"2026, Año de Margarita Maza Parada"

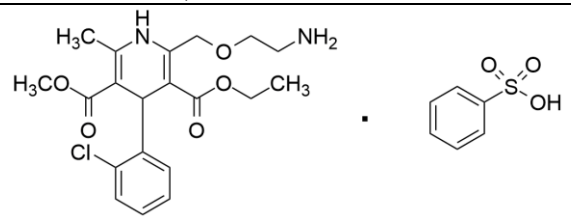
COMENTARIOS

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 noviembre hasta el 31 de diciembre de 2026, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sita en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, Ciudad de México, o al correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre:		**Cargo:**	
Institución o empresa:		**Dirección:**	
Teléfono:		**Correo electrónico:**	

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
AMLODIPINO, BESILATO DE		
		
~~$C_{26}H_{31}ClN_2O_8S$ MM 567.10~~ ~~3-Etil-5-metil (4*RS*)-2-[(2-aminoetoxi)metil]-4-(2-cloro-fenil)-6-metil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato bencenosulfonato~~		
$C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ MM 567.05 Bencenosulfonato de 2-[(2-aminoetoxi)metil]-4-(2-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-etilo-5-metilo		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
[111470-99-6]		
Contiene no menos del 97.0 % y no más de 102.0 % de besilato de amlodipino, calculado con referencia a la sustancia anhidra.		
SUSTANCIA DE REFERENCIA. SRef-FEUM de Besilato de amlodipino. Compuesto Relacionado F de Amlodipino (Maleato de 2-[(2-aminoetoxi)metil]-4-(2-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo). Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.		
DESCRIPCIÓN. Polvo blanco o casi blanco.		
SOLUBILIDAD. Fácilmente soluble en metanol; moderadamente soluble en alcohol; poco soluble en 2-propanol y en agua.		
ENSAYOS DE IDENTIDAD		
A. *MGA 0351*. El espectro IR de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio, corresponde al obtenido con una preparación similar de la SRef-FEUM de Besilato de amlodipino.		
B. *MGA 0241, CLAR*. Comparar los tiempos de retención del pico principal en los cromatogramas obtenidos en la *Valoración*. El tiempo de retención obtenido con la preparación de la muestra~~,~~ corresponde al tiempo de retención obtenido con la preparación de referencia.		
~~**TEMPERATURA DE FUSIÓN.** *MGA 0471*. Entre 199 y 203 °C.~~		
ROTACIÓN ÓPTICA. *MGA 0771, ~~Específica~~ Angular*. Entre -0.10° y +0.10° a 20 °C. Determinar en una solución de la muestra que contenga 10 mg/mL en metanol.		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
AGUA. *MGA 0041, Titulación directa*. No más de 0.5 % para la forma anhidra. Entre 3.1 y 5.0 % para la forma hidratada.		
~~**SUSTANCIAS RELACIONADAS**~~ ~~**Prueba 1.** *MGA 0241, Capa delgada.*~~ ~~**Soporte.** Gel de sílice.~~ ~~**Fase móvil.** Mezcla de metil isobutil cetona:agua:ácido acético glacial (50:25:25). Usar la capa superior de la mezcla.~~ ~~**Preparación de referencia 1.** Preparar una solución de la SRef FEUM de Besilato de amlodipino que contenga 7 mg/mL en metanol.~~ ~~**Preparación de referencia 2.** Transferir 3.0 mL de la preparación de referencia 1 a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar a volumen con metanol y mezclar.~~ ~~**Preparación de referencia 3.** Transferir 1.0 mL de la preparación de referencia 1 a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar a volumen con metanol y mezclar.~~ ~~**Preparación de la muestra.** Pasar 140 mg de la muestra a un matraz volumétrico de 2 mL, disolver y llevar a volumen con metanol y mezclar.~~ ~~**Preparación para la aptitud del sistema.** Pasar 14 mg de la SRef-FEUM de Besilato de amlodipino a un matraz, disolver en 0.2 mL de metanol y mezclar.~~ ~~**Procedimiento.** Aplicar en la cromatoplaca por separado, 10 µL de cada preparación. Desarrollar el cromatograma hasta que la fase móvil haya recorrido ¾ partes a partir del punto de aplicación;~~		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
retirar la cromatoplaca de la celda de desarrollo, marcar el frente de la fase móvil. Secar la placa durante 15 min a 80 °C. Observar bajo lámpara de luz UV a 254 y 365 nm. El cromatograma de la preparación para la aptitud del sistema presenta dos manchas menores claramente separadas con valores de R_F de aproximadamente 0.18 y 0.22. Comparar las intensidades de cualquier mancha secundaria en el cromatograma de la muestra, con las manchas principales en los cromatogramas de las preparaciones de referencia. Cualquier mancha obtenida a partir de la preparación de la muestra, excepto la mancha principal, no es mayor en tamaño que la mancha obtenida a partir de la preparación de referencia 2 (0.3 %) y como máximo, dos manchas son más intensas que la mancha obtenida a partir de la preparación de referencia 3 (0.1 %).		
