		
<p><b>Preparación de sensibilidad.</b> Tomar una alícuota de 1 mL de la preparación de referencia 2 y diluir a 10 mL con solución A.</p>		
<p><b>Procedimiento.</b> Inyectar al cromatógrafo, repetidas veces, volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de sensibilidad y registrar la respuesta de los picos. La relación entre la señal y el ruido no es menor que 10 para el pico de losartán de la primera inyección. Si esto no se cumple, entonces la relación entre la señal y el ruido debe de ser mayor que 3 con un coeficiente de variación de área, menor que 25 % para tres inyecciones consecutivas. Inyectar al cromatógrafo, repetidas veces, (10 µL) de la solución <del>de resolución para aptitud del sistema 2</del> y registrar los picos respuesta. El factor de coeio entre los picos de losartán, el 1H-dímero y</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>el 2H-dímero no es mayor que 2.0 y la resolución entre el 1H-dímero y el 2H-dímero no es menor que 2.0.</p> <p>Inyectar al cromatógrafo, repetidas veces, (10 µL) de la preparación de referencia <b>2</b> y registrar los picos respuesta. La eficiencia de la columna no es menor que 3 000 platos teóricos, el factor de coe no es mayor que 2.0 y el coeficiente de variación no es mayor que 5.0 %. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra.</p> <p><b>Nota:</b> identificar los picos usando los tiempos de retención relativa, y los criterios de aceptación provistos en la siguiente tabla:</p>		

Nombre	Tiempo de retención relativo	Criterio de aceptación. No mayor que (%)
Losartán	1.0	---
1H-dímero <sup>a</sup>	2.4	0.5
2H-dímero <sup>b</sup>	2.9	0.5
Total de impurezas <sup>c</sup>	---	1.0

<sup>a</sup> 5-[4'-({2-Butil-5-[(5-{4'-[(2-butil-4-cloro-5-hidroximetil-1H-imidazol-1-il) metil]bifenil-2-il)-1H-tetrazol-1-il)metil]-4-cloro-1H-imidazol-1-il}metil) bifenil-2-il]tetrazol, sal de potasio.

<sup>b</sup> 5-[4'-({2-Butil-5-[(5-{4'-[(2-butil-4-cloro-5-hidroximetil-1H-imidazol-1-il) metil]bifenil-2-il)-1H-tetrazol-2-il)metil]-4-cloro-1H-imidazol-1-il}metil) bifenil-2-il]tetrazol, sal de potasio.

"2021, Año de la Independencia"

° El total de impurezas incluye la suma de todas las impurezas especificadas y la suma de todas las impurezas no especificadas. Descartar los picos de menos de 0.1 %.

Dice	Debe decir	Justificación*
Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de la muestra tomada, por medio de la siguiente fórmula:		
$\left(\frac{A_m}{A_{ref}}\right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m}\right) 100$		
Donde:		
$C_{ref}$ = Concentración de la SRef de losartán en la preparación de referencia, <b>en miligramos por mililitro.</b>		
$C_m$ = Concentración nominal de losartán potásico en la preparación de la muestra, <b>en miligramos por mililitro.</b>		
$A_m$ = Área del pico respuesta de cada impureza individual en la preparación de la muestra.		
$A_{ref}$ = Área del pico respuesta de losartán en la preparación de referencia.		
<b>LÍMITE DE NITROSAMINAS. MGA 0612.</b> Contiene no más de 0.96 ppm de -N-nitrosodimetilamina (NDMA); y no más de 0.27 ppm de -N-nitrosodietilamina (NDEA) y no más de 0.96 ppm de nitrosometilaminobutírica (NMBA).		
<b>VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.</b> <b>Solución amortiguadora.</b> Preparar una solución		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>que contenga 1.25 mg/mL de fosfato monobásico de potasio y 1.5 mg/mL de fosfato dibásico de sodio en agua. El pH resultante es aproximadamente de 7.0. Filtrar la solución en un filtro de 0.45 µm y desgasificar antes de usarse.</p> <p><b>Solución A.</b> Acetonitrilo:solución amortiguadora (15:85).</p> <p><b>Solución B.</b> Acetonitrilo.</p> <p><b>Fase móvil</b></p>		

