



## Características fisicoquímicas del ingrediente farmacéuticamente activo en tabletas de losartán potásico 50 mg adquiridos por el estado peruano y sector privado

Physicochemical characteristics of the pharmaceutically active ingredient in potassium losartan 50 mg tablets acquired by the Peruvian state and private sector

Mayar Luis Ganoza-Yupanqui<sup>1,2,\*</sup> ; José Carlo Uribe-Villarreal<sup>2</sup> ; Luz Angélica Suárez-Rebaza<sup>3</sup> ; Pedro Marcelo Alva-Plasencia<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional de Trujillo. Av. Juan Pablo II s/n – Ciudad Universitaria, Trujillo. Perú.

<sup>2</sup> Centro de Control de Calidad de Medicamentos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional de Trujillo. Av. Juan Pablo II s/n – Ciudad Universitaria, Trujillo. Perú.

<sup>3</sup> Departamento de Farmacotecnia, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional de Trujillo. Av. Juan Pablo II s/n – Ciudad Universitaria, Trujillo. Perú.

### RESUMEN

El ingrediente farmacéuticamente activo (IFA) es usado en formulación de medicamentos. El objetivo fue determinar las características fisicoquímicas del estándar secundario y compararlo con el IFA contenido en las tabletas de losartán potásico (LP) 50 mg adquiridas por el estado peruano y comercializado por el sector privado, para evaluar su semejanza. Se analizó un estándar secundario y tabletas de 7 laboratorios farmacéuticos (sector público, innovador y multifuentes 1 al 5), se emplearon los métodos de espectroscopia infrarroja (IR) en el rango de 4000 a 450  $\text{cm}^{-1}$  y calorimetría diferencial de barrido (DSC) de 30 a 300 °C con rampa de 10 °C/min. Se obtuvieron señales vibracionales en IR de 3522-3524  $\text{cm}^{-1}$  (N-H), 3179-3334  $\text{cm}^{-1}$  (O-H), 1577-1581  $\text{cm}^{-1}$  (C=N) y 762-763  $\text{cm}^{-1}$  (C-Cl), para el caso del estándar secundario, multifuente-1 y multifuente-5 no apareció la señal de N-H. En el DSC para el estándar secundario se encontraron dos endotermas con puntos de fusión de 237,62 y 270,33 °C correspondientes a los polimorfos forma I y forma II, respectivamente. Las tabletas de LP 50 mg no reportaron estas endotermas. Se concluye que el IFA de las tabletas de LP 50 mg no es semejante al estándar secundario.

**Palabras clave:** losartán potásico; ingrediente farmacéuticamente activo; espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier; barrido diferencial en calorimetría.

### ABSTRACT

The active pharmaceutical ingredient (API) is used in drugs formulation. The objective was to determine the physicochemical characteristics of the secondary standard and compare it with the API contained in potassium losartan (PL) 50mg tablets purchased by the Peruvian state and marketed by the private sector, to assess their similarity. A secondary standard and tablets from 7 pharmaceutical laboratories (public sector, innovative and multi-sources 1 to 5) were analyzed, infrared spectroscopy (IR) methods in the range of 4000 to 450  $\text{cm}^{-1}$  and differential scanning calorimetry (DSC) from 30 to 300 °C with ramp of 10 °C/min, were used. Vibration signals were obtained in IR of 3522-3524  $\text{cm}^{-1}$  (N-H), 3179-3334  $\text{cm}^{-1}$  (O-H), 1577-1581  $\text{cm}^{-1}$  (C=N) and 762-763  $\text{cm}^{-1}$  (C-Cl), for the case of the secondary standard, multi-source-1 and multi-source-5, the N-H signal did not appear. In the DSC for the secondary standard, two endotherms with melting points of 237.62 and 270.33 °C corresponding to the polymorphs form I and form II were found, respectively. The LP 50 mg tablets did not report these endotherms. It is concluded that the API of the LP 50mg tablets is not similar to the secondary standard.

**Keywords:** potassium losartan; active pharmaceutical ingredient; spectroscopy Fourier transform infrared; calorimetry differential scanning.

## 1. Introducción

Losartán potásico (LP) es un ingrediente farmacéuticamente activo (IFA) utilizado en la formulación de tabletas a dosis de 50 mg (Shanmugam et al., 2011), se comercializan en el Perú como medicamentos innovadores, multifuentes con marca y multifuentes sin marca, de forma no restringida para el tratamiento de hipertensión arterial (Goa y Wagstaff, 1996; Cheung y Cheung, 2014; MINSA, 2016).

En el Perú existen varios laboratorios farmacéuticos (LF) que producen tabletas de LP 50 mg, entre ellos se encuentran a Merck Sharp Dohme, Roemmers, Induquímica, Teva, Genfar, Farindustria, Naturgen, Medrock, entre otros (MINSA, 2016). El estado peruano adquiere medicamentos por licitación pública y para minimizar costos realizan un proceso de subasta inversa, este tipo de compra genera una disminución en la calidad del medicamento (PERÚ COMPRAS, 2016; BID, 2017). Existen IFAs de LP con diferentes estructuras cristalinas denominadas polimorfos y que presentan características fisicoquímicas diferenciadas (Raghavan et al., 1993; Vidyadhara et al., 2013), que se evalúan por el método de espectroscopia infrarroja permitiendo identificar los desplazamientos de los grupos funcionales, debido a las fuerzas intermoleculares que se generan en cada IFA (Latha et al., 2011; Vidyadhara et al., 2013; Patil et al., 2015; Haarika et al., 2016). Así mismo, la pureza de las IFAs de LP se analiza por calorimetría diferencial de barrido, determinando el punto de fusión y entalpia que son característicos para cada tipo de cristal (Raghavan et al., 1993; Vidyadhara et al., 2013).

Por lo que este estudio tiene como objetivo determinar las características fisicoquímicas por espectroscopia infrarroja y calorimetría diferencial de barrido del estándar secundario y compararlo con el IFA contenido en las tabletas de LP 50 mg adquiridas por el estado peruano y comercializado por el sector privado, para evaluar su semejanza.

## 2. Material y métodos

### 2.1. Ingrediente farmacéuticamente activo losartán potásico

Denominación común internacional: losartán potásico. Nombre químico (IUPAC): 5-[2-(4-{[2-butil-4-cloro-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il]metil}fenil)fenil]-1,2,3,4-tetrazol-2-iluro de potasio. Fórmula molecular:  $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ . Peso molecular: 461,001 g/mol. pKa1 (amina): 4,07. pKa2 (tetrazol): 4,29. pKa3 (alcohol): 14,27. Estructura química (Figura 1).

