

"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: \_\_\_\_\_

#### MONOGRAFÍA NUEVA

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>AMLODIPINO, BESILATO DE. TABLETAS</b>		
Contienen besilato de amlodipino, equivalente a no menos de 90.0 % y no más de 110.0 % de la cantidad de amlodipino (C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ), indicada en el marbete.		
<b>SUSTANCIAS DE REFERENCIA.</b> SRef de Besilato de Amlodipino y SRef de Compuesto Relacionado A de Amlodipino fumarato de [2-(2-aminoetoximetil)-4-(2-clorofenil)-6-metil-3,5-piridinadicarboxilato de 3-etilo y 5-metilo.		
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b>		
<b>A. 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 obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.		
<b>B. MGA 0361.</b> El espectro de absorción UV de la preparación de la muestra y de la preparación de la		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
referencia, preparados como se indican en la <i>Valoración</i> exhiben máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda.		
<b>UNIFORMIDAD DE DOSIS.</b> MGA 0299. Cumple los requisitos.		
<b>DISOLUCIÓN.</b> MGA 0291, Aparato 2. Usar paletas recubiertas con teflón o paletas de un material inerte, excepto acero inoxidable. Q =75 %.		
<b>Nota:</b> evitar el contacto de las soluciones con acero inoxidable.		
<b>Medio de disolución.</b> Ácido clorhídrico 0.01 N.		
<b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución en medio de disolución que contenga 0.0138 mg/mL de la SRef de besilato de amlodipino. La solución permanece estable un día.		
<b>Procedimiento.</b> Colocar cada tableta en el aparato con 500 mL del medio de disolución, accionar a 75 rpm durante 30 min, filtrar inmediatamente una porción del medio con un filtro adecuado. Efectuar diluciones si fuera necesario. Determinar la absorbancia de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra a la longitud de onda de máxima absorción de 239 nm, utilizando celdas de cuarzo de 1 cm, emplear el medio de disolución como blanco de ajuste. Calcular el porcentaje de amlodipino (C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ) disuelto, por medio de la siguiente fórmula:		
$\frac{100 CD \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right) (408.88)}{M} (567.05)$		
Donde:		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
C = miligramos por mililitro de besilato de amlodipino 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 referencia.		
M= Cantidad de amlodipino indicada en la etiqueta.		
408.88 = Peso molecular de amlodipino		
567.05 = Peso molecular de besilato de amlodipino		
<b>SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR.</b>		
<b>Solución amortiguadora, Fase móvil y Condiciones del equipo.</b> Proceder como se indica en la <i>Valoración</i> .		
<b>Preparación de solución de sensibilidad.</b> Preparar una solución de la SRef de besilato de amlodipino a una concentración de 0.55 µg/mL, en fase móvil.		
<b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución que contenga la SRef de besilato de amlodipino a una concentración de 0.0275 mg/mL y de SRef de compuesto relacionado A de amlodipino a una concentración de 0.0025 mg/mL en fase móvil.		
<b>Preparación de la muestra.</b> Depositar un número adecuado de tabletas en un matraz volumétrico de 25 mL. Agregar aproximadamente 10 mL de fase móvil al matraz. Agitar suavemente para desintegrar las tabletas, luego someter a un baño de ultrasonido durante 5 minutos para disolver		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>completamente y enfriar a temperatura ambiente. Diluir con fase móvil a volumen. Mezclar durante 15 minutos adicionales por agitación magnética y pasar la muestra a través de un filtro con un tamaño de poro de 0,45 µm, desechando los primeros 5 mL. La concentración nominal de amlodipino debe ser de aproximadamente 0.4 mg/mL.</p>		
<p><b>Procedimiento.</b> Inyectar al cromatógrafo repetidas veces volúmenes de 50 µL de la preparación de sensibilidad, registrar los picos respuestas, la relación señal-ruido es no menos de 10. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces volúmenes de 50 µL de la preparación de referencia, registrar los picos respuestas, los tiempos de retención relativos para compuesto relacionado A de amlodipino y amlodipino son aproximadamente 0.5 y 1.0, respectivamente; la resolución, R, entre el pico debido a compuesto relacionado A de amlodipino y el pico debido a amlodipino no es menor que 8.5; el factor de coleo es de no más de 2.0 para compuesto relacionado A de amlodipino y amlodipino. La desviación estándar relativa es de no más de 5.0% para compuesto relacionado A de amlodipino y no más de 2.0% para amlodipino.</p>		
<p>Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo por separado volúmenes iguales (50 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener los correspondientes cromatogramas y medir la respuesta de los picos correspondientes a</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
compuesto relacionado A de amlodipino. Calcular el porcentaje del compuesto relacionado A de amlodipino como base libre en la muestra tomada, por medio de la fórmula:		
$\frac{100 C_{ref} \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left( \frac{406.86}{522.94} \right)}{C_m}$		
Donde:		
$C_{ref}$ = miligramos por mililitro de compuesto relacionado A de amlodipino en la preparación de referencia.		
$C_m$ = miligramos por mililitro nominal de amlodipino en la preparación de la muestra.		
$A_m$ = Área obtenida del pico de compuesto relacionado A de amlodipino obtenida con la preparación de la muestra.		
$A_{ref}$ = Área obtenida del pico de compuesto relacionado A de amlodipino obtenida con la preparación de referencia.		
406.86 = Peso molecular de compuesto relacionado A de amlodipino como base libre		
522.94 = Peso molecular de compuesto relacionado A de amlodipino		
Calcular el porcentaje de aducto de amlodipino glucosa/galactosa o aducto de amlodipino lactosa, si estuvieran presentes, y cualquier producto de degradación no especificado en la muestra tomada:		
$\frac{100 C_{ref} \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left( \frac{408.88}{522.94} \right)}{C_m}$		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
Donde:		
<i>C<sub>ref</sub></i> = miligramos por mililitro de besilato de amlodipino en la preparación de referencia.		
<i>C<sub>m</sub></i> = miligramos por mililitro nominal de besilato de amlodipino en la preparación de la muestra.		
<i>A<sub>m</sub></i> = Area obtenida del pico de aducto de amlodipino glucosa/galactosa, aducto de amlodipino lactosa o cualquier producto de degradación no especificado de la preparación de la muestra		
<i>A<sub>ref</sub></i> = Area obtenida del pico de besilato de amlodipino con la preparación de referencia		
408.88= Peso molecular de amlodipino		
567.05 = Peso molecular de besilato de amlodipino		
<b>Tabla 1</b>		
Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Ácido bencenosulfónico <sup>a</sup>	0.15	---
Compuesto relacionado A de amlodipino <sup>b</sup>	0.50	1.0
Aducto de amlodipino Lactosa <sup>c</sup>	0.80	0.5
Aducto de amlodipino	0.90	0.5

