

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

### 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 2024, 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*
<b>METOTREXATO SÓDICO. POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE</b>		
Polvo liofilizado estéril de metotrexato sódico. Contiene no menos del 95.0 % y no más del 115.0 % de la cantidad de $C_{20}H_{22}N_8O_5$ , indicada en el marbete. <b>Precaución:</b> manejar con precaución el metotrexato, es citotóxico e irritante, evitar la inhalación y el contacto con la piel y mucosas. No aspirar las soluciones con la boca. Trabajar en campanas de extracción utilizando guantes, lentes y mascarilla de seguridad.		
<b>SUSTANCIA DE REFERENCIA.</b> Metotrexato, manejar de acuerdo a las instrucciones de uso.		
<b>ASPECTO DEL POLVO LIOFILIZADO.</b> Polvo liofilizado homogéneo y libre de partículas extrañas.		
<b>ASPECTO DE LA SOLUCIÓN RECONSTITUIDA.</b> Disolver, por separado, el contenido de 10 frascos ampula con agua inyectable		

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>para tener una concentración final de 25 mg/mL de metotrexato, agitar hasta disolver y observar bajo condiciones adecuadas de visibilidad; comparar contra un volumen igual del diluyente. La solución es tan transparente como el diluyente y libre de partículas visibles.</p>		
<p><del>PARTÍCULAS. MGA-0651. Cumple los requisitos.</del></p>		
<p><del>UNIFORMIDAD DE DOSIS. MGA-0299. Cumple los requisitos.</del></p>		
<p><b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b></p>		
<p><b>A. MGA 0351.</b> <b>Preparación de la muestra.</b> Pesar una cantidad de la muestra equivalente a 25 mg de metotrexato, pasar a un vaso de precipitados, agregar 10 mL de agua, si es necesario, ajustar el pH a 4.0 con solución de ácido clorhídrico 0.1 N. Pasar la suspensión a un tubo de centrifuga, centrifugar, decantar el líquido sobrenadante y desecharlo. Agregar al tubo 25 mL de acetona, agitar y filtrar a través de una membrana de 0.45 µm de porosidad, enjuagar la membrana con varias porciones de acetona y secar el residuo con corriente de aire. El espectro IR de una dispersión del residuo obtenido, en bromuro de potasio, exhibe máximos a las mismas longitudes de onda que el obtenido con una preparación similar de la SRef de metotrexato.</p>		
<p><b>B. MGA 0361.</b> <b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución de la SRef en solución de ácido clorhídrico 0.1 N que contenga 10 µg/mL de metotrexato. <b>Preparación de la muestra.</b> Pesar 10 mg del</p>		

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>residuo obtenido como se indica en la identidad A, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y llevar al aforo con solución de ácido clorhídrico 0.1 N, mezclar. Pasar una alícuota de 10 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con solución de ácido clorhídrico 0.1 N y mezclar. El espectro UV de la preparación de la muestra corresponde al obtenido con la preparación de referencia, utilizando celdas de 1 cm y solución de ácido clorhídrico 0.1 N como blanco de ajuste.</p>		
<p><b>C. MGA 0241, CLAR.</b> El tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra, según se indica en la <i>Valoración</i>, corresponde al obtenido con la preparación de referencia.</p>		
<p><b>PARTÍCULAS. MGA 0651.</b> Cumple los requisitos.</p>		
<p><b>UNIFORMIDAD DE DOSIS. MGA 0299.</b> Cumple los requisitos.</p>		
<p><b>pH. MGA 0701.</b> Entre 7.0 y 9.0. Utilizar una preparación de la muestra en agua inyectable, que contenga 25 mg/mL de metotrexato.</p>		
<p><b>ESTERILIDAD. MGA 0381.</b> Cumple los requisitos.</p>		
<p><b>PIRÓGENOS. MGA 0711.</b> <del>Cumple los requisitos. Inyectar 1 mL/kg de peso, como dosis de prueba, de una preparación de la muestra que contenga 0.5 mg/mL de metotrexato en solución salina estéril, libre de pirógenos.</del></p>		
<p><b>ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316.</b> Cumple los requisitos.</p>		

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR.</b></p> <p><b>Fase móvil, solución de aptitud del sistema y condiciones del equipo.</b> Como se indica en la <i>Valoración</i>.</p> <p><b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución de la SRef en la fase móvil que contenga 5 µg/mL de metotrexato.</p> <p><b>Preparación de la muestra.</b> Pesar una cantidad de la muestra equivalente a 100 mg de metotrexato, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver con la fase móvil y someter a la acción de ultrasonido o agitación, si es necesario, llevar al aforo con la fase móvil y mezclar.</p> <p><b>Procedimiento.</b> Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra y dejar que la preparación de la muestra eluya por no menos de tres veces el tiempo de retención del metotrexato. Obtener los correspondientes cromatogramas y calcular las áreas bajo los picos. La suma de las áreas de todos los picos respuesta, que no correspondan a metotrexato, no es más de cuatro veces el área respuesta del metotrexato, obtenida con la preparación de referencia, lo que corresponde a no más del 2.0 % de sustancias relacionadas e individualmente, ninguna área respuesta de cualquier otro pico puede ser mayor que el pico respuesta de metotrexato en la preparación de</p>		

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>referencia, lo que corresponde a no más del 0.5 % de cada sustancia relacionada.</p>		
<p><b>VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.</b>  <b>Fase móvil.</b> SA de citrofosfato pH 6.0:acetonitrilo (90:10), filtrar a través de membrana de 0.45 µm y desgasificar. Hacer ajustes si es necesario.  <b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución de la SRef en fase móvil que contenga 100 µg/mL de metotrexato.  <b>Preparación de la muestra.</b> Preparar una preparación de la muestra en fase móvil que contenga 100 µg/mL de metotrexato.  <b>Condiciones del equipo.</b> Detector de luz UV a una longitud de onda de 302 nm; columna de 4.6 mm × 25 cm, empacada con L1; flujo de 1.2 mL/min.  <b>Solución de aptitud del sistema.</b> Pesar una cantidad de la SRef equivalente a 10 mg de metotrexato y 10 mg de ácido fólico, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y llevar al aforo con fase móvil, mezclar. Esta solución contiene 100 µg/mL de metotrexato y 100 µg/mL de ácido fólico.  <b>Procedimiento.</b> Inyectar repetidas veces 10 µL de la solución de aptitud del sistema y registrar los picos respuesta. Los tiempos de retención relativos son de 0.35 para ácido fólico y de 1.0 para metotrexato, el factor de resolución entre el pico de metotrexato y el pico de ácido fólico no es menor que 8.0 y el coeficiente de variación para el pico de metotrexato no es mayor que 2.5 %. Una vez</p>		

“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>ajustados estos parámetros inyectar, por separado, volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra y obtener sus correspondientes cromatogramas. Obtener el área bajo los picos. Calcular la cantidad de C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub> en la porción de muestra tomada, por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$CD \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
<p>Donde: C = Cantidad por mililitro de metotrexato en la preparación de referencia. D = Factor de dilución de la muestra. A<sub>m</sub> = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra. A<sub>ref</sub> = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.</p>		

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