

<467> DISOLVENTES RESIDUALES

1. INTRODUCCIÓN
 2. CLASIFICACIÓN DE DISOLVENTES RESIDUALES POR EVALUACIÓN DE RIESGO
 3. ESTRATEGIA DE CONTROL
 4. LÍMITES DE DISOLVENTES RESIDUALES
 - 4.1 Clase 1: Disolventes que Deben Evitarse
 - 4.2 Clase 2: Disolventes que Deben Limitarse
 - 4.3 Clase 3: Disolventes con Bajo Potencial Tóxico
 5. OPCIONES PARA DESCRIBIR LOS LÍMITES DE DISOLVENTES RESIDUALES DE CLASE 2 Y CLASE 3
 - 5.1 Opción 1—Límite de Concentración
 - 5.2 Opción 2—Suma del Contenido de los Componentes
 6. NIVELES DE INFORME DE DISOLVENTES RESIDUALES
 7. IDENTIFICACIÓN, CONTROL Y CUANTIFICACIÓN DE DISOLVENTES RESIDUALES
 - 7.1 Disolventes Residuales de Clase 1 y Clase 2
 - 7.2 Disolventes Residuales de Clase 3
 8. PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS PARA DISOLVENTES RESIDUALES DE CLASE 1 Y CLASE 2
 - 8.1 Sistemas Cromatográficos
 - 8.2 Procedimientos de Búsqueda en Artículos Solubles en Agua
 - 8.3 Procedimientos de Búsqueda en Artículos Insolubles en Agua
 - 8.4 Pruebas de Límite Cuando se Conocen los Disolventes Probablemente Presentes (PP)
 - 8.5 Pruebas Cuantitativas—Procedimiento C
 9. PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS PARA DISOLVENTES RESIDUALES DE CLASE 3
- GLOSARIO
- APÉNDICES
- Apéndice 1: Disolventes Residuales Incluidos en este Capítulo General
 - Apéndice 2: Referencia Adicional
 - Apéndice 3: Procedimientos para Establecer Límites de Exposición
- Estándares de Referencia USP <11>

1. INTRODUCCIÓN

Para propósitos farmacopeicos, los disolventes residuales en productos farmacéuticos se definen como las sustancias químicas orgánicas volátiles que se usan o producen durante la fabricación de fármacos, excipientes o ingredientes dietéticos, o en la preparación de productos farmacéuticos o de productos de suplementos dietéticos. La selección apropiada del disolvente para la síntesis de un fármaco o un excipiente puede mejorar el rendimiento o determinar características tales como la forma cristalina, pureza y solubilidad. Por lo tanto, a veces el disolvente puede ser un elemento crítico en el proceso de síntesis y puede que el proceso de fabricación no lo elimine por completo. Dado que los disolventes residuales no proporcionan ningún beneficio terapéutico, deben eliminarse, en lo posible, para cumplir con los límites basados en la seguridad, las especificaciones del producto y de sus ingredientes, las buenas prácticas de fabricación u otros requisitos basados en la calidad.

El objetivo de este capítulo general es definir las cantidades aceptables de disolventes residuales en productos farmacéuticos y en productos de suplementos dietéticos para la seguridad del paciente. Generalmente, no se mencionan las pruebas de disolventes residuales en monografías específicas, ya que los disolventes usados pueden variar de un fabricante a otro; sin embargo, los límites a aplicar deben cumplir con los que se especifican en este capítulo general.

Este capítulo proporciona procedimientos para el análisis de disolventes residuales, aunque también se pueden usar metodologías alternativas validadas para demostrar el cumplimiento con los límites definidos. Ver *Disolventes Residuales—Verificación de Procedimientos Farmacopeicos y Validación de Procedimientos Alternativos* <1467> como guía de verificación de procedimientos USP o validación de métodos alternativos para disolventes residuales. Este capítulo no trata los disolventes usados deliberadamente como excipientes ni los solvatos. Los límites especificados en este capítulo no aplican directamente a los excipientes, fármacos, o ingredientes dietéticos, salvo cuando se especifique en las monografías individuales. No obstante, los niveles de disolventes residuales presentes en fármacos, excipientes e ingredientes dietéticos pueden usarse para demostrar el cumplimiento como parte integral de la estrategia de control, reduciendo o eliminando de ese modo la necesidad de analizar el producto (ver 3. *Estrategia de Control*).

Por lo general, la información acerca de disolventes residuales en materiales de recubrimiento, colorantes, saborizantes, cápsulas y tintas para impresión no es necesaria, a no ser que se usen disolventes de Clase 1 en la fabricación de estos componentes.

A lo largo de este capítulo, el término “probablemente presentes” (PP) hace referencia a 1) disolventes usados o producidos en la etapa final de fabricación; a los 2) disolventes usados o producidos en las etapas iniciales de fabricación, que no son eliminados uniformemente mediante un proceso validado; y a los 3) disolventes declarados debidamente por un proveedor validado de un fármaco, excipiente o ingrediente dietético.

2. CLASIFICACIÓN DE DISOLVENTES RESIDUALES POR EVALUACIÓN DE RIESGO

Los disolventes residuales que se evalúan en este capítulo general se enumeran en el *Apéndice 1* según su estructura y nombre común. La USP sigue los conceptos de la Guía Tripartita Armonizada para Disolventes Residuales Q3C (R5) del Consejo Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH, por sus siglas en inglés) para la clasificación de disolventes residuales (para más información, ver el *Apéndice 2*). Basándose en datos de toxicidad y en su impacto ambiental, estos disolventes han sido evaluados en función del riesgo que pueden suponer para la salud humana y han sido clasificados en una de las tres clases, como se muestra en la *Tabla 1*.

Tabla 1. Clasificación de Disolventes Residuales y Sus Evaluaciones

Clases de Disolventes Residuales	Evaluación
Clase 1 (disolventes que deben evitarse)	Carcinógenos conocidos para los seres humanos.
	Sustancias con fuertes sospechas de carcinogenicidad para los seres humanos.
	Disolventes conocidos especialmente por tener propiedades de destrucción del ozono.
Clase 2 (disolventes que deben limitarse)	Sustancias carcinógenas y no genotóxicas, o posibles agentes causantes de otras toxicidades irreversibles tales como neurotoxicidad o teratogenicidad, en animales.
	Disolventes sospechosos de causar otras toxicidades importantes, pero reversibles
Clase 3 (disolventes con bajo potencial tóxico)	Disolventes con bajo potencial tóxico para los seres humanos; no es necesario un límite de exposición basado en el riesgo para la salud.

Los límites para los disolventes de Clase 2 se basan en la exposición toxicológica diaria permitida, calculados según se define en el *Apéndice 3*, mientras que los disolventes de Clase 3 se consideran menos tóxicos y su control a un valor igual o menor a 50 mg/día por disolvente es aceptable sin justificación. Las listas en este capítulo no son exhaustivas y están sujetas a revisión. Para disolventes no enumerados, si no existen suficientes datos toxicológicos disponibles, se podrá usar el *Apéndice 3* para definir los límites de exposición diaria permitida (EDP). La *Figura 1* muestra un diagrama de flujo con posibles fuentes de disolventes residuales en medicamentos y en suplementos dietéticos.

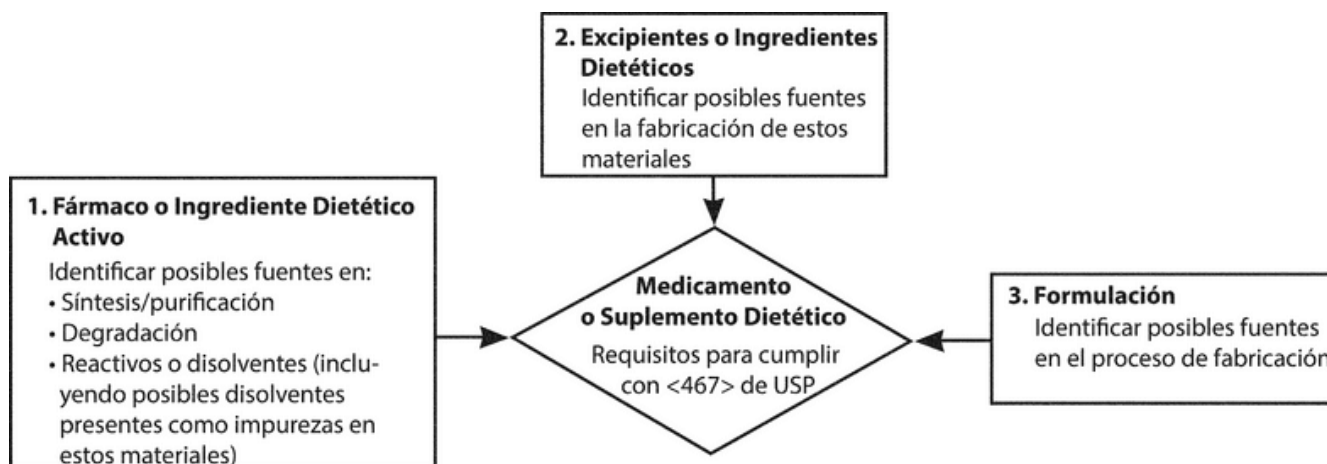


Figura 1. Posibles fuentes de disolventes residuales en medicamentos y en suplementos dietéticos.

Existen tres posibles fuentes de disolventes residuales en medicamentos y en productos de suplementos dietéticos que deben ser considerados (ver la *Figura 1*):

1. Fármaco o ingrediente dietético activo
 - Posibles fuentes de disolventes incluyen su uso o formación durante la síntesis o purificación del fármaco; su presencia en materias primas o reactivos usados durante su síntesis, o la degradación del fármaco.
2. Excipientes y/o ingrediente dietético
 - Posibles fuentes de disolventes incluyen su uso o formación durante la fabricación o purificación de excipientes.
3. Formulación
 - Posibles fuentes de disolventes están relacionadas con su uso o formación durante el proceso oficial de fabricación del producto.

Durante la evaluación de disolventes probablemente presentes se debe tener en cuenta la posible presencia de otros disolventes como impurezas en los disolventes usados. Debido al nivel elevado de toxicidad del benceno y de otros disolventes de Clase 1, se deben tener en cuenta todas las fuentes probables de estos disolventes. Por ejemplo, posibles fuentes de benceno pueden incluir su presencia como impureza en un disolvente usado en el proceso de fabricación, su uso en la fabricación de material de partida o su producción como subproducto de reacción. En caso de que el usuario no cuente con la información suficiente para completar una evaluación más profunda de las posibles fuentes de disolventes residuales (o como alternativa

para realizar esta evaluación), se podrá usar un procedimiento analítico de búsqueda (screening) de disolventes (ver 8. *Procedimientos Analíticos para Disolventes Residuales de Clase 1 y Clase 2*).

Los productos farmacéuticos y los productos de suplementos dietéticos no deben contener niveles de disolventes residuales superiores a los que permitan los datos de seguridad. Todos los disolventes incluidos en este capítulo general se listan en el *Apéndice 1*. Se deberá evitar el uso de aquellos disolventes que presenten toxicidad de interés especial o carcinogenicidad y/o efectos de destrucción del ozono atmosférico (Clase 1, ver la *Tabla 2*) en la producción de fármacos, ingredientes de suplementos dietéticos, excipientes, productos farmacéuticos y productos de suplementos dietéticos, a menos que su uso pueda justificarse fehacientemente mediante una evaluación del riesgo-beneficio. Se deberán limitar los disolventes asociados a una toxicidad menos grave, pero aún de importancia significativa (Clase 2, ver la *Tabla 3*) para proteger a los pacientes de posibles efectos adversos. En lo posible, se deben usar los disolventes menos tóxicos (Clase 3, ver la *Tabla 4*). Para los fines de esta farmacopea, cuando un fabricante recibe la aprobación por parte de una autoridad reguladora para usar un disolvente no enumerado actualmente en este capítulo, o para que el nivel de un disolvente ya indicado sea mayor que el límite proporcionado actualmente en este capítulo es responsabilidad del fabricante notificar a la USP la identidad y nivel del disolvente, y el procedimiento de prueba apropiado. La USP considerará entonces esta información en la monografía individual. Cuando un disolvente nuevo o un límite revisado hayan sido aprobados a través del proceso de ICH, se agregarán a la lista correspondiente en este capítulo general. Ver el *Apéndice 2* para obtener información de referencia adicional sobre disolventes residuales.

3. ESTRATEGIA DE CONTROL

El usuario puede optar por demostrar el cumplimiento con este capítulo analizando disolventes residuales en el producto oficial o analizando las sustancias oficiales. Estas opciones de estrategias de control se presentan en la *Figura 2*.