### 2.2. Material de estudio

Las tabletas de losartán potásico 50 mg adquiridos por el estado peruano mediante licitación pública, fueron obtenidas del Hospital Regional Docente de Trujillo y las tabletas del sector privado fueron adquiridas en establecimientos farmacéuticos de la ciudad de Trujillo. Se adquirió estándar secundario de losartán potásico del laboratorio Sigma-Aldrich®. Se emplearon tabletas de losartán potásico 50 mg de 7 laboratorios farmacéuticos diferentes: sector público lote 1050028, sector privado innovador lote R010206, multifuente-1 de marca registrada lote M01040, multifuente-2 de marca registrada lote 1020797, multifuente-3 sin marca registrada lote 10301068, multifuente-4 sin marca registrada lote 7CL3548 y multifuente-5 lote 11086247.

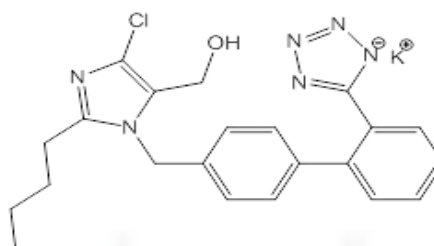


Figura 1. Losartán potásico.

### 2.3. Identificación de grupos funcionales de IFAs por espectroscopia infrarroja

Por cada laboratorio se trituraron dos tabletas de losartán potásico 50 mg, se homogenizó el polvo y se realizó la lectura en un espectrómetro infrarrojo con transformada de Fourier y accesorio de muestreo de reflexión total atenuada universal (ATR-FTIR) (Perkin-Elmer®, Spectrum TWO) en el rango de  $4000$  a  $450$   $cm^{-1}$ , con 32 acumulaciones por número de onda y  $4$   $cm^{-1}$  de resolución, así mismo se evaluó el estándar secundario de losartán potásico Sigma-Aldrich®.

### 2.4. Determinación del punto de fusión de IFAs por calorimetría diferencial de barrido

Por cada laboratorio se pesó 4 mg de polvo de tableta de losartán potásico 50 mg en charolas herméticas de aluminio Tzero, utilizando una balanza digital Precisa® con sensibilidad de 0,1 mg, fue sellado en una prensa para encapsulamiento y fue colocado en un calorímetro diferencial de barrido (DSC) (TA Instrument®, DSC 2500), determinando su punto de fusión en el rango de temperatura de 30 a 300 °C con una rampa de calentamiento de 10 °C/min y un flujo de nitrógeno de 50 mL/min. De igual forma se procedió con el estándar secundario de losartán potásico Sigma-Aldrich®.

### 3. Resultados y discusión

Los espectrogramas de ATR-FTIR del estándar secundario de losartán potásico (Figura 2) fueron comparados con el IFA contenido en las tabletas de losartán potásico 50 mg de 7 laboratorios farmacéuticos analizados: sector público (Figura 3), innovador (Figura 4), multifuente-1 (Figura 5), multifuente-2 (Figura 6), multifuente-3 (Figura 7), multifuente-4 (Figura 8) y multifuente-5 (Figura 9).

El estándar secundario de losartán potásico presentó las señales características de cada grupo funcional (Tabla 1) que concuerda con lo reportado por Vidyadhara *et al.* (2013), sin embargo las

tabletas de LP 50 mg adquiridas por el estado peruano (sector público), presentaron una pequeña señal a 3524  $\text{cm}^{-1}$ , que también se observó en el innovador a 3523  $\text{cm}^{-1}$ , y más notorio en el multifuente-3 (Figura 7), esta señal es característica de amina secundaria de derivados de tetrazol, imidazol o pirrol (Gómez *et al.*, 2012), señal que no apareció en el estándar secundario por presentar un catión potasio en lugar del hidrógeno del enlace N-H. La combinación del IFA con diferentes tipos de excipientes genera espectrogramas variados para cada medicamento (Birajdar-Shivprasad *et al.*, 2014; El-Deen *et al.*, 2017; Phani *et al.*, 2018).

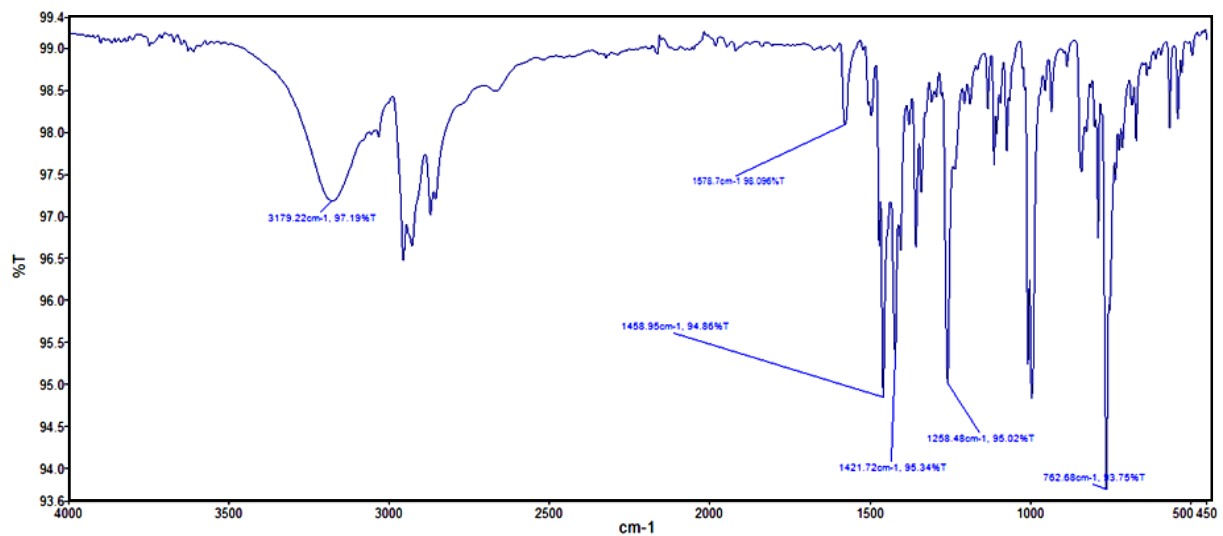


Figura 2. Espectrograma ATR-FTIR de estándar secundario de losartán potásico.

