



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

PROPUESTA PARA LA FARMACOPEA DE LOS ESTADOS
UNIDOS MEXICANOS (FEUM) DEL MÉTODO GENERAL DE
ANÁLISIS (MGA) 0500. DETERMINACIÓN DE IMPUREZAS
ORGÁNICAS VOLÁTILES

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

JOSÉ CARLOS HERNÁNDEZ MEZA



MÉXICO DF

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS.

A la Universidad Nacional Autónoma de México.

A la Facultad de Química y todos los profesores que entregaron parte de su tiempo a mi educación.

A la Q.F.B. Isaura Luisa Carrera García por su ayuda, apoyo y enseñanzas.

Al Doctor Alejandro Baeza por su ayuda y motivación durante la carrera.

Al Q.F.B. Víctor Mejía por sus enseñanzas en el ámbito laboral.

A todos ustedes por hacerme recordar la gran calidad de seres humanos que pertenecemos a esta facultad.

DEDICATORIAS.

A mi compañero de vida Alan por su honestidad, lealtad y todo el apoyo que me ha brindado en momentos cruciales de mi vida.

A mi hermano Jorge por enseñarme el valor de la hermandad, por creer en mí en momentos difíciles y por la gran fortaleza que transmite.

A mi hermana Maricarmen por vivir la vida intensamente y la serenidad que me brinda.

A mi tía Cipriana por ser una guía en mi vida, por enseñarme el valor del trabajo, la disciplina y sobre todo la honestidad.

A mi madre Georgina por enseñarme la fortaleza de la mujer mexicana.

A mi padre Juan por las lecciones de vida que me ha dado.

A mi amigo Augusto por ser mi ángel guardián.

A mi amigo Heriberto por su entusiasmo, decisión y apoyo.

A mis amigas Juana y Donaji porque me han brindado una parte de su ser.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: ISAURA LUISA CARRERA GARCÍA

VOCAL: Profesor: MARÍA TERESA BUENTELLO RODRÍGUEZ

SECRETARIO: Profesor: GEORGINA MARGARITA MAYA RUIZ

1er. SUPLENTE: Profesor: HONORIA FUENTES SIXTOS

2° SUPLENTE: Profesor: BLANCA ESTELA RIVERO CRUZ

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: FACULTAD DE QUÍMICA UNAM

**DEPARTAMENTO DE CONTROL ANALÍTICO, SÓTANO DEL EDIFICIO "B" CIUDAD
UNIVERSITARIA**

ASESOR DEL TEMA: ISAURA LUISA CARRERA GARCÍA

(nombre y firma)

SUPERVISOR TÉCNICO (Si lo hay):

(nombre y firma)

SUSTENTANTE (S): JOSÉ CARLOS HERNÁNDEZ MEZA

(nombre (s) y firma (s))

ÍNDICE

1.- Introducción.....	4
2.- Objetivo.....	5
3.- Marco teórico	
3.1.- Antecedentes (generalidades).....	6
3.2.- Control de calidad de insumos para medicamentos y formas farmacéuticas.....	16
3.3.- Toxicidad de Disolventes Residuales.....	18
3.3.1. Disolventes Residuales Clase 1.....	19
3.3.2. Disolventes Residuales Clase 2.....	22
3.3.3. Disolventes Residuales Clase 3.....	35
4.- Parte experimental:	
4.1.- Revisión y comparación de las farmacopeas: FEUM 9ª edición, USP 32ª edición, European Pharmacopeia 6.0 y British Pharmacopeia 2008.....	36
4.2.- Revisión de la posible presencia de Disolventes Residuales en la síntesis de algunos fármacos y excipientes farmacopeicos.....	59
4.3.- Justificación de la Propuesta para la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) del Método General de Análisis (MGA) 0500. Determinación de Impurezas Orgánicas Volátiles.....	64
4.4.- Propuesta para la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) del Método General de Análisis (MGA) 0500. Determinación de Impurezas Orgánicas Volátiles.....	65
5.- Resultados y discusión.....	116
6.- Conclusiones.....	117
7.- Bibliografía.....	117
8.- Anexos.....	121

1.- Introducción.

El propósito de los medicamentos es curar, aliviar, prevenir o diagnosticar alguna enfermedad por lo que tienen que ser seguros y eficaces, por ello tienen que cumplir con los estándares de calidad determinados por las Agencias Regulatorias. Las materias primas (fármacos y aditivos) así como las formas farmacéuticas deben estar libres de sustancias (impurezas y contaminantes) que puedan perjudicar el estado de salud de quien los consume.

Durante la fabricación de fármacos y aditivos, es posible que se utilicen disolventes orgánicos volátiles; como reactivos, en la síntesis, para cristalizar; en la purificación, para aumentar el rendimiento del producto; o en otros casos, para mejorar algunas características entre las que se encuentran: la forma cristalina, la pureza y la solubilidad. Una vez utilizados estos disolventes se requiere eliminarlos del producto final debido a varias razones, fundamentalmente para garantizar que no haya problemas de toxicidad.

En las especificaciones de calidad, se mencionan: las “impurezas orgánicas volátiles” o los “disolventes residuales”, que son aquellos disolventes que se utilizaron durante la fabricación de fármacos, excipientes y formas farmacéuticas y que no se eliminan en su totalidad por lo que quedan como residuos. Al ser una impureza, los productos farmacéuticos no deben contener niveles de disolventes residuales superiores a los que permitan los datos de seguridad.

Los disolventes se han clasificado en tres categorías o clases, dependiendo de su toxicidad.

Clase 1. Disolventes residuales que deben evitarse. Sustancias carcinógenas conocidas para los seres humanos. Riesgos relacionados con el medio ambiente.

Clase 2. Disolventes residuales que deben limitarse. Sustancias carcinógenas y no genotóxicas o posibles agentes causantes de otras toxicidades irreversibles como neurotoxicidad o teratogenicidad, en los animales. Disolventes causantes de otras toxicidades significativas, pero reversibles.

Clase 3. Disolventes con bajo potencial tóxico para los seres humanos, por lo que no es necesario establecer un límite de exposición basado en el riesgo para la salud.

Esta clase de disolventes pueden tener una “exposición diaria permitida” (EDP) de 50 mg o más.

Además de los disolventes clasificados en estas tres categorías, algunas farmacopeas incluyen otros disolventes que pueden ser de interés para los fabricantes de fármacos, excipientes o productos farmacéuticos, y aunque no se han encontrado datos toxicológicos para fundamentar el establecimiento de una “exposición diaria permitida” (EDP), deben tomarse en consideración.

En este trabajo se hace una revisión de la información “oficial” (Farmacopeas), relacionada con la determinación de “disolventes residuales”. Se incluye información (toxicidad, propiedades físicas, químicas y fisicoquímicas) de cada uno de los disolventes que se listan en los compendios oficiales. Se revisan algunos ejemplos farmacopeicos y se establecen los diagramas de trabajo, y finalmente se elabora una propuesta, sobre la determinación, para presentarla a la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

2.- Objetivo.

Elaborar una propuesta de un Método General de Análisis (MGA) para la “Determinación de Impurezas Orgánicas Volátiles” en aditivos, fármacos y formas farmacéuticas, para presentarla a la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, para su aprobación e inclusión en la última edición de la FEUM.

3.- Marco teórico.

3.1.- Antecedentes (generalidades).

Se revisaron diferentes ediciones de las siguientes farmacopeas:

- The United States Pharmacopeia (USP).
- European Pharmacopoeia (EP).
- British Pharmacopoeia (BP).
- The Japanese Pharmacopoeia (JP).
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM).

Para verificar cuando aparece por primera vez la determinación de Impurezas Orgánicas Volátiles y la información que aporta cada una de ellas.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP).

- The United States Pharmacopeia 23 (1995).
The National Formulary 18.

La determinación aparece publicada, por primera vez, en USP 23 (1995) se proporciona una tabla que señala, sólo cinco disolventes y sus límites.

Tabla 1.

Impureza Orgánica Volátil	Límite (ppm)
Benceno.....	100
Cloroformo.....	50*
1,4-Dioxano.....	100
Cloruro de Metileno.....	500
Tricloroetileno.....	100

* Se limita a menos de 100 ppm debido a la toxicidad relativamente alta.

El capítulo general contiene el Método I, IV, V y VI, Método de Cloruro de Metileno en Tabletas Recubiertas.

- The United States Pharmacopeia 24 (2000).
The National Formulary 19.

Sólo cambian los límites de los disolventes residuales de la Tabla 1:

Tabla 1.

Impureza Orgánica Volátil	Límite (μg por g)
Benceno.....	2
Cloroformo.....	60
1,4-Dioxano.....	380
Cloruro de Metileno.....	600
Tricloroetileno.....	80

- The United States Pharmacopeia 25 (2002).
The National Formulary 20.

El capítulo general contiene el Método I, IV, V y VI.

Se retira el límite de benceno de las monografías individuales y se transfiere al capítulo general <467> Impurezas Orgánicas Volátiles, excepto en las monografías en donde los límites son específicos.

La determinación de óxido de etileno se retira del capítulo general y se indica en las monografías individuales, límite 10 μg por g.

Se modifican los límites de disolventes y se elimina la determinación de óxido de etileno para tabletas recubiertas.

Tabla 1.

Impureza Orgánica Volátil	Límite (μg por g)
Cloroformo.....	60
1,4-Dioxano.....	380
Cloruro de Metileno.....	600
Tricloroetileno.....	80

- The United States Pharmacopeia 27 (2004).
The National Formulary 22.

No hay cambios con respecto a la edición 25, en la información presentada.

- The United States Pharmacopeia 28 (2005).
The National Formulary 23.

Aparece un cambio significativo en el capítulo general <467> Impurezas Orgánicas Volátiles, con la siguiente estructura:

- 1) LÍMITES DE DISOLVENTES RESIDUALES.
- 2) CLASIFICACIÓN DE DISOLVENTES RESIDUALES POR EVALUACIÓN DE RIESGOS.
- 3) PROCEDIMIENTOS PARA ESTABLECER LÍMITES DE EXPOSICIÓN.
- 4) OPCIONES PARA DETERMINAR LOS LÍMITES DE DISOLVENTES RESIDUALES CLASE 2.
 - a) Opción 1.
 - b) Opción 2.
- 5) LÍMITES DE DISOLVENTES RESIDUALES.
 - a) Óxido de Etileno.
 - b) Clase 1.
 - c) Clase 2.
 - d) Clase 3.
 - e) Otros Disolventes Residuales.
- 6) IDENTIFICACIÓN, CONTROL Y CUANTIFICACIÓN DE DISOLVENTES RESIDUALES.
 - a) Disolventes Residuales de Clase 1 y Clase 2.
 - i) ARTÍCULOS SOLUBLES EN AGUA.
 - (1) Procedimiento A.
 - (2) Procedimiento B.
 - (3) Procedimiento C.
 - ii) ARTÍCULOS INSOLUBLES EN AGUA.
 - (1) Procedimiento A.

(2) Procedimiento B.

(3) Procedimiento C.

b) Disolventes residuales de Clase 3.

7) OTROS PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS.

a) Método I.

b) Método IV.

c) Método V.

d) Método VI.

8) GLOSARIO.

9) APÉNDICE 1. LISTA DE DISOLVENTES RESIDUALES INCLUIDOS EN ESTE CAPÍTULO GENERAL.

10) APÉNDICE 2. REFERENCIA ADICIONAL.

a) A2.1. Reglamentación Ambiental de Disolventes Orgánicos Volátiles.

b) A2.2. Disolventes Residuales en Productos Farmacéuticos.

11) APÉNDICE 3. PROCEDIMIENTOS PARA ESTABLECER LÍMITES DE EXPOSICIÓN.

Los procedimientos señalados en los diferentes métodos mantienen la misma información que en las publicaciones anteriores.

- The United States Pharmacopeia 29 (2006).
The National Formulary 24.

No hay cambios con respecto a la edición 28.

- The United States Pharmacopeia 30 (2007).
The National Formulary 25.

<467> Impurezas Orgánicas Volátiles.

(Título actual – no cambiará hasta el 1º de julio de 2007).

Cambio del título del capítulo – será oficial el 1º de julio de 2007.

Ver <467> Disolventes Residuales.

Cambia la estructura:

Elimina el título “LÍMITE DE DISOLVENTES RESIDUALES” de la introducción, manteniendo la información.

Cambia la redacción del punto “OPCIONES PARA DETERMINAR LOS LÍMITES DE DISOLVENTES RESIDUALES CLASE 2” ahora se llama: “OPCIONES PARA DETERMINAR LOS NIVELES DE DISOLVENTES RESIDUALES CLASE 2”.

<467> Disolventes residuales.

(El capítulo bajo este nuevo título – será oficial el 1º de julio de 2007).

(El título de capítulo vigente es <467> Impurezas Orgánicas Volátiles).

El capítulo bajo este nuevo título hace los cambios en la estructura que se mencionan bajo el título anterior, además retira por completo el punto “OTROS PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS” donde se describen los Métodos I, IV, V y VI.

- The United States Pharmacopeia 31 (2008).
The National Formulary 26.

<467> Impurezas Orgánicas Volátiles.

(El título vigente – no cambiará hasta el 1º de julio de 2008)

El cambio del título del capítulo – será oficial el 1º de julio de 2008

Ver <467> Disolventes Residuales.

Cambia la estructura:

La introducción del capítulo general la titula como “INTRODUCCIÓN”, adiciona información a la misma.

El apartado “PROCEDIMIENTOS PARA ESTABLECER LÍMITES DE EXPOSICIÓN” cambia de redacción por “MÉTODOS PARA ESTABLECER LÍMITES DE EXPOSICIÓN”.

El apartado “OPCIONES PARA DETERMINAR LOS LÍMITES DE DISOLVENTES RESIDUALES CLASE 2” cambia a “OPCIONES PARA DESCRIBIR LOS LÍMITES DE DISOLVENTES RESIDUALES CLASE 2”.

Añade los siguientes apartados:

- “PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS”
- “INFORME DE NIVELES DE DISOLVENTES RESIDUALES”

<467> Disolventes residuales.

(El capítulo bajo este nuevo título – será oficial el 1º de julio de 2008).

(El título de capítulo vigente es <467> Impurezas Orgánicas Volátiles).

El capítulo bajo este nuevo título hace los cambios en la estructura que se mencionan bajo el título anterior, además incluye otra vez el apartado: “OTROS PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS” donde se describen los Métodos I, IV, V y VI, que había retirado en la edición anterior (USP 30).

EUROPEAN PHARMACOPOEIA (EP).

- European Pharmacopoeia 3ª edición (1996).

La determinación 2.4.24. DISOLVENTES RESIDUALES solo refiere los siguientes Disolventes Residuales: Acetonitrilo, Cloroformo, Benceno, Dioxano, Cloruro de Metileno, Piridina y Tricloroetileno. Los límites están indicados en la monografía individual. Refiere dos sistemas cromatográficos, (Sistema A y Sistema B).

- European Pharmacopoeia 5.0 (2000).

La determinación 2.4.24. DISOLVENTES RESIDUALES. Cambia totalmente presentando la siguiente estructura:

1. PROCEDIMIENTO.
2. SISTEMA A.
3. SISTEMA B.

El método refiere el capítulo general 5.4. *Disolventes Residuales*

Estructura del capítulo general

5.4. DISOLVENTES RESIDUALES [EUROPEAN PHARMACOPOEIA 6.0].
LÍMITES DE DISOLVENTES RESIDUALES EN FÁRMACOS, EXCIPIENTES Y PRODUCTOS MEDICINALES.

IMPUREZAS: GUÍA PARA DISOLVENTES RESIDUALES (CPMP/ICH/283/95).

1. INTRODUCCIÓN.
2. ALCANCE DE LA GUÍA.
3. GENERALIDADES.
 - 3.1. CLASIFICACIÓN DE DISOLVENTES RESIDUALES POR EVALUACIÓN DE RIESGOS.
 - 3.2. MÉTODOS PARA ESTABLECER LÍMITES DE EXPOSICIÓN.
 - 3.3. OPCIONES PARA DETERMINAR LOS LÍMITES DE DISOLVENTES RESIDUALES CLASE 2.
 - 3.4. PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS.
 - 3.5. INFORME DE NIVELES DE DISOLVENTES RESIDUALES.
4. LÍMITES DE DISOLVENTES RESIDUALES.
 - 4.1. DISOLVENTES QUE DEBEN EVITARSE.
 - 4.2. DISOLVENTES QUE DEBEN LIMITARSE.
 - 4.3. DISOLVENTES CON BAJO POTENCIAL TÓXICO.

4.4. DISOLVENTES QUE NO CUENTAN CON SUFICIENTE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA.

GLOSARIO.

APÉNDICE 1. LISTA DE DISOLVENTES RESIDUALES INCLUIDOS EN ESTA GUÍA.

APÉNDICE 2. REFERENCIA ADICIONAL.

A2.1. REGLAMENTACIÓN AMBIENTAL DE DISOLVENTES ORGÁNICOS VOLÁTILES.

A2.2. DISOLVENTES RESIDUALES EN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.

APÉNDICE 3. MÉTODOS PARA ESTABLECER LÍMITES DE EXPOSICIÓN.

- European Pharmacopoeia 6.0 (2008).

No tiene ningún cambio con respecto a la publicación 5.0

THE JAPANESE PHARMACOPOEIA (JP).

- The Japanese Pharmacopoeia 14^a edición (2001).

La Prueba General “51. Disolventes Residuales” refiere la “Guía para Disolventes Residuales: ICH Guía Tripartita Armonizada” (CPMP/ICH/283/95), además los límites de los Disolventes Residuales se reportan en la guía que se refiere o en las monografías individuales en “ppm”.

BRITISH PHARMACOPOEIA (BP).

- British Pharmacopoeia (1993).

No aparece la determinación.

- British Pharmacopoeia (1999).

Aparece como capítulo suplementario “D. Disolventes Residuales” con la siguiente estructura:

LÍMITES DE DISOLVENTES RESIDUALES EN FÁRMACOS, EXCIPIENTES Y PRODUCTOS MEDICINALES.

IMPUREZAS: GUÍA PARA DISOLVENTES RESIDUALES (CPMP/ICH/283/95).

1. INTRODUCCIÓN.
2. ALCANCE DE LA GUÍA.
3. GENERALIDADES.
 - 3.1. CLASIFICACIÓN DE DISOLVENTES RESIDUALES POR EVALUACIÓN DE RIESGOS.
 - 3.2. MÉTODOS PARA ESTABLECER LÍMITES DE EXPOSICIÓN.
 - 3.3. OPCIONES PARA DETERMINAR LOS LÍMITES DE DISOLVENTES RESIDUALES CLASE 2.
 - 3.4. PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS.
 - 3.5. INFORME DE NIVELES DE DISOLVENTES RESIDUALES.
4. LÍMITES DE DISOLVENTES RESIDUALES.
 - 4.1. DISOLVENTES QUE DEBEN EVITARSE.
 - 4.2. DISOLVENTES QUE DEBEN LIMITARSE.
 - 4.3. DISOLVENTES CON BAJO POTENCIAL TÓXICO.
 - 4.4. DISOLVENTES QUE NO CUENTAN CON SUFICIENTE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA.

GLOSARIO.

APÉNDICE 1. LISTA DE DISOLVENTES RESIDUALES INCLUIDOS EN ESTA GUÍA

APÉNDICE 2. REFERENCIA ADICIONAL.

A2.1. REGLAMENTACIÓN AMBIENTAL DE DISOLVENTES ORGÁNICOS VOLÁTILES.

A2.2. DISOLVENTES RESIDUALES EN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.

APÉNDICE 3. MÉTODOS PARA ESTABLECER LÍMITES DE EXPOSICIÓN.

- British Pharmacopoeia (2002).

Aparece en el Apéndice VIII “L. Disolventes Residuales” con la siguiente estructura:

1. PROCEDIMIENTO.
2. SISTEMA A.
3. SISTEMA B.

Se retira por completo la información de la “GUÍA PARA DISOLVENTES RESIDUALES (CPMP/ICH/283/95)” que se incluía en BP 1999.