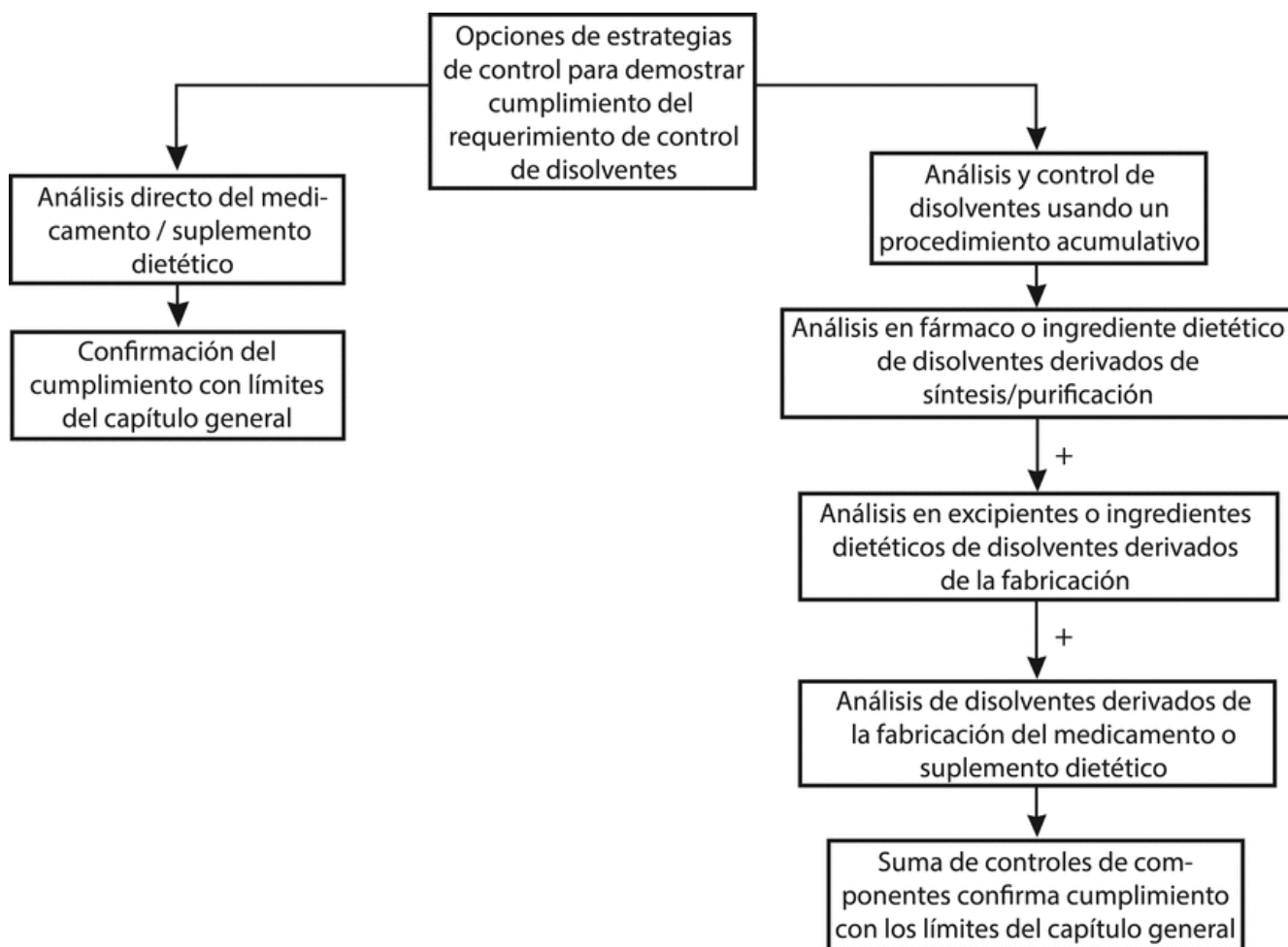


Figura 2. Opciones de estrategias de control.

El cumplimiento con el capítulo requiere que todos los disolventes probablemente presentes cumplan con los límites de control.

Se deben tener en cuenta las siguientes opciones al diseñar la estrategia de control.

1. **Análisis del producto oficial:** Esta estrategia es aceptable en todos los casos.

2. Análisis de sustancias oficiales y uso de un enfoque acumulativo para determinar el contenido de disolvente en el producto oficial:

- A. **De no usarse disolventes durante el proceso de fabricación del producto oficial**, usar el enfoque acumulativo para determinar el contenido de disolvente en el ingrediente farmacéutico activo y los excipientes o los ingredientes dietéticos para calcular los niveles de disolvente en el producto oficial.
- B. **De usarse disolventes durante la fabricación del producto oficial**, usar el enfoque acumulativo descrito anteriormente en (a). Luego, para cada disolvente usado en la fabricación, determinar el contenido en el producto final o después de la etapa de fabricación donde se hayan usado esos disolventes.

En todos los casos, los niveles de disolvente en el producto oficial final no deberán exceder los límites definidos en el capítulo.

Cambio en la redacción:**4. LÍMITES DE DISOLVENTES RESIDUALES****4.1 Clase 1: Disolventes que Deben Evitarse**

Los disolventes residuales de Clase 1 (*Tabla 2*) no deben usarse en la fabricación de fármacos, excipientes, ingredientes dietéticos o productos oficiales debido a su toxicidad inaceptable o a sus efectos ambientales perjudiciales. No obstante, si su uso en la fabricación de un producto oficial con una ventaja terapéutica significativa es inevitable, sus niveles deben estar restringidos tal como se muestra en la *Tabla 2*, a menos que se indique algo diferente en la monografía individual. El disolvente 1,1,1-tricloroetano se ha incluido en la *Tabla 2* debido a que representa un riesgo ambiental grave. El límite indicado de 1500 ppm está basado en la revisión de datos de seguridad.

Cuando sea posible, se deben aplicar los procedimientos descritos en la sección 7. *Identificación, Control y Cuantificación de Disolventes Residuales* de este capítulo general. Si este no fuera el caso, se debe usar un procedimiento validado apropiado.

Tabla 2. Límites de Control para Disolventes Residuales de Clase 1 en Productos Oficiales: Disolventes que Deben Evitarse

Disolvente	Límite de Concentración (ppm)	Motivo
Benceno	2	Carcinógeno
Tetracloruro de carbono	4	Tóxico y presenta riesgos para el medio ambiente
1,2-Dicloroetano	5	Tóxico
1,1-Dicloroetano	8	Tóxico
1,1,1-Tricloroetano	1500	Presenta riesgos para el medio ambiente

4.2 Clase 2: Disolventes que Deben Limitarse

Los disolventes residuales de Clase 2 (*Tabla 3*) deben limitarse en fármacos, excipientes, ingredientes dietéticos y productos oficiales debido a la toxicidad inherente de estos disolventes residuales. Las EDP se proporcionan con una aproximación de 0,1 mg/día y, las concentraciones, con una aproximación de 10 ppm. El método usado para establecer las EDP para los disolventes residuales se presenta en el *Apéndice 3*.

Tabla 3. Disolventes Residuales de Clase 2 en Productos Oficiales

Disolvente	EDP (mg/día)	Límite de Concentración (ppm)
Acetonitrilo	4,1	410
Clorobenceno	3,6	360
Cloroformo	0,6	60
Cumeno	0,7	70
Ciclohexano	38,8	3880
1,2-Dicloroetano	18,7	1870
1,2-Dimetoxietano	1,0	100
N,N-Dimetilacetamida	10,9	1090
N,N-Dimetilformamida	8,8	880
1,4-Dioxano	3,8	380
2-Etoxietanol	1,6	160
Etilenglicol	6,2	620
Formamida	2,2	220
Hexano	2,9	290

Tabla 3. Disolventes Residuales de Clase 2 en Productos Oficiales (continuación)

Disolvente	EDP (mg/día)	Límite de Concentración (ppm)
Metanol	30,0	3000
2-Metoxietanol	0,5	50
Metilbutilcetona	0,5	50
Metilciclohexano	11,8	1180
Cloruro de metileno	6,0	600
▲Metilisobutilcetona	45	4500▲ (Oficial 1-Dic-2020)
N-Metilpirrolidona	5,3	530
Nitrometano	0,5	50
Piridina	2,0	200
Sulfolano	1,6	160
Tetrahidrofurano	7,2	720
Tetralina	1,0	100
Tolueno	8,9	890
Tricloroetileno	0,8	80
Xileno ^a	21,7	2170

^a Usualmente 60% de *m*-xileno, 14% de *p*-xileno y 9% de *o*-xileno con 17% de etil benceno.

4.3 Clase 3: Disolventes con Bajo Potencial Tóxico

Se considera que los disolventes de Clase 3 (Tabla 4) son menos tóxicos y representan un riesgo menor para la salud humana que los disolventes residuales de Clase 1 y Clase 2. La Clase 3 no incluye disolventes para los que se sabe que representan un riesgo para la salud humana a niveles normalmente aceptados en productos farmacéuticos. Sin embargo, no hay estudios de carcinogenicidad o toxicidad a largo plazo para muchos de los disolventes residuales de Clase 3. Los datos disponibles indican que tienen una toxicidad baja en estudios de toxicidad aguda o a corto plazo y que son negativos en estudios de genotoxicidad.

Se considera que cantidades de estos disolventes residuales de 50 mg/día o menos (correspondientes a 5000 ppm o 0,5% p/p en la Opción 1, que se describe a continuación) serían aceptables para cada disolvente sin necesidad de justificación. Cantidades superiores pueden también ser aceptables siempre que sean realistas en relación con la capacidad de fabricación y las buenas prácticas de fabricación. Si el límite de disolvente de Clase 3 en una monografía individual es superior a 0,5%, ese disolvente residual se debe identificar y cuantificar. Siempre que sea posible, se deben aplicar los procedimientos descritos en 7. Identificación, Control y Cuantificación de Disolventes Residuales, con las modificaciones apropiadas a las soluciones estándar. Si este no fuera el caso, se debe usar un procedimiento validado apropiado.

Tabla 4. Disolventes Residuales de Clase 3 en Productos Oficiales

Ácido acético	Acetato de isobutilo
Acetona	Acetato de isopropilo
Anisol	Acetato de metilo
1-Butanol	3-Metil-1-butanol
2-Butanol	Metilacetona
Acetato de butilo	▲▲(Oficial 1-Dic-2020)
<i>terc</i> -Butil metil eter	2-Metil-1-propanol
Dimetil sulfóxido	Pentano
Etanol	1-Pentanol
Acetato de etilo	1-Propanol
Éter etílico	2-Propanol
Formiato de etilo	Acetato de propilo
Ácido fórmico	▲Trietilamina▲ (Oficial 1-Dic-2020)
Heptano	

5. OPCIONES PARA DESCRIBIR LOS LÍMITES DE DISOLVENTES RESIDUALES DE CLASE 2 Y CLASE 3

Este capítulo proporciona dos opciones para establecer el cumplimiento. Tanto la *Opción 1* como la *Opción 2* se basan en la EDP.

5.1 Opción 1—Límite de Concentración

Se usan los límites de concentración en ppm indicados en la *Tabla 3* para disolventes de Clase 2 y el requisito general para Clase 3 (5000 ppm, equivalente a 0,5% p/p). Los valores para los disolventes de Clase 2 se calcularon usando la ecuación que figura a continuación, suponiendo un peso de producto de 10 g administrado diariamente.

$$\text{Concentración (ppm)} = (1000 \mu\text{g/mg} \times \text{EDP})/\text{dosis}$$

En este caso, la EDP se expresa en miligramos por día (mg/día) y la dosis se expresa en gramos por día (g/día). Estos límites se consideran aceptables para todos los fármacos, excipientes, ingredientes dietéticos y productos oficiales. Por lo tanto, se puede aplicar la *Opción 1* si no se conoce la dosis diaria o si no excede de 10 g. Dichos componentes pueden usarse en cualquier proporción si todas las sustancias oficiales (fármacos, excipientes y/o ingredientes dietéticos) de una formulación o suplemento dietético cumplen con los límites que se proporcionan en la *Opción 1*. No es necesario realizar cálculos adicionales siempre que la dosis diaria no exceda de 10 g. Los productos que se administren en dosis (ingesta diaria de suplementos dietéticos) superiores a 10 g/día se consideran en la *Opción 2*.

5.2 Opción 2—Suma del Contenido de los Componentes

La *Opción 2* usa la EDP y la cantidad diaria máxima real del producto para calcular la exposición del disolvente y evaluar el cumplimiento.

La *Opción 2* debe usarse para demostrar el cumplimiento con este capítulo cuando la dosis diaria máxima del producto oficial exceda de 10 g/día o cuando al menos uno de los componentes en la formulación exceda los límites indicados en la *Opción 1*.