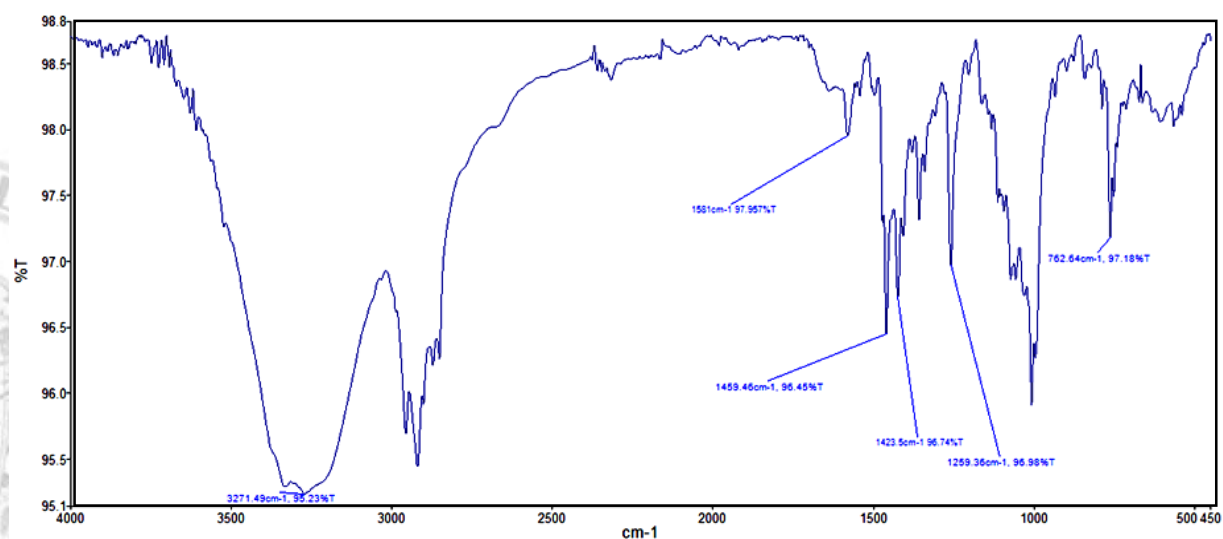


Figura 3. Espectrograma ATR-FTIR de tableta de losartán potásico 50 mg sector público.

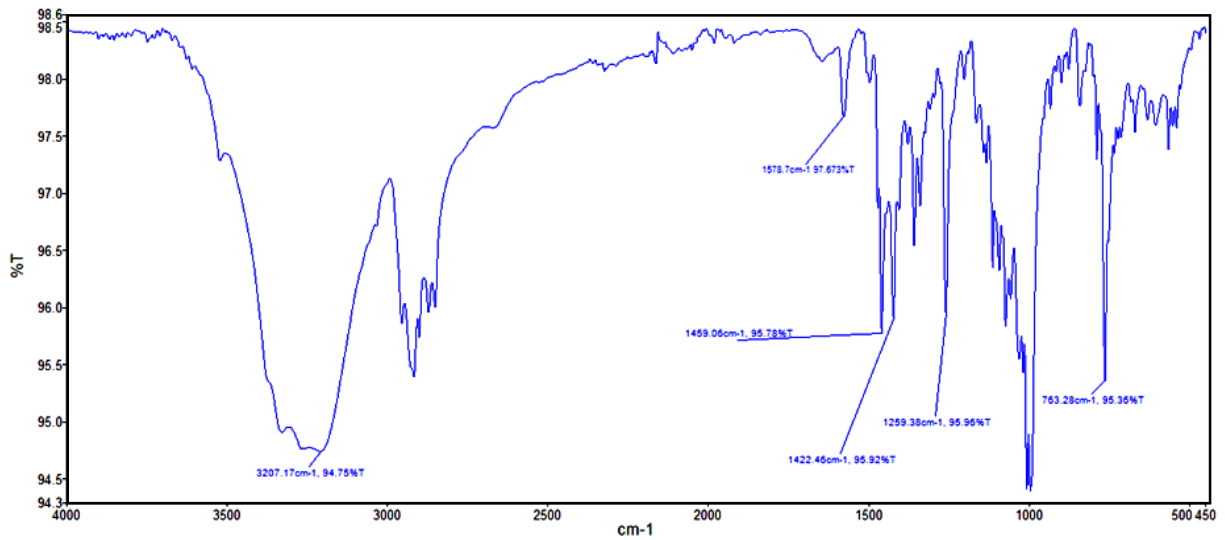


Figura 4. Espectrograma ATR-FTIR de tableta de losartán potásico 50 mg innovador.

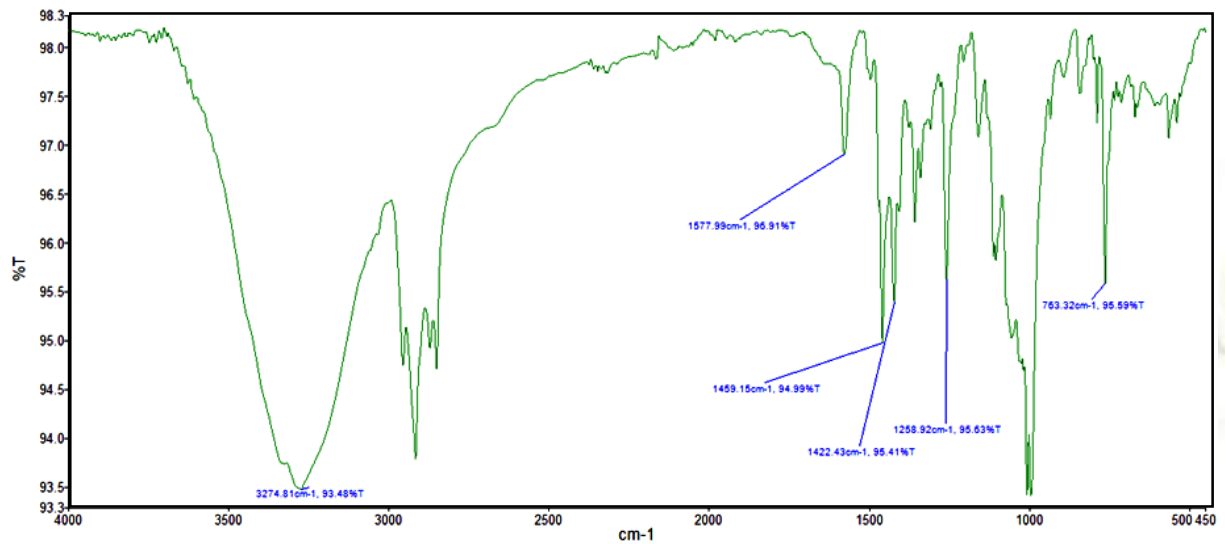


Figura 5. Espectrograma ATR-FTIR de tableta de losartán potásico 50 mg multifuente-1.