Prueba 2. *MGA 0241, CLAR*. No más de 0.3 % de la impureza A de amlodipino. No más de 0.3 % de otras impurezas totales. Descartar cualquier pico debido al becensulfonato. **Fase móvil, solución amortiguadora pH 3.0 y condiciones del equipo.** Proceder como se indica en la *Valoración*. **Preparación de referencia.** Preparar una solución de la SRef FEUM de Besilato de amlodipino a una concentración de 0.003 mg/mL en fase móvil. **Preparación de la muestra.** Pasar 50 mg de la muestra a un matraz volumétrico de 50 mL, disolver y llevar a volumen con fase móvil, mezclar.		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
Preparación para la aptitud del sistema. Disolver 5 mg de la muestra en 5 mL de peróxido de hidrógeno y calentar a 70 °C durante 45 min. **Aptitud del sistema.** Inyectar al cromatógrafo 10 µL de la preparación para la aptitud del sistema y registrar los cromatogramas. La resolución R entre la impureza A de amlodipino y amlodipino no es menor de 4.5. Los tiempos de retención relativos son de 0.2 para bencensulfonato, 0.5 para la impureza A de amlodipino (3-etil 5-metil 2-[(2-aminoetoxi)metil]-4-(2-clorofenil)-6-metilpiridin-3,5-dicarboxilato) y 1.0 para amlodipino. Inyectar al cromatógrafo 10 µL de la preparación de referencia y registrar los cromatogramas. El coeficiente de variación para las inyecciones repetidas no es mayor de 10.0 %. **Procedimiento.** Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales de 10 µL de la preparación de referencia y 10 µL de la preparación de la muestra. Registrar los cromatogramas por un período que sea de aproximadamente tres veces el tiempo de retención de amlodipino y medir las respuestas de los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de la muestra con la fórmula: $100\,(1/F)(C_{ref}/C_m)(A_m/A_{ref})$ Donde: *F* = Factor de respuesta relativa, que es igual a 0.5 para la impureza A de amlodipino y a 1.0 para otras impurezas. C_{ref} = Concentración de la preparación de		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
~~referencia (mg/mL).~~ ~~C_m = Concentración de la preparación de la muestra (mg/mL).~~ ~~A_m = Respuesta para cada pico de impureza obtenido a partir de la preparación de la muestra.~~ ~~A_{ref} = Respuesta del pico de besilato de amlodipino obtenido a partir de la preparación de referencia.~~		
SUSTANCIAS RELACIONADAS. *MGA 0241, CLAR.* **Solución A, solución B, fase móvil, diluyente, solución muestra y sistema cromatográfico.** Proceder según se indica en la *Valoración*. ***Nota:*** proteger de la luz las soluciones que contengan besilato de amlodipino y compuestos relacionados de amlodipino. **Preparación de impurezas.** Preparar una solución de la SRef del Compuesto relacionado F de amlodipino a una concentración de 0.1 mg/mL en diluyente. Someter a ultrasonido hasta disolver. **Preparación para la aptitud del sistema.** Preparar una solución que contenga 0.5 mg/mL de la SRef-FEUM de Besilato de amlodipino y 1.5 µg/mL de la SRef del Compuesto relacionado F de amlodipino en diluyente. Preparar como se indica a continuación: transferir la cantidad apropiada de la SRef-FEUM de Besilato de amlodipino a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen apropiado de la preparación de impurezas al matraz, diluir con diluyente a volumen.		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
Preparación de sensibilidad. Preparar una solución que contenga 0.25 µg/mL de la SRef-FEUM de Besilato de amlodipino en diluyente. **Preparación de referencia.** Preparar una solución que contenga 0.5 µg/mL de la SRef-FEUM de Besilato de amlodipino en diluyente. **Aptitud del sistema.** Inyectar por separado 2 µL de la preparación para la aptitud del sistema, 2 µL de la preparación de sensibilidad y 2 µL de la preparación de referencia, registrar las respuestas de los picos de acuerdo con lo indicado en el *Procedimiento*. Véase la *Tabla 1* para los tiempos de retención relativos. La resolución no es menor que 3.0 entre el Compuesto relacionado F de amlodipino y Amlodipino en la preparación para la aptitud del sistema. El factor de coleo no es mayor que 2.5 para Amlodipino, en la preparación para la aptitud del sistema. El coeficiente de variación de las inyecciones repetidas no es mayor que 5.0 %, en la preparación de referencia. La relación señal-ruido no es menor que 10 en la preparación de sensibilidad. **Procedimiento.** Inyectar por separado 20 µL de la preparación de referencia, y 20 µL de la preparación de la muestra. Registrar los cromatogramas y registrar las respuestas de los picos principales. Calcular el porcentaje de cada impureza relacionada en la porción de la muestra tomada mediante la fórmula:		