Estos límites se aplican sumando las cantidades de disolventes residuales presentes en cada uno de los componentes del producto oficial. La contribución de cada disolvente por día deberá resultar en una cantidad total que no exceda la EDP.

A continuación, se ofrece un ejemplo de la aplicación de la *Opción 1* y la *Opción 2* para los límites de concentración de acetonitrilo en un producto oficial. La EDP de acetonitrilo es 4,1 mg/día; por lo tanto, el límite de la *Opción 1* es 410 ppm. La cantidad diaria máxima administrada de un producto oficial es 5,0 g y el producto oficial contiene dos excipientes. Asumiendo que no haya otra fuente de acetonitrilo en el proceso de fabricación, en la *Tabla 5* se indican el contenido calculado de acetonitrilo del producto oficial y la exposición diaria.

Tabla 5. Ejemplo de Cumplimiento con los Requisitos de Acetonitrilo según la Opción 2

Componente	Cantidad en la Formulación (g)	Contenido de Acetonitrilo (ppm)	Exposición Diaria (mg)
Fármaco	0,3	800	0,24
Excipiente 1	0,9	400	0,36
Excipiente 2	3,8	800	3,04
Producto oficial	5,0	728	3,64

El *Excipiente 1* cumple con el límite de la *Opción 1*, pero el fármaco, el *Excipiente 2* y el *Producto oficial* no cumplen con el límite de la *Opción 1*. No obstante, el producto cumple con el límite de la *Opción 2* de 4,1 mg/día y, de ese modo, se ajusta a las recomendaciones de este capítulo.

A continuación, se ofrece otro ejemplo que usa acetonitrilo como disolvente residual. La cantidad diaria máxima administrada de un producto oficial es 5,0 g y el producto oficial contiene dos excipientes. Asumiendo que no haya otra fuente de acetonitrilo en el proceso de fabricación, en la *Tabla 6* se indican el contenido de acetonitrilo del *Producto Oficial* y el contenido máximo de acetonitrilo residual.

Tabla 6. Ejemplo de Incumplimiento con los Requisitos de Acetonitrilo según la Opción 2

Componente	Cantidad en la Formulación (g)	Contenido de Acetonitrilo (ppm)	Exposición Diaria (mg)
Fármaco	0,3	800	0,24
Excipiente 1	0,9	2000	1,8
Excipiente 2	3,8	800	3,04
Producto oficial	5,0	1016	5,08

En este ejemplo, el producto no cumple con el límite de la *Opción 1* ni con el de la *Opción 2* según la suma. Aún se podrá demostrar el cumplimiento con el capítulo analizando el *Producto oficial*, ya que es posible que el proceso de formulación haya

reducido el nivel de acetonitrilo por debajo del contenido calculado. Si durante la formulación el nivel de acetonitrilo no se redujo al límite permitido, el fabricante del *Producto oficial* debe tomar otras medidas para reducir la cantidad de acetonitrilo en el producto oficial. Si la autoridad reguladora aprueba que un fabricante use un nivel de disolvente residual más alto, es responsabilidad de dicho fabricante notificar a la USP acerca de la identidad del disolvente y el límite de disolvente residual aprobado para el artículo. La USP considerará entonces este tema en la monografía individual.

6. NIVELES DE INFORME DE DISOLVENTES RESIDUALES

Los fabricantes de productos farmacéuticos necesitan cierta información acerca del contenido de disolventes residuales en los fármacos y en los excipientes para cumplir con los criterios de este capítulo. Las siguientes declaraciones se proporcionan como ejemplos aceptables de la información que podría ofrecer un proveedor de fármacos o excipientes a un fabricante de productos farmacéuticos. El proveedor puede escoger una de las siguientes declaraciones, según corresponda:

- Si estuvieran presentes los disolventes de Clase 1, estos deberán identificarse y cuantificarse.
- Solamente los disolventes de Clase 2 X, Y,... están probablemente presentes. Todos se encuentran por debajo del límite de la *Opción 1*. (Aquí el proveedor mencionaría los nombres de los disolventes de Clase 2 representados por X, Y,...)
- Solamente los disolventes de Clase 2 X, Y,... y disolventes de Clase 3 están probablemente presentes. Cada uno de los disolventes residuales de Clase 2 se encuentran por debajo del límite de la *Opción 1* y los disolventes residuales de Clase 3 se encuentran por debajo de 0,5%.
- Solamente disolventes de Clase 3 están probablemente presentes. La pérdida por secado no es mayor de 0,5%.
- Si solamente están probablemente presentes disolventes de Clase 3 y la pérdida por secado es mayor de 0,5%, entonces estos se deben identificar y cuantificar.
- Si los disolventes de Clase 2 o Clase 3 están presentes en cantidades superiores a los límites de la *Opción 1* o 0,5%, respectivamente, estos se deben identificar y cuantificar para permitir el cumplimiento de la *Opción 2*.

El término “probablemente presentes”, según se usa en los ejemplos anteriores, hace referencia al disolvente usado o producido en la etapa final de fabricación y a los disolventes usados o producidos en las etapas iniciales de fabricación y que no son eliminados uniformemente mediante un proceso validado.

7. IDENTIFICACIÓN, CONTROL Y CUANTIFICACIÓN DE DISOLVENTES RESIDUALES

Siempre que sea posible, la sustancia en análisis debe disolverse para liberar el disolvente residual. La estrategia de control puede involucrar el análisis de productos oficiales, ingredientes activos, excipientes e ingredientes dietéticos. En algunos casos, la muestra no se disuelve por completo. En tales casos puede ser aceptable pulverizar con cuidado la muestra hasta polvo fino, evitando generar calor por fricción y de una manera que minimice la pérdida de disolventes volátiles. Esta técnica asegura que se pueda liberar cualquier disolvente residual que pudiera estar presente. Esto debe realizarse lo más rápido posible, inmediatamente antes de la dispersión de la muestra en el disolvente de muestreo, para minimizar la pérdida de disolventes volátiles durante el procedimiento.

[NOTA—El agua exenta de sustancias orgánicas que se especifica en los siguientes procedimientos no debe producir picos que interfieran significativamente en los procedimientos cromatográficos.]

7.1 Disolventes Residuales de Clase 1 y Clase 2

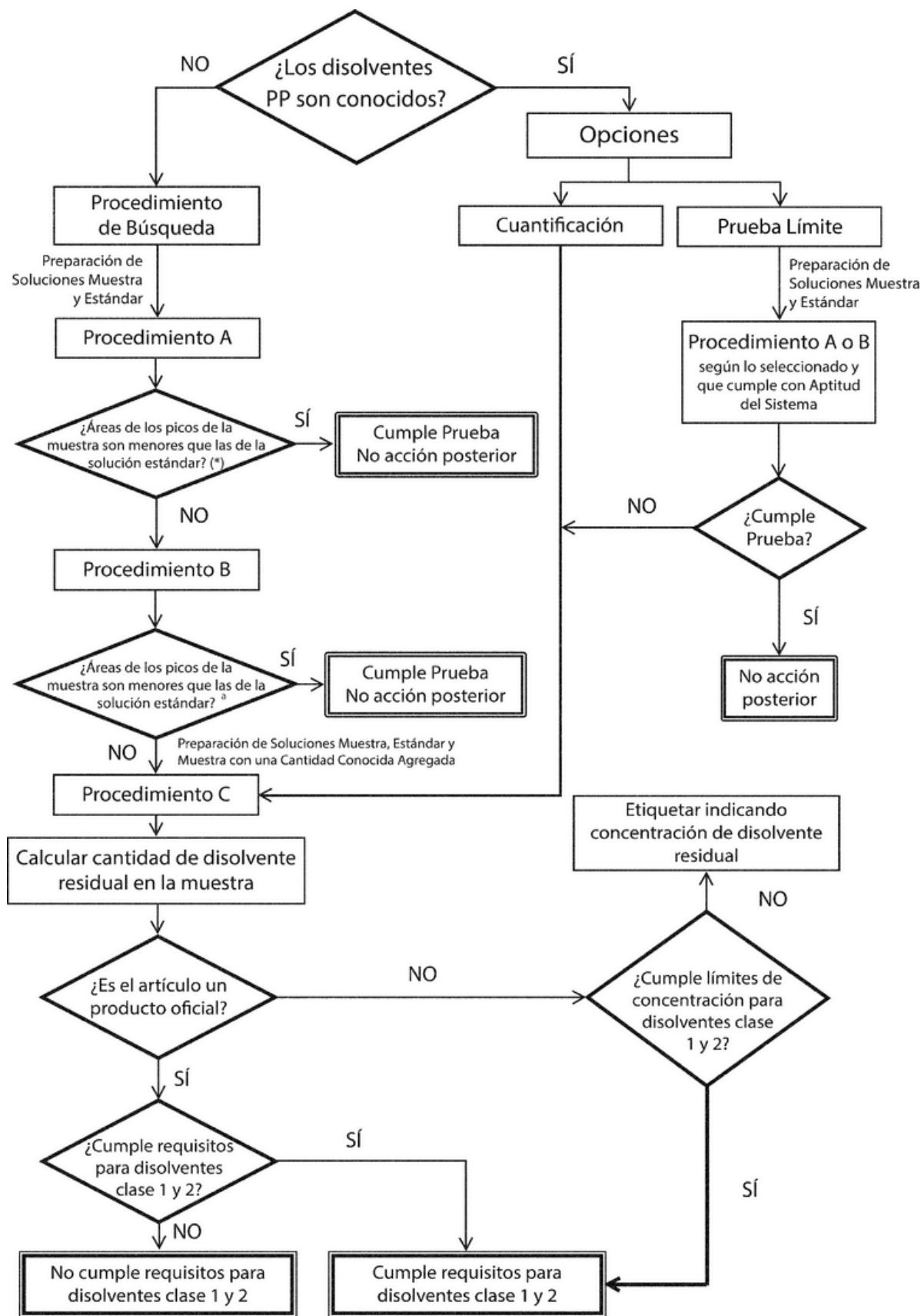
Este capítulo describe procedimientos analíticos (*Procedimientos A, B y C*) para evaluar los niveles de todos los disolventes residuales de Clase 1 y la mayoría de los disolventes residuales de Clase 2. Para cada matriz de muestra se necesita hacer la verificación para demostrar la confiabilidad del proceso farmacopeico, según lo descrito en (1467).

Cuando los disolventes que están presentes o potencialmente presentes en la muestra se conocen, estos pueden determinarse usando una prueba de límite como el *Procedimiento A* o el *Procedimiento B* o mediante una prueba cuantitativa, como el *Procedimiento C*.

Cuando los disolventes probablemente presentes no se conocen, usar las pruebas de búsqueda del *Procedimiento A* y del *Procedimiento B* según lo requerido. El *Procedimiento A* y el *Procedimiento B* pueden separar la mayoría de los disolventes enumerados en este capítulo. Además, la *Figura 3* puede ser usada como diagrama de decisiones para demostrar el cumplimiento.

Si en una prueba de búsqueda el artículo no cumple con los criterios de aceptación del *Procedimiento A*, se usará el *Procedimiento B* para demostrar el cumplimiento. Si al usar el *Procedimiento A* y el *Procedimiento B* el artículo no cumple con los criterios, entonces se deberá usar el *Procedimiento C* para cuantificar los disolventes residuales presentes en el artículo.

Cuando se conoce la información acerca de disolventes probablemente presentes en el material, solo se necesita demostrar los requisitos de aptitud del sistema para los disolventes que se espera estén presentes. Varios de los disolventes residuales enumerados en este capítulo no se detectan a la concentración límite usando el procedimiento analítico descrito seguidamente. Esos disolventes incluyen formamida, 2-etoxietanol, 2-metoxietanol, etilenglicol, *N*-metilpirrolidona, sulfolano, *N,N*-dimetilacetamida y *N,N*-dimetilformamida. Esos disolventes deben ser analizados usando un método alternativo que haya sido validado apropiadamente para demostrar que dicho método es adecuado para su propósito previsto, es decir, la determinación cuantitativa de disolventes residuales o sus pruebas de límite (ver la *Categoría II* en *Validación de Procedimientos Farmacopeicos* (1225), *Tabla 2*, la cual proporciona definiciones y una guía general acerca de la validación de procedimientos analíticos, sin indicar criterios específicos de validación para cada característica). El capítulo (1467) proporciona orientación adicional sobre los criterios de validación específicos para métodos alternativos usados en la identificación y la cuantificación de disolventes residuales.



^a Excepto para 1,1,1-tricloroetano (TCE), el cual debería ser menor a 150 veces el tamaño de la respuesta del pico correspondiente en la solución estándar de Clase 1.

