

## Metotrexato, Inyección

<b>Tipo de Publicación</b>	Boletín de Revisión
<b>Fecha de Publicación</b>	26–abr–2019
<b>Fecha Oficial</b>	01–may–2019
<b>Comité de Expertos</b>	Monografías de Medicamentos Químicos 3
<b>Motivo de la Revisión</b>	Cumplimiento

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015–2020, el Comité de Expertos en Monografías de Medicamentos Químicos 3 ha revisado la monografía de Metotrexato, Inyección. El propósito de la revisión es ampliar los criterios de aceptación del compuesto relacionado C de metotrexato en la prueba de *Impurezas Orgánicas* de no más de 3,0% a no más de 4,0% para ser coherente con la especificación aprobada por la FDA.

El Boletín de Revisión de Metotrexato, Inyección reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Feiwen Mao, Enlace Científico Sénior (301-816-8320 o [fm@usp.org](mailto:fm@usp.org)).

## Metotrexato, Inyección

### DEFINICIÓN

La Inyección de Metotrexato es una solución estéril de Metotrexato en Agua para Inyección, preparada con ayuda de Hidróxido de Sodio. Contiene no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de metotrexato ( $C_{20}H_{22}N_8O_5$ ).

### IDENTIFICACIÓN

#### Cambio en la redacción:

- **A. ▲PRUEBAS ESPECTROSCÓPICAS DE IDENTIFICACIÓN (197)**, *Espectroscopía en el Infrarrojo: 197K▲* (AF 1-May-2020)

**Muestra:** Diluir, si fuera necesario, un volumen de Inyección, equivalente a aproximadamente 25 mg de metotrexato, con agua hasta obtener una solución con una concentración de aproximadamente 2,5 mg/mL. Ajustar con ácido clorhídrico 0,1 N a un pH de 4,0. Colocar la suspensión espesa en un tubo de centrifuga de 50 mL y centrifugar. Decantar el sobrenadante, agregar 25 mL de acetona, agitar y pasar a través de un filtro de membrana resistente a los disolventes con un tamaño de poro de 0,45 µm. Secar al aire el precipitado filtrado.

**Criterios de aceptación:** Cumple con los requisitos.

- **B.** El tiempo de retención del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

### VALORACIÓN

#### • PROCEDIMIENTO

**Solución amortiguadora:** 3,4 mg/mL de fosfato monobásico de sodio anhidro en agua. Ajustar con hidróxido de sodio 1 N a un pH de 6,0.

**Solución A:** Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (5:95)

**Solución B:** Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (50:50)

**Fase móvil:** Ver la *Tabla 1*.

**Tabla 1**

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0,0	100	0
30	50	50
34	50	50
35	100	0
40	100	0

**Solución estándar:** 0,2 mg/mL de ER Metotrexato USP en *Solución A*, que se prepara según se indica a continuación. Agregar una cantidad suficiente de ER Metotrexato USP a un matraz volumétrico adecuado y agregar un volumen de dimetil sulfóxido equivalente al 5% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido hasta lograr la disolución, luego diluir con *Solución A* a volumen.

**Solución muestra:** Nominalmente 0,2 mg/mL de metotrexato, a partir de Inyección, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad suficiente de Inyección a un matraz volumétrico apropiado. Agregar un volumen de dimetil sulfóxido equivalente a aproximadamente el 5% del volumen del matraz y someter a ultrasonido durante 2 minutos a temperatura ambiente, luego agregar un volumen de *Solución A* equivalente al 30% del volumen del matraz y someter a ultrasonido. Diluir con *Solución A* a volumen.

#### Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 280 nm

**Columna:** 4,6 mm × 25 cm; relleno L1 de 5 µm

**Velocidad de flujo:** 1 mL/min

**Volumen de inyección:** 20 µL

#### Aptitud del sistema

**Muestra:** *Solución estándar*

#### Requisitos de aptitud

**Factor de asimetría:** No más de 2,0

**Desviación estándar relativa:** No más de 2,0%

#### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de metotrexato ( $C_{20}H_{22}N_8O_5$ ) en la porción de Inyección tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

$r_U$  = respuesta del pico de la *Solución muestra*

$r_S$  = respuesta del pico de la *Solución estándar*

$C_S$  = concentración de ER Metotrexato USP en la *Solución estándar* (µg/mL)

$C_U$  = concentración nominal de metotrexato en la *Solución muestra* (µg/mL)

**Criterios de aceptación:** 90,0%–110,0%

### IMPUREZAS

#### Cambio en la redacción:

#### • IMPUREZAS ORGÁNICAS

**Solución A, Solución B, Fase móvil, Solución muestra y Sistema cromatográfico:** Proceder según se indica en la *Valoración*.

**Solución estándar:** 0,2 µg/mL de ER Metotrexato USP, de ER Compuesto Relacionado B Metotrexato USP, de ER Compuesto Relacionado C de Metotrexato USP y de ER Compuesto Relacionado E de Metotrexato USP en *Solución A*, que se prepara según se indica a continuación. Agregar una cantidad suficiente de cada Estándar de Referencia a un matraz volumétrico adecuado y agregar un volumen de dimetil sulfóxido equivalente al 5% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido hasta lograr la disolución, luego diluir con *Solución A* a volumen. Someter a ultrasonido, si fuera necesario para facilitar la disolución.