Refiere la lista de disolventes residuales al capítulo general 5.4 de la Farmacopea Europea (Capítulo Suplementario IV D), en donde se encuentra la información de la guía que se menciona en el párrafo anterior.

- British Pharmacopoeia (2004).

Aparece en el Apéndice VIII “L. Disolventes Residuales” con la misma estructura que la publicación de 2002, la única diferencia es el orden en que presenta la preparación de las soluciones.

FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS (FEUM).

- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª Edición (2000).

Aparece por primera vez el MGA 0500. Determinación de Impurezas Orgánicas Volátiles. Con la siguiente estructura:

- MÉTODO I.
- MÉTODO II.
- MÉTODO III.

MÉTODO IV.

MÉTODO PARA CLORURO DE METILENO EN TABLETAS RECUBIERTAS.

- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 8ª Edición (2004).

Mantiene la misma estructura e información que la 7ª Edición.

- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 9ª Edición (2008).

El Método General de Análisis (MGA) 0.500 Determinación de Impurezas Orgánicas Volátiles se cambia completamente y ya no contiene los métodos I, II, III, IV.

Aparece con la siguiente estructura:

IDENTIFICACIÓN Y CONTROL DE DISOLVENTES RESIDUALES.

SISTEMA A.

SISTEMA B.

CRITERIO DE ACEPTACIÓN PARA DISOLVENTES CLASE 3.

SISTEMA C. ÓXIDO DE ETILENO.

3.2.- Control de calidad de insumos para medicamentos y formas farmacéuticas.

Los reglamentos internacionales que rigen los medicamentos exigen que los componentes de los mismos sean fabricados, procesados, envasados y conservados de conformidad con las Buenas Prácticas de Fabricación, por tanto, todos los insumos de los medicamentos deben cumplir con las especificaciones de calidad que se establecen en los compendios oficiales, como son:

- Ensayos de identidad.
- Determinación de constantes físicas y químicas.
- Determinación de impurezas:

- ▶ Productos de la síntesis o de la degradación.
- ▶ Pruebas límite..
- Valoración.

Los procedimientos establecidos son para determinar si un aditivo o fármaco cumple con las normas farmacopeicas.

Dentro de las prueba límite se encuentran las que se refieren a Límites de Impurezas y sustancias extrañas. Las pruebas para determinar la presencia de sustancias extrañas e impurezas se establecen para limitarlas a cantidades que no sean objetables en las condiciones normales de empleo.

Uno de los objetivos de las Buenas Prácticas de Manufactura es asegurar al usuario la identidad, el contenido, la calidad y la pureza de los aditivos y fármacos, resulta prácticamente imposible incluir en cada monografía contenida en las diferentes farmacopeas una prueba para determinar la presencia de cada impureza, contaminante, o adulterante que pudiera estar presente, incluyendo contaminantes microbianos. Estos pueden aparecer cuando se cambia el proceso, por un cambio en el origen del material, o introducirse por factores externos, por lo que además de efectuar las pruebas descritas en las respectivas monografías de la farmacopea, se deben aplicar otras pruebas adecuadas para detectar tales eventos puesto que su presencia no concuerda con las Buenas Prácticas de Manufactura. Es por ello que se deben identificar las etapas del proceso donde se corra el peligro de ocurrir una contaminación de tipo química, biológica o física, en dichas etapas se evaluará el riesgo y se tomarán las medidas preventivas correspondientes nombrándose como puntos críticos de control (PCC). Para determinar los PCC del proceso se requiere tener buen criterio y un profundo conocimiento del mismo. Un flujo del proceso detallado debe identificar los PCC de cada operación unitaria, el equipo empleado, las etapas en las que se agregan las diversas sustancias, los pasos clave del proceso y los parámetros críticos (tiempo, temperatura, presión, etc).

La serie ISO 9000 es una norma del sistema de calidad de aplicación general que puede aplicarse en cada uno de los aspectos de la fabricación para beneficiar

tanto al fabricante como al consumidor. La incorporación de los requisitos de las buenas prácticas de fabricación al sistema de calidad ISO 9000 mejora no sólo el sistema de calidad, sino también los procedimientos operativos de la empresa. Los profesionales que formulan las formas farmacéuticas finales en todo el mundo consideran que el cumplimiento de la norma ISO 9002 es una calificación esencial para sus proveedores de fármacos y aditivos.

3.3.- Toxicidad de Disolventes Residuales.

Toxicidad: Capacidad de una sustancia de producir efectos dañinos que pongan en peligro la integridad de los individuos.

Clase 1	Clase 2	Clase 3
Benceno	Acetonitrilo	Acetato de butilo
Tetracloruro de Carbono	Ciclohexano	Acetato de etilo
1,2-Dicloroetano	Clorobenceno	Acetato de isobutilo
1,1-Dicloroetano	Cloroformo	Acetato de isopropilo
1,1,1-Tricloroetano	Cloruro de metileno	Acetato de metilo
	1,2-Dicloroetano	Acetato de propilo
	<i>N,N</i> -Dimetilacetamida	Acetona
	<i>N,N</i> -Dimetilformamida	Ácido acético
	1,2-Dimetoxietano	Ácido fórmico
	1,4-Dioxano	Anisol
	Etilenglicol	1-Butanol
	2-Etoxietanol	2-Butanol
	Formamida	Cumeno
	Hexano	Dimetil sulfóxido
	Metanol	Etanol
	Metilbutilcetona	Éter <i>terc</i> -butilmetílico
	Metilciclohexano	Éter etílico
	<i>N</i> -Metilpirrolidona	Formiato de etilo
	2-Metoxietanol	Heptano
	Nitrometano	3-Metil-1-butanol
	Piridina	Metiletilcetona
	Sulfolano	Metilisobutilcetona
	Tetrahidrofurano	2-Metil-1-propanol
	Tetralina	Pentano
	Tolueno	1-Pentanol
	Tricloroetileno	1-Propanol
	Xileno*	2-Propanol

Otros		
Ácido tricloroacético	2,2-Dimetoxipropano	Isooctano
Ácido trifluoroacético	Éter isopropílico	Metil isopropil cetona
1,1-Dietoxipropano	Éter de petróleo	Metiltetrahidrofurano
1,1-Dimetoximetano		

Se presenta información sobre la toxicidad de los disolventes Clase 1, Clase 2 y Clase 3. La información fisicoquímica y usos de estos disolventes se pueden consultar en las referencias bibliográficas 10, 13, 15, 25 y 26 de este trabajo.

3.3.1.- DISOLVENTES RESIDUALES CLASE 1.

Los disolventes de Clase 1 no deben emplearse en la fabricación de fármacos, aditivos o productos farmacéuticos debido a su alta toxicidad y efectos ambientales perjudiciales. No obstante, si es inevitable su uso en la fabricación de un medicamento con una ventaja terapéutica significativa se debe justificar mediante un análisis de riesgo beneficio.

Benceno

Toxicidad: LD₅₀ vía oral en ratas jóvenes adultas: 3,8 mL/kg. Tiene efectos tóxicos sobre la sangre principalmente. Un contacto constante con este producto produce sangrado nasal y de las mucosas desarrollándose manchas púrpuras. Si las condiciones lo propician los daños progresan y pueden generar leucemia. Estos efectos pueden aparecer meses o años después de la exposición.

- **Inhalación:** Aturdimiento, vértigo, dolor de cabeza, náuseas, descoordinación, confusión e inconsciencia. Irritación de la nariz y la garganta. Un período de excitación puede preceder los demás síntomas. Puede producir la muerte.

- **Contacto con la piel:** Irritante. El vapor o el líquido pueden absorberse en pequeñas cantidades.

- **Contacto con los ojos:** El vapor puede causar irritación. Según pruebas con animales el líquido puede ser moderadamente irritante.

- **Ingestión:** Fácilmente absorbido produciendo los efectos descritos en inhalación. Probablemente puede ser aspirado con daños severos a los tejidos pulmonares y muerte.

- **Efectos crónicos:** Enrojecimiento, resecaimiento y resquebrajamiento de la piel, debido a la acción desengrasante. Reducción del número de glóbulos rojos, blancos y trombocitos en la sangre, que puede producir anemia o leucemia. Daños en la médula ósea.

- **Carcinogenicidad:** Carcinógeno para los humanos. Cáncer en pulmones, sistema linfático y vejiga.

- **Mutagenicidad:** Produce efectos mutagénicos sobre los humanos, en las células sanguíneas y de médula ósea.

- **Peligros reproductivos:** Se ha informado de efectos tóxicos al feto en estudios con ratas preñadas a las cuales se les aplicó una concentración de 50 ppm por 7h al día, por 9 días. Estos efectos son más marcados si la concentración es de 500 ppm, a la cual se han observado, además efectos teratogénicos.

- **Efectos sinérgicos:** el etanol incrementa los efectos sobre el sistema sanguíneo.

Tetracloruro de Carbono

Toxicidad: LD₅₀ en ratas (vía oral): 2.92 g/kg, LD₅₀ en ratones (vía oral): 12.1-14.4 g/kg, LD₅₀ en perros (vía oral): 2.3 g/kg.

- **Inhalación:** Efectos agudos: vértigo, somnolencia, dolor de cabeza, náuseas. La sustancia puede causar efectos en el sistema nervioso central, en el hígado y el riñón.

- **Contacto con la piel:** Puede absorberse. Efectos agudos: enrojecimiento y dolor. Efectos crónicos: dermatitis.

- **Contacto con los ojos:** Efectos agudos: irritación, enrojecimiento, dolor.

- **Ingestión:** Efectos agudos: Dolor abdominal, diarrea.

- **Carcinogenicidad:** Posible carcinógeno para seres humanos.

- **Efectos sinérgicos:** El consumo de bebidas alcohólicas aumenta el efecto nocivo. Está indicada la necesidad de realizar un examen médico periódico dependiendo del grado de exposición. La alerta por el olor es insuficiente.

1,2-Dicloroetano

Toxicidad: DL₅₀ vía oral en ratas: 770 mg/kg.

- **Inhalación:** Puede producir dolor abdominal, tos, vértigo, somnolencia, dolor de cabeza y garganta, náuseas, vómitos y pérdida del conocimiento. Síntomas no inmediatos.

- **Contacto con ojos:** El contacto con el líquido o con altas concentraciones de vapor pueden causar un inmediato malestar con hiperemia

conjuntival y una lesión leve en la córnea. Puede provocar enrojecimiento, dolor, visión borrosa.

- **Contacto con piel:** Es un fuerte irritante local y produce enrojecimiento. El líquido se absorbe fácilmente a través de la piel, por lo tanto pueden producirse efectos sistémicos.

- **Ingestión:** Los efectos iniciales observados después de una ingestión son gastrointestinales. La aparición de cianosis, disnea y coma puede retrasarse. En los casos graves, los primeros indicios en el SNC aparecen al cabo de varias horas de exposición, seguidos por un periodo de inactividad. En el segundo día, pueden desarrollarse oliguria y transaminasemia hepática. Posteriormente, puede producirse fallo hepatorrenal durante los días siguientes. Puede causar hemorragia gastrointestinal y desarrollarse edema pulmonar. La muerte puede deberse a fallo cardiovascular, respiratorio o hepatorrenal.

Se ha informado de efectos neurológicos que incluyen dolor de cabeza, debilidad, vértigo, temblores y mareos.

- **Carcinogenicidad:** Es un posible carcinogénico para los seres humanos.
- **Mutagenicidad:** No se dispone de información.

1,1-Dicloroetano

Toxicidad: Los principales síntomas debidos a una exposición prolongada son: irritación de ojos, piel, garganta; vértigo, dolor de cabeza, náusea; disnea; disfunción renal y de hígado. Cancerígeno potencial.

- **Inhalación:** Vértigo, somnolencia, pérdida del conocimiento.
- **Contacto con ojos:** Enrojecimiento, dolor.
- **Contacto con piel:** Enrojecimiento, quemaduras cutáneas.
- **Ingestión:** Dolor abdominal y de garganta.
- **Carcinogenicidad:** Carcinógeno.
- **Mutagenicidad:** No hay evidencia de mutagenicidad.

1,1,1-Tricloroetano

Toxicidad: Los principales síntomas de la exposición excesiva son: irritación de ojos y piel; dolor de cabeza, depresión del SNC, equilibrio pobre; dermatitis; arritmias y daño hepático. DL₅₀ oral rata: 10300 mg/kg, DL₅₀ intraperitoneal ratón: 3636 mg/kg, Test irritación ojo (conejos): 2 mg/24h, Prueba de sensibilización piel (conejos): 20 mg/24h: moderado.

- **Inhalación:** Irritación en vías respiratorias.
- **Contacto con ojos:** Irritaciones, trastornos de visión.
- **Contacto con piel:** Irritaciones en piel y mucosas. Riesgo de dermatitis. Puede tener un efecto desengrasante sobre la piel, con riesgo de infección secundaria. Riesgo de absorción cutánea.
- **Ingestión:** Náuseas, vómitos. Por ingestión de grandes cantidades: dificultades respiratorias, trastornos cardiovasculares.
- **Carcinogenicidad:** No hay información de carcinogenicidad.
- **Mutagenicidad:** No hay información de mutagenicidad.

3.3.2.- DISOLVENTES RESIDUALES CLASE 2.

Disolventes residuales que deben limitarse. Sustancias carcinógenas, no genotóxicas. Posibles agentes causantes de toxicidades irreversibles como neurotoxicidad o teratogenicidad, en los animales. Pueden causar otras toxicidades significativas, pero reversibles.

Acetonitrilo

Toxicidad: DL₅₀ (oral) rata 2730 - 3,800 mg/kg, LD₅₀ (dérmica) conejo 988 mg/kg. La sustancia puede causar efectos en la respiración celular (inhibición), dando lugar a alteraciones funcionales, irrita los ojos, la piel y el tracto respiratorio. La exposición a altas concentraciones puede producir la muerte. Los efectos pueden aparecer de forma no inmediata. Se recomienda vigilancia médica.

- **Inhalación:** Dolor de garganta, vómitos, dificultad respiratoria, debilidad, dolor abdominal, convulsiones, pérdida del conocimiento. Por evaporación

de esta sustancia a 20°C, se puede alcanzar rápidamente una concentración nociva en el aire.

- **Contacto con ojos:** Causa enrojecimiento y dolor.
- **Contacto con piel:** Puede absorberse, causa enrojecimiento.
- **Ingestión:** Dolor de garganta, vómitos, dificultad respiratoria, debilidad, dolor abdominal, convulsiones, pérdida del conocimiento.
- **Carcinogenicidad:** No existe información al respecto.
- **Mutagenicidad:** No existe información al respecto.
- **Riesgos reproductivos:** Clasificado como posible creador de toxinas para el sistema reproductor en órganos masculinos y femeninos.

Ciclohexano

Toxicidad: Irrita la piel. Si se ingiere puede causar daño pulmonar. La inhalación de vapores puede provocar somnolencia y vértigo. Muy tóxico para los organismos acuáticos, puede provocar a largo plazo efectos negativos en el medio ambiente acuático. DL₅₀ oral rata: 12705 mg/kg.

- **Inhalación:** Irritación en piel, ojos, mucosas y vías respiratorias. Aturdimiento, vértigo, náuseas, tos, vómito. En concentraciones elevadas: parálisis respiratoria, pérdida del conocimiento, colapso. Puede provocar edemas en el tracto respiratorio.
- **Ingestión:** Dolor de estómago, trastornos gastro-intestinales, parálisis respiratoria, pérdida del conocimiento, colapso.
- **Carcinogenicidad:** No hay evidencia de carcinogenicidad.
- **Mutagenicidad:** No hay evidencia de mutagenicidad.

Clorobenceno

Toxicidad: DL₅₀ oral en rata: 2910 mg/kg. En los animales, la exposición a concentraciones elevadas afecta el cerebro, el hígado y los riñones. Se ha observado pérdida del conocimiento, temblores y agitación. Puede causar lesiones graves en el hígado y en los riñones. Los informes documentados indican que el clorobenceno no afecta la reproducción ni causa defectos congénitos. Los

estudios en animales han mostrado que el clorobenceno puede producir nódulos en el hígado, lo cual es señal, pero no evidencia clara, de riesgo de cáncer.

- **Inhalación:** Somnolencia, dolor de cabeza, náuseas, pérdida del conocimiento.
- **Contacto con ojos:** Enrojecimiento, dolor.
- **Contacto con piel:** Enrojecimiento, piel seca.
- **Ingestión:** Dolor abdominal.
- **Carcinogenicidad:** No hay evidencia de carcinogenicidad.
- **Riesgos reproductivos:** Riesgos para el embarazo.

Cloroformo

Toxicidad: Carcinógeno humano potencial, LD₅₀ (en ratas): 1 g/kg. Nivel de irritación a piel de conejos: 10 mg/24 h. Niveles de irritación a ojos de conejos: 148 mg/24 h; 20 mg/24 h, moderada. Probable dosis letal para humanos es de 0,5 a 5 g/kg. Puede causar una muerte rápida, atribuida a paro cardíaco y una muerte lenta por daño al hígado y riñón.

- **Inhalación:** Intoxicación aguda por inhalación: depresión respiratoria, neumonitis química, edema pulmonar, acidosis metabólica, depresión del sistema nervioso central, dolor de cabeza, fatiga, adormecimiento y pérdida del equilibrio, arritmias y paro cardíaco. Riesgo para hígado y riñones, porque en estos se deposita el cloroformo, mediante uniones covalentes a macromoléculas celulares. La ingesta de alcohol aumenta la toxicidad de los vapores de cloroformo.

El poder anestésico del cloroformo se presenta a concentraciones entre 10000 y 15000 ppm, mientras que, entre 15000 y 18000 ppm puede causar paro respiratorio.

- **Contacto con ojos:** En forma de vapor o líquido ocasiona conjuntivitis y quemaduras.
- **Contacto con piel:** No hay absorción significativa a través de la piel.
- **Ingestión:** Provoca náuseas, vómito, salivación, anorexia, irritación gastrointestinal y daño a hígado y riñones.

- **Carcinogenicidad:** Es carcinógeno en ratas y ratones, se sospecha que es carcinógeno en humanos a largo plazo.
- **Mutagenicidad:** Se tienen resultados negativos en algunos estudios realizados con *Salmonella typhimurium*.
- **Riesgos reproductivos:** Es teratogénico para ratas y ratones y altamente tóxico al feto por inhalación en experimentos en estos animales. Está implicado en desórdenes similares en humanos.

Cloruro de metileno

Toxicidad: LD₅₀ (oral) en ratas adultas: 1,6 mL/kg. La sustancia irrita los ojos, la piel y el tracto respiratorio. La ingestión del líquido puede originar aspiración dentro de los pulmones con riesgo de neumonitis química. La exposición podría causar disminución de la consciencia y la formación de carboxihemoglobina.

- **Inhalación:** Puede provocar vértigo, somnolencia, dolor de cabeza, náuseas, pérdida del conocimiento, debilidad y muerte. Después de la exposición por inhalación puede desarrollarse tos e irritación pulmonar.
- **Contacto con ojos:** Después de una exposición aguda puede desarrollarse irritación de la piel, dolor y quemaduras leves. Después de una exposición prolongada pueden producirse quemaduras graves.
- **Contacto con piel:** Puede provocar piel seca, enrojecimiento y sensación de quemazón.
- **Ingestión:** Puede causar dolor abdominal. Se ha informado de ulceración, hemorragia gastrointestinal y pancreatitis después de la ingestión.
- **Carcinogenicidad:** Posible carcinógeno para los seres humanos.
- **Mutagenicidad:** No hay evidencia de mutagenicidad.

1,2-Dicloroetano

Toxicidad: LD₅₀ (intraperitoneal) en ratón: ~2150 mg/kg.

- **Inhalación:** Tos, dolor de garganta, vértigo, náuseas, somnolencia, debilidad. Pérdida de conocimiento, vómito.
- **Contacto con ojos:** Enrojecimiento, dolor.

- **Contacto con piel:** Piel seca.
- **Ingestión:** Dolor abdominal.
- **Carcinogenicidad:** No hay evidencia de carcinogenicidad.
- **Mutagenicidad:** No hay evidencia de mutagenicidad.