Figura 3. Determinación de disolventes residuales y diagrama de decisiones usando *Procedimientos A, B y C*.

7.2 Disolventes Residuales de Clase 3

Los *Procedimientos A y B* pueden separar la mayoría de los disolventes de Clases 1, 2 y 3. Sin embargo, los procedimientos no han sido validados para los disolventes de Clase 3 y se requerirá de validación apropiada (ver la entrada para métodos alternativos en *7.1 Disolventes Residuales de Clase 1 y Clase 2*).

Cambio en la redacción:

8. PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS PARA DISOLVENTES RESIDUALES DE CLASE 1 Y CLASE 2

8.1 Sistemas Cromatográficos

(Ver *Cromatografía (621)*, *Aptitud del Sistema* y *Figura 4*.)

PROCEDIMIENTO A

Modo: Cromatografía de Gases

Inyector: Fase gaseosa (headspace) (ver la *Tabla 9* para parámetros del muestreador de fase gaseosa)

Tipo de inyección: Dividida; relación de partición, 1:5. [NOTA—La relación de partición puede modificarse para optimizar la sensibilidad.]

Detector: Ionización a la llama

Columna: 0,32 mm × 30 m capilar de sílice fundida recubierta con una capa de fase G43 de 1,8 µm o macrocapilar de 0,53 mm × 30 m recubierta con una capa de fase G43 de 3,0 µm.

Temperatura de la columna: Ver la *Tabla 7*.

Tabla 7. Temperatura de la columna del Procedimiento A

Temperatura Inicial (°)	Rampa de Temperatura (°/min)	Temperatura Final (°)	Tiempo de Espera (Hold Time) a la Temperatura Final (min)
40	0	40	20
40	10	240	—
240	0	240	20

Temperaturas

Inyector: 140°

Detector: 250°

Gas transportador: Helio, nitrógeno o hidrógeno

Velocidad lineal: Aproximadamente 35 cm/s para helio (para otros gases transportadores es necesario realizar ajustes y verificar)

PROCEDIMIENTO B

Modo: Cromatografía de Gases

Inyector: Fase gaseosa (headspace) (ver la *Tabla 9* para parámetros del muestreador de fase gaseosa)

Tipo de inyección: Dividida; relación de partición, 1:5. [NOTA—La relación de partición puede modificarse para optimizar la sensibilidad.]

Detector: Ionización a la llama

Columna: De sílice fundida de 0,32 mm × 30 m recubierta con una capa de fase G16 de 0,25 µm o macrocapilar de 0,53 mm × 30 m recubierta con una capa de fase G16 de 0,25 µm.

Temperatura de la columna: Ver la *Tabla 8*.

Tabla 8. Temperatura de la Columna del Procedimiento B

Temperatura Inicial (°)	Rampa de Temperatura (°/min)	Temperatura Final (°)	Tiempo de Espera (Hold Time) a la Temperatura Final (min)
50	0	50	20
50	6	165	—
165	0	165	20

Temperaturas

Inyector: 140°

Detector: 250°

Gas transportador: Helio, nitrógeno o hidrógeno

Velocidad lineal: Aproximadamente 35 cm/s para helio (para otros gases transportadores es necesario realizar ajustes y verificar)

PROCEDIMIENTO C

Usar las condiciones cromatográficas del *Procedimiento A* o del *Procedimiento B*, que proporcionen el mejor desempeño para los disolventes en análisis.

PARÁMETROS DEL MUESTREADOR DE FASE GASEOSA (HEADSPACE)

Existen tres conjuntos de parámetros operativos generales para el muestreador de fase gaseosa, los cuales son usados en los *Procedimientos A y B (Tabla 9)*.

Tabla 9. Parámetros Operativos para el Muestreador de Fase Gaseosa (Headspace)

Parámetros de Procedimiento	Configuración Instrumental del Muestreador de Fase Gaseosa		
	Set 1	Set 2	Set 3
Temperatura de equilibrio (°)	80	105	80
Tiempo de equilibrio (min)	60	45	45
Temperatura de conductos de transferencia (°) \[si corresponde] ^a	85	110	105
Temperatura de la jeringa (°) \[si corresponde]	80–90	105–115	80–90
Gas transportador: helio, nitrógeno, ^b o hidrógeno ^b a una presión apropiada ^b	—	—	—
Tiempos de presurización (s) \[si corresponde]	≥60	≥60	≥60
Volumen de inyección (mL) ^c	1	1	1

^a Se recomienda incrementar la temperatura de los conductos de transferencia entre corridas para eliminar cualquier condensación potencial de los disolventes.

^b El uso de nitrógeno o hidrógeno como gas transportador requiere de ajuste y verificación.

^c El volumen de inyección puede expresarse en términos de tiempo de inyección.

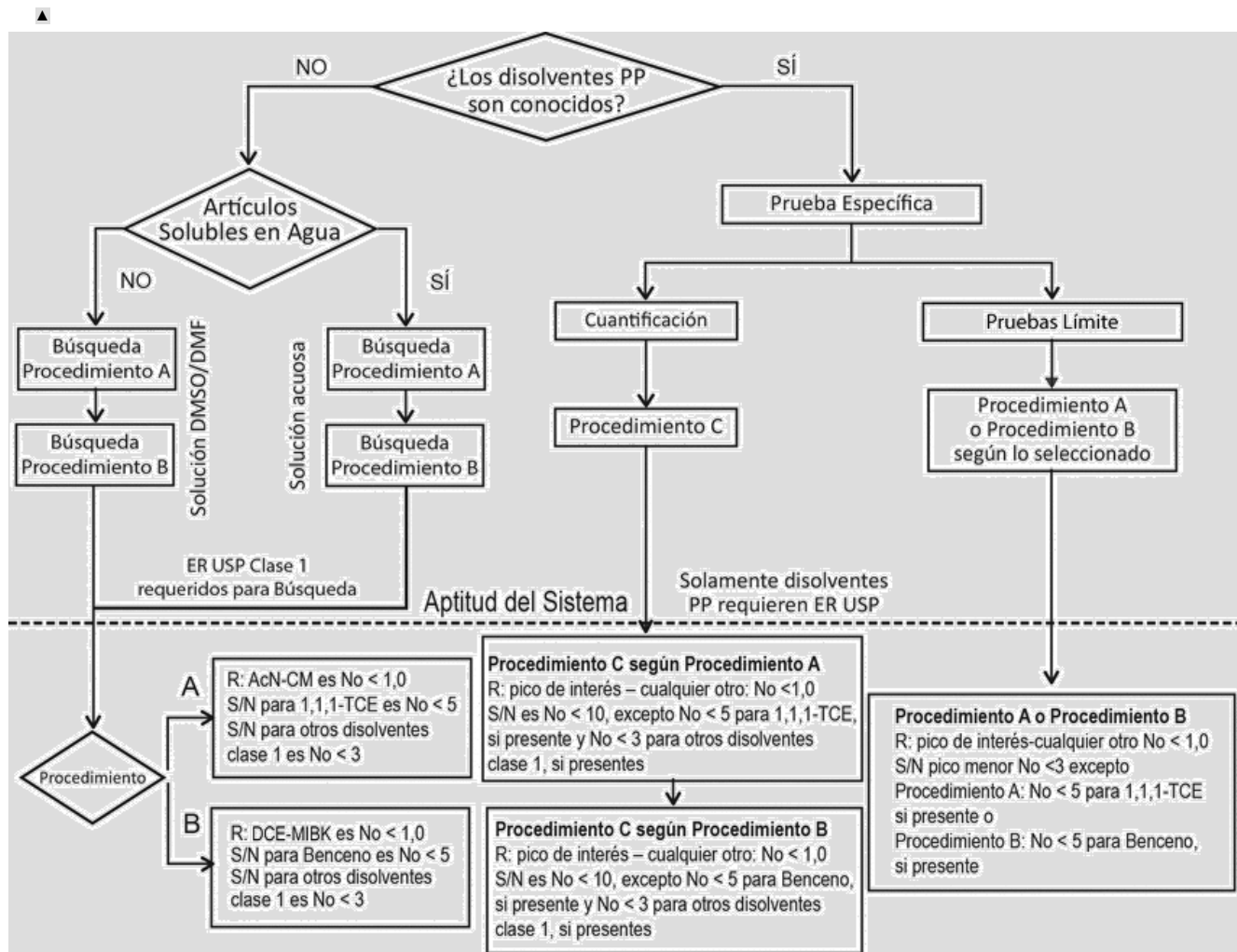


Figura 4. Requisitos de aptitud del sistema basados en el método preferido y conocimiento previo acerca de disolventes probablemente presentes (PP). Los criterios de aceptación se basan en los disolventes PP (AcN: acetonitrilo; 1,1,1-TCE: 1,1,1-tricloroetano; DCE: *cis*-dicloroetano; CM: cloruro de metileno; MIBK: Metilisobutilcetona) R: Resolución. ▲ (IRA 1-Nov-2019)

8.2 Procedimientos de Búsqueda en Artículos Solubles en Agua

SOLUCIONES MADRE

Solución madre del estándar de clase 1: [NOTA—Al transferir las soluciones, colocar la punta de la pipeta justo por debajo de la superficie del líquido y mezclar.] Transferir 1,0 mL de ER Mezcla de Disolventes Residuales—Clase 1 USP a un matraz volumétrico de 100 mL que contenga aproximadamente 9 mL de dimetil sulfóxido, diluir con agua a volumen y mezclar. Transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL que contenga aproximadamente 50 mL de agua, diluir con agua a volumen y mezclar. Transferir 10 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL que contenga aproximadamente 50 mL de agua, diluir con agua a volumen y mezclar.

Solución madre del estándar mezcla A de clase 2: Transferir 1,0 mL de ER Mezcla A de Disolventes Residuales de Clase 2 USP a un matraz volumétrico de 100 mL, diluir con agua a volumen y mezclar.

Solución madre del estándar mezcla B de clase 2: Transferir 1,0 mL de ER Mezcla B de Disolventes Residuales de Clase 2 USP a un matraz volumétrico de 100 mL, diluir con agua a volumen y mezclar.

Solución madre de la muestra: Transferir aproximadamente 250 mg del artículo en análisis, pesados con exactitud, a un matraz volumétrico de 25 mL, disolver y diluir con agua a volumen, y mezclar.

SOLUCIÓN DE APTITUD DEL SISTEMA

Solución de aptitud del sistema de clase 1: Transferir 1,0 mL de *Solución madre del estándar de clase 1* a un vial para muestreo de fase gaseosa apropiado, agregar 5,0 mL de *Solución madre de la muestra*, tapar y mezclar.

SOLUCIONES ESTÁNDAR

Solución estándar de clase 1: [NOTA—Al transferir las soluciones, colocar la punta de la pipeta justo por debajo de la superficie del líquido y mezclar.] Transferir 1,0 mL de *Solución madre del estándar de clase 1* a un vial para muestreo de fase gaseosa apropiado que contenga 5,0 mL de agua. Tapar y mezclar.

Solución estándar mezcla A de clase 2: Transferir 1,0 mL de *Solución madre del estándar mezcla A de clase 2* a un vial para muestreo de fase gaseosa apropiado que contenga 5,0 mL de agua, tapar y mezclar.

Solución estándar mezcla B de clase 2: Transferir 5,0 mL de *Solución madre del estándar mezcla B de clase 2* a un vial para muestreo de fase gaseosa apropiado, agregar 1,0 mL de agua, tapar y mezclar.

SOLUCIÓN MUESTRA

Solución muestra: Transferir 5,0 mL de *Solución madre de la muestra* a un vial para muestreo de fase gaseosa apropiado, agregar 1,0 mL de agua, tapar y mezclar.

PROCEDIMIENTO A

Análisis: Usando el *Sistema Cromatográfico. Procedimiento A* inyectar por separado en el cromatógrafo (siguiendo uno de los sets de parámetros operativos para el muestreador de fase gaseosa descritos en la *Tabla 9*) volúmenes iguales de la fase gaseosa de *Solución estándar de clase 1*, *Solución de aptitud del sistema de clase 1*, *Solución estándar mezcla A de clase 2*, *Solución estándar mezcla B de clase 2* y *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos de interés.

Requisitos de aptitud del sistema (ver la *Figura 4*): La relación señal-ruido (S/N) para 1,1,1-tricloroetano en la *Solución estándar de clase 1* no es menor de 5. La relación señal-ruido (S/N) de cada pico en la *Solución de aptitud del sistema de clase 1* no es menor de 3; y la resolución entre acetonitrilo y cloruro de metileno en la *Solución estándar mezcla A de clase 2* no es menor de 1,0.

