

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

### 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 2023, 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>BISOPROLOL, FUMARATO DE. TABLETAS</b>		
Contienen fumarato de bisoprolol equivalente a no menos del 90.0 % y no más del 105.0 % de la cantidad de $(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$ , indicada en el marbete.		
<b>SUSTANCIAS DE REFERENCIA.</b> Fumarato de bisoprolol, <del>clorhidrato de propanolol</del> , para la identificación de picos de bisoprolol (contiene (2RS)-1-(4-hidroximetil- fenoxi)-3-isopropil aminopropan-2-ol (impureza A) y (EZ)-[3-[4-(2-isopropoxi- etoximetil)fenoxi]alil]isopropilamina (impureza E)), <del>aptitud del sistema (contiene (2RS)-1-[4-[(2-isopropoxietoxi)metoxi]metil]fenoxi]-3-isopropilaminopropan-2-ol (impureza G). Manejar de acuerdo a las instrucciones de uso. Impurezas de bisoprolol contiene una mezcla de ácido fumárico, impureza L {4-[(2RS)-2-hidroxi-3-(isopropilamino)propil]oxi]benzaldehido}, impureza</del>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
K [2-isopropoxietil4-[[[(2RS)-2-hidroxi-3-(isopropil amino)propil]oxi]benzoato] e impureza 1.		
<b>ENSAYO DE IDENTIDAD.</b> MGA 0241, Capa delgada.		
<b>Soporte.</b> Gel de sílice.		
<b>Fase móvil.</b> Diclorometano:metanol:hidróxido de amonio (70:10:0.8).		
<b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución de la SRef de bisoprolol en diclorometano:metanol (7:3) que contenga 2.0 mg/mL de bisoprolol.		
<b>Preparación de la muestra.</b> Pesar no menos de 20 tabletas, calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad del polvo equivalente a 40 mg de fumarato de bisoprolol, pasar a un matraz de 50 mL, adicionar 20 mL de una mezcla de diclorometano:metanol ( 7:3), disolver agitando durante 30 min, centrifugar, utilizar el sobrenadante claro.		
<b>Procedimiento.</b> Aplicar a la cromatoplaca, 20 µL desarrollar el cromatograma hasta 2/3 partes arriba de la línea de aplicación, retirar la cromatoplaca de la cámara, marcar el frente de la fase móvil, secar con corriente de aire frío. La mancha principal obtenida con la preparación de la muestra, corresponde a la obtenida con la preparación de referencia.		
<b>DISOLUCIÓN.</b> MGA 0291, Aparato 1. Q= 80 %.		
<b>Medio de disolución.</b> Agua.		
<b>Fase móvil.</b> Metanol: trietilamina: agua (34:1:50).		
<b>Diluyente.</b> Metanol:trietilamina:ácido fosfórico:agua (160:5:2.5:35 ).		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>Preparación de referencia.</b>		
<b>Solución I.</b> Preparar una solución de la SRef de fumarato de bisoprolol en agua hasta obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente el doble de la concentración de fumarato de bisoprolol en la solución muestra.		
<b>Solución II.</b> Preparar una mezcla de diluyente:solución I (1:1).		
<b>Preparación de la muestra.</b> Colocar cada tableta en el aparato con 900 mL de medio de disolución, accionarlo a 75 rpm durante 20 min e inmediatamente filtrar una porción de esta solución, diluir con un volumen igual de diluyente (1:1).		
<b>Condiciones del equipo.</b> Detector de luz UV a una longitud de onda de 227 nm; columna de 33 mm × 4.6 mm; empacada con L7; flujo 1 mL/min.		
<b>Procedimiento.</b> Inyectar al cromatógrafo volúmenes iguales (50 µL) de la preparación de referencia y registrar los picos respuesta. El coeficiente de variación no es mayor del 2.0 %. Una vez <del>ajustados los parámetros de operación</del> <b>obtenida la aptitud del sistema</b> , inyectar por separado volúmenes iguales (50 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, obtener sus cromatogramas correspondientes. Calcular el porcentaje de $(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$ , por medio de la siguiente fórmula:		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
$\frac{100 CD \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right)}{M}$		
Donde:		
C = Cantidad por mililitro de fumarato de bisoprolol en la preparación de referencia.		
D = Factor de dilución de la muestra.		
M = Cantidad del principio activo indicada en el marbete.		
A <sub>m</sub> = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra.		