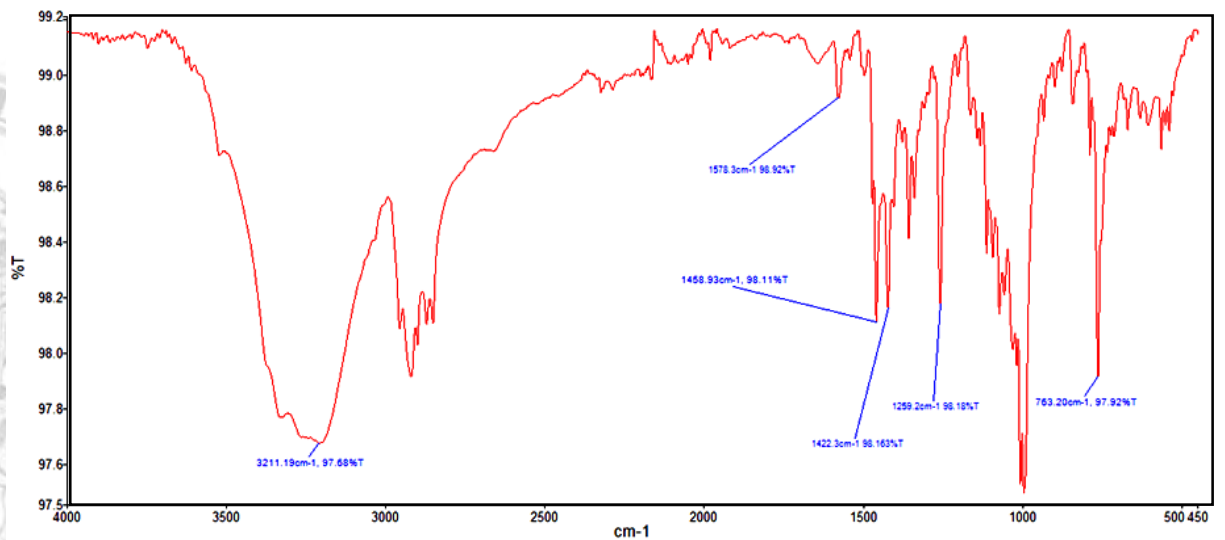


Figura 6. Espectrograma ATR-FTIR de tableta de losartán potásico 50 mg multifuente-2.

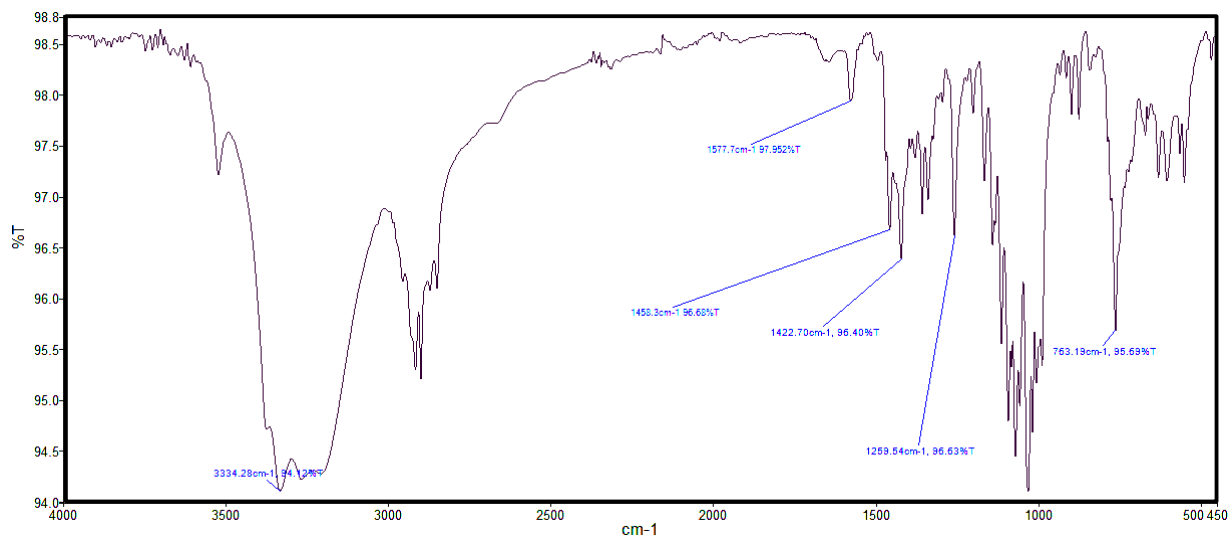


Figura 7. Espectrograma ATR-FTIR de tableta de losartán potásico 50 mg multifuente-3.

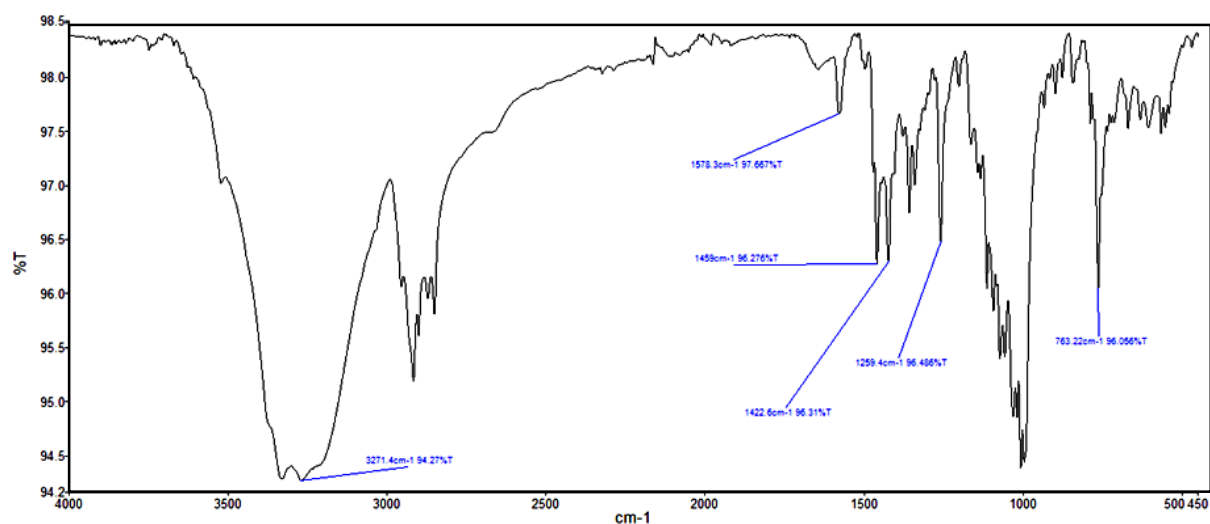


Figura 8. Espectrograma ATR-FTIR de tableta de losartán potásico 50 mg multifuente-4.