Criterios de aceptación: Si la respuesta de cualquier pico, que no sea el pico de 1,1,1-TCE, en la *Solución muestra* es mayor o igual a la del pico correspondiente en la *Solución estándar de clase 1* o en la *Solución estándar mezcla A de clase 2*, o en la *Solución estándar mezcla B de clase 2*, o si la respuesta del pico de 1,1,1-tricloroetano es mayor o igual a 150 veces la respuesta del pico correspondiente a 1,1,1-tricloroetano en la *Solución estándar de clase 1*, llevar a cabo el *Procedimiento B* para verificar la identidad del pico; si este no fuera el caso, el artículo cumple con los requisitos de esta prueba.

PROCEDIMIENTO B

Análisis: Usando el *Sistema cromatográfico. Procedimiento B* inyectar por separado en el cromatógrafo (siguiendo uno de los sets de parámetros operativos para el muestreador de fase gaseosa descritos en la *Tabla 9*) volúmenes iguales de la fase gaseosa de la *Solución estándar de clase 1*, *Solución de aptitud del sistema de clase 1*, *Solución estándar mezcla A de clase 2*, *Solución estándar mezcla B de clase 2* y *Solución muestra*, registrar las respuestas de los picos de interés.

Requisitos de aptitud del sistema (ver la *Figura 4*): La relación señal-ruido para benceno en la *Solución estándar de clase 1* no es menor de 5. La relación señal-ruido de cada pico en la *Solución de aptitud del sistema de clase 1* no es menor de 3; y la resolución entre ▲metilisobutilcetona▲ (IRA 1-Nov-2019) y *cis*-dicloroetano en la *Solución estándar mezcla A de clase 2* no es menor de 1,0.

Criterios de aceptación: Si en la *Solución muestra* las respuestas de los picos identificados en el *Procedimiento A* son iguales o mayores que los picos correspondientes en la *Solución estándar de clase 1* o en la *Solución estándar mezcla A de clase 2* o en la *Solución estándar mezcla B de clase 2*, llevar a cabo el *Procedimiento C* para cuantificar los picos; si este no fuera el caso, el artículo cumple con los requisitos de esta prueba.

8.3 Procedimientos de Búsqueda en Artículos Insolubles en Agua

SOLUCIONES MADRE

[NOTA—Como disolvente alternativo, se puede usar dimetil sulfóxido en lugar de dimetilformamida. Al transferir las soluciones, colocar la punta de la pipeta justo por debajo de la superficie del líquido y mezclar.]

Solución madre del estándar de clase 1: Transferir 1,0 mL de ER Mezcla de Disolventes Residuales—Clase 1 USP a un matraz volumétrico de 100 mL al que previamente se han agregado aproximadamente 80 mL de dimetilformamida, diluir con dimetilformamida a volumen y mezclar. Transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL al que previamente se han agregado aproximadamente 80 mL de dimetilformamida, diluir con dimetilformamida a volumen y mezclar (reservar una porción de esta solución para la *Solución de aptitud del sistema de clase 1*). Transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 10 mL, diluir con dimetilformamida a volumen y mezclar.

Solución madre del estándar mezcla A de clase 2: Transferir 1,0 mL de ER Mezcla A de Disolventes Residuales de Clase 2 USP a un matraz volumétrico de 100 mL que contenga aproximadamente 80 mL de dimetilformamida, diluir con dimetilformamida a volumen y mezclar.

Solución madre del estándar mezcla B de clase 2: Transferir 0,5 mL de ER Mezcla B de Disolventes Residuales de Clase 2 USP a un matraz volumétrico de 10 mL, diluir con dimetilformamida a volumen y mezclar.

Solución madre de la muestra: Transferir aproximadamente 500 mg del artículo en análisis, pesados con exactitud, a un matraz volumétrico de 10 mL, disolver y diluir con dimetilformamida a volumen, y mezclar.

SOLUCIÓN DE APTITUD DEL SISTEMA

Solución de aptitud del sistema de clase 1: Mezclar 5 mL de *Solución madre de la muestra* con 0,5 mL de la dilución intermedia reservada de *Solución madre del estándar de clase 1*. Transferir 1 mL de esta solución a un vial para muestreo de fase gaseosa apropiado que contenga 5 mL de agua. Tapar y mezclar.

SOLUCIONES ESTÁNDAR

Solución estándar de clase 1: Transferir 1,0 mL de *Solución madre del estándar de clase 1* a un vial para muestreo de fase gaseosa apropiado que contenga 5,0 mL de agua, tapar y mezclar.

Solución estándar mezcla A de clase 2: Transferir 1,0 mL de *Solución madre del estándar mezcla A de clase 2* a un vial para muestreo de fase gaseosa apropiado que contenga 5,0 mL de agua, tapar y mezclar.

Solución estándar mezcla B de clase 2: Transferir 1,0 mL de *Solución madre del estándar mezcla B de clase 2* a un vial para muestreo de fase gaseosa apropiado que contenga 5,0 mL de agua, tapar y mezclar.

SOLUCIÓN MUESTRA

Solución muestra: Transferir 1,0 mL de *Solución madre de la muestra* a un vial para muestreo de fase gaseosa apropiado que contenga 5,0 mL de agua, tapar y mezclar.

PROCEDIMIENTO A

Análisis: Proceder según se indica en el *Procedimiento A* en 8.2 *Procedimientos de Búsqueda en Artículos Solubles en Agua* con una relación de partición de 1:3. [NOTA—La relación de partición puede modificarse para optimizar la sensibilidad.] Inyectar por separado en el cromatógrafo (siguiendo uno de los sets de parámetros operativos para el muestreador de fase gaseosa descritos en la *Tabla 9* con una presión del vial recomendada de 10 psi) volúmenes iguales de la fase gaseosa de *Solución estándar de clase 1*, *Solución estándar mezcla A de clase 2*, *Solución estándar mezcla B de clase 2* y *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales.

Requisitos de aptitud del sistema (ver la *Figura 4*): La relación señal-ruido (S/N) para 1,1,1-tricloroetano en la *Solución estándar de clase 1* no es menor de 5. La relación señal-ruido de cada pico en la *Solución de aptitud del sistema de clase 1* no es menor de 3; y la resolución, entre acetonitrilo y cloruro de metileno en la *Solución estándar mezcla A de clase 2* no es menor de 1,0.

Criterios de aceptación: Si en la *Solución muestra* la respuesta de cualquier pico, que no sea el pico de 1,1,1-TCE, es mayor o igual a la del pico correspondiente en la *Solución estándar de clase 1* o en la *Solución estándar mezcla A de clase 2*, o en la *Solución estándar mezcla B de clase 2*, o si la respuesta del pico de 1,1,1-tricloroetano es mayor o igual a 150 veces la respuesta del pico correspondiente a 1,1,1-tricloroetano en la *Solución estándar de clase 1*, llevar a cabo el *Procedimiento B* para verificar la identidad del pico; si este no fuera el caso, el artículo cumple con los requisitos de esta prueba.

PROCEDIMIENTO B

Análisis: Proceder según se indica en el *Procedimiento B* en 8.2 *Procedimientos de Búsqueda en Artículos Solubles en Agua* con una relación de partición de 1:3. Inyectar por separado en el cromatógrafo (siguiendo uno de los sets de parámetros operativos para el muestreador de fase gaseosa descritos en la *Tabla 9* con una presión del vial recomendada de 10 psi) volúmenes iguales de la fase gaseosa de *Solución estándar de clase 1*, *Solución estándar mezcla A de clase 2*, *Solución estándar mezcla B de clase 2*, *Solución muestra*, y *Solución de aptitud del sistema de clase 1*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos de interés.

Requisitos de aptitud del sistema (ver la *Figura 4*): La relación señal-ruido para benceno en la *Solución estándar de clase 1* no es menor de 5. La relación señal-ruido de cada pico en la *Solución de aptitud del sistema de clase 1* no es menor de 3; y la resolución entre ▲metilisobutilcetona▲ (IRA 1–Nov–2019) y *cis*-dicloroetano en la *Solución estándar mezcla A de clase 2* no es menor de 1,0.

Criterios de aceptación: Si las respuestas de los picos en la *Solución muestra* identificados mediante el *Procedimiento A* son iguales o mayores a las de los picos correspondientes en la *Solución estándar de clase 1* o en la *Solución estándar mezcla A de clase 2* o en la *Solución estándar mezcla B de clase 2*, llevar a cabo el *Procedimiento C* para cuantificar los picos; si este no fuera el caso, el artículo cumple con los requisitos de esta prueba.

8.4 Pruebas de Límite Cuando se Conocen los Disolventes Probablemente Presentes (PP)

SOLUCIONES

Preparar la solución estándar y la *Solución muestra*, según se indica en 8.2 *Procedimientos de Búsqueda en Artículos Solubles en Agua* o en 8.3 *Procedimientos de Búsqueda en Artículos Insolubles en Agua* según el procedimiento escogido basado en la solubilidad de la muestra. Para preparar la solución estándar, usar los Estándares de Referencia USP para aquellos disolventes probablemente presentes.

Cuando los disolventes probablemente presentes se conocen, solo se necesitan los estándares de esos disolventes y se podrá realizar la determinación usando una prueba de límite o una prueba cuantitativa. Solo se pueden usar las pruebas cuantitativas para la *Opción 2*.

Solución de aptitud del sistema: Preparar la *Solución de aptitud del sistema* según la solubilidad de la muestra para el procedimiento de búsqueda en artículos solubles o insolubles en agua a la concentración de las soluciones estándar. Usar solo aquellos disolventes que probablemente estén presentes.

PROCEDIMIENTO A

Análisis (prueba de límite): Inyectar por separado en el cromatógrafo (siguiendo uno de los sets de parámetros operativos para el muestreador de fase gaseosa descritos en la *Tabla 9*) volúmenes iguales de la fase gaseosa de *Solución de aptitud del sistema*, *Solución estándar* y *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos de interés.

Requisitos de aptitud del sistema (ver la *Figura 4*): La relación señal-ruido (S/N) para 1,1,1-tricloroetano, si estuviera presente, no es menor de 5. La relación señal-ruido (S/N) no es menor de 3 para cualquier otro disolvente. Si hubiera más de un disolvente probablemente presente, la resolución entre un pico de interés y cualquier pico adyacente no es menor de 1,0.

Criterios de aceptación: Si la respuesta de cada pico de interés en la *Solución muestra* es más pequeña que la del pico correspondiente en la *Solución estándar*, el artículo cumple con los requisitos para esta prueba.

PROCEDIMIENTO B

Análisis (prueba de límite): Inyectar por separado en el cromatógrafo (siguiendo uno de los sets de parámetros operativos para el muestreador de fase gaseosa descritos en la *Tabla 9*) volúmenes iguales de la fase gaseosa de *Solución estándar* y *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos de interés.

Requisitos de aptitud del sistema (ver la *Figura 4*): La relación señal-ruido (S/N) para benceno, si estuviera presente, no es menor de 5. La relación señal-ruido (S/N) no es menor de 3 para cualquier otro disolvente. Si hubiera más de un disolvente probablemente presente, la resolución entre un pico de interés y cualquier otro pico no es menor de 1,0.

Criterios de aceptación: Si la respuesta de cada pico de interés en la *Solución muestra* es más pequeña que la del pico correspondiente en la *Solución estándar*, el artículo cumple con los requisitos para esta prueba.

8.5 Pruebas Cuantitativas—Procedimiento C

CUANTIFICACIÓN EN ARTÍCULOS SOLUBLES EN AGUA

(Seguir el procedimiento para la *Prueba General* o para la *Prueba Específica*, según corresponda.)

Solución madre de la muestra: Preparar una *Solución madre de la muestra*, según se indica en 8.2 *Procedimientos de Búsqueda en Artículos Solubles en Agua, Soluciones Madre*. ▲ (IRA 1-Nov-2019)

Solución madre del estándar: [NOTA—Preparar una *Solución madre del estándar* para cada disolvente probablemente presente o disolventes con probabilidad potencial de estar presentes, o identificados y verificados mediante el *Procedimiento A* y el *Procedimiento B*. Para disolventes de Clase 1 diferentes de 1,1,1-tricloroetano, preparar la primera dilución según se indica para la primera dilución en *Solución madre del estándar de clase 1*.] Transferir un volumen, medido con exactitud, de cada Estándar de Referencia USP individual correspondiente a cada pico de disolvente residual probablemente presente o identificado y verificado mediante el *Procedimiento A* y el *Procedimiento B* a un recipiente adecuado, y diluir cuantitativamente y en diluciones sucesivas, si fuera necesario, con agua para obtener una solución con una concentración final de 1/20 del valor especificado en la *Tabla 2* o *Tabla 3* en *Límite de Concentración*.