A <sub>ref</sub> = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.		
<b>UNIFORMIDAD DE DOSIS.</b> MGA 0299. Cumple los requisitos.		
<b>SUSTANCIAS RELACIONADAS.</b> MGA 0241, CLAR.		
<b>Diluyente.</b> Agua:acetonitrilo (80:20).		
<b>Fase móvil A.</b> Ácido fosfórico 1.0 % en agua.		
<b>Fase móvil B.</b> Ácido fosfórico 1.0 % en acetonitrilo.		
<b>Solución de identificación.</b> Disolver el contenido del vial de SRef para identificación de picos de bisoprolol (que contiene las sustancias relacionadas A y E) en 1.0 mL de diluyente		
<del><b>Preparación de referencia.</b> Disolver el contenido del vial de SRef para identificación de picos de bisoprolol (que contiene las sustancias relacionadas A y E) en 1 mL de diluyente.</del>		
<b>Preparación de referencia de impurezas.</b> Diluir 1 volumen del contenido del vial de SRef para		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
estándar de impurezas de bisoprodol en 10 volúmenes de diluyente.		
<b>Solución de aptitud del sistema.</b> Disolver el contenido del vial de SRef de aptitud del sistema (que contiene la sustancia relacionada G) en 1.0 mL de diluyente.		
<del><b>Preparación de la muestra.</b> Pesar no menos de 20 tabletas, calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad del polvo equivalente a 10 mg de fumarato de bisoprolol, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 60 mL de diluyente, agitar durante 30 min, llevar al aforo con diluyente, mezclar, filtrar a través de un filtro de 0.45 µm. Pasar 1.0 mL a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con diluyente, mezclar. Pasar 10 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 50 mL y llevar al aforo con diluyente, mezclar.</del>		
<b>Preparación de la muestra 1.</b> Pesar no menos de 20 tabletas, calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad del polvo equivalente a 10 mg de fumarato de bisoprolol pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 60 mL de diluyente, agitar durante 30 min, llevar al aforo con diluyente, mezclar, filtrar a través de un filtro de 0.45 µm.		
<b>Preparación de la muestra 2.</b> Pasar 1.0 mL de la preparación de la muestra 1 a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con diluyente, mezclar.		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*																																
<b>Preparación de la muestra 3.</b> Pasar 10 mL de la preparación de la muestra 2 a un matraz volumétrico de 50 mL y llevar al aforo con diluyente, mezclar.																																		
<b>Condiciones del equipo.</b> Detector de luz UV a una longitud de onda de 225 nm; columna de 25 cm × 4.6 mm; empacada con L1 monolítico de 5 µm, temperatura de la columna 20 °C; flujo de 1.0 mL/min. Usar el gradiente como se indica en la siguiente tabla 1:																																		
<i>Tabla 1.</i>																																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo (min)</th> <th>Fase móvil A (%)</th> <th>Fase móvil B (%)</th> <th>Tipo de gradiente</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 - 4</td> <td>95</td> <td>5</td> <td>Isocrático</td> </tr> <tr> <td>4 - 8</td> <td>95 → 80</td> <td>5 → 20</td> <td>Lineal</td> </tr> <tr> <td>8 - 15</td> <td>80</td> <td>20</td> <td>Isocrático</td> </tr> <tr> <td>15 - 34</td> <td>80 → 20</td> <td>20 → 80</td> <td>Lineal</td> </tr> <tr> <td>34 - 36</td> <td>20</td> <td>80</td> <td>Isocrático</td> </tr> <tr> <td>36 - 37</td> <td>20 → 95</td> <td>80 → 5</td> <td>Lineal</td> </tr> <tr> <td>37 - 45</td> <td>95</td> <td>5</td> <td>Reequilibrio</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)	Tipo de gradiente	0 - 4	95	5	Isocrático	4 - 8	95 → 80	5 → 20	Lineal	8 - 15	80	20	Isocrático	15 - 34	80 → 20	20 → 80	Lineal	34 - 36	20	80	Isocrático	36 - 37	20 → 95	80 → 5	Lineal	37 - 45	95	5	Reequilibrio		
Tiempo (min)	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)	Tipo de gradiente																															
0 - 4	95	5	Isocrático																															
4 - 8	95 → 80	5 → 20	Lineal																															
8 - 15	80	20	Isocrático																															
15 - 34	80 → 20	20 → 80	Lineal																															
34 - 36	20	80	Isocrático																															
36 - 37	20 → 95	80 → 5	Lineal																															
37 - 45	95	5	Reequilibrio																															