N,N-Dimetilacetamida

Toxicidad: LD₅₀ (oral) en rata: 5,4 mL/kg.

- **Inhalación:** Dolor de cabeza, náuseas, vómito.
- **Contacto con ojos:** Enrojecimiento y dolor local, además puede ser absorbido.
- **Contacto con piel:** Enrojecimiento, puede absorberse.
- **Ingestión:** Calambres abdominales, diarrea.
- **Carcinogenicidad:** No hay evidencia de carcinogenicidad.
- **Mutagenicidad:** No hay evidencia de mutagenicidad.

N,N-Dimetilformamida

Toxicidad: LD₅₀ (oral) en rata: 7,6 mL/kg, en ratón: 6,8 mL/kg. La sustancia irrita los ojos, la piel y el tracto respiratorio, puede tener efectos sobre el hígado y el sistema nervioso.

- **Inhalación:** Puede provocar dolor abdominal, pérdida de apetito, náuseas, vómitos, vértigo, diarrea, agitación nerviosa, rubefacción facial e intolerancia al alcohol. Produce dificultad en la respiración y bronco-constricción. Se ha observado que produce anorexia, vómito y dolor abdominal.

- **Contacto con ojos:** Puede provocar enrojecimiento, dolor o conjuntivitis.
- **Contacto con piel:** Provoca piel seca, enrojecimiento y aspereza. Puede absorberse.

- **Ingestión:** Puede causar estreñimiento. Se ha observado anorexia, vómito y dolor abdominal.

- **Carcinogenicidad:** No clasificable como cancerígeno para el ser humano. Cancerígeno categoría: 3.

- **Mutagenicidad:** No hay evidencia de mutagenicidad.

1,2-Dimetoxietano

Toxicidad: LD₅₀ (oral) en rata: 5370 mg/kg.

- **Inhalación:** No hay información.
- **Contacto con ojos:** Produce irritación.
- **Contacto con piel:** Irrita la piel y las mucosas.
- **Ingestión:** No hay información.
- **Carcinogenicidad:** No hay evidencia de carcinogenicidad.
- **Mutagenicidad:** No hay evidencia de mutagenicidad.

1,4-Dioxano

Toxicidad: LD₅₀ (oral) en ratas: 5,7 mL/kg, Los síntomas debidos a una exposición prolongada son: somnolencia, dolor de cabeza; náusea, vómito; irritación de ojos, piel, nariz y garganta; daño de hígado y riñón.

- **Inhalación:** Dolor de cabeza, irritación de nariz y garganta.
- **Contacto con ojos:** irritación.
- **Contacto con piel:** irritación.
- **Ingestión:** Náuseas, vómito.
- **Carcinogenicidad:** No hay evidencia de carcinogenicidad.
- **Mutagenicidad:** No hay evidencia de mutagenicidad.

Etilenglicol

Toxicidad: LD₅₀ (oral) en ratas: 8,54 g/kg, LD₅₀ (oral) en ratón: 13,79 mL/kg.

- **Inhalación:** Causa náuseas, vómito, mareo y somnolencia, edema pulmonar y depresión del SNC. Cuando se calienta o nebuliza produce movimientos rápidos e involuntarios de los ojos y coma.
- **Contacto con ojos:** Irritación, dolor y daño ocular.
- **Contacto con piel:** Ligera irritación y penetración en la piel.
- **Ingestión:** Depresión del SNC, vómito, dolor de cabeza, frecuencias respiratoria y cardiaca rápida. Presión sanguínea disminuida, estupor,

colapso e inconsistencia con convulsiones. La muerte puede producirse por falla respiratoria o paro cardiovascular.

- **Carcinogenicidad:** No carcinógeno.
- **Teratogenicidad:** Teratogénico.

2-Etoxietanol

Toxicidad: Los síntomas por exposición en animales, son: irritación de ojos, irritación en el sistema respiratorio; cambios en la sangre; hígado, riñón, daño pulmonar; reproductivo, efectos teratogénicos.

- **Inhalación:** Tos, somnolencia, dolor de cabeza, jadeo, dolor de garganta, debilidad.
- **Contacto con ojos:** Visión borrosa.
- **Contacto con piel:** Puede absorberse.
- **Ingestión:** Dolor abdominal, náuseas, vómito.
- **Carcinogenicidad:** No hay evidencia de carcinogenicidad.
- **Mutagenicidad:** No hay evidencia de mutagenicidad.
- **Riesgos reproductivos:** Teratogénico.

Formamida

Toxicidad: LD₅₀ (intraperitoneal) en ratones: 4,6 g/kg. Irritación de ojos, membranas de la piel, mucosas; somnolencia, fatiga; náusea, acidosis; erupciones de la piel.

- **Inhalación:** Somnolencia, dolor de cabeza, náusea, pérdida de conocimiento.
- **Contacto con ojos:** Enrojecimiento.
- **Contacto con piel:** Enrojecimiento local, puede absorberse.
- **Ingestión:** Dolor abdominal.
- **Carcinogenicidad:** No hay evidencia de carcinogenicidad.
- **Mutagenicidad:** No hay evidencia de mutagenicidad.

Hexano

Toxicidad: En forma de vapor, irrita la nariz y garganta; como líquido, irrita a la piel y ojos. Se sospecha que el n-hexano es una neurotoxina y se han encontrado que su metabolito más tóxico es la 2,5-hexanediona. También se ha observado un efecto sinérgico de la metiletilcetona en la neurotoxicidad del hexano y la metilbutilcetona (ambos tienen una ruta metabólica en común), mientras que el tolueno disminuye esa toxicidad.

- **Inhalación:** Causa tos y cansancio a concentraciones bajas. A concentraciones altas, tiene efecto narcótico provocando adormecimiento, confusión mental e inconciencia. En este caso puede presentarse también congestión de los pulmones, lo que provoca dificultad para respirar. Una exposición crónica provoca una pérdida de sensibilidad en manos y piel y se han observado efectos neurotóxicos, aún después de varios meses de la exposición, seguida de una recuperación muy lenta. Además existen riesgos de daños en la médula espinal en pacientes dañados de manera severa.

- **Contacto con ojos:** Causa irritación y enrojecimiento.

- **Contacto con piel:** Causa irritación y enrojecimiento. Si la exposición es constante, se genera dermatitis.

- **Ingestión:** Causa náusea, vómito e irritación de la garganta. En casos severos, puede perderse la conciencia.

- **Carcinogenicidad:** No existe información al respecto.

- **Mutagenicidad:** No existe información al respecto.

Metanol

Toxicidad: LD₅₀ (oral en ratas): 5628 mg/kg. Niveles de irritación a piel de conejos: 500 mg/24 h, moderada. Niveles de irritación a ojos de conejos: 40 mg/24 h, moderada.

La ingestión puede causar ceguera permanente. El envenenamiento puede producirse por ingestión, inhalación o absorción cutánea, se debe, posiblemente, a su oxidación a formaldehído o ácido fórmico, puede causar la muerte. Esta

oxidación puede ser inhibida por etanol, pues el etanol es metabolizado de manera muy específica y desintoxica al organismo de metanol por medio de la respiración.

- **Inhalación:** La exposición a una concentración mayor de 200 ppm produce dolor de cabeza, náusea, vómito e irritación de membranas mucosas. Concentraciones muy altas pueden dañar al sistema nervioso central y causar problemas de la visión. Los metabolitos de este producto (ácido fórmico y formaldehído) son metabolizados lentamente por el organismo, por lo que los efectos son acumulativos y una exposición constante aún a bajos niveles, puede causar muchos de los efectos mencionados.

- **Contacto con ojos:** Tanto los vapores como el líquido son muy peligrosos, pues se ha observado que el metanol tiene un efecto específico sobre el nervio óptico y la retina.

- **Contacto con piel:** El contacto directo produce dermatitis y los vapores de metanol que se absorben por la piel producen daños en el área expuesta.

- **Ingestión:** Los efectos dependen de la cantidad ingerida, una dosis de 25 a 100 mL resulta fatal. Al principio se produce una narcosis similar a la producida por el etanol, pero después de 10 a 15 horas se presentan daños más graves sobre el sistema nervioso central, especialmente sobre el nervio óptico.

- **Carcinogenicidad:** No se ha observado, en estudios epidemiológicos, un incremento en el aumento de casos de cáncer en trabajadores expuestos a metanol.

- **Mutagenicidad:** En estudios con *Salmonella typhimurium* no indujo el intercambio de cromátida hermana y resultó no ser mutagénico.

- **Riesgos reproductivos:** En estudios con concentraciones altas de vapor (10000 ppm) se encontró que se incrementan las malformaciones congénitas, las cuales incluyen órganos urinarios y cardiovasculares. A concentraciones de 5000 ppm no se observan estos efectos.

Metilbutilcetona

Toxicidad: LD₅₀ (oral) en rata: 2,59 g/kg. Los síntomas por exposición prolongada son: irritación de ojos y nariz; neuropatía periférica; debilidad, parestesia; dermatitis; dolor de cabeza y somnolencia.

- **Inhalación:** Irritación de las vías respiratorias.
- **Contacto con ojos:** Irritación conjuntival, formación de vesículas en la córnea.
- **Contacto con piel:** Causa dermatitis irritativa y dermatitis eczematiforme recidivante.
- **Ingestión:** Causa dolor de cabeza, vértigo, depresión del SNC, coma, encefalopatía tóxica crónica, neuropatía periférica sensitivo-motriz.
- **Carcinogenicidad:** No hay evidencia de carcinogenicidad.
- **Mutagenicidad:** No hay evidencia de mutagenicidad.

Metilciclohexano

Toxicidad: DL₅₀ oral ratón: 2250 mg/kg. Los síntomas de una exposición prolongada son: irritación de ojos, piel, nariz y garganta, somnolencia.

- **Inhalación:** Vértigo, somnolencia.
- **Ingestión:** Náuseas.
- **Carcinogenicidad:** No hay evidencia de carcinogenicidad.
- **Mutagenicidad:** No hay evidencia de mutagenicidad.

N-Metilpirrolidona

Toxicidad: LD₅₀ (oral) en ratón: 3,5 mL/kg, en rata: 2,2 mL/kg, (intravenosa) en ratón: 4,3 mL/kg, en rata: 2,4 mL/kg, (intraperitoneal) en ratón: 7,5 mL/kg, en rata 3,8 mL/kg.

- **Inhalación:** Las altas concentraciones de vapor son irritantes para la nariz, garganta y pulmones.
- **Contacto con ojos:** Irritante ocular.
- **Contacto con piel:** Puede causar irritación de la piel o erupciones.
- **Ingestión:** Irritación de la membrana mucosa gastrointestinal.

- **Carcinogenicidad:** Ensayos a corto y largo plazo sobre los efectos cancerígenos no dan ninguna indicación de que la sustancia en sí misma tenga algún efecto cancerígeno.
- **Mutagenicidad:** No se han observado efectos mutagénicos en cultivos de células de mamíferos, en microorganismos y en experimentación animal.
- **Riesgos reproductivos:** No hay información suficiente.

2-Metoxietanol

Toxicidad: LD₅₀ (oral) en ratas: 2460 mg/kg. Los síntomas por exposición prolongada son: irritación de ojos, nariz, garganta; dolor de cabeza, somnolencia, debilidad; ataxia, temblor, somnolencia; palidez anémica.

- **Inhalación:** Confusión mental, vértigo, dolor de cabeza, náuseas, vómito, debilidad, pérdida del conocimiento.
- **Contacto con ojos:** Visión borrosa.
- **Contacto con piel:** Puede absorberse y causa irritaciones.
- **Ingestión:** Confusión mental, vértigo, dolor de cabeza, náuseas, vómito, debilidad, pérdida del conocimiento.
- **Carcinogenicidad:** No hay evidencia de carcinogenicidad.
- **Mutagenicidad:** No hay evidencia de mutagenicidad.

Nitrometano

Toxicidad: LD₅₀ (oral) en ratón: 1,44 g/kg, la exposición prolongada causa dermatitis.

- **Inhalación:** Irritación de vías respiratorias.
- **Contacto con ojos:** Irritación.
- **Contacto con piel:** Irritación.
- **Ingestión:** Causa problemas hepáticos, metahemoglobinemia con cefalea, problemas renales.
- **Carcinogenicidad:** No hay evidencia de carcinogenicidad.
- **Mutagenicidad:** No hay evidencia de mutagenicidad.

Piridina

Toxicidad: LD₅₀ (oral) en rata: 1,58 g/kg. Los síntomas por exposición prolongada son: dolor de cabeza, nerviosismo, vértigo, insomnio, náusea, anorexia, irritación de ojos; dermatitis; daño hepático y renal.

- **Inhalación:** Tos, vértigo, dolor de cabeza, náuseas, jadeo, pérdida de conocimiento, puede causar efectos en el SNC.
- **Contacto con ojos:** Enrojecimiento, dolor.
- **Contacto con piel:** Enrojecimiento, puede absorberse.
- **Ingestión:** Dolor abdominal, diarrea, vómito, debilidad.
- **Carcinogenicidad:** No hay datos disponibles acerca de carcinogenicidad.
- **Mutagenicidad:** No hay evidencia de mutagenicidad.

Sulfolano

Toxicidad: LD₅₀ (en ratas): 1,54 mL/kg.

- **Inhalación:** Dolor de cabeza.
- **Contacto con ojos:** Irritación.
- **Contacto con piel:** Irritación, piel seca.
- **Carcinogenicidad:** No hay evidencia de carcinogenicidad.
- **Mutagenicidad:** No hay evidencia de mutagenicidad.

Tetrahidrofurano

- **Inhalación:** Vértigo, dolor de cabeza, náusea, pérdida de conocimiento.
- **Contacto con ojos:** Enrojecimiento, dolor.
- **Contacto con piel:** Piel seca, enrojecimiento, aspereza.
- **Carcinogenicidad:** No hay evidencia de carcinogenicidad.
- **Mutagenicidad:** No hay evidencia de mutagenicidad.

Tetralina

Toxicidad: LD₅₀ (en ratas): 2,86 g/kg.

- **Inhalación:** Irrita mucosas, tiene efectos narcóticos.
- **Contacto con ojos:** Irritación, en animales produce cataratas.

- **Contacto con piel:** Piel seca, irritación.

Tolueno

Toxicidad: LD₅₀ (en ratones): 5300 ppm, LD₅₀ (en piel de conejos): 14000 mg/kg, LD₅₀ (oral en ratas): 7,53 mL/kg, 5000 mg/kg. Su principal metabolito es el ácido benzoico, el cual se conjuga con la glicina en el hígado y se excreta por medio de la orina como ácido hipúrico. El seguimiento de este último producto sirve para determinar niveles de exposición de trabajadores. El abuso de este producto provoca daño al hígado, pulmones y disfunción cerebral. El consumo de alcohol potencializa los efectos narcóticos del tolueno.

- **Inhalación:** Exposiciones a niveles mayores de 100 ppm provocan pérdida de coordinación por lo que aumenta la probabilidad de accidentes. Los efectos tóxicos del tolueno son potencializados por la ingestión de drogas que interfieren con la actividad enzimática cromosomal, por ejemplo el diazepam.

Exposiciones a niveles mayores de 500 ppm, tiene como efectos: narcosis, náusea, dolor de cabeza, adormecimiento y confusión mental.

- **Contacto con ojos:** Causa irritación y quemaduras de cuidado si no se atiende a la víctima inmediatamente.

- **Contacto con piel:** Se absorbe y causa irritación, resequedad y dermatitis. En algunas personas puede generar sensibilización de la zona afectada.

- **Ingestión:** Causa náuseas, vómito y pérdida de la conciencia.

- **Carcinogenicidad:** No se han encontrado evidencias.

- **Mutagenicidad:** Se tienen evidencias de ruptura de intercambio de cromátidas con este producto químico.

- **Riesgos reproductivos:** Se tienen evidencias de que es teratogénico y embriotóxico. Se han encontrado problemas de impotencia y anomalías en los espermatozoides en los trabajadores que utilizan tintas que lo contienen.

Tricloroetileno

Toxicidad: LD₅₀ (oral) en rata: 4,92 mL/kg.

- **Inhalación:** Dolor de cabeza, vértigo, fatiga, arritmias cardíacas, parestesia.

- **Contacto con ojos:** Irritación, perturbación visual.
- **Contacto con piel:** Dermatitis.
- **Ingestión:** Daño en el hígado.
- **Carcinogenicidad:** Carcinógeno.
- **Mutagenicidad:** No hay evidencia de mutagenicidad.

Xileno

Toxicidad: LD₅₀ (oral) en rata: 7,71 mL/kg. La sustancia irrita los ojos y la piel, puede causar efectos en el sistema nervioso central. La aspiración en los pulmones puede producir neumonitis química, edema pulmonar no cardiogénico, hemorragia y fallo respiratorio.

- **Inhalación:** Puede causar mareo, somnolencia, dolor de cabeza y náuseas. La inhalación puede provocar toxicidad hepática y renal reversible. Altas concentraciones de vapor pueden producir excitación del SNC seguido por narcosis, cambios olfativos, irritación del tracto respiratorio y edema pulmonar no cardiogénico. **Exposiciones graves** pueden causar la muerte debido a paro respiratorio y/o disritmias ventriculares.

La inhalación de **concentraciones de 130-1520 mg/m³** se ha asociado con anorexia, gusto dulce en la boca, náuseas y vómitos. La exposición por **inhalación de bajas concentraciones 434-2997 mg/m³** puede producir efectos leves en la memoria a corto plazo y en tiempo de reacción, leves mareos, somnolencia, dolor de cabeza y vértigo. La tolerancia se puede desarrollar después de varios días de exposición repetida. Concentraciones altas, **mayores de 13031 mg/m³** pueden causar depresión del SNC con confusión y coma.

- **Contacto con ojos:** Puede provocar enrojecimiento y dolor. Se informan algunos casos de queratopatía vacuolar en trabajadores con exposición prolongada a altas concentraciones de vapor.

Contacto con piel: Puede provocar piel seca y enrojecimiento, pérdida de grasa de la piel con irritación, sequedad, eritema, y piel agrietada.

- **Ingestión:** La ingestión puede provocar sensación de quemazón, dolor abdominal y vómito. Puede causar fibrilación ventricular, toxicidad hepática y

renal, depresión del SNC. La aspiración pulmonar puede provocar neumonitis y edema pulmonar no cardiogénico.

- **Carcinogenicidad:** No hay información de carcinogenicidad.
- **Mutagenicidad:** No hay información de mutagenicidad.

3.3.3.- DISOLVENTES RESIDUALES CLASE 3.

En la literatura aparecen datos de LD₅₀ en ratas para la mayoría de estos disolventes residuales.

Los disolventes residuales Clase 3 son menos tóxicos y representan un riesgo menor para la salud humana que los disolventes residuales Clase 1 y Clase 2.

La Clase 3 no incluye disolventes que representen un riesgo para la salud humana a los 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 son menos tóxicos en estudios de toxicidad a corto plazo o agudos y que son negativos en estudios de genotoxicidad.

Se considera que las cantidades de disolventes residuales de 50 mg por día o menos serían aceptables sin ninguna justificación. Cantidades superiores pueden también ser aceptables siempre que sean realistas en relación con la capacidad del fabricante y las buenas prácticas de fabricación.

4.- Parte experimental.

4.1.- Revisión y comparación de las farmacopeas: FEUM 9ª edición, USP 32ª edición, European Pharmacopoeia 6.0 y British Pharmacopoeia 2008.

DISOLVENTES RESIDUALES CLASE 1

FEUM 9ª Edición:

Límites de disolventes residuales Clase 1.

Disolvente residual	Límite
Benceno	2 ppm
1,2-Dicloroetano	5 ppm
1,1-Dicloroetano	8 ppm
Tetracloruro de carbono	4 ppm
1,1,1-Tricloroetano	10 ppm

La referencia proporciona información sobre los límites permisibles. La USP 32ª edición, European Pharmacopoeia 6.0 y British Pharmacopoeia 2004 proporcionan información adicional sobre el motivo de la clasificación.

En el caso del 1,1,1-Tricloroetano, la FEUM 9ª Edición tiene como límite 10 ppm y las otras farmacopeas citan un límite de 1500 ppm.