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

Dice	Debe decir		Justificación*
glucosa/galactosa <sup>c</sup>			
Amlodipino	1.0	---	
Cualquier producto de degradación no especificada	---	0.2	
Impurezas totales	---	1.5	
<sup>a</sup> Este pico se debe al contraíón y no debe informarse ni incluirse en las impurezas totales.			
<sup>b</sup> [2-(2-Aminoetoximetil)-4-(2-clorofenil)-6-metil-3,5-piridinadicarboxilato de 3-etilo y 5-metilo].			
<sup>c</sup> Impurezas específicas de la formulación.			
<b>VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.</b>			
<b>Solución amortiguadora pH 3.0.</b> Agregar 7.0 mL de trietilamina a un matraz volumétrico de 1000 mL que contenga 900 mL de agua. Ajustar la solución con ácido fosfórico a un pH de 3.0. Diluir con agua a volumen y mezclar bien.			
<b>Fase móvil.</b> Solución amortiguadora pH 3.0:metanol: acetonitrilo (50:35:15). Filtrar y desgasificar.			
<b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución que contenga la SRef de besilato de amlodipino a una concentración de 0.0275 mg/mL y de SRef de compuesto relacionado A de amlodipino a una concentración de 0.0025 mg/mL en fase móvil.			
<b>Preparación de la muestra.</b> Depositar no menos de 5 tabletas en un matraz volumétrico adecuado y			

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>agregar una cantidad suficiente de fase móvil para desintegrar las tabletas. Agitar durante 30 minutos con agitación magnética y diluir con fase móvil a volumen. Pasar la muestra a través de un filtro con un tamaño de poro de 0,45 <math>\mu\text{m}</math>. Desechar los primeros mililitros del filtrado. La concentración nominal de amlodipino debe ser de aproximadamente 0.02 mg/mL.</p>		
<p><b>Condiciones del equipo.</b> Detector de luz UV a una longitud de onda de 237 nm, columna de 15 cm <math>\times</math> 3.9 mm empacada con L1 con tamaño de partícula de 4 o 5 <math>\mu\text{m}</math>, velocidad de flujo 1.0 mL/min.</p>		
<p><b>Procedimiento.</b> Inyectar al cromatógrafo repetidas veces volúmenes de 50 <math>\mu\text{L}</math> de la preparación de referencia y registrar los picos respuesta. El tiempo de corrida es de no menos de 3 veces el tiempo de retención de amlodipino; los tiempos de retención relativos para compuesto relacionado A de amlodipino y amlodipino son aproximadamente 0.5 y 1.0, respectivamente; la resolución, R, entre el pico debido a compuesto relacionado A de amlodipino y el pico debido a amlodipino no es menor que 8.5; el factor de coelución es de no más de 2.0 para compuesto relacionado A de amlodipino y amlodipino. La desviación estándar relativa es de no más de 5,0% para compuesto relacionado A de amlodipino y no más de 2.0% para amlodipino. Una vez cumplidos los parámetros para aptitud del sistema, inyectar al cromatógrafo por separado, volúmenes iguales (50 <math>\mu\text{L}</math>) de la preparación de</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
referencia y de la preparación de la muestra. Obtener sus correspondientes cromatogramas y medir la respuesta de los picos mayores. Calcular la cantidad de amlodipino (C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ) en la porción de muestra tomada por medio de la siguiente fórmula.		
$100 CD \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left( \frac{408.88}{567.05} \right)$		
Donde:		
C = miligramos por mililitro de besilato de amlodipino en la preparación de referencia.		
A <sub>m</sub> = Área obtenida del pico de amlodipino con la preparación de la muestra		
A <sub>ref</sub> = Área obtenida del pico de besilato de amlodipino con la preparación de referencia.		
D = Factor de dilución.		
408.88 = Peso molecular de amlodipino		
567.05 = Peso molecular de besilato de amlodipino		

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