Solución estándar: Transferir 1,0 mL de *Solución madre del estándar* a un vial para muestreo de fase gaseosa apropiado, agregar 5,0 mL de agua, tapar y mezclar.

Solución muestra: Preparar según se indica en 8.2 *Procedimientos de Búsqueda en Artículos Solubles en Agua, Solución muestra*.

Solución muestra con una cantidad conocida agregada: [NOTA—Preparar una *Solución muestra con una cantidad conocida agregada* (spiked) para cada pico de disolvente probablemente presente o con probabilidad potencial de estar presente o identificado y verificado mediante el *Procedimiento A* y el *Procedimiento B*.] Transferir 5,0 mL de cada *Solución madre de la muestra* a un vial para muestreo de fase gaseosa apropiado, agregar 1,0 mL de *Solución madre del estándar*, tapar y mezclar. Está permitido el uso de un vial que contenga la muestra con una cantidad conocida agregada de varios estándares, siempre que el procedimiento esté validado debidamente.

Análisis: Proceder según se indica en *Procedimiento A*. [NOTA—Si el desempeño del *Procedimiento B* es mejor que el mostrado mediante el *Procedimiento A*, entonces se usará el *Procedimiento B* para la cuantificación.] Inyectar por separado en el cromatógrafo (siguiendo uno de los sets de parámetros operativos para el muestreador de fase gaseosa descritos en la *Tabla 9* con una presión del vial recomendada de 10 psi) volúmenes iguales de la fase gaseosa de *Solución estándar*, *Solución muestra* y *Solución muestra con una cantidad conocida agregada*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos de interés.

Requisitos de aptitud del sistema para el Procedimiento A (ver la *Figura 4*):

Pruebas Generales: Igual que en 8.2 *Procedimientos de Búsqueda en Artículos Solubles en Agua, Procedimiento A*.

Prueba específica: La relación señal-ruido no es menor de 10 para cualquier disolvente excepto que no es menor de 5 para 1,1,1-tricloroetano y no es menor de 3 para cualquier otro disolvente de Clase 1, si estuviera presente. Si hubiera más de un disolvente probablemente presente, la resolución entre un pico de interés y cualquier pico adyacente no es menor de 1,0.

Requisitos de aptitud del sistema para el Procedimiento B (ver la *Figura 4*):

Pruebas Generales: Igual que en 8.2 *Procedimientos de Búsqueda en Artículos Solubles en Agua, Procedimiento B*.

Prueba específica: La relación señal-ruido no es menor de 10 para cualquier disolvente excepto que no es menor de 5 para benceno y no es menor de 3 para cualquier otro disolvente de Clase 1, si estuviera presente. Si hubiera más de un disolvente probablemente presente, la resolución entre un pico de interés y cualquier pico adyacente no es menor de 1,0.

Calcular la cantidad, en ppm, de cada disolvente residual encontrado en el artículo en análisis:

$$\text{Resultado} = 5(C/W)[r_U/(r_{ST} - r_U)]$$

- C = concentración del Estándar de Referencia USP apropiado en la *Solución madre del estándar* (µg/mL)
W = peso del artículo en análisis tomado para preparar la *Solución madre de la muestra* (g)
r_U = respuestas de los picos de cada disolvente residual obtenidos de la *Solución muestra*

r_{ST} = respuestas de los picos de cada disolvente residual obtenidos de la *Solución muestra con una cantidad conocida agregada*

CUANTIFICACIÓN EN ARTÍCULOS INSOLUBLES EN AGUA

(Seguir el procedimiento para la *Prueba General* o para la *Prueba Específica*, según corresponda.)

Solución madre de la muestra: Preparar una *Solución madre de la muestra*, según se indica en 8.3 *Procedimientos de Búsqueda en Artículos Insolubles en Agua, Soluciones Madre*. Solo se necesita usar el Estándar de Referencia para aquellos disolventes identificados mediante el *Procedimiento A* o el *Procedimiento B* o probablemente presentes.

Solución madre del estándar: [NOTA—Preparar una *Solución madre del estándar* para cada disolvente probablemente presente o disolventes con probabilidad potencial de estar presentes, o identificados y verificados mediante el *Procedimiento A* y el *Procedimiento B*. Para disolventes de Clase 1 diferentes de 1,1,1-tricloroetano, preparar la primera dilución según se indica para la primera dilución en *Solución madre del estándar de clase 1*.] Transferir un volumen, medido con exactitud, de cada Estándar de Referencia USP individual correspondiente a cada pico de disolvente residual probablemente presente o identificado y verificado mediante el *Procedimiento A* y el *Procedimiento B* a un recipiente adecuado, y diluir cuantitativamente y en diluciones sucesivas, si fuera necesario, con agua para obtener una solución con una concentración final de 1/20 del valor especificado en la *Tabla 2* o *Tabla 3* en *Límite de Concentración*.

Solución estándar: Transferir 1,0 mL de *Solución madre del estándar* a un vial para muestreo de fase gaseosa apropiado que contenga 5,0 mL de agua, tapar y mezclar.

Solución muestra: Transferir 1,0 mL de *Solución madre de la muestra* a un vial para muestreo de fase gaseosa apropiado que contenga 5,0 mL de agua, tapar y mezclar.

Solución muestra con una cantidad conocida agregada: [NOTA—Preparar otra *Solución muestra con una cantidad conocida agregada* (spiked) para cada pico de disolvente probablemente presente o con probabilidad potencial de estar presente o identificado y verificado mediante el *Procedimiento A* y el *Procedimiento B*.] Transferir 1,0 mL de cada *Solución madre de la muestra* a un vial para muestreo de fase gaseosa apropiado, agregar 1,0 mL de *Solución madre del estándar* y 4,0 mL de agua, tapar y mezclar. Está permitido el uso de un vial que contenga la muestra con una cantidad conocida agregada de varios estándares, siempre que el procedimiento esté validado debidamente.

Análisis: Proceder según se indica en *Procedimiento A*. [NOTA—Si el desempeño del *Procedimiento B* es mejor que el mostrado mediante el *Procedimiento A*, entonces se usará el *Procedimiento B* para la cuantificación.] Inyectar por separado en el cromatógrafo (siguiendo uno de los sets de parámetros operativos para el muestreador de fase gaseosa descritos en la *Tabla 9* con una presión del vial recomendada de 10 psi) volúmenes iguales de la fase gaseosa de *Solución estándar*, *Solución muestra* y *Solución muestra con una cantidad conocida agregada*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos de interés. Si los disolventes de Clase 1 pueden estar probablemente presentes, inyectar también la *Solución de aptitud del sistema de Clase 1*.

Requisitos de aptitud del sistema para el Procedimiento A (ver la *Figura 4*):

Pruebas Generales: Igual que en 8.3 *Procedimientos de Búsqueda en Artículos Insolubles en Agua, Procedimiento A*.

Prueba específica: La relación señal-ruido no es menor de 10 para cualquier disolvente excepto que no es menor de 5 para 1,1,1-tricloroetano y no es menor de 3 para cualquier otro disolvente de Clase 1, si estuviera presente. Si hubiera más de un disolvente probablemente presente, la resolución entre un pico de interés y cualquier pico adyacente no es menor de 1,0.

Requisitos de aptitud del sistema para el Procedimiento B (ver la *Figura 4*):

Pruebas Generales: Igual que en 8.3 *Procedimientos de Búsqueda en Artículos Insolubles en Agua, Procedimiento B*.

Prueba específica: La relación señal-ruido no es menor de 10 para cualquier disolvente excepto que no es menor de 5 para benceno y no es menor de 3 para cualquier otro disolvente de Clase 1, si estuviera presente. Si hubiera más de un disolvente probablemente presente, la resolución entre un pico de interés y cualquier pico adyacente no es menor de 1,0.

Calcular la cantidad, en ppm, de cada disolvente residual encontrado en el artículo en análisis:

$$\text{Resultado} = 10(C/W)[r_U/(r_{ST} - r_U)]$$

C = concentración del Estándar de Referencia USP apropiado en la *Solución madre del estándar* ($\mu\text{g/mL}$)

W = peso del artículo en análisis tomado para preparar la *Solución madre de la muestra* (g)

r_U = respuestas de los picos de cada disolvente residual obtenidos de la *Solución muestra*

r_{ST} = respuestas de los picos de cada disolvente residual obtenidos de la *Solución muestra con una cantidad conocida agregada*

9. PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS PARA DISOLVENTES RESIDUALES DE CLASE 3

Si solo estuvieran presentes los disolventes de Clase 3, y la monografía del artículo en análisis incluye un procedimiento de pérdida por secado que especifique un límite superior de no más de 0,5% (de acuerdo con la *Opción 1* en este capítulo), entonces el nivel de disolventes residuales podrá determinarse según se indica en *Pérdida por Secado* (731). Si los disolventes de Clase 3 estuvieran presentes con otros disolventes; p. ej., disolventes de Clase 1 o Clase 2, o si en la monografía del artículo en análisis no hay un procedimiento de pérdida por secado, o si el límite para disolventes de Clase 3 en una monografía individual es superior a 50 mg/día (correspondiente a 5000 ppm o 0,5% en la *Opción 1*), entonces el disolvente residual de Clase 3 o los disolventes presentes en el artículo en análisis se deben identificar y cuantificar. En ese caso, los procedimientos descritos en este capítulo, con los ajustes apropiados, se aplicarán cuando sea posible. Cuando estén disponibles, se deberán usar los Estándares de Referencia USP en estos procedimientos. Tales procedimientos deben ser validados apropiadamente, tal como se indica en el capítulo (467). Si estuvieran presentes los disolventes de Clase 1 o Clase 2 y la pérdida por secado es menor de 0,5%, entonces no se requiere identificación de los disolventes de Clase 3 y solo los disolventes de Clase 1 y Clase 2 deben ser identificados y cuantificados. Ver la *Figura 5*.

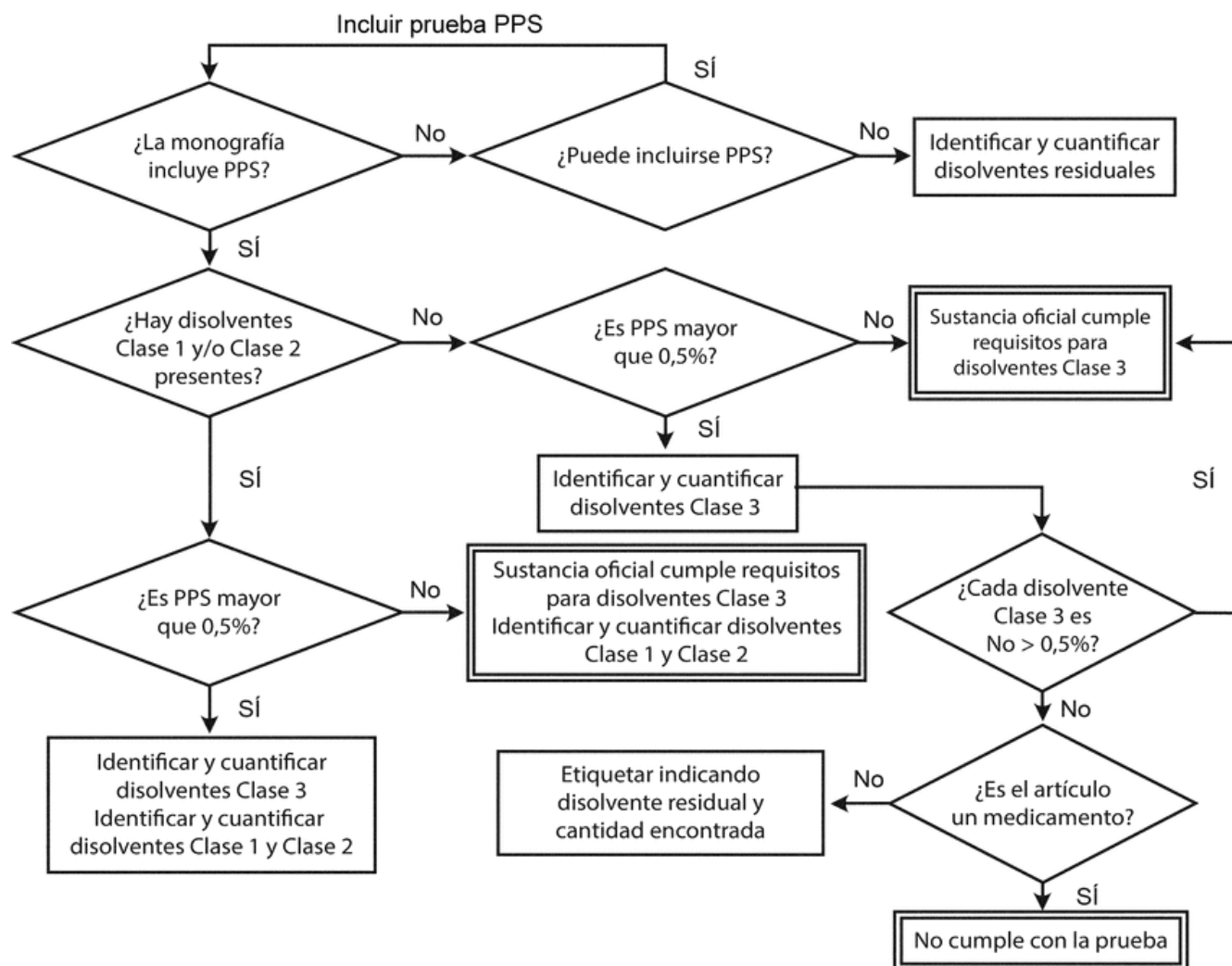


Figura 5. Diagrama de decisiones para el control de disolventes residuales de Clase 3. PPS: Pérdida por secado.