<b>Procedimiento.</b> Inyectar al cromatógrafo repetidas veces volúmenes iguales (10 µL) de la solución de identificación, de la preparación de referencia de impurezas, de la solución de aptitud del sistema y de la preparación de la muestra. Usar el cromatograma de la preparación de referencia para identificar los picos debidos a ácido fumárico e impurezas A y E. Usar el cromatograma obtenido con la solución de aptitud del sistema																																		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*										
<p>para identificar el pico correspondiente a la impureza G. Usar el cromatograma obtenido preparación de referencia de impurezas para identificar los picos correspondientes a las impurezas L, K y 1.</p> <p>Los tiempos de retención relativos obtenidos en el cromatograma con relación al bisoprolol que es de 22 min, se muestran en la siguiente tabla 2. En el cromatograma obtenido con la solución de aptitud del sistema la relación pico-valle es al menos de 2.5, donde la altura del pico es la altura desde la base del pico de la impureza G y la altura del valle es la altura desde la línea base más baja de la curva de la separación del pico de bisoprolol.</p>												
<i>Tabla 2.</i>												
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="121 868 520 982">Nombre de la impureza</th> <th data-bbox="520 868 728 982">Tiempos de retención relativos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="121 982 520 1096">(2RS)-1-(4-hidroximetil-fenoxi)-3-isopropil aminopropan-2-ol (Impureza A)</td> <td data-bbox="520 982 728 1096">0.49</td> </tr> <tr> <td data-bbox="121 1096 520 1209">4-[[[(2RS)-2-hidroxi-3-(isopropilamino)-propil]oxi]benzaldehído (Impureza L)</td> <td data-bbox="520 1096 728 1209">0.55</td> </tr> <tr> <td data-bbox="121 1209 520 1323">(2RS)-1-[4-[[[(2-isopropoxietoxi)-metoxi]metil] fenoxi]-3-isopropil aminopropan-2-ol (Impureza G)</td> <td data-bbox="520 1209 728 1323">1.03</td> </tr> <tr> <td data-bbox="121 1323 520 1398">2-isopropoxietil4-[[[(2RS)-2-hidroxi-3-(isopropil</td> <td data-bbox="520 1323 728 1398">1.05</td> </tr> </tbody> </table>	Nombre de la impureza	Tiempos de retención relativos	(2RS)-1-(4-hidroximetil-fenoxi)-3-isopropil aminopropan-2-ol (Impureza A)	0.49	4-[[[(2RS)-2-hidroxi-3-(isopropilamino)-propil]oxi]benzaldehído (Impureza L)	0.55	(2RS)-1-[4-[[[(2-isopropoxietoxi)-metoxi]metil] fenoxi]-3-isopropil aminopropan-2-ol (Impureza G)	1.03	2-isopropoxietil4-[[[(2RS)-2-hidroxi-3-(isopropil	1.05		
Nombre de la impureza	Tiempos de retención relativos											
(2RS)-1-(4-hidroximetil-fenoxi)-3-isopropil aminopropan-2-ol (Impureza A)	0.49											
4-[[[(2RS)-2-hidroxi-3-(isopropilamino)-propil]oxi]benzaldehído (Impureza L)	0.55											
(2RS)-1-[4-[[[(2-isopropoxietoxi)-metoxi]metil] fenoxi]-3-isopropil aminopropan-2-ol (Impureza G)	1.03											
2-isopropoxietil4-[[[(2RS)-2-hidroxi-3-(isopropil	1.05											

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
amino)propil]oxi]benzoato (Impureza K) (EZ)-[3-[4-(2-isopropoxi- etoximetil)fenoxi]alil] isopropilamina (Impureza E) 1.10		
<del>La prueba no es válida a menos que en el cromatograma obtenido con la solución de aptitud del sistema la relación pico valle es al menos de 2.5, donde la altura del pico es la altura desde la base del pico de la impureza G y la altura del valle es la altura desde la línea base más baja de la curva de la separación del pico de bisoprolol.</del>		
<del>En el cromatograma obtenido con la preparación de la muestra las áreas correspondientes de las impurezas G, K y L no son mayores a 2.5 veces el área del pico principal de la preparación de la muestra (0.5 %).</del>		
<del>El área del pico correspondiente a la impureza A no es mayor a 1.5 veces el área del pico principal en la preparación de la muestra (0.3 %).</del>		
<del>El área correspondiente a la impureza E no es más grande que el área del pico principal (0.2 %) de la preparación de la muestra.</del>		
<del>El área de algún pico secundario no es más grande que del pico principal en el cromatograma obtenido con la muestra. (0.2 %).</del>		