**Solución muestra:** Nominalmente 0,2 mg/mL de metotrexato, a partir de Inyección, que se prepara según se indica en la *Valoración*

#### Aptitud del sistema

**Muestra:** *Solución estándar*

[NOTA—Ver la *Tabla 2* para los tiempos de retención relativos.]

#### Requisitos de aptitud

**Resolución:** No menos de 1,5 entre compuesto relacionado B de metotrexato y compuesto relacionado C de metotrexato

**Desviación estándar relativa:** No más de 5,0% para metotrexato, para compuesto relacionado B de metotrexato, para compuesto relacionado C de metotrexato y para compuesto relacionado E de metotrexato

#### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de compuesto relacionado B de metotrexato y compuesto relacionado C de metotrexato en la porción de Inyección tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

## 2 Metotrexato

Boletín de Revisión  
Oficial: mayo 1, 2019

- $r_U$  = respuesta del pico de cada impureza correspondiente de la *Solución muestra*  
 $r_S$  = respuesta del pico de cada Estándar de Referencia correspondiente de la *Solución estándar*  
 $C_S$  = concentración de cada Estándar de Referencia correspondiente en la *Solución estándar* ( $\mu\text{g/mL}$ )  
 $C_U$  = concentración nominal de metotrexato en la *Solución muestra* ( $\mu\text{g/mL}$ )

Calcular el porcentaje de compuesto relacionado E de metotrexato ácido libre en la porción de Inyección tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times (M_{r1}/M_{r2}) \times 100$$

- $r_U$  = respuesta del pico de la *Solución muestra*  
 $r_S$  = respuesta del pico de la *Solución estándar*  
 $C_S$  = concentración de ER Compuesto Relacionado E de Metotrexato USP en la *Solución estándar* ( $\mu\text{g/mL}$ )  
 $C_U$  = concentración nominal de metotrexato en la *Solución muestra* ( $\mu\text{g/mL}$ )  
 $M_{r1}$  = peso molecular de compuesto relacionado E de metotrexato ácido libre, 325,33  
 $M_{r2}$  = peso molecular de ER Compuesto Relacionado E de Metotrexato USP, 343,56

[NOTA—ER Compuesto Relacionado E de Metotrexato USP es Hemiclorhidrato de ácido 4-[[[(2,4-diaminopteridin-6-il)metil](metil)amino]benzoico.]

Calcular el porcentaje de cualquier producto de degradación individual no especificado en la porción de Inyección tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

- $r_U$  = respuesta del pico de cada producto de degradación no especificado de la *Solución muestra*  
 $r_S$  = respuesta del pico de metotrexato de la *Solución estándar*  
 $C_S$  = concentración de ER Metotrexato USP en la *Solución estándar* ( $\mu\text{g/mL}$ )  
 $C_U$  = concentración nominal de metotrexato en la *Solución muestra* ( $\mu\text{g/mL}$ )

**Criterios de aceptación:** Ver la *Tabla 2*. El umbral de informe es 0,1%.

**Tabla 2**

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Compuesto relacionado B de metotrexato	0,67	0,3
Compuesto relacionado C de metotrexato	0,73	▲4,0▲ (BR 1-May-2019)
Metotrexato	1,0	—
Compuesto relacionado E de metotrexato ácido libre <sup>a</sup>	1,41	0,3
Cualquier producto de degradación individual no especificado	—	0,2
Productos de degradación no especificados totales	—	1,0

<sup>a</sup> Ácido 4-[[[(2,4-diaminopteridin-6-il)metil](metil)amino]benzoico.

### PRUEBAS ESPECÍFICAS

- **PH** (791): 7,0–9,0
- **PRUEBA DE ENDOTOXINAS BACTERIANAS** (85): No más de 0,4 Unidades USP de Endotoxina/mg de metotrexato sódico
- **OTROS REQUISITOS:** Cumple con los requisitos en *Medicamentos Inyectables y en Implantes* (1).

### REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases monodosis o multidosis, preferentemente de vidrio Tipo I. Proteger de la luz. Almacenar a temperatura ambiente controlada.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** (11)
  - ER Metotrexato USP
  - ER Compuesto Relacionado B de Metotrexato USP  
Ácido (S)-2-[4-[[[(2,4-diaminopteridin-6-il)metilamino]benzamido]pentanedioico].  
 $C_{19}H_{20}N_8O_5$  440,41
  - ER Compuesto Relacionado C de Metotrexato USP  
Ácido (S)-2-[4-[[[(2-amino-4-oxo-1,4-dihidropteridin-6-il)metil](metil)amino]benzamido]pentanedioico].  
 $C_{20}H_{21}N_7O_6$  455,42
  - ER Compuesto Relacionado E de Metotrexato USP  
Hemiclorhidrato de ácido 4-[[[(2,4-diaminopteridin-6-il)metil](metil)amino]benzoico].  
 $C_{15}H_{15}N_7O_2 \cdot \frac{1}{2}HCl$  343,56 (anhidro)  
 $C_{15}H_{15}N_7O_2$  325,33 (ácido libre)