GLOSARIO

Carcinógenos genotóxicos: Carcinógenos que producen cáncer al afectar los genes o cromosomas.

Probablemente presentes (PP): Aquellos disolventes que son 1) usados o producidos en la etapa final de fabricación; 2) usados o producidos en etapas iniciales de fabricación, pero que no son eliminados uniformemente mediante un proceso validado; 3) disolventes declarados debidamente por un proveedor validado de un fármaco, excipiente o ingrediente dietético.

Nivel mínimo de efecto observable (LOEL, por sus siglas en inglés): La dosis mínima de una sustancia en un estudio o grupo de estudios que produce un incremento biológicamente significativo en la frecuencia o gravedad de los efectos causados a los seres humanos o a los animales expuestos a esta sustancia.

Factor de modificación: Un factor determinado según el criterio profesional de un toxicólogo y que se aplica a los datos de las valoraciones biológicas de manera que los datos se puedan relacionar con seres humanos de manera segura.

Neurotoxicidad: La capacidad de una sustancia de ocasionar efectos adversos en el sistema nervioso.

Nivel sin efecto observable (NOEL, por sus siglas en inglés): La dosis máxima de una sustancia que no produce un incremento biológicamente significativo en la frecuencia o gravedad de los efectos causados a los seres humanos o a los animales expuestos a esta sustancia.

Exposición diaria permitida (EDP): La máxima ingesta diaria admisible de un disolvente residual en productos farmacéuticos o en suplementos dietéticos.

Toxicidad reversible: La presencia de efectos nocivos ocasionados por una sustancia que luego desaparecen cuando termina la exposición a dicha sustancia.

Sustancias seriamente sospechosas de carcinogenicidad para los seres humanos: Una sustancia para la cual no hay evidencia epidemiológica de carcinogénesis, pero para la cual existen datos de genotoxicidad positivos y clara evidencia de carcinogénesis en roedores.

Teratogenicidad: La presencia de malformaciones estructurales en un feto en desarrollo ocasionadas cuando se administra una sustancia durante el embarazo.

Cambio en la redacción:

APÉNDICES

Apéndice 1: Disolventes Residuales Incluidos en este Capítulo General

Ver la *Tabla A-1* para la lista de disolventes residuales incluidos en este capítulo.

Tabla A-1. Lista de Disolventes Residuales Incluidos en Este Capítulo General

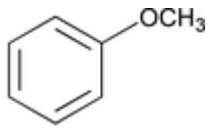

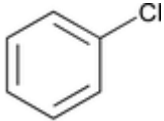
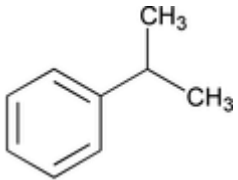

Disolvente	Otros nombres	Estructura	Clase
Ácido acético	Ácido etanoico	CH ₃ COOH	Clase 3
Acetona	2-Propanona; Propan-2-ona	CH ₃ COCH ₃	Clase 3
Acetonitrilo	AcN	CH ₃ CN	Clase 2
Anisol	Metoxibenceno		Clase 3
Benceno	Benzol		Clase 1
1-Butanol	Alcohol <i>n</i> -butílico; Butan-1-ol	CH ₃ (CH ₂) ₃ OH	Clase 3
2-Butanol	Alcohol <i>sec</i> -butílico; Butan-2-ol	CH ₃ CH ₂ CH(OH)CH ₃	Clase 3
Acetato de butilo	Éster butílico del ácido acético	CH ₃ COO(CH ₂) ₃ CH ₃	Clase 3
<i>terc</i> -Butil metil eter	2-Metoxi-2-metilpropano	(CH ₃) ₃ COCH ₃	Clase 3
Tetracloruro de carbono	Tetraclorometano	CCl ₄	Clase 1
Clorobenceno			Clase 2
Cloroformo	Triclorometano	CHCl ₃	Clase 2
Cumeno	Isopropilbenceno: (1-Metiletil)benceno		Clase 2
Ciclohexano	Hexametileno		Clase 2
1,2-Dicloroetano	<i>sim</i> -Dicloroetano; Dicloruro de etileno; Cloruro de etileno	CH ₂ ClCH ₂ Cl	Clase 1
1,1-Dicloroetano	1,1-Dicloroetileno; Cloruro de vinilideno	H ₂ C=CCl ₂	Clase 1
1,2-Dicloroetano	1,2-Dicloroetileno; Dicloruro de acetileno; DCE	ClHC=CHCl	Clase 2

Tabla A-1. Lista de Disolventes Residuales Incluidos en Este Capítulo General (continuación)

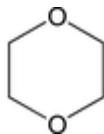
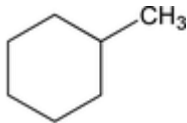
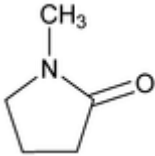
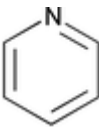
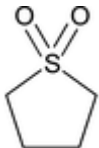

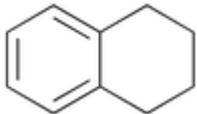
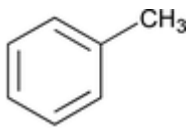
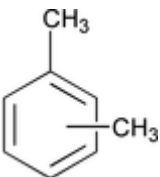
Disolvente	Otros nombres	Estructura	Clase
1,2-Dimetoxietano	Éter dimetilico de etilenglicol; Monoglima; Dimetil celosolve	$\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	Clase 2
N,N-Dimetilacetamida	DMA	$\text{CH}_3\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	Clase 2
N,N-Dimetilformamida	Dimetilformamida	$\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$	Clase 2
Dimetil sulfóxido	Metilsulfinilmetano; Metil sulfóxido; Dimetil sulfóxido	$(\text{CH}_3)_2\text{SO}$	Clase 3
1,4-Dioxano	p-Dioxano; [1,4]Dioxano		Clase 2
Etanol	Alcohol etílico	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	Clase 3
2-Etoxietanol	Celosolve	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Clase 2
Acetato de etilo	Éster etílico del ácido acético	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	Clase 3
Etilenglicol	1,2-Dihidroxi-etano; 1,2-Etanodiol	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Clase 2
Éter etílico	Éter dietílico; Etoxietano; 1,1'-Oxibisetano	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	Clase 3
Formiato de etilo	Éster etílico del ácido fórmico	$\text{HCOOCH}_2\text{CH}_3$	Clase 3
Formamida	Metanamida	HCONH_2	Clase 2
Ácido fórmico		HCOOH	Clase 3
Heptano	n-Heptano	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	Clase 3
Hexano	n-Hexano	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	Clase 2
Acetato de isobutilo	Éster isobutilico del ácido acético	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Clase 3
Acetato de isopropilo	Éster isopropilico del ácido acético	$\text{CH}_3\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$	Clase 3
Metanol	Alcohol metílico	CH_3OH	Clase 2
2-Metoxietanol	Metil celosolve	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Clase 2
Acetato de metilo	Éster metílico del ácido acético	$\text{CH}_3\text{COOCH}_3$	Clase 3
3-Metil-1-butanol	Alcohol isoamílico; Alcohol isopentílico; 3-Metilbutan-1-ol	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Clase 3
Metilbutilcetona	2-Hexanona; Hexan-2-ona	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{COCH}_3$	Clase 2
Metilciclohexano	Ciclohexilmetano		Clase 2
Cloruro de metileno	Diclorometano; CM	CH_2Cl_2	Clase 2
Metiletilcetona	2-Butanona; MEK; Butan-2-ona	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCH}_3$	Clase 3
▲Metilisobutilcetona▲ (Oficial 1-Dic-2020)	4-Metilpentan-2-ona; 4-Metil-2-pentanona; MIBK	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Clase ▲2▲ (Oficial 1-Dic-2020)
2-Metil-1-propanol	Alcohol isobutilico; 2-Metilpropan-1-ol	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{OH}$	Clase 3

Tabla A-1. Lista de Disolventes Residuales Incluidos en Este Capítulo General (continuación)

Disolvente	Otros nombres	Estructura	Clase
N-Metilpirrolidona	1-Metilpirrolidin-2-ona; 1-Metil-2-pirrolidinona		Clase 2
Nitrometano		CH ₃ NO ₂	Clase 2
Pentano	n-Pentano	CH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₃	Clase 3
1-Pentanol	Alcohol amílico; Pentan-1-ol; Alcohol pentílico	CH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₂ OH	Clase 3
1-Propanol	Propan-1-ol; Alcohol propílico	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OH	Clase 3
2-Propanol	Propan-2-ol; Alcohol isopropílico	(CH ₃) ₂ CHOH	Clase 3
Acetato de propilo	Éster propílico del ácido acético	CH ₃ COOCH ₂ CH ₂ CH ₃	Clase 3
Piridina			Clase 2
Sulfolano	1,1-Dióxido de tetrahidrotiofeno		Clase 2
Tetrahydrofurano	Óxido de tetrametileno; Oxaciclopentano		Clase 2
Tetralina	1,2,3,4-Tetrahidronaftaleno		Clase 2
Tolueno	Metilbenceno		Clase 2
1,1,1-Tricloroetano	Metilcloroformo; 1,1,1-TCE	CH ₃ CCl ₃	Clase 1
Tricloroetileno	1,1,2-Tricloroetano	HClC=CCl ₂	Clase 2
▲Trietilamina	N,N-Dietiletanamina	(CH ₃ CH ₂) ₃ N	Clase 3▲ (Oficial 1-Dic-2020)
Xileno ^a	Dimetilbenceno; Xilol		Clase 2

^a Usualmente 60% de *m*-xileno, 14% de *p*-xileno y 9% de *o*-xileno con 17% de etil benceno.

Apéndice 2: Referencia Adicional

REGLAMENTACIÓN AMBIENTAL DE DISOLVENTES ORGÁNICOS VOLÁTILES

Varios de los disolventes residuales usados con frecuencia en la elaboración de productos farmacéuticos figuran como productos químicos tóxicos en las monografías de los *Criterios Sanitarios Ambientales* (EHC, por sus siglas en inglés) y en el *Sistema Integrado de Información de Riesgos* (IRIS, por sus siglas en inglés) y en otro material de referencia similar. El enfoque descrito para la evaluación de riesgos se refiere en primer lugar a la exposición a largo plazo o durante toda la vida de la población general al medio ambiente (es decir, aire inhalado, comida, agua potable y otras fuentes). Entre los objetivos de grupos tales como el Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas (IPCS, por sus siglas en inglés), la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA, por sus siglas en inglés) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) se incluye la determinación de niveles de exposición admisibles. Su propósito es mantener la integridad ambiental y proteger la salud de los seres humanos frente a los posibles efectos nocivos de las sustancias químicas ocasionados por una exposición ambiental a largo plazo. Los procedimientos relativos a la estimación de los límites de exposición máxima segura están basados generalmente en estudios a largo plazo. Cuando no se cuenta con datos de estudios a largo plazo, se pueden usar datos de estudios a plazos más cortos modificando el enfoque, por ejemplo, empleando factores de seguridad mayores.

DISOLVENTES RESIDUALES EN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

Los límites de exposición que figuran en este capítulo han sido establecidos con respecto a metodologías y datos de toxicidad descritos en monografías de EHC y de IRIS. Sin embargo, al establecer los límites de exposición se deben tener en cuenta las siguientes suposiciones específicas sobre los disolventes residuales que se usarán en la síntesis y la formulación de productos farmacéuticos.