<del>La suma de las áreas de los picos secundarios no es más grande que 10 veces el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la solución muestra (2.0 %).</del>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><del>Descartar los picos con áreas menores a la mitad del área del pico principal en el cromatograma obtenido con la solución muestra (0.1 %), descartar el pico del ácido fumárico.</del></p>		
<p>Ya cumplida la aptitud del sistema inyectar al cromatógrafo volúmenes iguales de la preparación de la muestra 1, preparación de la muestra 2 y preparación de la muestra 3 (Descartar cualquier área menor que la mitad del área del pico principal en el cromatograma obtenido con la preparación de la muestra 3 (0.1%) y el pico debido al ácido fumárico).</p>		
<p>En el cromatograma obtenido con la preparación de la muestra 1: El área del pico correspondiente a la impureza K no es mayor que 3 veces el área del pico principal del cromatograma obtenido con la preparación de la muestra 2 (3%), el área del pico correspondiente a la impureza L no es mayor que el área del pico principal del cromatograma obtenido con la preparación de la muestra 2 (1%); el área del pico correspondiente a la impureza 1 no es mayor que 3 veces el área del pico principal del cromatograma obtenido con la preparación de la muestra 3 (0.6%), el área del pico correspondiente a la impureza G o a la impureza 2 no es mayor que la mitad del área del pico principal del cromatograma obtenido con la preparación de la muestra 2 (0.5% cada una), el área del pico correspondiente a la impureza A no es mayor que 1.5 veces el área del pico principal obtenido con la preparación de la muestra 3 (0.3 %), el área</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>correspondiente a cualquier otro pico secundario no es mayor que el área del pico principal obtenido con la preparación de la muestra 3 (0.2 %) y la suma de las áreas de los picos secundarios, excluyendo los picos de las impurezas K y L, no es mayor que 3 veces el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la preparación de la muestra 2 (3%).</p>		
<p><b>VALORACIÓN.</b> MGA 0241, CLAR.</p>		
<p><b>Diluyente.</b> Acetonitrilo: agua (70:130).</p>		
<p><b>Fase móvil.</b> A un litro de diluyente, agregar 5 mL de ácido heptafluorobutírico, 5 mL de dietilamina y 2.5 mL de ácido fórmico.</p>		
<p><b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución de la SRef de fumarato de bisoprolol en diluyente para tener una concentración de 1 mg/ mL.</p>		
<p><b>Preparación de solución de aptitud del sistema.</b> Preparar una solución que contenga 0.5 mg/ mL de clorhidrato de propanol y 1 mg/ mL de fumarato de bisoprolol en diluyente.</p>		
<p><b>Preparación de la muestra.</b> Pesar no menos de 20 tabletas, calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad del polvo equivalente a 25 mg de fumarato de bisoprolol, pasar un matraz volumétrico de 25 mL, agregar 10 mL de diluyente y someter a ultrasonido durante 10 min. Enfriar, diluir con diluyente a volumen y mezclar. Centrifugar durante 20 min y usar el sobrenadante claro.</p>		
<p><b>Condiciones del equipo.</b> Detector de luz UV a una longitud de onda de 273 nm; columna de</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
12.5 cm × 4.6 mm; empacada con L7; flujo 1 mL/min.		
<p><b>Procedimiento.</b> Inyectar al cromatógrafo volúmenes iguales (10 µL) de la solución de aptitud del sistema a obtener los cromatogramas. La resolución es no menor de 7.0 entre el fumarato de bisoprolol y propanolol. Una vez ajustados los parámetros inyectar (10 µL) de la preparación de referencia y registrar los picos respuesta. El coeficiente de variación no es mayor del 2.0 %. Y el factor de coleo no es mayor que 2.0. Una vez ajustados los parámetros de operación inyectar por separado volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, obtener sus cromatogramas correspondientes. Calcular la cantidad de (C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, en la muestra tomada, por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$CD \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
Donde:		
A <sub>m</sub> = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra.		
A <sub>ref</sub> = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.		
C = Cantidad por mililitro de fumarato de bisoprolol en la preparación de referencia.		
D = Factor de dilución.		

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