

"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 1° de febrero y hasta el 31 de marzo 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.

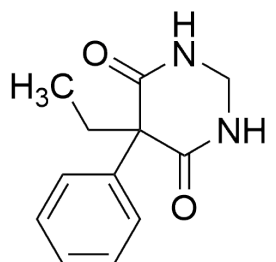
Correo electrónico: [consultas@farmacopea.org.mx](mailto:consultas@farmacopea.org.mx).

**DATOS DEL PROMOVENTE**

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

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

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>PRIMIDONA</b></p> 		
<p>C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> MM 218.25 5-Etildihidro-5-fenil-4,6(1H,5H)pirimidinadiona [125-33-7]</p>		
<p>Contiene no menos de 98.0 % y no más de 102.0 % de primidona, calculado con referencia a la sustancia seca.</p>		
<p><b>SUSTANCIA DE REFERENCIA. SRef de primidona, SRef de fenobarbital y SRef de</b></p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>compuesto relacionado C de primidona. Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.</p>		
<p><b>DESCRIPCIÓN.</b> Polvo cristalino blanco.</p>		
<p><del><b>SOLUBILIDAD.</b> Soluble en <i>N,N</i>-dimetilformamida; poco soluble en alcohol; muy poco soluble en agua; casi insoluble en éter dietílico.</del></p>		
<p><del><b>SOLUBILIDAD.</b> Insoluble en éter etílico, muy poco soluble en agua y en la mayoría de los disolventes orgánicos, poco soluble en alcohol, soluble en soluciones alcalinas.</del></p>		
<p><b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b></p>		
<p><del><b>A.MGA 0351.</b> El espectro IR de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio, corresponde al obtenido con una preparación similar de la SRef de primidona. Si hay diferencia, disolver porciones tanto de la muestra como de la SRef, en alcohol, evaporar las soluciones a sequedad y repetir la prueba en los residuos.</del></p>		
<p><del><b>B. MGA 0361.</b> El espectro UV de una solución de 400 µg/mL en alcohol corresponde con el obtenido con una solución similar de la SRef de primidona. Las absorptividades respectivas a la longitud de onda de máxima absorbancia a aproximadamente 257 nm con referencia a la sustancia seca no difieren en más de 3.0 %.</del></p>		
<p><del><b>B. MGA 0241, CLAR.</b> Comparar los tiempos de retención del pico principal en los cromatogramas obtenidos en la <i>Valoración</i>. El tiempo de retención obtenido con la preparación de la muestra, corresponde al tiempo de retención obtenido con la preparación de referencia.</del></p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>TEMPERATURA DE FUSIÓN.</b> MGA 047. Entre 279 y 284 °C.</p>		
<p><b>SUSTANCIAS RELACIONADAS.</b> MGA 0241, Capa delgada. El total de las sustancias relacionadas no excede el 2.0 %. <b>Soporte.</b> Gel de sílice GF<sub>254</sub>. <b>Fase móvil.</b> Alcohol butílico: ácido acético glacial: agua (5:3:2). <b>Revelador 1.</b> Gas cloro. <b>Revelador 2.</b> Preparar una solución colocando 160 mg de o-toluidina en un matraz volumétrico de 500 mL y disolver en 30 mL de ácido acético glacial, llevar al aforo con agua, agregar 1.0 g de yoduro de potasio, mezclar hasta disolución. <b>Preparaciones de referencia.</b> Preparar soluciones en metanol de la SRef de primidona que contengan concentraciones de 2, 10, 20 y 40 µg/mL. <b>Preparación de la muestra.</b> Preparar una solución de la muestra en metanol teniendo una concentración de 2 µg/mL. <b>Procedimiento.</b> Aplicar en carriles separados 10 µL de cada una de las preparaciones. Desarrollar el cromatograma hasta que la fase móvil haya recorrido <math>\frac{3}{4}</math> partes de la longitud de la placa, a partir del punto de aplicación. Retirar la cromatoplaque. Dejar secar al aire, exponer la cromatoplaque al revelador 1 durante 15 min, secar al aire hasta que el cloro se haya disipado (15 min), rociar el revelador 2. Localizar cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma</p>		