CONSULTA

<table>
<tr><th>Dice</th><th>Debe decir</th><th>Justificación*</th></tr>
<tr><td>

$$100\ (A_m / A_{ref})(C_{ref} / C_m)(1 / F)$$

A_m = Área bajo el pico de cada impureza en la preparación de la muestra.
A_{ref} = Área bajo el pico de amlodipino en la preparación de referencia.
C_{ref} = Concentración de la SRef-FEUM de besilato de amlodipino en la preparación de referencia, en mg/mL.
C_m = Concentración de besilato de amlodipino en la preparación de la muestra, en mg/mL.
F = Factor de respuesta relativa (véase *Tabla 1*).
Criterios de aceptación: véase la *Tabla 1*. El umbral de informe es 0.05 %.

Tabla 1.

Nombre	Tiempo de retención relativo	Factor de respuesta relativa	Criterio de aceptación. No más de (%)
Ácido bencenosulfónico [a]	0.11	---	---
Compuesto relacionado A de amlodipino [b]	0.56	0.56	0.3
Compuesto relacionado F de amlodipino	0.75	1.3	0.15
Amlodipino	1.0	---	---

</td><td></td><td></td></tr>
</table>

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
Análogo etilo de amlodipino [c] 1.28 1.4 0.15 Hidroxietil ftalil Amlodipino [d] 1.66 1.3 0.10 Compuesto relacionado D de amlodipino [e] 2.31 1.7 0.15 Cualquier impureza no especificada --- 1.0 0.10 Impurezas totales --- --- 0.50 [a] Este pico se debe al contraión y no debe informarse ni incluirse en las impurezas totales. [b] [2-(2-Aminoetoximetil]-4-(2-clorofenil)-6-metil-3,5-piridindicarboxilato] de 3-etilo y 5-metilo. [c] 2-[(2-Aminoetoxi)metil]-4-(2-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo. [d] 4-(2-Clorofenil)-2-{[2-(2-[(2-hidroxietil)carbamoil]benzamido)etoxi]metil}-6-metil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-etilo y 5-metilo.		
RESIDUO DE LA IGNICIÓN. *MGA 0751*. No más de 0.2 %.		
METALES PESADOS. *MGA 0561, Método II*. No más de ~~20~~ 25 ppm.		
~~**VALORACIÓN.** *MGA 0241, CLAR.*~~ ~~**Solución amortiguadora pH 3.0.** Disolver 7.0 mL de trietilamina en 800 mL de agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3.0 ± 0.1 y diluir con agua a 1 000 mL.~~ ~~**Fase móvil.** Mezcla de Solución amortiguadora pH 3.0:metanol:acetonitrilo (50:35:15), filtrar y desgasificar. Hacer ajustes si es necesario.~~ ~~**Preparación de referencia.** Preparar una solución~~		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
de la SRef-FEUM de Besilato de amlodipino a una concentración de 0.05 mg/mL en fase móvil. **Preparación de la muestra.** Pasar 50 mg de la muestra a un matraz volumétrico de 50 mL, disolver y llevar a volumen con la fase móvil, mezclar. Transferir 5.0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar a volumen con la fase móvil y mezclar. **Condiciones de equipo.** Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 237 nm. Columna de 3.9 mm × 15 cm empacada con L1. Velocidad de flujo de 1.0 mL/min. **Aptitud del sistema.** Inyectar 10 µL de la preparación de referencia y registrar los picos respuesta de acuerdo a lo indicado en el procedimiento. El coeficiente de variación de las inyecciones repetidas no es mayor al 2.0 %. **Procedimiento.