USP 32ª Edición, European Pharmacopoeia 6.0 y British Pharmacopoeia 2004:

Disolventes Residuales de Clase 1
(disolventes que deben evitarse)

Disolvente	Límite de Concentración (ppm)	Motivo
Benceno	2	Carcinógeno
1,2-Dicloroetano	5	Tóxico
1,1-Dicloroetano	8	Tóxico
Tetracloruro de Carbono	4	Tóxico y riesgo para el medio ambiente
1,1,1-Tricloroetano	1500	Riesgo para el medio ambiente

DISOLVENTES RESIDUALES CLASE 2.

FEUM 9ª Edición:

Límites de disolventes residuales Clase 2.

Disolvente	Límite de concentración (ppm)
Acetonitrilo	410
Ciclohexano	3880
Clorobenceno	360
Cloroformo	60
Cloruro de metileno	600
1,2-Dicloroetano	1870
1,2-Dimetoxietano	100
1,4-Dioxano	380
Etilenglicol	620
2-Etoxietanol	160
Formamida	220
Hexano	290
Metanol	3000
Metilbutilcetona	50
Metilciclohexano	1180
2-Metoxietanol	50
<i>N,N</i> -Dimetilacetamida	1090
<i>N,N</i> -Dimetilformamida	880
<i>N</i> -Metilpirrolidona	530
Nitrometano	50
Piridina	200
Sulfolano	160
Tetrahidrofurano	720
Tetralina	100
Tolueno	890
1,1,2-Tricloroetano	80
Xileno*	2170

* Generalmente 60% de *m*-xileno, 14% de *p*-xileno, 9% de *o*-xileno con 17% de etilbenceno

La referencia proporciona información sobre los límites permisibles. La USP 32ª edición, European Pharmacopoeia 6.0 y British Pharmacopoeia 2004 proporcionan información adicional sobre los niveles de Exposición Diaria Permissible.

Disolventes Residuales de Clase 2

Disolvente	EDP (mg/día)	Límite de Concentración (ppm)
Acetonitrilo	4,1	410
Ciclohexano	38,8	3880
Clorobenceno	3,6	360
Cloroformo	0,6	60
Cloruro de metileno	6,0	600
1,2-Dicloroetano	18,7	1870
<i>N,N</i> -Dimetilacetamida	10,9	1090
<i>N,N</i> -Dimetilformamida	8,8	880
1,2-Dimetoxietano	1,0	100
1,4-Dioxano	3,8	380
Etilenglicol	6,2	620
2-Etoxietanol	1,6	160
Formamida	2,2	220
Hexano	2,9	290
Metanol	30,0	3000
Metilbutilcetona	0,5	50
Metilciclohexano	11,8	1180
<i>N</i> -Metilpirrolidona	5,3	530
2-Metoxietanol	0,5	50
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*	21,7	2170

* Generalmente 60% de *m*-xileno, 14% de *p*-xileno, 9% de *o*-xileno con 17% de etilbenceno

DISOLVENTES RESIDUALES CLASE 3.

FEUM 9ª Edición.

No aparece el listado de forma individual de los disolventes Clase 3, éstos solo están en el listado general.

En la USP 32ª Edición, European Pharmacopoeia 6.0 y British Pharmacopoeia 2004: sí aparece una tabla con el listado de los disolventes residuales clase 3.

Disolventes Residuales de Clase 3

(limitados por las buenas prácticas de fabricación u otros requisitos basados en la calidad en fármacos, excipientes y productos farmacéuticos)

Acetato de butilo	Etol
Acetato de etilo	Éter <i>terc</i> -butilmetílico
Acetato de isobutilo	Éter etílico
Acetato de isopropilo	Formiato de etilo
Acetato de metilo	Heptano
Acetato de propilo	3-Metil-1-butanol
Acetona	Metiletilcetona
Ácido acético	Metilisobutilcetona
Ácido fórmico	2-Metil-1-propanol
Anisol	Pentano
1-Butanol	1-Pentanol
2-Butanol	1-Propanol
Cumeno	2-Propanol
Dimetil sulfóxido	

OTROS DISOLVENTES RESIDUALES.

FEUM 9ª Edición.

En la referencia no se mencionan “otros disolventes residuales”. En USP 32ª Edición, European Pharmacopoeia 6.0 y British Pharmacopoeia 2004; sí aparece una tabla con el listado de éstos disolventes.

USP 32ª Edición, European Pharmacopoeia 6.0 y British Pharmacopoeia 2004.

Tabla 4. Otros Disolventes Residuales

(para los cuales no se han encontrado datos toxicológicos adecuados)

Ácido tricloroacético	Éter isopropílico
Ácido trifluoroacético	Éter de petróleo
1,1-Dietoxipropano	Isooctano
1,1-Dimetoximetano	Metil isopropil cetona
2,2-Dimetoxipropano	Metiltetrahidrofurano

Estructura del capítulo general.

<467> DISOLVENTES RESIDUALES [USP 32].

INTRODUCCIÓN.

CLASIFICACIÓN DE DISOLVENTES RESIDUALES POR EVALUACIÓN DE RIESGOS.

MÉTODOS PARA ESTABLECER LÍMITES DE EXPOSICIÓN.

OPCIONES PARA DESCRIBIR LOS LÍMITES DE DISOLVENTES RESIDUALES CLASE 2.

Opción 1.

Opción 2.

PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS.

INFORME DE NIVELES DE DISOLVENTES RESIDUALES.

LÍMITES DE DISOLVENTES RESIDUALES.

Óxido de Etileno.

Clase 1 (disolventes que deben evitarse).

Clase 2.

Clase 3.

Otros Disolventes Residuales.

IDENTIFICACIÓN, CONTROL Y CUANTIFICACIÓN DE DISOLVENTES RESIDUALES.

Disolventes Residuales de Clase 1 y Clase 2.

ARTÍCULOS SOLUBLES EN AGUA.

Procedimiento A.

Procedimiento B.

Procedimiento C.

ARTÍCULOS INSOLUBLES EN AGUA.

Procedimiento A.

Procedimiento B.

Procedimiento C.

Disolventes residuales de Clase 3.

OTROS PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS.

Método I.

Método IV.

Método V.

Método VI.

GLOSARIO.

APÉNDICE 1. LISTA DE DISOLVENTES RESIDUALES INCLUIDOS EN ESTE
CAPÍTULO GENERAL.

APÉNDICE 2. REFERENCIA ADICIONAL.

A2.1. Reglamentación Ambiental de Disolventes Orgánicos Volátiles.

A2.2. Disolventes Residuales en Productos Farmacéuticos.

APÉNDICE 3. PROCEDIMIENTOS PARA ESTABLECER LÍMITES DE
EXPOSICIÓN.

Estructura del método general de análisis.

**MGA 0500. DETERMINACIÓN DE IMPUREZAS ORGÁNICAS VOLÁTILES [FEUM
9ª EDICIÓN].**

IDENTIFICACIÓN Y CONTROL DE DISOLVENTES RESIDUALES.

SISTEMA A.

SISTEMA B.

CRITERIO DE ACEPTACIÓN PARA DISOLVENTES CLASE 3.

SISTEMA C. ÓXIDO DE ETILENO.

Estructura del método.

2.4.24. IDENTIFICACIÓN Y CONTROL DE DISOLVENTES RESIDUALES [EUROPEAN PHARMACOPOEIA 6.0].

PROCEDIMIENTO.

SISTEMA A.

SISTEMA B.

El método refiere el capítulo general **5.4. *Disolventes Residuales***.

Estructura del capítulo general.

5.4. DISOLVENTES RESIDUALES [EUROPEAN PHARMACOPOEIA 6.0].

LÍMITES DE DISOLVENTES RESIDUALES EN FÁRMACOS, EXCIPIENTES Y PRODUCTOS MEDICINALES.

IMPUREZAS: GUÍA PARA DISOLVENTES RESIDUALES (CPMP/ICH/283/95).

1. INTRODUCCIÓN.

2. ALCANCE DE LA GUÍA.

3. GENERALIDADES.

3.1. CLASIFICACIÓN DE DISOLVENTES RESIDUALES POR EVALUACIÓN DE RIESGOS.

3.2. MÉTODOS PARA ESTABLECER LÍMITES DE EXPOSICIÓN.

3.3. OPCIONES PARA DETERMINAR LOS LÍMITES DE DISOLVENTES RESIDUALES CLASE 2.

3.4. PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS.

3.5. INFORME DE NIVELES DE DISOLVENTES RESIDUALES.

4. LÍMITES DE DISOLVENTES RESIDUALES.

4.1. DISOLVENTES QUE DEBEN EVITARSE.

4.2. DISOLVENTES QUE DEBEN LIMITARSE.

4.3. DISOLVENTES CON BAJO POTENCIAL TÓXICO.

4.4. DISOLVENTES QUE NO CUENTAN CON SUFICIENTE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA.

GLOSARIO.

APÉNDICE 1. LISTA DE DISOLVENTES RESIDUALES INCLUIDOS EN ESTA GUÍA.

APÉNDICE 2. REFERENCIA ADICIONAL.

A2.1. REGLAMENTACIÓN AMBIENTAL DE DISOLVENTES ORGÁNICOS VOLÁTILES.

A2.2. DISOLVENTES RESIDUALES EN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.

APÉNDICE 3. MÉTODOS PARA ESTABLECER LÍMITES DE EXPOSICIÓN.

**Materias Primas que indican la determinación de Impurezas Orgánicas Volátiles
en las referencias señaladas**

		FEUM 9 ^a Edición	USP 31 ^a Edición	European Pharmacopoeia 6.0 2008
	Producto		Método	Disolvente
A				
1	Acetaminofeno	*	V	*
2	Acetazolamida	**	V	**
3	Acético, Ácido	**	IV (NF)	**
4	Acetohexamida	*	IV	*
5	Acetona	**	**	(1)
6	Acetilcisteína		I	**
7	Acetilcolina, Cloruro de		I	**
8	Acetil Salicílico, Ácido	**	IV	**
9	Acetohidroxámico, Ácido	*	I	*
10	Aciclovir	*	V	**
11	Adenina	*	V	**
12	Agar		IV (NF)	**
13	Agnocasto, Extracto en Polvo de	*	VI (DS)	*
14	Ajo, Extracto en Polvo de	*	IV (DS)	*
15	Alanina	**	I	**
16	Albuterol, Sulfato de	*	I	*
17	Alcoronium, Cloruro de	*	*	2-Propanol (Sistema A) Máximo 1.0 %
18	Alfadex (Alfa Ciclodextrina)	*	IV (NF)	*
19	Algodón, Aceite de Semilla de	*	IV (NF)	*
20	Almidón Pregelatinizado		IV (NF)	**
21	Alopurinol	**	V	**
22	Alprostadil	*	IV	**
23	Aluminio, Monoestearato de		IV (NF)	*
24	Aluminio, Sulfato de	*	IV	**
25	Amantadina, Clorhidrato de		I	**
26	Amifostina	*	V	*
27	Amileno, Hidrato de	*	I (NF)	*
28	Amilo, Nitrato de	*	V	*
29	Amilorida, Clorhidrato de		V	**
30	Aminofilina		I	*
31	Aminoglutetimida	*	V	**
32	Aminosalicilato Sódico	*	I	*
33	Amiodarona, clorhidrato de		*	**
34	Amitriptilina, clorhidrato de		I	**
35	Amobarbital Sódico	*	I	**
36	Amodiaquina	*	V	*
37	Amodiaquina, Clorhidrato de	*	V	*
38	Amonio, Copolímero Metacrilato (Tipo A) de	**	**	Metanol (Sistema A) Máximo 1.5 %
39	Amonio, Copolímero Metacrilato (Tipo B) de	**	**	Metanol (Sistema A) Máximo 1.5 %
40	Ampicilina Sódica	**	(1)	(2)
41	Anetol	**	V (NF)	*
42	Anfetamina, Sulfato de	*	I	*
43	Arábica, Goma	*	I (NF)	*
44	Arginina	*	I	**
45	Arginina, Clorhidrato de	**	I	**
46	Aromático, Elíxir	*	I (NF)	*
47	Ascórbico, Ácido	**	IV	**
48	Ascorbilo, Palmitato de	*	IV (NF)	*
49	Aspartamo		IV (NF)	**
50	Aspártico, Ácido	*	IV	*

		FEUM 9 ^a Edición	USP 31 ^a Edición	European Pharmacopoeia 6.0 2008
	Producto		Método	Disolvente
51	Atapulgita Activada	*	IV	*
52	Atapulgita Coloidal Activada	*	IV	*
53	Atracurio, Besilato de	*	I	*
54	Atropina		V	**
55	Atropina, sulfato de		I	**
56	Azatioprina		IV	**
57	Azúcar Compresible	*	IV (NF)	*
58	Azúcar, Esferas de		IV (NF)	*
59	Azúcar para Repostería	*	IV (NF)	*
B				
60	Bacampicilina, Clorhidrato de	**	**	Acetato de Butilo (Máximo 2.0 %) y Acetato de Etilo (Máximo 4.0 %) (Sistema A)
61	Baclofeno	*	IV	**
62	Belladona, Extracto de	**	IV	**
63	Benazepril, Clorhidrato de	*	IV	*
64	Bencílico, Alcohol		** (NF)	**
65	Bencilo, Benzoato de	**	V	**
66	Bendroflumetiazida	*	V	**
67	Bentonita	*	IV (NF)	*
68	Bentonita, Magma	*	IV (NF)	*
69	Bentonita Purificada	*	IV (NF)	*
70	Benzaldehído	*	V (NF)	*
71	Benzatropina, Mesilato de	*	I	*
72	Benzonatato	**	I	*
73	Betacaroteno	*	IV	**
74	Betahistina, Mesilato de	*	**	2-Propanol (Máximo 0.5 %)
75	Betametasona	*	V	**
76	Betanecol, Cloruro de	*	I	*
77	Biotina	*	V	**
78	Biperideno		IV	*
79	Biperideno, clohidrato de		IV	Benceno (Máximo 2 ppm)
80	Bisulfano		*	*
81	Bromfeniramina, Maleato de	*	I	**
82	Bromocriptina, Mesilato de		V	**
83	Bromodifenhidramina, Clorhidrato de	*	I	*
84	Budesonida	**	**	(3)
85	Buserelin	*	*	(4)
86	Busulfano		V	**
87	Butabarbital	*	V	*
88	Butabarbital Sódico	*	I	*
89	Butalbital	*	V	*
90	Butilhidroxianisol (Hidroxianisol Butilado)		V	**
91	Butilhidroxitolueno (Hidroxitolueno Butilado)		IV	**
92	Butilparabeno		IV (NF)	*
C				
93	Cacahuete, Aceite de	*	IV (NF)	*
94	Cacao, Manteca de	*	IV (NF)	*
95	Cafeína	**	I	**
96	Calcifediol	*	V	**
97	Calcio, Acetato de	*	I	*
98	Calcio, Carbonato de		IV	**
99	Calcio, Citrato de	*	IV	*
100	Calcio Dihidratado, Cloruro de		I	**
101	Calcio, Estearato de	*	IV (NF)	*
102	Calcio, Folinato de	(1)	*	(5)
103	Calcio, Fosfato Dibásico de		**	**

		FEUM 9ª Edición	USP 31ª Edición	European Pharmacopeia 6.0 2008
	Producto		Método	Disolvente
104	Calcio, Gluceptato de	*	I	*
105	Calcio, Gluconato de		I	**
106	Calcio, Hidróxido de	*	IV	**
107	Calcio, Lactato de		I	**
108	Calcio, Lactobianato de	*	I	*
109	Calcio, Lovofolinato Pentahidratado de	*	*	(6)
110	Calcio, Levulinato de	*	I	**
111	Calcio, Óxido de	*	IV	*
112	Calcio, Pantotenato de	**	I	**
113	Calcio Racémico, Pantotenato de	*	I	*
114	Calcio, Policarbonato de	*	IV	*
115	Calcio, Sacarato de		IV	*
116	Calcitonina de Salmon	*	(2)	(4)
117	Caolín		IV	*
118	Caprilcaproil, Macroglicéridos de	*	*	(5)
119	Captopril		I	**
120	Carbamacepina		V	**
121	Carbamida, Peróxido de	*	I	*
122	Carbidopa		IV	**
123	Carbinoxamina, Maleato de	*	I	*
124	Carbómero 934P		IV (NF)	*
125	Carbómero, Copolímero de	*	IV (NF)	*
126	Carbómero, Homopolímero de	*	IV (NF)	*
127	Carbómero, Interpolímero de	*	IV (NF)	*
128	Carbómeros	*	IV	Benceno (Sistema A) Límite: 2 ppm
129	Carbómero 934P		IV	*
130	Carboximetilcelulosa Sódica	*	IV	*
131	Carboximetilcelulosa Sódica 12	*	IV (NF)	*
132	Cardo Mariano, Extracto en Polvo de	*	IV (DS)	*
133	Carisoprodol	*	V	**
134	Castaño de Indias, Extracto en Polvo de	*	VI (DS)	*
135	Cefepima, Clorhidrato Monohidratado de	*	(3)	(7)
136	Cefixima	*	**	Etanol (Método Adición de estándar) Máximo 1.0 % m/m
137	Cefoperazona Sódica	*	**	Acetona (Sistema B) Máximo 2.0 %
138	Cefotaxima Sódica	**	**	Etanol (Sistema A) Máximo 1.0 %
139	Ceftazidima	**	**	(8)
140	Cefuroxime Axetilo	*	**	Acetona (Máximo 1.1 %)
141	Celacefato		IV (NF)	*
142	Celulosa en Polvo		IV (NF)	*
143	Celulosa, Acetato de		IV (NF)	**
144	Celulosa Microcristalina		IV (NF)	**
145	Celulosa Microcristalina y Carboximetilcelulosa Sódica	**	IV (NF)	*
146	Cera de Carnauba	*	IV (NF)	*
147	Cera Microcristalina	*	IV (NF)	*
148	Cetilpiridinio, Cloruro de	*	V	**
149	Ciclobenzaprina, Clorhidrato de	*	I	*
150	Cilastatina Sódica	*	**	(9)
151	Cinoxacino	*	IV	*
152	Ciproheptadina, Clorhidrato de	*	V	*
153	Cimicifuga Racemosa, Extracto en Polvo de	*	VI (DS)	*
154	Cisteina, Clorhidrato de	*	IV	*
155	Citalopram, Bromhidrato de	*	IV	*

		FEUM 9ª Edición	USP 31ª Edición	European Pharmacopeia 6.0 2008
	Producto		Método	Disolvente
156	Cítrico, Ácido		**	**
157	Clidinio, Bromuro de	*	I	*
158	Clobetasol, Propionato de	*	V	*
159	Clofibrato	*	V	**
160	Clomifeno, Citrato de		V	**
161	Clonidina	*	IV	*
162	Cloral, Hidrato de	**	I	*
163	Clorazepato Dipotásico	*	I	*
164	Clorambucilo	**	V	*
165	Clordiazepóxido	*	IV	*
166	Clorfeniramina, Maleato de	*	IV	*
167	Clorobutanol	**	IV (NF)	*
168	Cloroquina	**	V	*
169	Cloroquina, Fosfato de		I	*
170	Clortiazida	**	V	*
171	Clorpromazina	*	V	*
172	Clorpromazina, Clorhidrato de	**	I	*
173	Clorpropamida	*	IV	*
174	Clorzoxazona	*	V	*
175	Clozapina		IV	**
176	Colchicina	(2)	I	Cloroformo (Máximo 500 ppm) y Acetato de Etilo (Máximo 6.0 % m/m)
177	Colecalciferol	**	IV	*
178	Colesterol	*	IV (NF)	*
179	Colestipol, Clorhidrato de	*	IV	*
180	Colestiramina, resina de		IV	**
181	Colina, Bitartrato de	*	IV (DS)	*
182	Colina, Cloruro de	*	IV (DS)	*
183	Condroitina Sulfato de Sodio	*	I (DS)	*
184	Cortisona, Acetato de	*	IV	**
185	Cromolín Sódico	*	I	*
186	Croscarmelosa Sódica		IV (NF)	**
187	Cúprico, Cloruro	*	IV	*
188	Cúprico, Sulfato		IV	*
D				
189	Danazol		IV	*
190	Dapsona	**	V	**
191	Daurorubicina, Clorhidrato de	**	**	Butanol (Sistema B) Máximo 1.0 %
192	Dehidrocólico, Ácido	*	V	*
193	Desmopresina	(3)	(4)	(4)
194	Dexametasona		IV	**
195	Dexametasona, Acetato de	*	V	**
196	Dexametasona, Fosfato Disódico de		IV	(10)
197	Dexbromfeniramina, Maleato de	*	I	*
198	Dexclorfeniramina, Maleato de		I	**
199	Dexpantenol	*	IV	**
200	Dextratos	*	I (NF)	*
201	Dextrina		I (NF)	**
202	Dextroanfetamina, Sulfato de	*	I	*
203	Dextrosa, Excipiente	*	I (NF)	*
204	Diazepan	**	V	**
205	Dietanolamina		IV (NF)	*
206	Dicicloverina, Clorhidrato de (Clorhidrato de Diclomina)		I	**
207	Diclorfenamina	*	V	*
208	Dietilenglicol, Éter Monoetilico de	(4)	(5)	(11)