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

Dice	Debe decir	Justificación*																					
<del>con la preparación de la muestra, y determinar su intensidad relativa en comparación con el cromatograma correspondiente a las preparaciones de referencia.</del>																							
<b>SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR.</b> Impurezas individuales véase tabla 1. Impurezas totales no más de 0.5 %.																							
<b>Solución A.</b> Disolver 1.36 g de fosfato monobásico de potasio en 1000 mL de agua.																							
<b>Fase móvil.</b> Solución A: metanol de acuerdo al siguiente gradiente:																							
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo (min)</th> <th>Solución A (%)</th> <th>Metanol (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>75</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>1.0</td> <td>75</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>6.0</td> <td>40</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>8.0</td> <td>40</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>8.5</td> <td>75</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>10.0</td> <td>75</td> <td>25</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Solución A (%)	Metanol (%)	0	75	25	1.0	75	25	6.0	40	60	8.0	40	60	8.5	75	25	10.0	75	25		
Tiempo (min)	Solución A (%)	Metanol (%)																					
0	75	25																					
1.0	75	25																					
6.0	40	60																					
8.0	40	60																					
8.5	75	25																					
10.0	75	25																					
<b>Preparación de referencia 1.</b> Preparar una solución que contenga 1000 µg/mL de la SRef de Primidona en metanol.																							
<b>Preparación de referencia 2.</b> A partir de la preparación de referencia 1, medir la cantidad adecuada para obtener una solución de concentración de 1.0 µg/mL de la SRef de primidona, emplear metanol como disolvente.																							
<b>Preparación de la muestra.</b> Preparar una solución que contenga 1000 µg/mL de la muestra en metanol.																							



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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Preparación para la aptitud del sistema.</b> Preparar una solución que contenga 1000 µg/mL de la SRef de Primidona, 10 µg/mL de SRef de Fenobarbital y 10 µg/mL del Compuesto Relacionado C de Primidona. Preparar diluyendo cantidades pesadas de la SRef de Fenobarbital y la SRef del Compuesto Relacionado C de Primidona con la preparación de referencia 1 como diluyente.</p>		
<p><b>Condiciones del equipo.</b> Cromatógrafo de líquidos equipado con detector a 215 nm. Columna L1 monolítico de 4.6 mm × 10 cm, la velocidad de flujo es de 3.2 mL/minuto.</p>		
<p><b>Aptitud del sistema.</b> Inyectar al cromatógrafo 10 µL de la preparación de referencia 2, y 10 µL preparación para la aptitud del sistema, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el procedimiento. La resolución no es menor de 2.5 entre el fenobarbital y el compuesto relacionado C de primidona, en la preparación de referencia 2 el factor de asimetría no es mayor de 2.0 para primidona y el coeficiente de variación para las inyecciones repetidas no es mayor de 5.0 %.</p>		
<p><b>Procedimiento.</b> Inyectar por separado 10 µL de la preparación referencia 2 y 10 µL de la preparación de la muestra 2, obtener los cromatogramas correspondientes. Identificar las impurezas usando los tiempos de retención relativos mostrados en la Tabla de Impurezas 1. Calcular el porcentaje de</p>		

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

Dice				Debe decir	Justificación*
cada impureza en la porción de muestra utilizada, empleando la siguiente fórmula:					
$(A_m/A_{ref})(C_{ref}/C_m)(100F)$					
Donde:					
$A_m$ = Respuesta del pico de cada impureza observado de la preparación de la muestra.					
$A_{ref}$ = Respuesta del pico de Primidona en la preparación de referencia 2.					
$C_{ref}$ = Concentración en µg/mL de primidona en la preparación de referencia 2.					
$C_m$ = Concentración en µg/mL de primidona en la preparación de la muestra.					
F = factor de respuesta relativo (véase la <i>Tabla 1</i> de Impurezas)					
<b>Nota.</b> Descartar los picos de las impurezas menores de 0.05%					
<b>Tabla 1 de Impurezas</b>					
Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)		
Compuesto relacionado A de primidona <sup>a</sup>	0.5	0.67	0.1		
Fenobarbital	1.4	1.0	0.1		
Compuesto relacionado C de primidona <sup>b</sup>	1.6	0.67	0.1		
2-Ciano-2-fenilbutiramida	1.8	0.71	0.1		