1. Los pacientes (no la población en general) usan los productos farmacéuticos para tratar sus enfermedades o como profilaxis para prevenir infecciones o enfermedades.
2. La suposición de una exposición del paciente durante toda su vida no es necesaria para la mayoría de los productos farmacéuticos, pero puede ser apropiada como hipótesis de trabajo para reducir el riesgo para la salud de los seres humanos.
3. Los disolventes residuales son componentes inevitables en la producción de productos farmacéuticos y, a menudo, son parte de productos farmacéuticos.
4. No se debe exceder el nivel recomendado de disolventes residuales salvo en circunstancias excepcionales.
5. Los datos de los estudios toxicológicos que se usan para determinar los niveles admisibles de disolventes residuales deben provenir de protocolos apropiados, como los que describen la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE), la EPA y el *Libro Rojo* de la FDA o provenientes de fuentes alternativas consideradas también como adecuadas para respaldar el establecimiento del límite de EDP.

Apéndice 3: Procedimientos para Establecer Límites de Exposición

El método Gaylor-Kodell para la evaluación de riesgos (Gaylor, D.W., and Kodell, R.L. Linear interpolation algorithm for low dose risk assessment of toxic substances. *J Environ Pathol, Toxicol*, 1980;4:305–312) es apropiado para los disolventes carcinogénicos de Clase 1. Solamente cuando se dispone de datos fiables sobre carcinogenicidad puede hacerse una extrapolación mediante modelos matemáticos para fijar los límites de exposición. Los límites de exposición para los disolventes residuales de Clase 1 podrían determinarse usando un factor de seguridad mayor (es decir, de 10 000 a 100 000) con respecto al nivel sin efecto observable (NOEL). La detección y la cuantificación de estos disolventes residuales se deben efectuar usando técnicas analíticas de última generación.

Los niveles de exposición admisibles que figuran en este capítulo para los disolventes residuales de Clase 2 se establecieron mediante el cálculo de los valores de EDP conforme a los procedimientos para fijar límites de exposición en productos farmacéuticos (página 5748 del *Pharmacopeial Forum* [nov.–dic. 1989]) y el método adoptado por el IPCS para la *Evaluación de Riesgos para la Salud Humana de los Productos Químicos* [Assessing Human Health Risks of Chemicals (*Environmental Health Criteria 170*, OMS, 1994)], los cálculos detallados están publicados en *Pharmeuropa*, Vol. 9. N°. 1, Suplemento, abril 1997. Estos procedimientos son similares a los que usa la EPA de los Estados Unidos (IRIS), la FDA de los Estados Unidos (*Libro Rojo*) y otros organismos. El método se describe en este documento para facilitar la comprensión del origen de los valores de EDP. No es necesario realizar estos cálculos para usar los valores de EDP que figuran en la *Tabla 3* de este documento.

La EDP proviene del NOEL o del nivel mínimo de efecto observable (LOEL), en los estudios más importantes en animales, de la siguiente manera:

$$PDE = (\text{NOEL} \times \text{Ajuste por Peso}) / (F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5)$$

La EDP se calcula preferentemente a partir de un NOEL. Si no se obtiene un NOEL, se puede usar el LOEL. Los factores de modificación que se proponen en este documento para relacionar los datos con seres humanos son del mismo tipo que los “factores de incertidumbre” usados en los *Criterios Sanitarios Ambientales* (*Environmental Health Criteria 170*, OMS, 1994) y los “factores de modificación” o los “factores de seguridad” usados en el *Pharmacopeial Forum*. La suposición de una exposición sistémica del 100% se usa en todos los cálculos sin tener en cuenta la vía de administración.

Los factores de modificación son los siguientes:

F1 = Un factor que representa la extrapolación entre especies.

F1 = 5 para extrapolación de ratas a seres humanos

F1 = 12 para extrapolación de ratones a seres humanos

- $F1 = 2$ para extrapolación de perros a seres humanos
- $F1 = 2,5$ para extrapolación de conejos a seres humanos
- $F1 = 3$ para extrapolación de monos a seres humanos
- $F1 = 10$ para extrapolación de otros animales a seres humanos

El factor $F1$ tiene en cuenta las relaciones comparativas entre el área de la superficie y el peso corporal de las especies involucradas y de los seres humanos. El área de superficie (S) se calcula como:

$$S = kM^{0,67}$$

- k = una constante que se ha considerado como 10
- M = peso corporal

Los pesos corporales usados en la ecuación son los que figuran a continuación en la *Tabla A-2*:

$F2$ = Un factor de 10 representa la variabilidad entre individuos.

Por lo general, se proporciona un factor de 10 para todos los disolventes orgánicos y 10 se usa de manera sistemática en todo este capítulo.

$F3$ = Un factor de variabilidad que representa los estudios de toxicidad por exposición a corto plazo

- $F3 = 1$ para estudios con una duración de al menos la mitad de la vida (1 año para roedores o conejos; 7 años para gatos, perros y monos)
- $F3 = 1$ para estudios reproductivos que cubren el periodo completo de organogénesis
- $F3 = 2$ para un estudio de 6 meses en roedores o de 3,5 años en otros animales
- $F3 = 5$ para un estudio de 3 meses en roedores o de 2 años en otros animales
- $F3 = 10$ para estudios de duración más corta

En todos los casos, se ha usado el factor más alto para los estudios con una duración intermedia (p. ej., un factor de 2 para un estudio de 9 meses en roedores).

$F4$ = Un factor que se puede aplicar en casos de toxicidad grave; p. ej., carcinogenicidad no genotóxica, neurotoxicidad o teratogenicidad. En estudios de toxicidad reproductiva, se usan los siguientes factores:

- $F4 = 1$ para toxicidad fetal asociada a toxicidad materna
- $F4 = 5$ para toxicidad fetal sin toxicidad materna
- $F4 = 5$ para un efecto teratogénico con toxicidad materna
- $F4 = 10$ para un efecto teratogénico sin toxicidad materna

$F5$ = Un factor variable que se puede aplicar si no se ha establecido un nivel sin efecto.

Cuando solo está disponible un LOEL, se puede usar un factor de hasta 10 dependiendo de la gravedad de la toxicidad. Para el ajuste por peso, se supone un peso corporal arbitrario para humanos adultos para ambos sexos de 50 kg. Este peso relativamente bajo proporciona un factor de seguridad adicional con respecto a los pesos estándar de 60 o 70 kg que se usan a menudo en este tipo de cálculos. Se reconoce que algunos pacientes adultos pesan menos de 50 kg; se considera que estos pacientes se incluyen mediante los factores de seguridad incorporados para determinar una EDP. Si el disolvente estaba presente en una formulación específicamente destinada para uso pediátrico, sería apropiado realizar un ajuste para un peso corporal inferior.

Como ejemplo de la aplicación de esta ecuación, se considera un estudio de toxicidad de acetonitrilo en ratones que está resumido en *Pharmeuropa*, 1997;9(1): S24. Se calcula que el NOEL es de 50,7 mg kg⁻¹ día⁻¹. La EDP para el acetonitrilo en este estudio se calcula de la siguiente manera:

$$EDP = (50,7 \text{ mg kg}^{-1} \text{ día}^{-1} \times 50 \text{ kg}) / (12 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1) = 4,22 \text{ mg día}^{-1}$$

En este ejemplo,

- $F1 = 12$ representa la extrapolación de ratones a seres humanos
- $F2 = 10$ representa las diferencias entre cada ser humano
- $F3 = 5$ porque la duración del estudio fue de solo 13 semanas
- $F4 = 1$ porque no se encontró toxicidad grave
- $F5 = 1$ porque se determinó el nivel sin efecto

Tabla A-2. Valores Usados en los Cálculos en Este Capítulo

Peso corporal de ratas	425 g
Peso corporal de ratas hembra preñadas	330 g
Peso corporal de ratones	28 g
Peso corporal de ratones hembra preñada	30 g
Peso corporal de cobayos	500 g
Peso corporal de monos macaco Rhesus	2,5 kg
Peso corporal de conejos hembra (preñadas o no)	4 kg
Peso corporal de perros Beagle	11,5 kg
Volumen respiratorio de ratas	290 L/día

Tabla A-2. Valores Usados en los Cálculos en Este Capítulo (continuación)

Volumen respiratorio de ratones	43 L/día
Volumen respiratorio de conejos	1440 L/día
Volumen respiratorio de cobayos	430 L/día
Volumen respiratorio de humanos	28 800 L/día
Volumen respiratorio de perros	9000 L/día
Volumen respiratorio de monos	1150 L/día
Consumo de agua por ratón	5 mL/día
Consumo de agua por rata	30 mL/día
Consumo de alimentos por rata	30 g/día

Se usa la ecuación de gases ideales, $PV = nRT$, para convertir las concentraciones de gases usados en estudios de inhalación de unidades en ppm a unidades en mg/L o mg/m³. Se propone como ejemplo un estudio de toxicidad reproductiva en ratas por inhalación de tetracloruro de carbono (peso molecular 153,84) resumido en *Pharmeuropa*, 1997:9(1):S9.

$$\frac{n}{V} = \frac{P}{RT} = \frac{300 \times 10^{-6} \text{ atm} \times 153840 \text{ mg mol}^{-1}}{0,082 \text{ LatmK}^{-1} \text{ mol}^{-1} \times 298 \text{ K}} = \frac{46,15 \text{ mg}}{24,45 \text{ L}} = 1,89 \text{ mg/L}$$

La relación 1000 L = 1 m³ se usa para convertir los valores a mg/m³.

Cambio en la redacción:**Estándares de Referencia USP <11>**

ER 1-Butanol USP

ER 2-Butanol USP

ER 2-Metil-1-Propanol USP

ER 3-Metil-1-butanol USP

ER 1-Pentanol USP

ER 1-Propanol USP

ER 2-Propanol USP

ER Acetona USP

ER Determinación de Alcohol—Alcohol USP

ER Anisol USP

ER Acetato de Butilo USP

ER *terc*-Butil metil eter USP

ER Dimetil Sulfóxido USP

ER Acetato de Etilo USP

ER Formiato de Etilo USP

ER Ácido Fórmico USP

ER Ácido Acético Glacial USP

ER Heptano USP

ER Acetato de Isobutilo USP

ER Acetato de Isopropilo USP

ER Acetato de Metilo USP

ER Metil Etil Cetona USP

▲ (IRA 1-Nov-2019)

ER Pentano USP

ER Acetato de Propilo USP

ER Mezcla de Disolventes Residuales—Clase 1 USP

ER Disolvente Residual de Clase 1—Benceno USP

ER Disolvente Residual de Clase 1—Tetracloruro de Carbono USP

ER Disolvente Residual de Clase 1—1,2-Dicloroetano USP

ER Disolvente Residual de Clase 1—1,1-Dicloroetano USP

ER Disolvente Residual de Clase 1—1,1,1-Tricloroetano USP

ER Mezcla A de Disolventes Residuales de Clase 2 USP

ER Mezcla B de Disolventes Residuales de Clase 2 USP

ER Mezcla C de Disolventes Residuales de Clase 2 USP

ER Disolvente Residual de Clase 2—Acetonitrilo USP

ER Disolvente Residual de Clase 2—Clorobenceno USP

ER Disolvente Residual de Clase 2—Cloroformo USP

ER Disolvente Residual de Clase 2—Cumeno USP

ER Disolvente Residual de Clase 2—Ciclohexano USP

ER Disolvente Residual de Clase 2—1,2-Dicloroetano USP

ER Disolvente Residual de Clase 2—1,2-Dimetoxietano USP
ER Disolvente Residual de Clase 2—*N,N*-Dimetilacetamida USP
ER Disolvente Residual de Clase 2—*N,N*-Dimetilformamida USP
ER Disolvente Residual de Clase 2—1,4-Dioxano USP
ER Disolvente Residual de Clase 2—2-Etoxietanol USP
ER Disolvente Residual de Clase 2—Etilenglicol USP
ER Disolvente Residual de Clase 2—Hexano USP
ER Disolvente Residual de Clase 2—Metanol USP
ER Disolvente Residual de Clase 2—2-Metoxietanol USP
ER Disolvente Residual de Clase 2—Metilbutilcetona USP
ER Disolvente Residual de Clase 2—Metilciclohexano USP
ER Disolvente Residual de Clase 2—Cloruro de Metileno USP

▲ (IRA 1-Nov-2019)

ER Disolvente Residual de Clase 2—*N*-Metilpirrolidona USP
ER Disolvente Residual de Clase 2—Nitrometano USP
ER Disolvente Residual de Clase 2—Piridina USP
ER Disolvente Residual de Clase 2—Tetrahidrofurano USP
ER Disolvente Residual de Clase 2—Tetralina USP
ER Disolvente Residual de Clase 2—Tolueno USP
ER Disolvente Residual de Clase 2—Tricloroetileno USP
ER Disolvente Residual de Clase 2—Xilenos USP

▲ER Trietilamina USP▲ (IRA 1-Nov-2019)