		FEUM 9ª Edición	USP 31ª Edición	European Pharmacopoeia 6.0 2008
	Producto		Método	Disolvente
209	Dietilestilbestrol		V	**
210	Dietilestilbestrol, Difosfato de	*	V	*
211	Dietilpropión, Clorhidrato de	*	I	*
212	Difenhidramina, Citrato de	*	V	*
213	Difenhidramina, Clorhidrato de	**	I	**
214	Difilina	*	I	*
215	Diflunisal	*	V	**
216	Digital	*	IV	**
217	Digital en Polvo	*	IV	*
218	Digoxina	**	IV	**
219	Dihidrotaquisterol	*	IV	**
220	Dihidroxi-aluminio, Aminoacetato de	*	IV	*
221	Dihidroxi-aluminio, Carbonato Sódico de	*	IV	*
222	Diltiazem, Clorhidrato de	*	IV	**
223	Dimenhidranato	**	V	**
224	Dipiridamol	**	IV	**
225	Disopiramida, Fosfato de	**	I	**
226	Disulfiram	*	V	**
227	Dolasetrón, Mesilato de	*	IV	*
228	Dorzolamida, Clorhidrato de	*	I	**
229	Doxepina, Clorhidrato de	*	I	**
230	Doxorubicina, Clorhidrato de	**	**	Etanol (Sistema B) Máximo 1.0 %
231	Doxiciclina, Hiclado de	**	**	(10)
232	Doxilamina, Succinato de	*	I	**
E				
233	Efedrina	**	I	**
234	Efedrina, Clorhidrato de	*	I	**
235	Efedrina, Sulfato de	*	I	*
236	Eleuterococo, Extracto en Polvo de	*	IV (DS)	**
237	Enalapril, Maleato de		IV	**
238	Epirubicina, Clorhidrato de	**	*	Acetona (Máximo 1.5 %)
239	Equinácea Angustifolia, Extracto en Polvo de	*	I (DS)	*
240	Ergocalciferol	**	V	**
241	Escopolamina, Bromhidrato de	*	I	*
242	Espironolactona		V	*
243	Estanozolol	*	V	*
244	Estéarico, Ácido	**	V (NF)	*
245	Estéarico Purificado, Ácido	*	V (NF)	*
246	Estearilo, Fumarato Sódico de	*	IV (NF)	*
247	Estreptomina, Sulfato de	(5)	**	(3)
248	Estrógenos Conjuados	*	V	**
249	Estrógenos Esterificados	*	V	*
250	Estropipato	*	V	*
251	Etacrínico, Ácido	*	V	*
252	Etambutol, Clorhidrato de		I	*
253	Etanol	*	**	(12)
254	Etanol Anhidro	*	*	(12)
255	Éter Polioxil 10 Oleílico	*	V (NF)	*
256	Éter Polioxil 20 Ceteoestearílico	*	I (NF)	*
257	Etidronato Disódico	*	I	**
258	Etilcelulosa		** (NF)	**
259	Etilcelulosa, Dispersión Acuosa	*	V (NF)	*
260	Etilendiamina	*	IV	**
261	Etilo, Acetato de	*	I (NF)	(13)
262	Etil Vainillina	**	IV (NF)	*
263	Etilparabeno		IV (NF)	*
264	Etinodiol, Diacetato de	*	IV	*

		FEUM 9ª Edición	USP 31ª Edición	European Pharmacopeia 6.0 2008
	Producto		Método	Disolvente
265	Etionamida	*	V	*
266	Etosuximida	**	I	*
267	Etotoina	*	V	*
268	Eucotropina, Clorhidrato de	*	I	*
F				
269	Famotidina	*	IV	**
270	Felipressin	*	*	(4)
271	Fendimetrazina, Tarrato de	*	I	*
272	Fenelzina, sulfato de		I	*
273	Fenilalanina		I	**
274	Fenilbutazona		V	**
275	Feniletílico, Alcohol	*	IV	*
276	Fenilmercurio, Acetato de		IV (NF)	**
277	Fenilmercurio, Nitrato de		IV (NF)	**
278	Fenilpropanolamina, Bitartrato de	*	I	*
279	Fenilpropanolamina, Clorhidrato de	*	I	**
280	Fenitloxamina, Citrato de	*	I	*
281	Feniramina, Maleato de	*	IV	*
282	Fenitoína		V	**
283	Fenitoína Sódica	**	V	**
284	Fenmetrazina, Clorhidrato de	*	I	*
285	Fenobarbital		V	**
286	Fenobarbital sódico		I	**
287	Fenol	**	I	**
288	Fenol Licuado	*	I	*
289	Fenopropeno Cálcico	*	V	*
290	Fenoxibenzamina, Clorhidrato de	*	V	**
291	Fensuximida	*	V	*
292	Fentermina, Clorhidrato de	*	I	*
293	Fenticonazol, Nitrato de	*	*	(14)
294	Ferroso, fumarato		IV	**
295	Ferroso, Gluconato	*	I	**
296	Ferroso, Sulfato	**	IV	**
297	Ferroso Seco, Sulfato	*	IV	**
298	Flucitosina	*	V	**
299	Fludarabina, Fosfato de	*	(6)	Etanol (Sistema A) Máximo 1.0 %
300	Flufenazina, Clorhidrato de	*	I	**
301	Flunisolina	*	V	*
302	Fluoxetina, Clorhidrato de	**	IV	(15)
303	Fluoximesterona	*	V	*
304	Fluticasona, Propionato de	*	(7)	(16)
305	Flurazepam, Clorhidrato de	*	I	**
306	Fólico, Ácido		IV	**
307	Formaldehído, Solución al 35% de	*	**	(3)
308	Fosfenitoína Sódica	*	I	*
309	Fumárico, Ácido	*	IV (NF)	*
310	Furosemida		V	**
G				
311	Galagenina	*	IV (NF)	*
312	Gentamicina, Sulfato de	**	(8)	Metanol (Sistema B) Máximo 1.0 %
313	Gemfibrozilo	*	V	**
314	Ginseng Asiático, Extracto en Polvo de	**	IV (DS)	**
315	Glicerilo, Monoestearato de	*	IV (NF)	*
316	Glicerol		IV	(13)
317	Glicerol, Dibehenato de	*	*	(13)
318	Glicina	*	I	**

		FEUM 9ª Edición	USP 31ª Edición	European Pharmacopeia 6.0 2008
	Producto		Método	Disolvente
319	Glucosa		**	**
320	Glucosa líquida		I (NF)	**
321	Glucosamina, Clorhidrato de	*	I (DS)	*
322	Glucosamina Cloruro Potásico, Sulfato de	*	I (DS)	*
323	Glucosamina Cloruro Sódico, Sulfato de	*	I (DS)	*
324	Glutamato Monosódico	*	I (NF)	*
325	Glutamina	*	I	*
326	Goma Guar	**	IV (NF)	**
327	Goma Laca		IV (NF)	*
328	Goma Xantana	(6)	IV (NF)	(17)
329	Gonadorelina, Acetato de	*	(4)	(4)
330	Goserelina	*	*	(4)
331	Griseofulvina	**	V	**
332	Guaifenesina	*	IV	**
333	Guanadrel, Sulfato de	*	I	*
334	Guanetidina, Monosulfato de		I	**
H				
335	Haloperidol		V	**
336	Hidralazina, Clorhidrato de	**	I	**
337	Hidroclorotiazida		V	**
338	Hidrocodona, Bitartrato de	*	I	*
339	Hidrocortisona		IV	**
340	Hidrocortisona, Fosfato Sódico de	*	I	*
341	Hidroflumetiazida	*	V	*
342	Hidromorфона, Clorhidrato de	*	I	**
343	Hidroquinona		I	*
344	Hidroxianisol Butilado	*	V (NF)	*
345	Hidroxicloroquina, Sulfato de	*	I	*
346	Hidroxietyl Celulosa	*	IV (NF)	(18)
347	Hidroxiopropil Celulosa		IV (NF)	**
348	Hidroxitolueno Butilado	*	IV (NF)	*
349	Hidroxiurea (Hidroxicarbamida)	*	I	**
350	Hidroxizina, Pamoato de	*	V	*
351	Hipromelosa		IV	**
352	Hipromelosa, Ftalato de		IV (NF)	**
353	Homatropina, Metilbromuro de		I	*
I				
354	Ibuprofeno	*	V	**
355	Imidurea	*	I (NF)	*
356	Imipramina, Clorhidrato de	**	I	**
357	Indapamida	*	IV	**
358	Indinavir, Sulfato de	*	(6)	(10)
359	Indometacina	**	IV	**
360	Iopramida	*	IV	*
361	Isolucina		I	**
362	Isoniazida	**	I	**
363	Isopropamida, Yoduro de	*	V	*
364	Isopropanol	**	**	(19)
365	Isopropilo, Miristato de		IV (NF)	**
366	Isopropilo, Palmitato de		IV (NF)	**
367	Isoproterenol, Clorhidrato de	*	I	*
368	Isoproterenol, Sulfato de	*	I	*
369	Isosorbida Diluido, Dinitrato de		IV	**
370	Isosorbida Diluido, Mononitrato de	*	IV	**
371	Isotretinoína	*	V	**
372	Isoxsuprina, Clorhidrato de	*	V	**
373	Ivermectina	*	(9)	(10)

		FEUM 9ª Edición	USP 31ª Edición	European Pharmacopeia 6.0 2008
	Producto		Método	Disolvente
J				
374	Jarabe	*	I (NF)	*
K				
375	Ketoconazol	**	IV	**
376	Ketoprofeno	*	IV	**
377	Ketorolaco Trometamina	*	V	**
L				
378	Labetalol, Clorhidrato de	*	I	
379	Láctico, Ácido		**	Metanol (Máximo 50 ppm)
380	(S)-Láctico, Ácido	**	*	Metanol (Máximo 50 ppm)
381	Lactinol	*	IV (NF)	*
382	Lactosa monohidratada		**	**
383	Lactulosa	*	**	(3)
384	Lactulosa líquida	*	**	(3)
385	Lauroilo, Polioxilglicéridos de (Macroglicéridos de Lauroilo)	*	(10) NF	(6)
386	Lecitina	**	IV (NF)	*
387	Leflunomida	*	(2)	**
388	Letrozol	*	V	*
389	Leucina		I	**
390	Leuprorelina	**	*	(4)
391	Levmetanfetamina	*	I	*
392	Levodopa		IV	**
393	Licopeno	*	IV (DS)	**
394	Linoleoilo Polioxilglicéridos de (Linoleoilo, Macroglicéridos de)	*	(10) NF	(6)
395	Limeciclina	*	*	Metanol (Sistema A) Máximo 1.5 %
396	Lisina, Acetato de	*	I	*
397	Lisina, Clorhidrato de		I	*
398	Litio, Carbonato de		I	**
399	Litio, Citrato de	*	V	**
400	Litio, Hidróxido de	*	V	*
401	Loxapina, Succinato de	*	V	*
402	Luteína	*	IV (DS)	*
403	Luteína Preparada	*	IV (DS)	*
M				
404	Macrogol Cetoestearil Éter	*	*	(6)
405	Macrogol 6 Glicerol Caprilcaprato (Polioxilglicéridos de Caprilcaproilo)	*	(10) NF	(6)
406	Macrogol glicerol Cocoatos	*	*	(6)
407	Macrogol glicéridos Hidroxiestearato	*	*	(6)
408	Macrogol 20 Glicerol Monoestearato	*	*	(6)
409	Macrogol glicerol Ricinoleato	*	*	(6)
410	Macrogol 15 Hidroxiestearato	*	*	(6)
411	Macrogol Lauril Éter	*	*	(6)
412	Macrogol Oleato	*	*	(6)
413	Macrogol Oleil Éter	*	*	(6)
414	Macrogoles	*	*	(6)
415	Macrogol 40 Sorbitol Heptaoleato	*	*	(6)
416	Macrogol Estearato	*	*	(6)
417	Macrogol Estearil Éter	*	*	(6)
418	Magaldrato	*	V	**
419	Magnesio, Citrato de	*	IV	**
420	Magnesio, Cloruro de		I	**
421	Magnesio, Estearato de		IV (NF)	**
422	Magnesio, Gluconato de	*	I	*
423	Magnesio, Salicilato de	*	I	*

		FEUM 9ª Edición	USP 31ª Edición	European Pharmacopeia 6.0 2008
	Producto		Método	Disolvente
424	Magnesio, Silicato de	*	IV (NF)	*
425	Magnesio (anhidro), Sulfato de		*	*
426	Magnesio (heptahidratado), Sulfato de		I	**
427	Maíz, Aceite de	*	IV (NF)	*
428	Maíz, Almidón de		**	*
429	Málico, Ácido	*	I (NF)	**
430	Manganeso, Cloruro de	*	I	*
431	Manganeso, Gluconato de	*	I	*
432	Manganeso, Sulfato de	*	I	**
433	Maprotilina, Clorhidrato de	*	V	**
434	Meclofenamato Sódico	*	I	*
435	Meclozina (Meclizina), clorhidrato de		IV	**
436	Mefenida, Acetato de	*	V	*
437	Mefenitoína	*	V	*
438	Mefobarbital	*	IV	*
439	Megestrol, Acetato de	*	IV	**
440	Mefalano		IV	*
441	Menta	*	IV (NF)	*
442	Menta, Agua de	*	I (NF)	*
443	Mentol		V	**
444	Meperidina, Clorhidrato de	*	I	*
445	Meprobamato	*	V	**
446	Mesoridazina, Besilato de	*	I	*
447	Metadona, Clorhidrato de	*	I	**
448	Metanfetamina, Clorhidrato de	*	I	*
449	Metaproterenol, Sulfato de	*	IV	*
450	Metazolamida	*	V	*
451	Metdilazina, Clorhidrato de	*	I	*
452	Metenamina	*	I	*
453	Metenamina, Hipurato de	**	I	*
454	Metenamina, Mandelato de	**	I	*
455	Metilcelulosa		V	**
456	Metildopa		V	**
457	Metileno, Azul de	*	I	*
458	Metileno, Cloruro de	**	**	(21)
459	Metilfenidato, Clorhidrato de	**	I	*
460	Metílico, Alcohol		IV (NF)	(20)
461	Metilo, Salicilato de	*	IV (NF)	**
462	Metilparabeno		IV (NF)	*
463	Metilparabeno sódico		I (NF)	*
464	Metiltestosterona	*	V	**
465	Metimazol	*	I	*
466	Metionina	**	I	*
467	Metirosina	*	IV	*
468	Metocarbamol		V	*
469	Metoclopramida, Clorhidrato de		I	**
470	Metoprolol, Fumarato de	*	I	*
471	Metoprolol, Tartrato de		I	**
472	Metotrexato	**	V	*
473	Metoxisaleno	*	V	*
474	Metronidazol, Benzoato de	**	IV	**
475	Mexiletina, Clorhidrato de	*	I	**
476	Milrinona	*	V	*
477	Minoxidil	*	IV	**
478	Miristílico, Alcohol	*	V (NF)	*
479	Mirtazapina	*	IV	**
480	Mitotano	*	V	*
481	Mitoxantrona, Clorhidrato de	*	(6)	(10)

		FEUM 9ª Edición	USP 31ª Edición	European Pharmacopeia 6.0 2008
	Producto		Método	Disolvente
482	Monobenzona	*	V	*
483	Monoetanolamina	**	I (NF)	*
484	Monoetil éter de dietilén glicol (Éter Monoetilico de Dietilenglicol)		(5) NF	*
485	Monoglicéridos y Diglicéridos	*	V (NF)	*
486	Monotiglicerol	*	IV (NF)	*
487	Morfina, Sulfato de		I	**
488	Moricizina, Clorhidrato de	*	V	*
N				
489	Nadolol	*	IV	**
490	Nadroparina Cálcica	*	*	(10)
491	Naltrexona, Clorhidrato de	*	(6)	Etanol (Sistema A) Máximo 3.0 %
492	Nandrolona, Decanoato de	*	V	*
493	Nandrolona, Fenpropionato de	*	V	*
494	Naproxeno		V	**
495	Naproxeno Sódico	**	I	**
496	Naratriptán, Clorhidrato de	*	IV	*
497	Nefazodona, Clorhidrato de	*	I	*
498	Nevirapina	*	V	**
499	Niacina	*	IV	*
500	Nicotinamida (Niacinamida)		I	**
501	Nifedipino		V	**
502	Nonoxinol 9	*	*	(6)
503	Noretindrona	*	IV	*
504	Noretindrona, Acetato de	*	IV	*
505	Noretinodrel	*	V	*
O				
506	Oak Bark	???	*	(6)
507	Octildodecanol	*	V (NF)	**
508	Octoxinol 9	*	IV (NF)	*
509	Oleico, Ácido		IV (NF)	**
510	Oleoilo, Polioxilglicéridos de (Oleoilo, Macroglicéridos de)	*	(10) NF	(6)
511	Oleovitaminas A y D	*	V	*
512	Oliva, Aceite de	*	IV (NF)	**
513	Omeprazol	*	IV	(23)
514	Ondansetrón, Clorhidrato de	*	(2)	**
515	Orciprenalina, Sulfato de	**	*	(24)
516	Orfenadrina, Citrato de		I	**
517	Ortiga, Extracto en Polvo de	*	I (DS)	*
518	Oxacilina, Monohidrato Sódica de	*	**	Acetato de Butilo (Máximo 1.0 %)
519	Oxandrolona	*	V	*
520	Oxaprozina	*	V	*
521	Oxazepam	*	V	**
522	Oxibutinina, Cloruro de	*	I	**
523	Oxicodona, Clorhidrato de	*	(6)	Etanol (Sistema A) Máximo 1.0 %
524	Oximetolona		V	*
525	Oxiquinolina, Sulfato de	*	I (NF)	*
526	Oxitocina	*	**	(4)
527	Oxprenolol, Clorhidrato de	*	I	**
P				
528	Paclitaxel	*	IV	**
529	Palmítico, Ácido	*	V (NF)	**
530	Pantenol	*	I	*
531	Papaverina, Clorhidrato de	*	IV	**