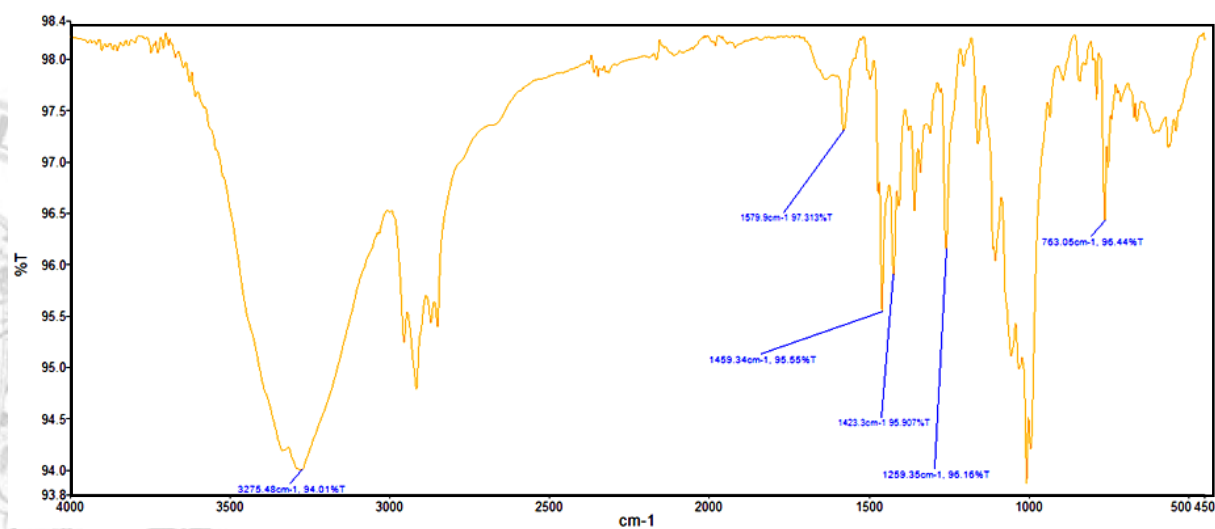


Figura 9. Espectrograma ATR-FTIR de tableta de losartán potásico 50 mg multifuente-5.

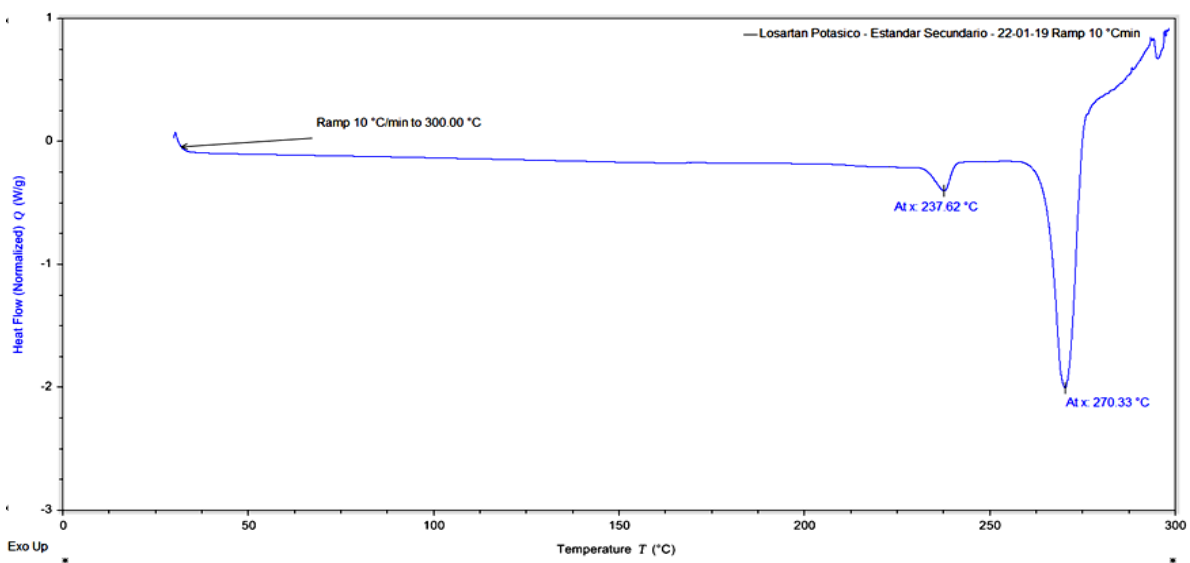


**Tabla 1**

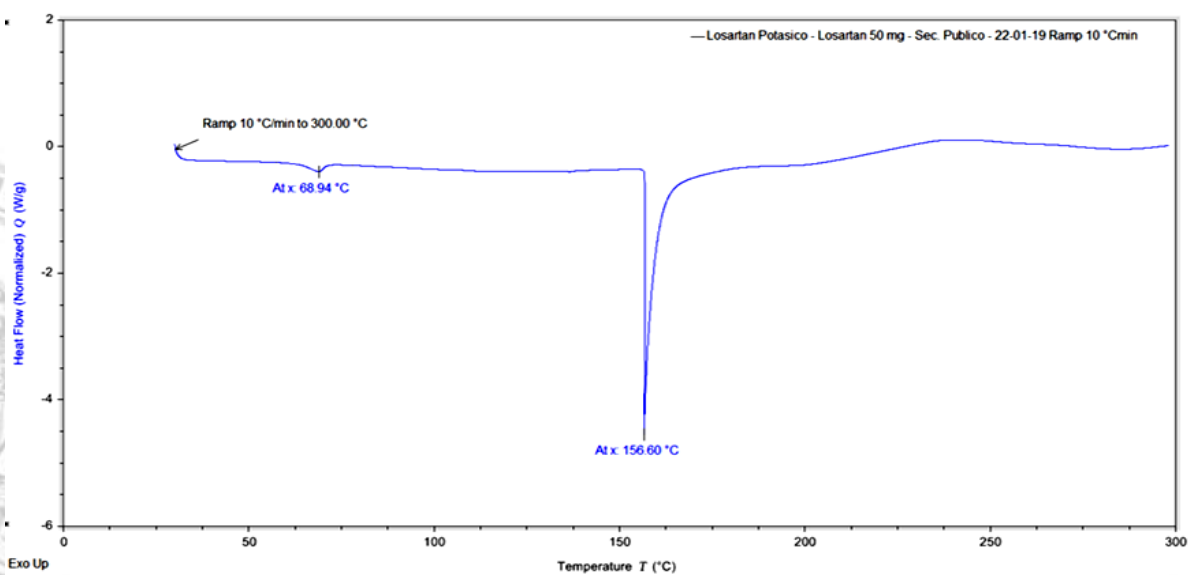
Números de onda de grupos funcionales de estándar secundario y tabletas de losartán potásico 50 mg de 7 laboratorios farmacéuticos por ATR-FTIR