** Inyectar por separado 10 µL de la preparación de referencia y 10 µL de la preparación de la muestra en el cromatógrafo. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas para los picos principales. Calcular el porcentaje de besilato de amlodipino en la muestra con la fórmula: $$\frac{100\,(C_{ref}/C_m)(A_m/A_{ref})}{}$$ Donde: C_{ref} = Concentración de la SRef-FEUM de Besilato de amlodipino en la preparación de referencia (mg/mL). C_m = Concentración de besilato de amlodipino en la preparación de la muestra (mg/mL).		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
~~A_{m} = Respuesta del pico de besilato de amlodipino en la preparación de la muestra.~~ ~~A_{ref} = Respuesta del pico de besilato de amlodipino en la preparación de referencia.~~		
VALORACIÓN. *MGA 0241, CLAR.* ***Nota:*** proteger de la luz las soluciones que contengan besilato de amlodipino. **Solución A.** Disolver 1.36 g de fosfato monobásico de potasio con 950 mL de agua. Ajustar con ácido fosfórico a pH de 2.5 ± 0.1. Diluir con agua a 1 L. **Solución B.** Metanol. **Fase móvil.** De acuerdo con la *Tabla 2*. *Tabla 2* **Tiempo (min) / Solución A (%) / Solución B (%)** 0 / 60 / 40 0.5 / 60 / 40 8 / 20 / 80 9 / 20 / 80 10 / 60 / 40 11 / 60 / 40 **Diluyente.** Metanol:agua (50:50). **Preparación de referencia.** Preparar una solución de la SRef-FEUM de Besilato de amlodipino a una concentración de 0.5 mg/mL en diluyente. **Preparación de la muestra.** Preparar una solución de la muestra a una concentración de 0.5 mg/mL en diluyente. **Condiciones del equipo.** Cromatógrafo de líquidos equipado con un detector UV a 240 nm y una columna de 2.1 mm × 5 cm empacada con L1		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
(1.7 µm). Temperatura de la columna: 40 °C. Velocidad de flujo: 0.5 mL/min. Volumen de inyección 2 µL. **Aptitud del sistema.** Inyectar 2 µL de la preparación de referencia y registrar la respuesta de los picos de acuerdo a lo indicado en el procedimiento. El factor de coleo no es mayor que 2.5. El coeficiente de variación de las inyecciones repetidas no es mayor que 0.73 %. **Procedimiento.** Inyectar por separado 2 µL de la preparación de referencia y 2 µL de la preparación de la muestra. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular el porcentaje de besilato de amlodipino en la porción de la muestra tomada mediante la fórmula: $100\ (A_m / A_{ref})(C_{ref} / C_m)$ Donde: A_m = Área bajo el pico de SRef-FEUM de besilato de amlodipino en la preparación de la muestra. A_{ref} = Área bajo el pico de SRef-FEUM de besilato de amlodipino en la preparación de referencia. C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de la SRef de besilato de amlodipino en la preparación de referencia. C_m = Concentración en miligramos por mililitro de besilato de amlodipino en la preparación de la muestra.		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
CONSERVACIÓN. En envases herméticos y protegidos de la luz. Almacenar a temperatura ambiente.		

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

Formato **EP-PO-214/05-2**

CONSULTA