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	80	20
10	40	60
11	80	20
15	80	20

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Solución-de aptitud del sistema 1.</b> Pesar 12 mg de la SRef de losartán potásico y pasar a un matraz volumétrico de 50 mL. Disolver <del>primero</del> con 5 mL de agua y <del>luego</del> agregar 5 mL de solución de ácido clorhídrico 0.1 N. Colocar el matraz en un horno a 105 °C <del>por</del> durante 1 a 2 h, dejar enfriar a temperatura ambiente. Agregar al matraz 5 mL de solución de hidróxido de sodio 0.1 N y llevar a volumen con agua. Ajustar a pH de 6.0 con solución de ácido clorhídrico 0.1 N o solución de hidróxido de sodio 0.1 N. <b>Nota:</b> <del>La</del> solución</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
resultante contiene 1H-dímero y 2H-dímero y puede <del>resultar</del> <del>presentar</del> turbiedad.		
<b>Solución de aptitud del sistema 2.</b> Agregar 3 mL de <del>acetonitrilo</del> a 7 mL de la solución de aptitud del sistema <del>concentrada</del> 1, para <del>acelarar</del> quitar la turbiedad. Mezclar <del>bien</del> .		
<b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución que contenga 0.25 mg/mL de la SRef de losartán potásico en solución A. Filtrar la solución <del>usando</del> <del>en</del> un filtro de 0.45 µm.		
<b>Preparación de la muestra 1.</b> Pasar 10 tabletas a un matraz volumétrico de 500 mL, agregar solución A hasta un 50 % del volumen final del matraz y someter a un baño de ultrasonido con agitación intermitente durante 15 min. Poner en ultrasonido <del>per-durante</del> 10 min adicionales. Llevar a volumen con solución A y mezclar bien.		
<b>Preparación de la muestra 2.</b> A partir de la preparación de la muestra 1, preparar una solución que contenga 0.25 mg/mL de losartán potásico en solución A. Mezclar bien y filtrar a través de un filtro de 0.45 µm y usar el filtrado para la prueba.		
<b>Condiciones del equipo.</b> <del>Detector de luz UV a una longitud de onda de 250 nm</del> , columna de 15 cm × 3.9 mm, empacada con L7 de 5 µm, velocidad de flujo de 1.0 mL/min.		
<b>Procedimiento.</b> Inyectar al cromatógrafo, repetidas veces, (10 µL) de la <del>solución de resolución</del> <del>preparación de aptitud del sistema 2</del> y registrar la respuesta de los picos. El factor de coleo entre los picos de losartán, el 1H-dímero y el		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>2H-dímero no es mayor que 2.0 y la resolución, R, entre el 1H-dímero y el 2H-dímero no es menor que 2.0. Inyectar al cromatógrafo, repetidas veces (10 µL) de la preparación de referencia y registrar la respuesta de los picos. La eficiencia de la columna no es menor que 3 000 platos teóricos, el factor de coleo no es mayor que 2.0 y la desviación estándar relativa <del>el coeficiente de variación</del> no es mayor que 2.0 %. Una vez <del>ajustados los parámetros de operación</del> <b>cumplida la aptitud del sistema</b>, inyectar al cromatógrafo, por separado (10 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra y obtener sus cromatogramas correspondientes. Calcular la cantidad de C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClKN<sub>6</sub>O en la muestra tomada, por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$CD \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
<p>Donde: C = Cantidad de losartán potásico por mililitro en la preparación de referencia.</p>		
<p>D = Factor de dilución de la muestra.</p>		
<p>A<sub>m</sub> = Área del pico obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra.</p>		
<p>A<sub>ref</sub> = Área del pico obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.</p>		

\*Para una mejor comprensión de su solicitud adjunte bibliografía u otros documentos que sustenten sus comentarios.