		FEUM 9ª Edición	USP 31ª Edición	European Pharmacopeia 6.0 2008
	Producto		Método	Disolvente
532	Paroxetina, Clorhidrato de	*	V	Acetona (Máximo 3.5 %) y 2-Propanol (Máximo 4.3%), Sistema B
533	Pectina		IV	*
534	Pentobarbital	*	V	**
535	Pentobarbital Sódico	*	I	**
536	Pentoxifilina		V	**
537	Perfenazina		V	**
538	Pergolida, Mesilato de	*	IV	**
539	Pimozida	*	V	**
540	Pindolol	*	V	**
541	Pirazinamida		I	*
542	Piridostigmina, Bromuro de	**	I	*
543	Piridoxina, Clorhidrato de	**	I	*
544	Pirilamina, Maleato de	*	I	*
545	Pirimetamina	**	V	*
546	Piroxicam	*	V	**
547	Piroxilina	*	V	*
548	Podófilo	*	IV	*
549	Polacrilina Potásica	**	IV (NF)	*
550	Policarbofilo	*	IV	*
551	Polietilenglicol		IV (NF)	*
552	Polimetacrilatos (Copolímeros del ácido metacrílico)		V (NF)	*
553	Polisorbato 20	*	IV (NF)	(6)
554	Polisorbato 40	*	IV (NF)	(6)
555	Polisorbato 60	*	IV (NF)	(6)
556	Polisorbato 80	*	IV (NF)	(6)
557	Polovinil Acetato, Dispersión al 30% de	*	*	(4)
558	Polivinil Acetato, Ftalato de	*	IV (NF)	*
559	Polivinílico, Alcohol		I	**
560	Poloxámeros	*	(10) NF	(6)
561	Potasa Sulfurada	*	IV	*
562	Potasio, Benzoato de	*	I (NF)	*
563	Potasio, Bicarbonato de		IV	*
564	Potasio, Carbonato de	*	I	**
565	Potasio, Citrato de	*	I	**
566	Potasio, Cloruro de		I	**
567	Potasio, Fosfato Monobásico de		I (NF)	**
568	Potasio, Gluconato de	*	I	*
569	Potasio, Metasulfito	*	V (NF)	**
570	Potasio, Perclorato de	*	IV	**
571	Potasio, Sorbato de		I (NF)	**
572	Potasio, Yoduro de	*	I	**
573	Pravastatina Sódica	**	(6)	Etanol (Sistema A) Máximo 3.0 % m/m
574	Prazosina, Clorhidrato de	**	IV	**
575	Primaquina, Fosfato de		I	**
576	Primidona		V	**
577	Probenecida		V	**
578	Probucof		V	*
579	Procainamida, Clorhidrato de	*	I	**
580	Procarbazina, Clorhidrato de		I	*
581	Prociclidina, Clorhidrato de	*	V	*
582	Proclorperazina, Edisilato de	*	I	*
583	Proclorperazina, Maleato de	*	V	**
584	Prolina		I	**
585	Promazina, Clorhidrato de		I	**

		FEUM 9ª Edición	USP 31ª Edición	European Pharmacopeia 6.0 2008
	Producto		Método	Disolvente
586	Propacetamol, Clorhidrato de	*	*	(3)
587	Propantelina, Brumuro de		I	**
588	Propilenglicol		IV	**
589	Propilenglicol, Monoestearato de		IV (NF)	*
590	Propileno, Carbonato	*	I (NF)	*
591	Propilparabeno	**	IV (NF)	*
592	Propilparabeno Sódico	**	I (NF)	*
593	Propiltiouracilo	*	V	**
594	Propilo, Galato de		V (NF)	**
595	Propiónico, Ácido	*	I (NF)	*
596	Propoxifeno, Clorhidrato de	*	I	*
597	Propoxifeno, Napsilato de	*	V	*
598	Propranolol, Clorhidrato de		I	**
599	Protirelina	*	*	(4)
600	Protriptilina, Clorhidrato de	*	I	*
601	Pseudoefedrina, Clorhidrato de		V	**
602	Psyllium, Hemicelulosa de	*	IV	**
Q				
603	Quinidina, Gluconato de	*	I	**
604	Quinidina, Sulfato de	**	I	**
605	Quinina, Sulfato de	**	IV	**
R				
606	Racepinefrina	*	V	*
607	Racepinefrina, Clorhidrato de	*	I	*
608	Ranitidina, Clorhidrato de		IV	**
609	Rauwolfia Serpentina	*	IV	*
610	Regaliz, Extracto en Polvo de	*	IV (DS)	*
611	Resorcinol	*	IV	**
612	Resorcinol, Monoacetato de	*	I	*
613	Riboflavina		IV	**
614	Riboflavina 5'-Fosfato Sódico		IV	**
615	Rimexolona	*	V	*
616	Ritodrina, Clorhidrato de	*	I	*
617	Ritonavir	*	(2)	**
618	Rosas Concentrada, Agua de	*	I (NF)	*
S				
619	Sacarina		V (NF)	**
620	Sacarina, Sal de Calcio		I	*
621	Sacarina, Sal de Sodio		IV	**
622	Sacarosa		IV (NF)	*
623	Sacarosa para Compresión		*	*
624	Sacarosa para Recubrimiento		*	*
625	Salbutamol, Sulfato de (Sulfato de Albuterol)		I	**
626	Salicilamida	*	V	*
627	Salsalato	*	V	*
628	San Juan, Extracto en Polvo de Hierba de	*	IV (DS)	*
629	Secobarbital	*	V	*
630	Secobarbital Sódico	*	I	*
631	Selenioso, Ácido	*	I	*
632	Serenosa, Extracto de	*	IV (DS)	*
633	Serina	*	I	**
634	Sésamo, Aceite de	*	IV (NF)	*
635	Silicio, Dióxido de		IV (NF)	*
636	Silicio coloidal. Dióxido de		IV (NF)	*
637	Simeticona	*	IV	**
638	Sodio, Acetato de		IV	**
639	Sodio, Ascorbato de	*	I	Benceno (Sistema A) Límite: 2 ppm

		FEUM 9ª Edición	USP 31ª Edición	European Pharmacopeia 6.0 2008
	Producto		Método	Disolvente
640	Sodio, Benzoato de		IV (NF)	**
641	Sodio, Bicarbonato de		IV	*
642	Sodio, Borato de	*	I (NF)	*
643	Sodio, Butirato de	*	I	*
644	Sodio, Carbonato de		I (NF)	**
645	Sodio, Carmelosa de (Carboximetilcelulosa Sódica)		IV	*
646	Sodio, Croscarmelosa de		IV (NF)	*
647	Sodio, Estearato de	**	I (NF)	*
648	Sodio, Fluoruro de	**	I	*
649	Sodio, Fosfato Monobásico de		I	*
650	Sodio, Laurilsulfato de		IV (NF)	**
651	Sodio, Solución de Lactato de	*	**	(3)
652	Sodio, Solución de (S)-Lactato de	*	*	(3)
653	Sodio, Monofluorofosfato de	*	I	*
654	Sodio, Propionato de	*	I (NF)	**
655	Sodio, Salicilato de	*	I	**
656	Sodio, Sulfoxilato Formaldehído de	*	I (NF)	*
657	Sodio, Tetraborato de		*	*
658	Sodio, Yoduro de	*	I	**
659	Somatostatin	*	*	(4)
660	Sórbico, Ácido		IV (NF)	**
661	Sorbitano, Estearato de		IV (NF)	**
662	Sorbitano, Laureato de		V (NF)	**
663	Sorbitano, Oleato de		IV (NF)	**
664	Sorbitano, Palmitato de		IV (NF)	**
665	Sorbitol (anhidro)		** (NF)	**
666	Sotalol, Clorhidrato de	*	IV	**
667	Stearonyl Macrogolglícéridos (Estearatos Macrogolglícéridos)	*	*	(6)
668	Sucralfato		IV	*
669	Sulfametoxazol		IV	**
670	Sulfasalazina	*	V	**
671	Sulfipirazona	*	V	**
672	Sulfisoxazol, Acetil	*	IV	*
673	Sulindaco		V	**
674	Sultamicilina	*	*	(22)
675	Sultamicilina, Tosilato Dihidratado de	*	*	(22)
676	Sumatriptán	*	IV	*
T				
677	Talidomida	*	I	*
678	Tamoxifeno, Citrato de	**	V	**
679	Tánico, Ácido	*	I	**
680	Tartárico, Ácido		I (NF)	**
681	Taurina	*	I	*
682	Tazobactam	*	IV	*
683	Teofilina		V	*
684	Teofilina Sódica, Glicinato de	*	I	*
685	Terbutalina, Sulfato de		I	**
686	Testolactona	*	V	*
687	Testosterona	*	V	**
688	Testosterona, Cipionato de	*	V	*
689	Testosterona, Enantato de		V	**
690	Testosterona, Propionato de		IV	**
691	Tiamina, Clorhidrato de		IV	*
692	Tiamina, Monohidrato de		IV	*
693	Tietilperazina, Maleato de	*	V	*
694	Tiloxapol	*	I	*

		FEUM 9ª Edición	USP 31ª Edición	European Pharmacopeia 6.0 2008
	Producto		Método	Disolvente
695	Timol	*	IV (NF)	*
696	Timolol, Maleato de	**	I	**
697	Tioguanina	**	V	*
698	Tioridazina	*	V	*
699	Tioridazina, Clorhidrato de	**	IV	*
700	Tiotixeno	*	V	*
701	Tiotixeno, Clorhidrato de	*	I	*
702	Tirosina		IV	**
703	Titanio, Dióxido de		IV	**
704	Tizanidina, Clorhidrato de	*	(2)	*
705	Tobramicina	*	**	2-Metil-1-Propanol (Sistema B) Máximo 1.0 % m/m
706	Tocainida, Clorhidrato de	*	I	*
707	Tocoferol (aditivo)		IV (NF)	**
708	Tolazamida	*	V	*
709	Tolbutamida	**	IV	**
710	Tolmetina Sódica	*	I	*
711	Tomate con Licopeno, Extracto de	*	IV (DS)	*
712	Tragacanto	**	IV (NF)	**
713	Trebol Rojo, Extracto en Polvo de	*	VI (DS)	*
714	Trenbolona, Acetato de	*	IV	*
715	Treonina	*	V	*
716	Triamtereno	*	IV	**
717	Trientina, Clorhidrato de	*	I	*
718	Trifluoperazina, Clorhidrato de		I	**
719	Triflupromazina	*	V	*
720	Triflupromazina, Clorhidrato de	*	I	*
721	Trihexifenidilo, Clorhidrato de		IV	**
722	Trioxisaleno	*	V	*
723	Tripelenamina, Clorhidrato de	*	I	*
724	Tripolidina, Clorhidrato de	*	V	*
725	Triptófano	*	IV	*
726	Trolamina	*	I (NF)	**
727	Trometamina	*	V	*
728	Troxerutin	*	*	(11)
V				
729	Vainillina	**	IV (NF)	**
730	Valeriana, Extracto en Polvo de	*	I (DS)	**
731	Valina		I	**
732	Valproico, Ácido		V	**
733	Vegetal Hidrogenado, Aceite	*	IV (NF)	*
734	Verapamilo, Clorhidrato de	**	V	**
735	Verteporfina	*	I	*
736	Vindesina, Sulfato de	*	*	(15)
737	Vitamina E	*	IV	*
738	Vitamina E y Polietilenglicol, Succinato de	*	I (NF)	*
W				
739	Warfarina sódica		I	**
740	Warfarina sódica, Clatrato	*	*	(17)
X				
741	Xilosa	*	I	**
742	Xilitol	*	I (NF)	**
Z				
743	Zeína	*	IV (NF)	*
744	Zidovudina		V	**
745	Zileutón	*	IV	*
746	Zinc, Acetato de	*	I	**

		FEUM 9ª Edición	USP 31ª Edición	European Pharmacopoeia 6.0 2008
	Producto		Método	Disolvente
747	Zinc, Cloruro de	*	I	**
748	Zinc, Estearato de	*	IV	**
749	Zinc, Gluconato de	*	I	*
750	Zopiclona	*	*	(17)

Se enlistan las monografías que indican la prueba de Impurezas Orgánicas Volátiles que aparecen en la Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos (FHEUM) publicada en 1998.

	Materia Prima	Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos
1	Algodón, Aceite de Semilla de	Método II
2	Maíz, Aceite de	Método II
3	Oliva, Aceite de	Método IV

NOTAS FEUM 9a EDICIÓN	
	La monografía refiere la prueba <i>MGA 0500 Impurezas Orgánicas Volátiles</i> .
*	No aparece la monografía.
**	Aparece la monografía pero no refiere la prueba <i>MGA 0500 Impurezas Orgánicas Volátiles</i> .
(1)	Aparece la monografía, no refiere la prueba <i>MGA 0500 Impurezas Orgánicas Volátiles</i> , pero se busca Acetona (Disolvente Clase 3), Etanol (Disolvente Clase 3) y Metanol (Disolvente Clase 2) mediante el <i>MGA 0241</i>
(2)	Aparece la monografía, no refiere la prueba <i>MGA 0500 Impurezas Orgánicas Volátiles</i> , pero se busca Cloroforno (Disolvente Clase 2) y Acetato de Etilo (Disolvente Clase 3) mediante el <i>MGA 0241</i> Cromatografía.
(3)	Aparece la monografía, no refiere la prueba <i>MGA 0500 Impurezas Orgánicas Volátiles</i> , pero se busca Ácido Acético (Disolvente Clase 3) mediante el <i>MGA 0241</i> Cromatografía.
(4)	Aparece la monografía, no refiere la prueba <i>MGA 0500 Impurezas Orgánicas Volátiles</i> , pero se busca 2-Metoxietanol, 2-Etoxietanol y Etilenglicol (los 3 son Disolventes Clase 2) mediante el <i>MGA 0241</i> Cromatografía.
(5)	Aparece la monografía, no refiere la prueba <i>MGA 0500 Impurezas Orgánicas Volátiles</i> , pero se busca Metanol (Disolvente Clase 2) mediante el <i>MGA 0241</i> Cromatografía.
(6)	Aparece la monografía, no refiere la prueba <i>MGA 0500 Impurezas Orgánicas Volátiles</i> , pero se busca Isopropanol (Disolvente Clase 3) mediante el <i>MGA 0241</i> Cromatografía.

NOTAS USP 31 2008	
	Refiere la prueba.
(NF)	Formulario Nacional 26.
(DS)	Suplementos Dietéticos.
*	No aparece la monografía.
**	La monografía no refiere el método <467> Disolventes Residuales.
(1)	Aparece la monografía, no refiere el método <467> Disolventes Residuales. Pero se busca Cloruro de Metileno (Disolvente Clase 2), mediante el método <621> Cromatografía.
(2)	Aparece la monografía, refiere el método <467> Disolventes Residuales. Pero no especifica el método a seguir.
(3)	Aparece la monografía, no refiere el método <467> Disolventes Residuales. Pero se busca N-Metilpirrolidona (Disolvente Clase 2), mediante el método <621> Cromatografía.
(4)	Aparece la monografía, no refiere el método <467> Disolventes Residuales. Pero se busca Ácido Acético (Disolvente Clase 3), mediante el método <621> Cromatografía.

NOTAS USP 31 2008

(5)	Aparece la monografía, no refiere el método <467> Disolventes Residuales. Pero se busca 2-Metoxietanol, 2-Etoxietanol y Etilenglicol (los 3 son Disolventes Clase 2), mediante el método <621> Cromatografía.
(6)	Aparece la monografía, no refiere el método <467> Disolventes Residuales. Pero se busca Etanol (Disolvente Clase 3), mediante el método <621> Cromatografía.
(7)	Aparece la monografía, no refiere el método <467> Disolventes Residuales. Pero se busca Acetona (Disolvente Clase 3), mediante el método <621> Cromatografía.
(8)	Aparece la monografía, no refiere el método <467> Disolventes Residuales. Pero se busca Metanol (Disolvente Clase 2), mediante el método <621> Cromatografía.
(9)	Aparece la monografía, no refiere el método <467> Disolventes Residuales. Pero se busca Etanol (Disolvente Clase 3) y Formamida (Disolvente Clase 2), mediante el método <621> Cromatografía.
(10)	Aparece la monografía, no refiere el método <467> Disolventes Residuales. Pero se busca Dioxano y Óxido de Etileno, mediante el método <621> Cromatografía.

NOTAS European Pharmacopoeia 6.0 2008

	Aparece la monografía y refiere el método 2.4.24. Identificación y Control de Disolventes Residuales.
*	No aparece la monografía.
**	Aparece la monografía pero no refiere el método 2.4.24. Identificación y Control de Disolventes Residuales.
(1)	Aparece la monografía, en el apartado de "IMPURITIES" menciona: Metanol (Disolvente Clase 2), Propan-2-ol (Disolvente Clase 3) y Benceno (Disolvente Clase 1) pero no refiere el método 2.4.24. Identificación y Control de Disolventes Residuales.
(2)	Aparece la monografía, no refiere el método 2.4.24. Identificación y Control de Disolventes Residuales. Pero se busca Cloruro de Metileno (Disolvente Clase 2), mediante el método 2.2.28 Cromatografía de Gases.
(3)	Aparece la monografía, no refiere el método 2.4.24. Identificación y Control de Disolventes Residuales. Pero se busca Metanol (Disolvente Clase 2), mediante el método 2.2.28 Cromatografía de Gases.
(4)	Aparece la monografía, no refiere el método 2.4.24. Identificación y Control de Disolventes Residuales. Pero se busca Ácido Acético (Disolvente Clase 3), mediante el método 2.5.34. Ácido Acético en Peptidos Sintéticos.
(5)	Aparece la monografía, no refiere el método 2.4.24. Identificación y Control de Disolventes Residuales. Pero se busca Acetona (Disolvente Clase 3), Etanol (Disolvente Clase 3) y Metanol (Disolvente Clase 2), mediante el método 2.2.28 Cromatografía de Gases.
(6)	Aparece la monografía, no refiere el método 2.4.24. Identificación y Control de Disolventes Residuales. Pero se busca Óxido de Etileno y Dioxano (Disolvente Clase 2), mediante el método 2.4.25. Óxido de Etileno y Dioxano.
(7)	Aparece la monografía, en el apartado de "IMPUREZAS" menciona: N-Metilpirrolidona (Disolvente Clase 2), pero no refiere el método 2.4.24. Identificación y Control de Disolventes Residuales.
(8)	Aparece la monografía, no refiere el método 2.4.24. Identificación y Control de Disolventes Residuales. Pero se busca Piridina (Disolvente Clase 2), mediante el método 2.2.28 Cromatografía de Gases.
(9)	Aparece la monografía, no refiere el método 2.4.24. Identificación y Control de Disolventes Residuales. Pero se busca Acetona (Disolvente Clase 3) y Metanol (Disolvente Clase 2), mediante el método 2.2.28 Cromatografía de Gases.
(10)	Aparece la monografía, no refiere el método 2.4.24. Identificación y Control de Disolventes Residuales. Pero se busca Etanol (Disolvente Clase 3), mediante el método 2.2.28 Cromatografía de Gases.
(11)	Aparece la monografía, no refiere el método 2.4.24. Identificación y Control de Disolventes Residuales. Pero se busca Óxido de Etileno, mediante el método 2.2.28 Cromatografía de Gases.
(12)	Aparece la monografía, en el apartado de "IMPUREZAS" menciona: Benceno (Disolvente Clase 1), Ciclohexano, Metanol (Disolventes Clase 2), Acetona, Metiletilcetona, Metilisobutilcetona, 1-Propanol, 1-Butanol, 2-Butanol, 1-Pentanol (Disolventes Clase 3) pero no refiere el método 2.4.24. Identificación y Control de Disolventes Residuales.
(13)	Aparece la monografía, en el apartado de "IMPUREZAS" menciona: Metanol (Disolvente Clase 2), Etanol, Acetato de Metilo (Disolventes Clase 3) pero no refiere el método 2.4.24. Identificación y Control de Disolventes Residuales.
(14)	Aparece la monografía, no refiere el método 2.4.24. Identificación y Control de Disolventes Residuales. Pero se busca Tolueno (Disolvente Clase 2), mediante el método 2.2.28 Cromatografía de Gases.
(15)	Aparece la monografía, no refiere el método 2.4.24. Identificación y Control de Disolventes Residuales. Pero se busca Acetonitrilo (Disolvente Clase 2), mediante el método 2.2.28 Cromatografía de Gases.
(16)	Aparece la monografía, no refiere el método 2.4.24. Identificación y Control de Disolventes Residuales. Pero se busca Acetona (Disolvente Clase 3), mediante el método 2.2.28 Cromatografía de Gases.
(13)	Aparece la monografía, en el apartado de "IMPUREZAS" menciona: Etilenglicol (Disolvente Clase 2) pero no refiere el método 2.4.24. Identificación y Control de Disolventes Residuales.
(17)	Aparece la monografía, no refiere el método 2.4.24. Identificación y Control de Disolventes Residuales. Pero se busca 2-Propanol (Disolvente Clase 3), mediante el método 2.2.28 Cromatografía de Gases.
(18)	Aparece la monografía, no refiere el método 2.4.24. Identificación y Control de Disolventes Residuales. Pero se busca Óxido de Etileno, mediante el método 2.4.25. Óxido de Etileno y Dioxano.
(19)	Aparece la monografía, no refiere el método 2.4.24. Identificación y Control de Disolventes Residuales. Pero se busca Benceno (Disolvente Clase 1) y 2-Butanol (Disolvente Clase 3), mediante el método 2.2.28 Cromatografía de Gases.
(20)	Aparece la monografía, en el apartado de "IMPUREZAS" menciona: Acetona, Etanol (Disolventes Clase 3) y Benceno (Disolvente Clase 1) pero no refiere el método 2.4.24. Identificación y Control de Disolventes Residuales.