Losartán potásico	Número de onda (cm <sup>-1</sup> )			
	N-H	O-H	C=N	C-Cl
Estándar secundario	-	3179	1578	763
Sector público	3524	3271	1581	762
Innovador	3523	3207	1578	763
Multifuentes-1	-	3274	1578	763
Multifuentes-2	3522	3211	1578	763
Multifuentes-3	3524	3334	1577	763
Multifuentes-4	3523	3271	1578	763
Multifuentes-5	-	3275	1579	763

El termograma de DSC del estándar secundario de LP (Figura 10) mostró dos endotermas, una a 237,62 °C, y otra a 270,33 °C correspondientes a los polimorfos Forma I y II, respectivamente (Raghavan et al., 1993; Vidyadhara et al., 2013). Los termogramas de DSC del IFA contenido en tabletas de LP de 50 mg del sector público (Figura 11) presentó endoterma a 158,60 °C, el medicamento innovador (Figura 12) a 160,96 y 171,78 °C, multifuentes-1 (Figura 13) a 166,33 y 197,98 °C, multifuentes-2 (Figura 14) a 164,92 y 197,55 °C, multifuentes-3 (Figura 15) a 162,74 y 197,23 °C, multifuentes-4 (Figura 16) a 163,74 y 193,78 °C, y multifuentes-5 (Figura 17) a 161,02 y 200,36 °C.



**Figura 10.** Termograma DSC de estándar secundario de losartán potásico.



**Figura 11.** Termograma DSC de tableta de losartán potásico 50 mg sector público.

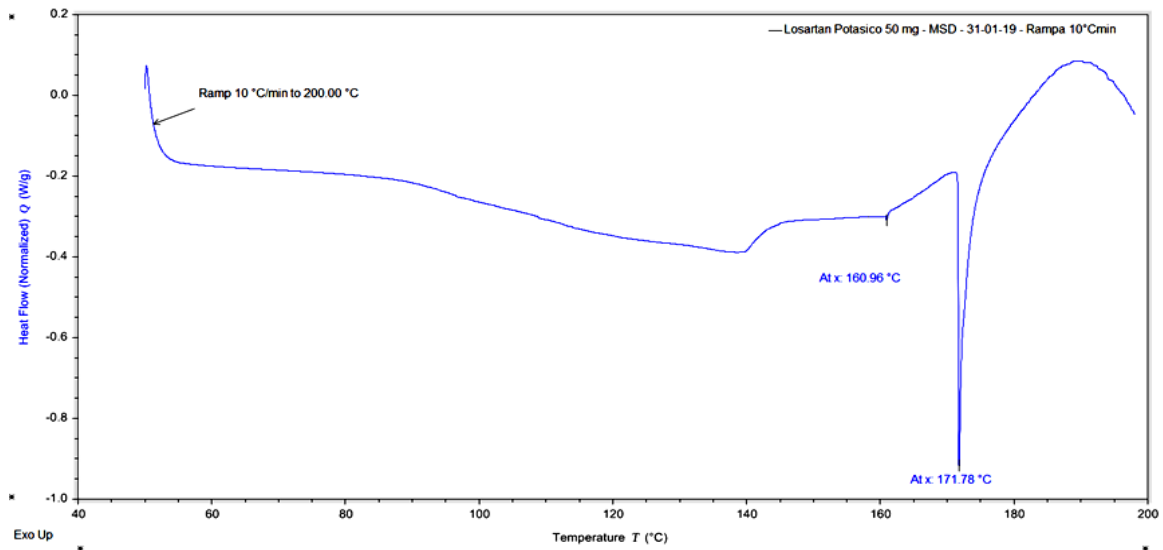


Figura 12. Termograma DSC de tableta de losartán potásico 50 mg innovador.

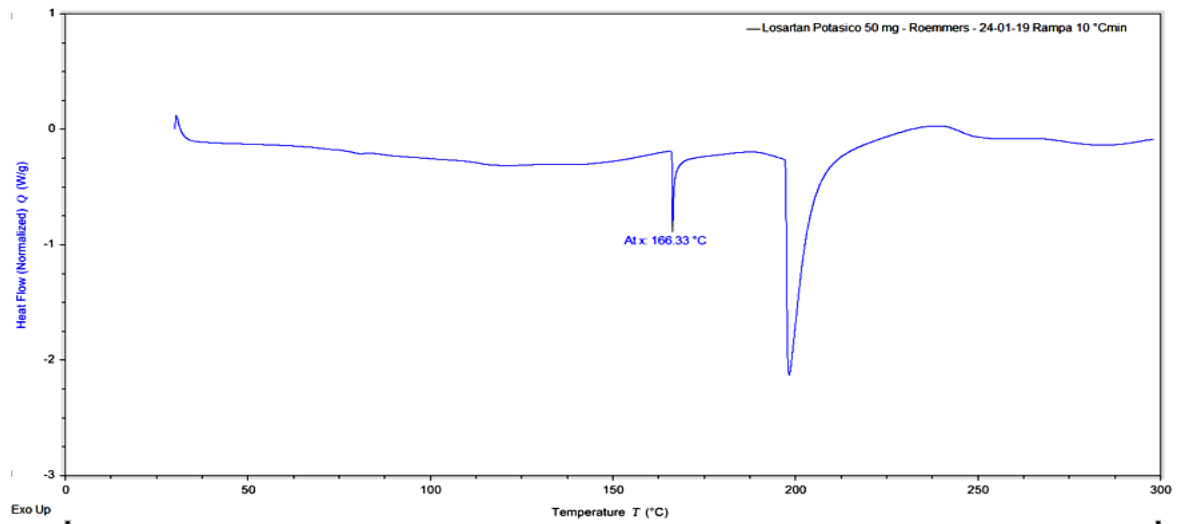


Figura 13. Termograma DSC de tableta de losartán potásico 50 mg multifuente-1.