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

Dice				Debe decir	Justificación*
Ácido 2-fenilbutírico	2.0	0.77	0.1		
Fenilpropil-primidona <sup>c</sup>	2.8	1.0	0.3		
Cualquier impureza no especificada	—	1.0	0.1		
<sup>a</sup> 2-Etil-2-fenilmalonamida (2-etil-2-fenilpropanodiamida).					
<sup>b</sup> 2-Fenilbutiramida.					
<sup>c</sup> 5-Etil-5-fenil-2-(1-fenilpropil)dihidropirimidina-4,6(1H,5H)-diona.					
<b>IMPUREZAS ORGÁNICAS VOLÁTILES.</b> MGA 0500. Cumple los requisitos.					
<b>PÉRDIDA POR SECADO.</b> MGA 0671. No más de 0.5 %. Secar a 105 °C durante 2 h.					
<b>RESIDUO DE LA IGNICIÓN.</b> MGA 0751. No más de 0.2 %.					
<p><b>VALORACIÓN.</b> MGA 0361.</p> <p><b>Preparación de la muestra.</b> Depositar en un matraz volumétrico de 100 mL, 40 mg de la muestra, agregar 70 mL de alcohol y calentar a ebullición suavemente para disolver. Enfriar y llevar al aforo con alcohol.</p> <p><b>Preparación de referencia.</b> Solución que contiene 400 µg/mL de la SRef primidona en alcohol. Proceder como se indica en la preparación de la muestra.</p> <p><b>Procedimiento.</b> Determinar las absorbancias en celdas de 2.0 cm utilizando alcohol como blanco, a los mínimos: 254 y 261 nm aproximadamente y en el máximo de 257 nm. De la misma manera, determinar las absorbancias a una solución de</p>					





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

Dice	Debe decir	Justificación*
<del>referencia. Calcular la cantidad en miligramos de primidona en la muestra por la fórmula:</del>		
<del><math>0.1 C \left[ (2A_{257} - A_{254} - A_{261})_m \right] /</math></del>		
<p>Donde:</p> <p><del>C = Concentración, en microgramos de la SRef de primidona en la solución de referencia.</del></p> <p><del><math>(2A_{257} - A_{254} - A_{261})_m</math> = Diferencia en las absorbancias a las longitudes de onda indicadas como subíndices para la preparación de la muestra.</del></p> <p><del><math>(2A_{257} - A_{254} - A_{261})_{ref}</math> = Diferencia en las absorbancias a las longitudes de onda indicadas como subíndices para la preparación de la referencia.</del></p>		
<b>VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.</b>		
<b>Solución A.</b> Disolver 6.8 g de fosfato monobásico de potasio en 1000 mL de agua.		
<b>Fase móvil.</b> metanol: tetrahidrofurano: Solución A (35:0.5:65).		
<b>Diluyente.</b> Metanol: agua (35:65).		
<b>Preparación de referencia 1.</b> Preparar una solución de la SRef de Primidona que contenga 0.5 mg/mL en metanol.		
<b>Preparación de referencia 2.</b> A partir de la preparación de referencia 1, preparar una solución de la SRef de Primidona que contenga 0.05 mg/mL en diluyente.		
<b>Preparación de la muestra 1.</b> Preparar una solución de la muestra que contenga 0.5 mg/mL en metanol.		



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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Preparación de la muestra 2.</b> A partir de la preparación de la muestra 1, preparar una solución que contenga 0.05 mg/mL de la muestra en diluyente.</p>		
<p><b>Condiciones del equipo.</b> Cromatógrafo de líquidos equipado con detector a 220 nm. Columna L1 (3 μm) de 4.6 mm × 10 cm, la velocidad de flujo es de 1.3 mL/minuto, temperatura de la columna 35 °C.</p>		
<p><b>Aptitud del sistema.</b> Inyectar al cromatógrafo 20 μL de la preparación de referencia 2, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el <i>Procedimiento</i>. La eficiencia de la columna no es menor a 3000 platos teóricos, el factor de asimetría no es mayor de 2.0 y el coeficiente de variación para las inyecciones repetidas de no es mayor de 2.0 %.</p>		
<p><b>Procedimiento.</b> Inyectar por separado 20 μL de la preparación referencia 2 y 20 μL de la preparación de la muestra 2, obtener los cromatogramas correspondientes y calcular el área bajo los picos principales. Calcular el porcentaje de primidona en la porción de la muestra utilizada, empleando la siguiente fórmula:</p>		
$100 (A_m / A_{ref}) (C_{ref} / C_m)$		
<p>Donde:</p>		
<p><math>A_m</math> = Área bajo el pico de primidona en la preparación de la muestra 2.</p>		
<p><math>A_{ref}</math> = Área bajo el pico de primidona en la preparación de referencia 2.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
$C_{ref}$ = Concentración en mg/mL de primidona en la preparación de referencia 2.		
$C_m$ = Concentración en mg/mL de primidona en la preparación de la muestra 2.		
<b>CONSERVACIÓN.</b> En envases bien cerrados.		

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

CONSULTA