NOTAS European Pharmacopeia 6.0 2008	
(21)	Aparece la monografía, en el apartado de "IMPUREZAS" menciona: Tetracloruro de Carbono (Disolvente Clase 1), Metanol, Cloroformo (Disolventes Clase 2) y Etanol (Disolvente Clase 3) pero no refiere el método 2.4.24. Identificación y Control de Disolventes Residuales.
(22)	Aparece la monografía, no refiere el método 2.4.24. Identificación y Control de Disolventes Residuales. Pero se busca Acetato de Etilo (Disolvente Clase 3), mediante el método 2.2.28 Cromatografía de Gases.
(23)	Aparece la monografía, no refiere el método 2.4.24. Identificación y Control de Disolventes Residuales. Pero se busca Cloruro de Metileno y Cloroformo (Disolventes Clase 2), mediante el método 2.2.28 Cromatografía de Gases.
(24)	Aparece la monografía, no refiere el método 2.4.24. Identificación y Control de Disolventes Residuales. Pero se busca Metanol (Disolvente Clase 2) y 2-Propanol (Disolvente Clase 3), mediante el método 2.2.28 Cromatografía de Gases.

4.2.- Revisión de la posible presencia de Disolventes Residuales en la síntesis de algunos fármacos y excipientes farmacopeicos.

Se presenta un ejemplo de análisis de un aditivo en el que la monografía señala la Determinación de Impurezas Orgánicas Volátiles.

Ejemplo:

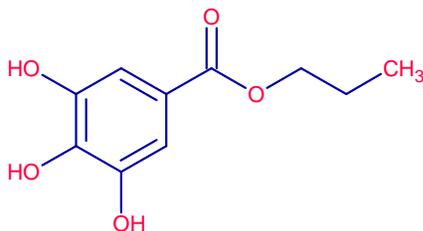
Aditivo: **Galato de Propilo** (En la lista de materias primas No. 594, p. 53).

El galato de propilo es un antioxidante muy usado en cosméticos, perfumes, alimentos y productos farmacéuticos ⁽¹⁰⁾. Se empezó a usar desde 1943 para evitar la auto oxidación del aceite.

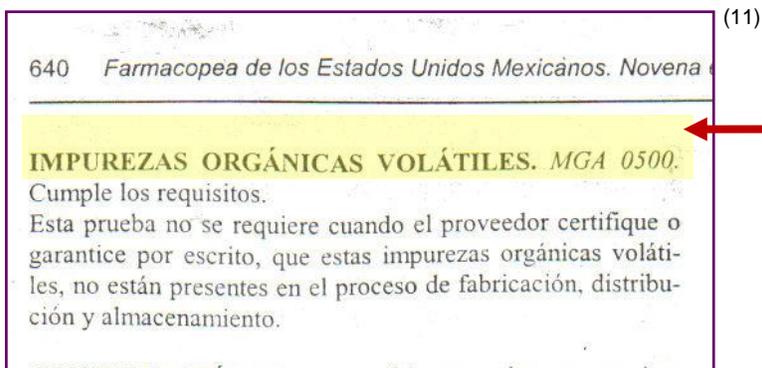
A continuación se listan las farmacopeas que contienen la monografía de este aditivo:

Producto	FEUM 8ª Edición		FEUM 9ª Edición	USP 31ª Edición		Farmacopea Europea 6.0 2008		Farmacopea Británica 2004	
	Página	Método	Página	Página	Método	Página	Disolvente	Página	Disolvente
Galato de Propilo	714	II	639	1345 NF	V	Tiene la monografía pero no indica la prueba de disolventes residuales.		Tiene la monografía pero no refiere la prueba de disolventes residuales.	

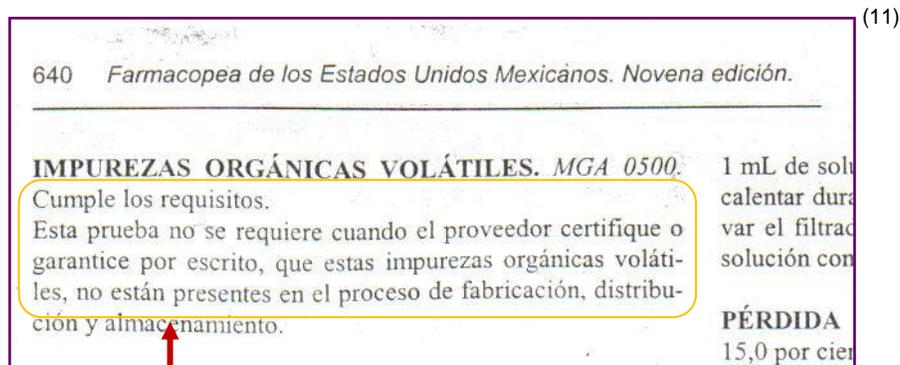
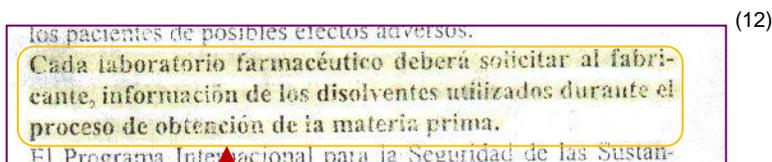
Estructura del Galato de propilo:



En la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 9ª edición refiere el Método General de Análisis (MGA) 0500. Determinación de Impurezas Orgánicas Volátiles como se muestra a continuación:



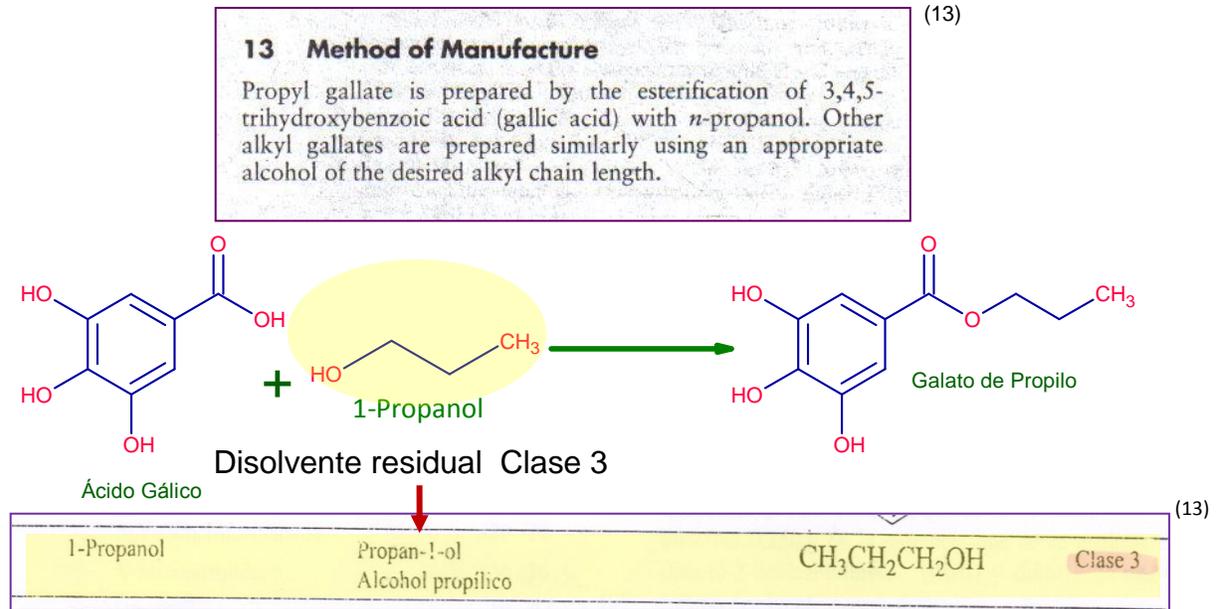
El MGA 0500, se llama: “DETERMINACIÓN DE IMPUREZAS ORGÁNICAS VOLÁTILES”, ya que en la monografía omite la palabra “DETERMINACIÓN”, para referirse al mismo MGA



En el MGA dice “Cada laboratorio farmacéutico deberá solicitar al fabricante, información de los disolventes utilizados durante el proceso de obtención de la materia prima”, por lo que “Esta prueba no se requiere cuando el proveedor certifique o garantice por escrito, que éstas impurezas orgánicas volátiles, no están presentes en el proceso de fabricación, distribución y almacenamiento”.

Dado que para este ejercicio no se tiene la información de los disolventes utilizados durante el proceso de obtención del galato de propilo (esta información la debe proporcionar el fabricante), y la monografía refiere que se debe determinar Impurezas Orgánicas Volátiles, se investigó como se sintetiza el galato de propilo para saber cuál disolvente residual puede estar presente en este aditivo.

A continuación se muestra uno de los métodos de síntesis



(12)

MGA 0500. DETERMINACIÓN DE IMPUREZAS ORGÁNICAS VOLÁTILES

Para propósitos farmacopeicos, las impurezas orgánicas volátiles se refieren exclusivamente a los disolventes residuales de los procesos de obtención de fármacos y aditivos, o de los preparados farmacéuticos. Los disolventes residuales no se eliminan por completo mediante las técnicas de fabricación. La selección adecuada del disolvente para la síntesis de un fármaco o un aditivo puede mejorar el rendimiento o determinar algunas características, como por ejemplo la forma cristalina, la pureza y la solubilidad. Por lo tanto, a veces el

En este caso el disolvente usado es una materia prima para la síntesis del galato de propilo que hay que eliminar de forma adecuada.

En este caso se tiene un disolvente Clase 3, la FEUM refiere el criterio de aceptación para disolventes Clase 3:

(12)

CRITERIO DE ACEPTACIÓN PARA DISOLVENTES CLASE 3.

En el caso de los disolventes Clase 3, utilizar el *MGA 0671, Pérdida por secado*; el valor máximo permitido debe ser 0,5 por ciento.

El MGA 0671. PÉRDIDA POR SECADO dice: "... El pesafiltros con la muestra de la sustancia, se coloca en la estufa u horno de desecación a la temperatura dada para

cada sustancia con una variación de $\pm 2^{\circ}\text{C}$, se quita el tapón y la muestra se deseca durante el tiempo especificado en la monografía respectiva...” ⁽¹⁴⁾

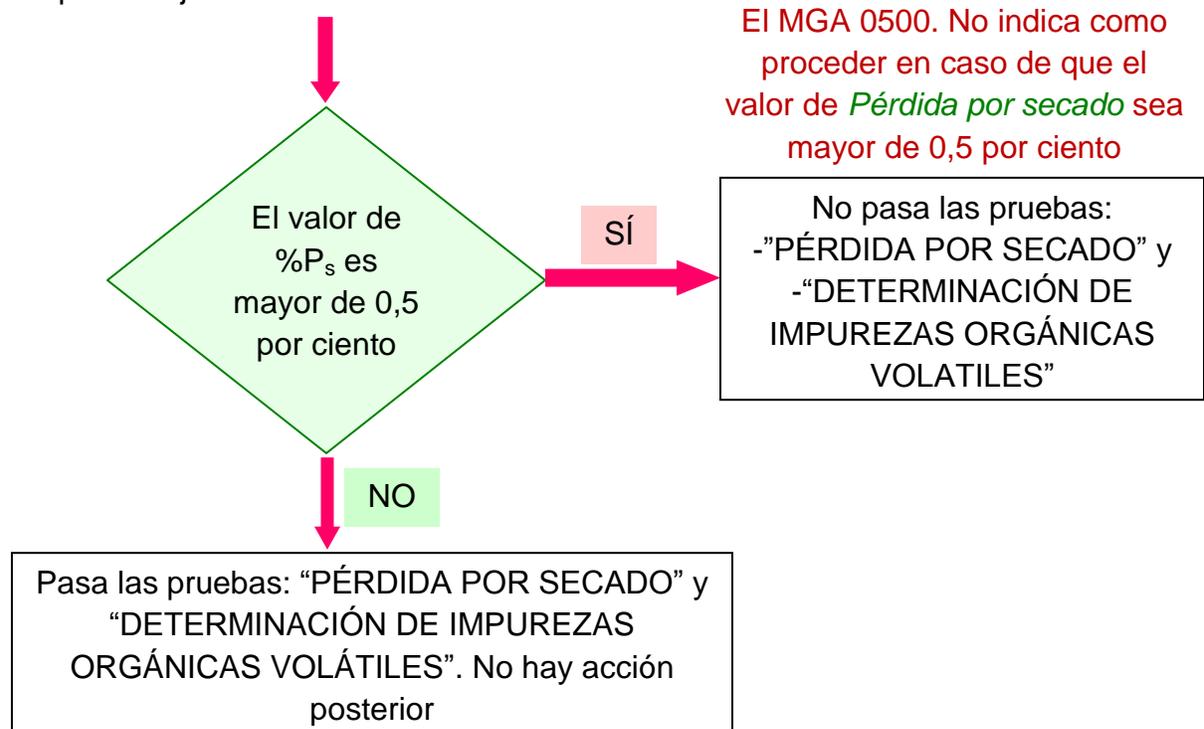
La monografía del Galato de Propilo refiere:

PÉRDIDA POR SECADO. MGA 0671. No más del 0,5por ciento. Secar a 105°C durante 4 h. ⁽¹⁴⁾

Cabe señalar que hay aditivos y fármacos, que dentro de las pruebas de control, no refieren “pérdida por secado” y que podrían contener Disolventes Residuales Clase 3, en esos casos no hay indicación alguna en el MGA 0500, de la forma en que se debe proceder.

El punto de ebullición del 1-Propanol es de 97.2°C ⁽¹⁰⁾

La monografía refiere secar a 105°C durante 4 h por lo que sí se elimina el 1-Propanol bajo estas condiciones



En el MGA 0500 dice: “Los métodos descritos en este método general pueden ser usados para:3. La valoración de disolventes Clase 2... o para la valoración de los disolventes de Clase 3 cuando sea requerida” Solo que a lo largo del Método

General de Análisis no se proporciona información en qué momento se requiere valorar los disolventes de Clase 3.

En el capítulo general <467> IMPUREZAS ORGÁNICAS VOLÁTILES de “The United States Pharmacopeia 31, The National Formulary 22 (USP 31 2008) indica lo siguiente:

Disolventes Residuales de Clase 3

Si están presentes los disolventes de Clase 3, el nivel de disolventes residuales se puede determinar según se indica en *Pérdida por Secado* (731) cuando la monografía del artículo en análisis incluye un procedimiento de pérdida por secado, o se puede realizar una determinación del disolvente específica. Si la monografía del artículo en análisis no incluye un procedimiento de pérdida por secado o si el límite de disolvente de Clase 3 en una monografía individual es superior a 50 mg por día (lo que corresponde a 5000 ppm ó 0,5% en la *Opción 1*), el disolvente residual de Clase 3 individual o los disolventes presentes en el artículo en análisis se deben identificar y cuantificar, aplicando los procedimientos descritos anteriormente, con las debidas modificaciones a las soluciones estándar, siempre que sea posible. Si éste no fuera el caso, se emplea un procedimiento validado apropiado. En estos procedimientos se deben usar Estándares de Referencia USP, siempre que estén disponibles. En la *Figura 1* se muestra un diagrama de flujo para la aplicación de las pruebas de límite de disolventes residuales.

Al igual que en la FEUM 9ª Edición, da la indicación de determinar los disolventes de Clase 3 por pérdida por secado y especifica claramente que sólo en caso de que la monografía del producto en análisis incluya un procedimiento de pérdida por secado y no en general como lo plantea FEUM. También indica el procedimiento a seguir cuando la monografía no incluye la prueba dando la opción de realizar una determinación del disolvente específica.

A diferencia de la FEUM 9ª edición, en la USP 32 prevé el caso de las monografías que no incluyen el procedimiento de pérdida por secado y cuando él ó los disolventes residuales de Clase 3 presentes en el producto en análisis es superior al límite de 0,5%.

4.3.- Justificación de la Propuesta para la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) del Método General de Análisis (MGA) 0500. Determinación de Impurezas Orgánicas Volátiles.

El Método General de Análisis (MGA) 0500. Determinación de Impurezas Orgánicas Volátiles. Publicado en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 9ª edición, deja un vacío de información debido a que de la 8ª edición a la 9ª edición omite totalmente los métodos I, II, III y IV. No existe la información necesaria para llevar a cabo la Determinación de Impurezas Orgánicas Volátiles de los productos referidos en la Farmacopea Herbolaria, por lo que éstas monografías deben seguir el MGA que establece 8ª edición, ya que la 9ª edición no proporciona información sobre los Métodos II y IV, además de los aditivos y fármacos publicados en la 9ª edición, como ejemplo se puede ver el caso del Clorhidrato de Biperideno que en la 8ª edición refiere la Determinación de Impurezas Orgánicas Volátiles por el Método II, y en la 9ª edición ya no da información de los disolventes a buscar, esta información se tiene que solicitar al proveedor. El mismo fármaco en USP 32, indica el análisis por el Método IV, estos métodos en esta publicación no desaparecen y es paulatino el cambio.

La FEUM 9ª edición omite la tabla de Disolventes Residuales Clase 3 y es conveniente que proporcione ésta información, además de que la incluya en el listado de todos los disolventes (es un anexo) en las tablas del MGA y, que las mismas tengan una secuencia lógica es decir primero Clase 1, Clase 2 y Clase 3.

En el MGA no se mencionan “Otros Disolventes Residuales”, es importante esta información ya que son de interés para los fabricantes de fármacos, aditivos o preparados farmacéuticos y estas listas pueden mejorarse al conocer las propiedades de otros disolventes que se utilicen en la fabricación de sustancias de interés en farmacia.

En el apartado “Identificación y control de disolventes residuales” menciona diversas preparaciones de disolventes como “Disolvente (a), Disolvente (b) y Disolvente (c)”, nombrar de esta forma a dichas preparaciones se puede prestar a confusión por lo que se sugiere se manejen como “Soluciones”.

En el “Criterio de aceptación para disolventes Clase 3” menciona: “En el caso de los disolventes Clase 3, utilizar el MGA 0671, *Pérdida por secado*; el valor máximo permitido debe ser 0,5 por ciento”. En este MGA se indica que cada monografía debe decir las condiciones de temperatura y tiempo para la pérdida por secado, pero hay casos de sustancias que no tienen esta prueba y que por tanto no tendrá la información de temperatura y tiempo de secado, por lo que se deja un vacío en la información. Por lo que se considera que se debe de revisar este tipo de casos e informar que procede hacer.

Se sugiere que cuando se hagan cambios radicales, como en este caso, se conserve la información original de la Determinación de Impurezas Orgánicas Volátiles y que los cambios se adopten poco a poco para que los fabricantes de fármacos, aditivos y productos farmacéuticos puedan asimilarlos y se hagan de forma adecuada.

Considerando todo lo anterior se presenta una propuesta del MGA 0500. Determinación de Impurezas Orgánicas Volátiles.

4.4.- Propuesta para la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) del Método General de Análisis (MGA) 0500. Determinación de Impurezas Orgánicas Volátiles.

Propuesta de la estructura del Método General de Análisis.

MGA 0500. DETERMINACIÓN DE IMPUREZAS ORGÁNICAS VOLÁTILES.