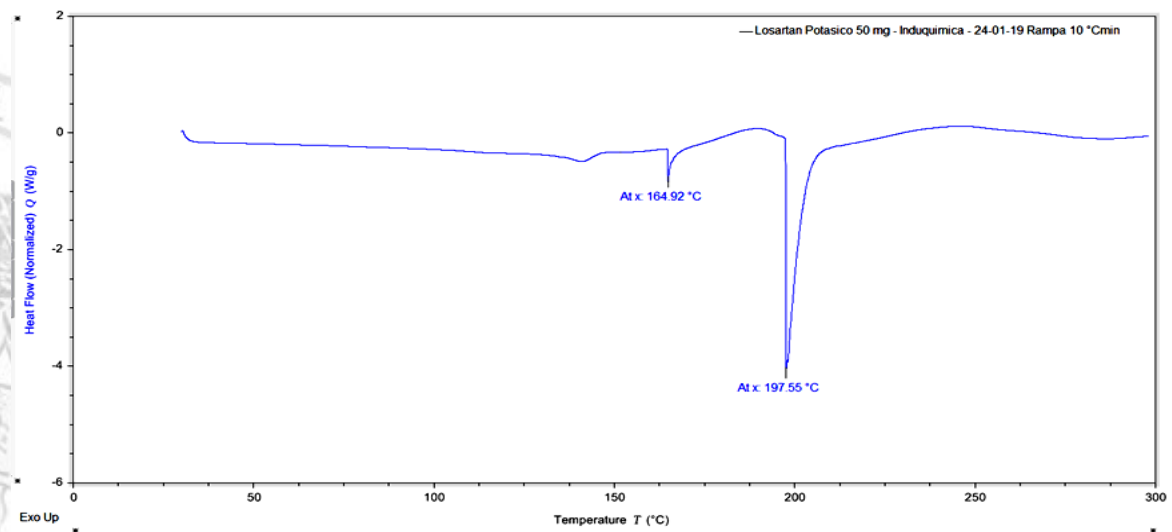


Figura 14. Termograma DSC de tableta de losartán potásico 50 mg multifuente-2.

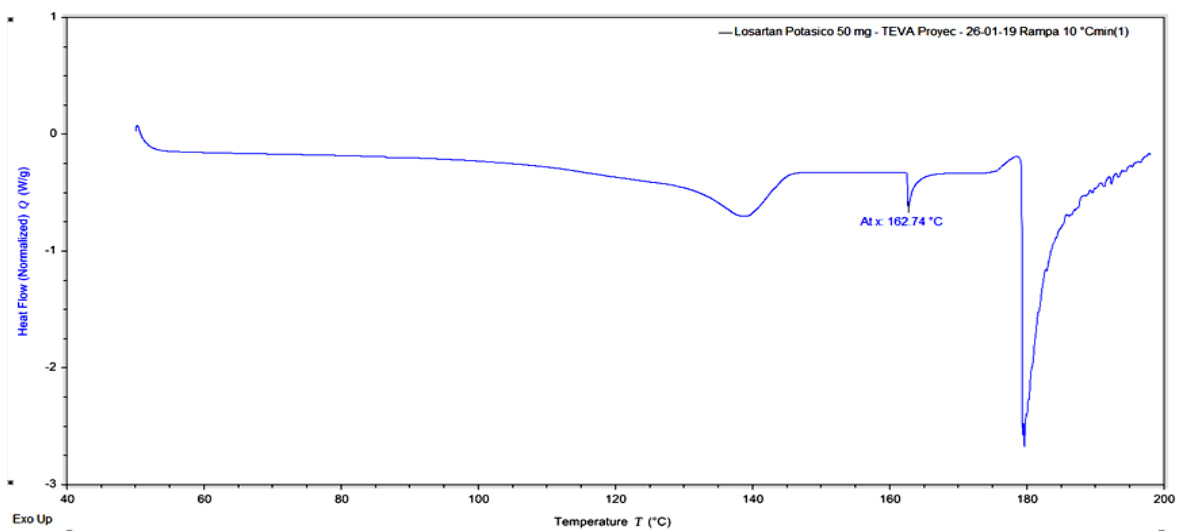


Figura 15. Termograma DSC de tableta de losartán potásico 50 mg multifuente-3.

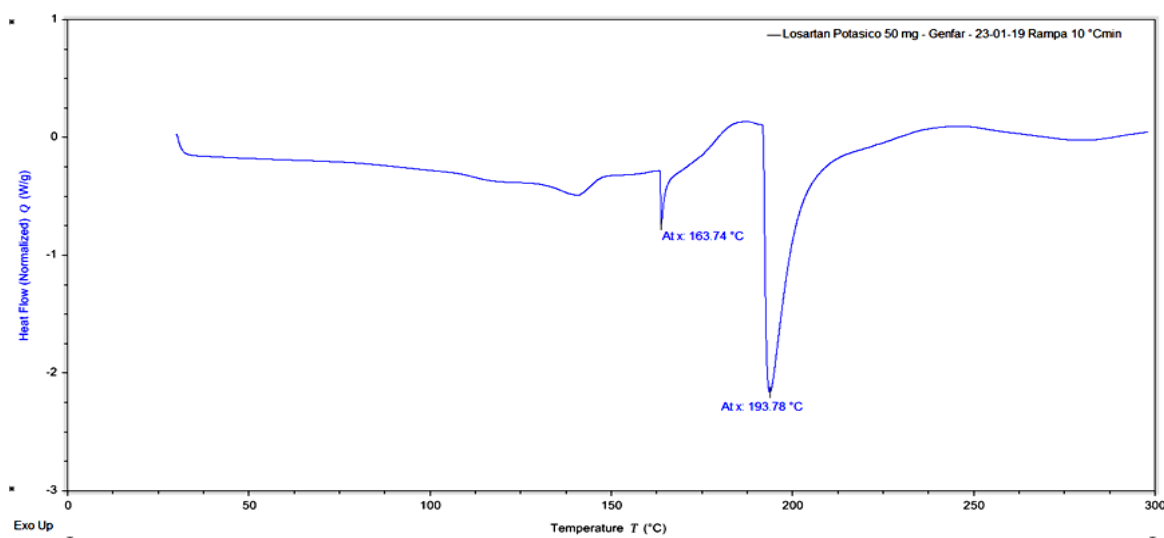


Figura 16. Termograma DSC de tableta de losartán potásico 50 mg multifuente-4.

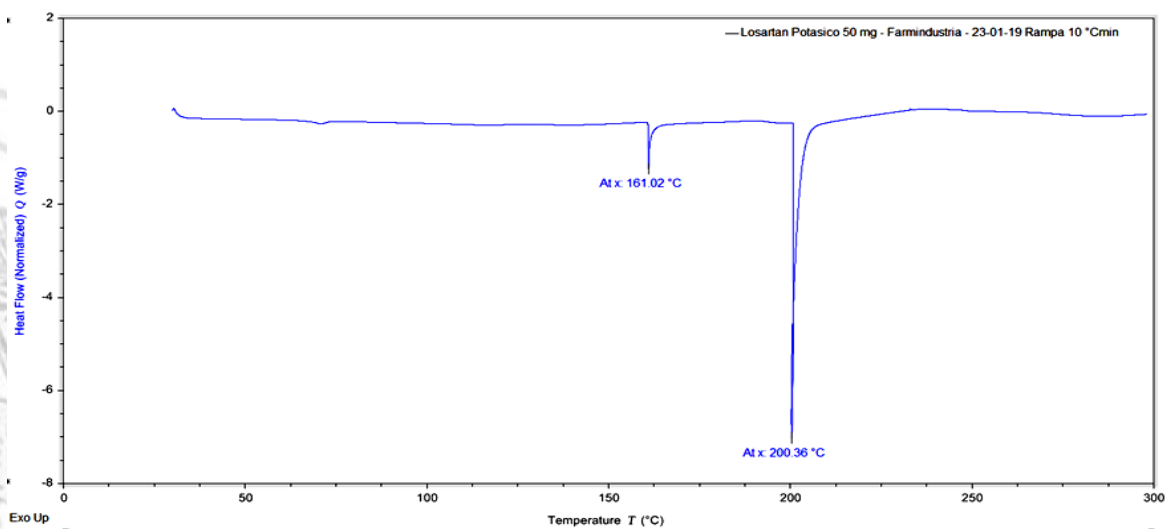


Figura 17. Termograma DSC de tableta de losartán potásico 50 mg multifuente-5.



Los termogramas de los medicamentos fueron totalmente diferentes al termograma del estándar secundario, cuando los excipientes se mezclan con el IFA, las endotermas se desplazan a menor temperatura (Vidyadhara et al., 2013), la disminución del pH genera la formación de losartán con la formación del enlace N-H en sus formas tautoméricas A y B (Kumar et al., 2016).

Con los estudios realizados se demuestra que las tabletas de LP 50 mg adquiridas por el estado peruano y las comercializadas por el sector privado presentan cambios fisicoquímicos del IFA en comparación con el estándar secundario. Para continuar con la investigación se sugiere realizar estudios de disolución *in vitro* de las tabletas de LP 50 mg y los ensayos de Difracción de rayos-X de los IFAs de LP antes de formular el medicamento.

#### 4. Conclusiones

De acuerdo a los estudios realizados por ATR-FTIR y DSC, el estándar secundario de LP presenta dos polimorfos, la forma I y la forma II, que no aparecen en las tabletas de LP 50 mg adquiridas por el estado peruano y comercializado por el sector privado. Por lo que se concluye que el IFA de las tabletas de LP 50 mg no es semejante al estándar secundario.

#### Agradecimientos

A la Universidad Nacional de Trujillo por el financiamiento a través de Fondos del Cánón Minero al proyecto de investigación PIC 06-2014: "Tuberculosis, parasitosis, diabetes e hipertensión: calidad fisicoquímica de los medicamentos adquiridos por el estado peruano".

#### Orcid

M.L. Ganoza-Yupanqui  <https://orcid.org/0000-0002-6114-1451>  
J.C. Uribe-Villarreal  <https://orcid.org/0000-0002-2704-843X>  
L.A. Suárez-Rebaza  <https://orcid.org/0000-0001-5774-3196>

#### Referencias bibliográficas

Banco Interamericano de Desarrollo (BID). 2017. Breve 18: Políticas de adquisición de medicamentos: La experiencia internacional. Disponible en: <https://publications.iadb.org/es/publicacion/17268/breve-18-politicas-de-adquisicion-de-medicamentos-la-experiencia-internacional>

- Birajdar-Shivprasad, M.; Bhusnure-Omprakash, G.; Mulaje-Suraj, S. 2014. Formulation and evaluation of fast disintegrating losartan potassium tablets by formal experimental design. *International Journal of Drug Regulatory Affairs* 2(2): 61-77.
- Cheung, T.T.; Cheung, B.M. 2014. Managing blood pressure control in Asian patients: safety and efficacy of losartan. *Clin Interv Aging* 9: 443-450.
- El-Deen, E.Z.; Donia, A.; Zidan, R. 2017. Development and evaluation of controlled release losartan potassium formulation using different polymers. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research* 4(2): 118-125.
- Goa, K.L.; Wagstaff, A.J. 1996. Losartan potassium: a review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of hypertension. *Drugs* 51(5): 820-845.
- Gómez, L.M.; Olayo, M.G.; Cruz, G.J.; López-Gracia, O.G.; González-Torres, M.; De Jesús, C.; González-Salgado, F. 2012. Effect of energy in the size of pyrrole-derived particles synthesized by plasma. *Superficies y Vacío* 25(2): 88-91.
- Haarika, B.; Bikshapathi, D.V.; Chandramouli, M.S. 2016. Formulation and evaluation of mouth dissolving tablets containing losartan potassium. *Scholar Research Library* 8(17): 115-123.
- Kumar, A.; Rapolu, R.; Raju, Ch.; Sasalamari, G.; Kumar, S.; Awasthi, A.; Navalgund, S.G.; Surendranath, K.V. 2016. The novel acid degradation products of losartan: Isolation and characterization using Q-TOF, 2D-NMR and FTIR. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 120: 65-71.
- Latha, K.; Uhumwangho, M.U.; Sunil, S.A.; Srikanth, M.V.; Ramana, K.V. 2011. Development of an optimised losartan potassium press-coated tablets for chronotherapeutic drug delivery. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 10(5): 551-558.
- Ministerio de Salud del Perú (MINSa). 2016. Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos. Disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>
- Patil, P.; Khairam, G.; Naik, J. 2015. Preparation and statistical optimization of losartan potassium loaded nanoparticles using Box Behnken factorial design: Microreactor precipitation. *Chemical Engineering Research and Design* 104: 98-109.
- Central de Compras Públicas (PERÚ COMPRAS). 2016. Subasta Inversa. Disponible en: <https://www.perucompras.gob.pe/subasta-inversa/que-es-como-funciona-subasta-inversa.php>
- Phani, Y.; Chowdary, Y.A.; Basaveswara, M.V. 2018. Drug-excipient compatibility studies for losartan potassium pulsatile dosage form. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 5(4): 501-506.
- Raghavan, K.; Dwivedi, A.; Campbell, G.C.; Johnston, E.; Levorse, D.; McCauley, J.; Hussain, M. 1993. A spectroscopic investigation of losartan polymorphs. *Pharm Res* 10(6): 900-904.
- Shanmugam, S.; Chakraborty, R.; Sundaramoorthy, K.; Ayyappan, T.; Vetrichelvan, T. 2011. Formulation and evaluation of sustained release matrix tablets of Losartan potassium. *International Journal of PharmTech Research* 3(1): 526-234.
- Vidyadhara, S.; Babu, J.R.; Balakrishna, T.; Trilochani, P.; Kumar, M.P. 2013. Design and evaluation of controlled release losartan potassium microcapsules. *Journal of Pharmacy Research* 6(4): 470-475.