- 1) INTRODUCCIÓN.
- 2) ALCANCE DEL MÉTODO GENERAL DE ANÁLISIS.
- 3) GENERALIDADES.
 - a) CLASIFICACIÓN DE DISOLVENTES RESIDUALES POR EVALUACIÓN DE RIESGOS.
 - b) PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS.
 - c) MÉTODOS PARA ESTABLECER LÍMITES DE EXPOSICIÓN.

- d) OPCIONES PARA DESCRIBIR LOS LÍMITES DE DISOLVENTES RESIDUALES CLASE 2.
 - i) Opción 1.
 - ii) Opción 2.
- e) INFORME DE NIVELES DE DISOLVENTES RESIDUALES.
- 4) LÍMITES DE DISOLVENTES RESIDUALES.
 - a) Clase 1.
 - b) Clase 2.
 - c) Clase 3.
 - d) Otros Disolventes Residuales.
- 5) IDENTIFICACIÓN Y CONTROL DE DISOLVENTES RESIDUALES.
 - a) Disolventes Residuales de Clase 1 y Clase 2.
 - i) SUSTANCIAS SOLUBLES EN AGUA.
 - (1) Procedimiento A.
 - (2) Procedimiento B.
 - (3) Procedimiento C.
 - ii) SUSTANCIAS INSOLUBLES EN AGUA.
 - (1) Procedimiento A.
 - (2) Procedimiento B.
 - (3) Procedimiento C.
 - b) Disolventes residuales de Clase 3.
- 6) OTROS PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS.
 - a) Método I.
 - b) Método II.
 - c) Método III.
 - d) Método IV.
 - e) Método para cloruro de metileno en tabletas recubiertas.
 - f) Óxido de Etileno.
- 7) GLOSARIO.
- 8) ANEXO 1. LISTA DE DISOLVENTES RESIDUALES INCLUIDOS EN ESTE MÉTODO GENERAL DE ANÁLISIS.
- 9) ANEXO 2. REFERENCIA ADICIONAL.

- a) A2.1. Reglamentación Ambiental de Disolventes Orgánicos Volátiles.
 - b) A2.2. Disolventes Residuales en Productos Farmacéuticos.
- 10) ANEXO 3. PROCEDIMIENTOS PARA ESTABLECER LÍMITES DE EXPOSICIÓN.

MGA 0500. DETERMINACIÓN DE IMPUREZAS ORGÁNICAS VOLÁTILES.

INTRODUCCIÓN.

Este Método General de Análisis aplica a fármacos, aditivos y preparados farmacéuticos. Toda sustancia o producto se encuentra sujeto al control pertinente de disolventes que pudieran estar presentes en una sustancia o producto.

Generalmente no se mencionan las pruebas de disolventes residuales en las monografías específicas, cuando los límites por aplicar cumplan con los que se especifican en el apartado *Límites de Disolventes Residuales*, ya que los disolventes empleados pueden variar de un fabricante a otro.

El objetivo de éste Método General de Análisis es proporcionar los límites de concentración aceptables de disolventes residuales en productos farmacéuticos para garantizar la seguridad del paciente. Se recomienda el uso de disolventes menos tóxicos y se describen niveles considerados toxicológicamente aceptables para algunos disolventes residuales.

Para propósitos farmacopeicos, las impurezas orgánicas volátiles se refieren exclusivamente a sustancias químicas orgánicas volátiles que se emplean o producen durante la preparación de fármacos, excipientes o productos farmacéuticos.

Los disolventes residuales no se eliminan por completo mediante las técnicas de fabricación. La selección adecuada del disolvente para la síntesis de un fármaco o un aditivo puede mejorar el rendimiento o determinar algunas características, como por ejemplo la forma cristalina, la pureza y la solubilidad. Por lo tanto, a veces el disolvente puede ser un elemento crítico durante el proceso de síntesis u otra forma de obtención y purificación. Este Método General de Análisis no trata los disolventes que se emplean deliberadamente como aditivos, ni los solvatos. No obstante, se debe evaluar y justificar el contenido de disolventes en tales productos.

Dado que los disolventes residuales son impurezas, deben eliminarse en lo posible, para cumplir con las especificaciones del producto y de sus materias primas, así como con las buenas prácticas de fabricación u otros requisitos basados en la calidad. Los productos farmacéuticos no deben contener niveles de disolventes residuales superiores a los que permitan las hojas de seguridad.

Se deberá evitar en la producción de fármacos, aditivos o productos farmacéuticos el uso de disolventes Clase 1, debido a que ocasionan una toxicidad alta, a menos que su uso pueda justificarse científicamente mediante una evaluación de riesgos y beneficios. Los disolventes de Clase 2, asociados a toxicidades menos graves, se deberán limitar para proteger a los pacientes de posibles efectos adversos. Se recomienda, cuando esto sea posible, emplear disolventes Clase 3 que son menos tóxicos.

La lista completa de los disolventes incluidos en este Método General de Análisis se encuentran en el *Anexo 1*.

Esta lista no es exhaustiva. Pueden usarse otros disolventes y aprobarse a través del proceso de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH, por sus siglas en inglés), éste disolvente nuevo se agregará a la lista correspondiente en este Método General de Análisis.

Los límites y clasificación de los Disolventes Residuales mencionados en este Método General de Análisis pueden cambiar de acuerdo a nueva información que se disponga.

ALCANCE DEL MÉTODO GENERAL DE ANÁLISIS.

Los fármacos, excipientes y productos farmacéuticos se deberán someter a la prueba para detectar disolventes residuales cuando se sepa que en los procesos de purificación o producción se han utilizado tales disolventes residuales. Solamente es necesario realizar pruebas para los disolventes que se emplean o producen en la purificación o fabricación de fármacos, aditivos o preparados farmacéuticos.

Aunque los fabricantes pueden optar por realizar una prueba al producto farmacéutico, se puede emplear un procedimiento acumulativo para calcular los niveles de disolventes residuales en el producto farmacéutico a partir de los niveles

en las materias primas usadas para producir el medicamento. Si los cálculos dan como resultado un nivel igual o inferior al proporcionado en este Método General de Análisis, no es necesario considerar la realización de la prueba de disolventes residuales al producto farmacéutico. Sin embargo, si el nivel calculado está por encima del nivel recomendado, se debe analizar el producto farmacéutico para determinar si el proceso de formulación redujo el nivel del disolvente correspondiente hasta la cantidad aceptable. También se debe analizar el producto farmacéutico si durante su fabricación se utiliza un disolvente de los señalados en el *Anexo 1*.

Cada laboratorio farmacéutico deberá solicitar al fabricante, información de los disolventes utilizados durante el proceso de obtención de la materia prima.

GENERALIDADES.

CLASIFICACIÓN DE DISOLVENTES RESIDUALES POR EVALUACIÓN DE RIESGOS.

El Programa Internacional para la Seguridad de las Sustancias Químicas (IPCS, por sus siglas en inglés) emplea el término “ingesta diaria tolerable” (IDT) para describir los límites de exposición a sustancias químicas tóxicas y la Organización Mundial de la Salud (OMS) y otras autoridades sanitarias nacionales e internacionales emplean el término “ingesta diaria admisible” (IDA). El término “exposición diaria permitida” (EDP) se define como la ingesta farmacéuticamente admisible de disolventes residuales para evitar confusiones con valores diferentes de IDA de una misma sustancia.

Los disolventes residuales han sido evaluados según su posible riesgo para la salud humana y clasificados en una de las tres categorías que se describen en la *Tabla 0500.1*.

Tabla 0500.1. Clasificación de los Disolventes Residuales

Clase de Disolventes Residuales	Evaluación
Clase 1	Disolventes residuales que deben evitarse: <ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="630 499 1401 583">• Sustancias carcinógenas conocidas para los seres humanos.<li data-bbox="630 625 1401 709">• Sustancias con alta sospecha de ser carcinógenas para los seres humanos.<li data-bbox="630 751 1401 783">• Sustancias relacionadas con riesgos ambientales.
Clase 2	Disolventes residuales que deben limitarse: <ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="630 915 1401 1104">• Sustancias carcinógenas y no genotóxicas, o posibles agentes causantes de otras toxicidades irreversibles tales como neurotoxicidad o teratogenicidad, en los animales.<li data-bbox="630 1146 1401 1241">• Disolventes que se sospecha que son causantes de otras toxicidades significativas pero reversibles.
Clase 3	Disolventes con bajo potencial tóxico para los humanos: <ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="630 1373 1401 1562">• No es necesario un límite de exposición basado en la salud. Los disolventes residuales de Clase 3 pueden tener una EDP de hasta 50 mg o más por día.

PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS.

Generalmente, los disolventes residuales se determinan empleando técnicas cromatográficas tales como la cromatografía de gases. Los métodos oficiales para

analizar el contenido de disolventes residuales se describen en la sección *Identificación, Control y Cuantificación de Disolventes Residuales* de este Método General de Análisis y se deben aplicar siempre que sea posible. Si éste no fuera el caso, se debe emplear un procedimiento validado apropiado.

Si están presentes disolventes de Clase 3, se puede usar un método no específico como por ejemplo pérdida por secado.

MÉTODOS PARA ESTABLECER LÍMITES DE EXPOSICIÓN.

El método empleado para establecer la exposición diaria permitida respecto a disolventes residuales se presenta en el *Anexo 3*.

OPCIONES PARA DESCRIBIR LOS LÍMITES DE DISOLVENTES RESIDUALES DE CLASE 2.

Existen dos opciones para establecer los límites de disolventes residuales Clase 2.

Opción 1: Se emplean los límites de concentración en ppm indicados en la *Tabla 0500.3. Disolventes Residuales de Clase 2*. Estos se calcularon empleando la siguiente ecuación, suponiendo un peso de producto de 10 g administrado diariamente:

$$\text{Concentración (ppm)} = (1000 \mu\text{g/mg} \times \text{EDP})/\text{dosis} \quad (1)$$

En este caso, la EDP se expresa en mg por día y la dosis se expresa en g por día. Estos límites se consideran aceptables para todos los fármacos, aditivos y preparados farmacéuticos. Por lo tanto, esta opción se puede aplicar si la dosis diaria no se conoce o no ha sido fijada. Si todos los fármacos y aditivos de una formulación cumplen con los límites que se proporcionan en la *Opción 1*, estos componentes se pueden usar en cualquier proporción. No es necesario realizar cálculos adicionales si la dosis no excede de 10 g. Los productos que se administran en dosis superiores a 10 g por día se incluyen en la *Opción 2*.

Opción 2: No se requiere que cada componente del producto farmacéutico cumpla con los límites proporcionados en la *Opción 1*. Se puede emplear la EDP expresada en mg por día según se indica en la *Tabla 0500.3. Disolventes Residuales de Clase 2* con la dosis diaria máxima conocida y la ecuación (1), para determinar la concentración de disolvente residual permitida en un producto farmacéutico. Tales límites se consideran aceptables, si se demuestra que el disolvente residual se ha reducido al mínimo factible. Los límites deben ser realistas en cuanto a la precisión analítica, la capacidad de fabricación y la variación razonable en el proceso de fabricación. Los límites también deben reflejar las normas de fabricación actuales. La *Opción 2* se puede aplicar sumando las cantidades de disolventes residuales presentes en cada uno de los componentes del producto farmacéutico. La suma de las cantidades de disolvente por día debe ser menor que la indicada por la EDP. A continuación, se ofrece un ejemplo de la aplicación de la *Opción 1* y la *Opción 2* para la concentración de acetonitrilo en un producto farmacéutico. La exposición diaria permitida al acetonitrilo es 4,1 mg por día; por lo tanto, el límite de la *Opción 1* es 410 ppm. El peso diario máximo administrado de un producto farmacéutico es 5,0 g y el producto farmacéutico contiene dos excipientes. La composición del producto farmacéutico y el contenido máximo calculado de acetonitrilo residual se muestran en la siguiente tabla.

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 farmacéutico	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 farmacéutico no cumplen con el límite de la *Opción 1*. No obstante, el producto farmacéutico cumple con el límite de la *Opción 2* de 4,1 mg por día y de ese modo se ajusta a los criterios de aceptación de este Método General de Análisis. A continuación, se ofrece otro ejemplo que emplea acetonitrilo como disolvente residual. El peso diario máximo administrado de un producto farmacéutico es 5,0 g y el producto farmacéutico contiene dos excipientes. La composición del producto farmacéutico y el contenido máximo calculado de acetonitrilo residual se muestran en la siguiente tabla.

Componente	Cantidad en la Formulación (g)	Contenido de Acetonitrilo (ppm)	Exposición Diaria (mg)
Fármaco	0,3	800	0,24
Excipiente 1	0,9	2000	1,80
Excipiente 2	3,8	800	3,04
Producto farmacéutico	5,0	1016	5,08

En este ejemplo, el producto farmacéutico no cumple con el límite de la *Opción 1* ni con el de la *Opción 2* según esta suma. El fabricante podría analizar el producto farmacéutico para determinar si el proceso de formulación redujo el nivel de acetonitrilo. Si, durante la formulación, el nivel de acetonitrilo no se redujo a los límites permitidos, el producto no cumple con los límites de disolventes según se describen en este Método General de Análisis y el fabricante del producto farmacéutico debe tomar otras medidas para reducir la cantidad de acetonitrilo en el producto farmacéutico. En algunos casos el fabricante puede presentar un informe de los esfuerzos realizados para reducir el nivel de disolvente y un análisis de riesgo

beneficio que sustente el uso del producto con una concentración del disolvente más alto, para que una autoridad reglamentaria competente apruebe su uso.

INFORME DE NIVELES DE DISOLVENTES RESIDUALES.

Los fabricantes de productos farmacéuticos necesitan información acerca del contenido de disolventes residuales en fármacos o excipientes para cumplir con los criterios de este Método General de Análisis. 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 podría escoger alguna de las que se presentan a continuación, según corresponda:

- Es probable que estén presentes sólo disolventes de Clase 3. La pérdida por secado es menos de 0,5%.
- Es probable que estén presentes sólo disolventes de Clase 2 X, Y, ... Todos se encuentran por debajo del límite de la *Opción 1*. (Aquí el fabricante mencionaría los disolventes de Clase 2 representados por X, Y, ...).
- Es probable que estén presentes sólo disolventes de Clase 2 X, Y, ... y Clase 3. 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%.

La frase "es probable que estén 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.

Si es probable que estén presentes disolventes residuales Clase 1, éstos deberán ser identificados y cuantificados. Si los disolventes de Clase 1 y/o Clase 2 están presentes en concentraciones superiores a los límites de la *Opción 1* ó 0,5 %, respectivamente, éstos se deben identificar y cuantificar.

LÍMITES DE DISOLVENTES RESIDUALES.

Clase 1 (Disolventes que deben evitarse).

Los disolventes de Clase 1 (*Tabla 0500.2.*) no deben emplearse en la fabricación de fármacos, aditivos o productos farmacéuticos debido a su alta toxicidad y efectos ambientales perjudiciales. No obstante, si es inevitable su uso en la fabricación de un medicamento con una ventaja terapéutica significativa, los niveles deben estar dentro de los límites que se muestran en la *Tabla 0500.2.* El 1,1,1-tricloroetano se incluyó en esta tabla porque representa un riesgo ambiental.

Tabla 0500.2. Disolventes Residuales de Clase 1 (disolventes que deben evitarse)

Disolvente	Límite de Concentración (ppm)	Motivo
Benceno	2	Carcinógeno
1,2-Dicloroetano	5	Tóxico
1,1-Dicloroetano	8	Tóxico
Tetracloruro de Carbono	4	Tóxico y riesgo para el medio ambiente
1,1,1-Tricloroetano	1500	Riesgo para el medio ambiente

Clase 2 (Disolventes que deben limitarse).

Los disolventes de Clase 2 (*Tabla 0500.3.*) deben estar limitados en los fármacos, aditivos y preparados farmacéuticos debido a su toxicidad inherente. Los datos de concentración se proporcionan con una aproximación de 10 ppm. Los valores

indicados no reflejan la precisión analítica del proceso de determinación. La precisión se debe determinar como parte de la validación del procedimiento.

Nota: los siguientes disolventes residuales Clase 2 no se detectan con facilidad mediante las condiciones de inyección de fase gaseosa que se describen en la sección *Identificación, Control y Cuantificación de Disolventes Residuales* de este Método General de Análisis: formamida, 2-etoxietanol, 2-metoxietanol, etilenglicol, *N*-metilpirrolidona y sulfolano, es necesario emplear otros procedimientos validados apropiados para la cuantificación de estos disolventes residuales.

**Tabla 0500.3. Disolventes Residuales Clase 2
(disolventes que deben limitarse)**

Disolvente	EDP (mg/día)	Límite de Concentración (ppm)
Acetonitrilo	4,1	410
Ciclohexano	38,8	3880
Clorobenceno	3,6	360
Cloroformo	0,6	60
Cloruro de metileno	6,0	600
1,2-Dicloroetano	18,7	1870
<i>N,N</i> -Dimetilacetamida	10,9	1090
<i>N,N</i> -Dimetilformamida	8,8	880
1,2-Dimetoxietano	1,0	100
1,4-Dioxano	3,8	380
Etilenglicol	6,2	620
2-Etoxietanol	1,6	160
Formamida	2,2	220
Hexano	2,9	290
Metanol	30,0	3000
Metilbutilcetona	0,5	50
Metilciclohexano	11,8	1180
<i>N</i> -Metilpirrolidona	5,3	530
2-Metoxietanol	0,5	50
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*	21,7	2170

* Generalmente 60% de *m*-xileno, 14% de *p*-xileno, 9% de *o*-xileno con 17% de etil benceno

Clase 3 (limitados por las buenas prácticas de fabricación u otros requisitos basados en la calidad en fármacos, aditivos y preparados farmacéuticos).

Los disolventes residuales Clase 3 (*Tabla 0500.4.*) son menos tóxicos y representan un riesgo menor para la salud humana que los disolventes residuales Clase 1 y Clase 2. La Clase 3 no incluye disolventes que representen un riesgo para la salud humana a los 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 son menos tóxicos en estudios de toxicidad a corto plazo o agudos y que son negativos en estudios de genotoxicidad.

Se considera que las cantidades de disolventes residuales de 50 mg por día o menos (correspondiente a 5000 ppm o 0,5% en la *Opción 1*) serían aceptables sin ninguna justificación. Cantidades superiores pueden también ser aceptables siempre que sean realistas en relación con la capacidad del fabricante y las buenas prácticas de fabricación. Si el límite de disolvente de Clase 3 en una monografía individual es superior a 50 mg por día, ese disolvente residual se debe identificar y cuantificar con los procedimientos que se describen en la sección *Identificación, Control y Cuantificación de Disolventes Residuales* de este Método General de Análisis, con las debidas modificaciones a las soluciones estándar que se deben aplicar siempre que sea posible. Si éste no fuera el caso, se debe emplear un procedimiento validado apropiado.

Tabla 0500.4. Disolventes Residuales de Clase 3 (limitados por las buenas prácticas de fabricación u otros requisitos basados en la calidad en fármacos, aditivos y preparados farmacéuticos)

Acetato de butilo	Etanol
Acetato de etilo	Éter <i>terc</i> -butilmetílico
Acetato de isobutilo	Éter etílico
Acetato de isopropilo	Formiato de etilo
Acetato de metilo	Heptano
Acetato de propilo	3-Metil-1-butanol
Acetona	Metiletilcetona
Ácido acético	Metilisobutilcetona
Ácido fórmico	2-Metil-1-propanol
Anisol	Pentano
1-Butanol	1-Pentanol
2-Butanol	1-Propanol
Cumeno	2-Propanol
Dimetil sulfóxido	

Otros Disolventes Residuales.

Los disolventes residuales que figuran en la *Tabla 0500.5. Otros Disolventes* también podrían interesar a los fabricantes de fármacos, aditivos o preparados farmacéuticos. No obstante, no se han encontrado datos toxicológicos adecuados para fundamentar una EDP.

Tabla 0500.5. Otros Disolventes Residuales (para los cuales no se han encontrado datos toxicológicos adecuados)

Ácido tricloroacético	Éter isopropílico
Ácido trifluoroacético	Éter de petróleo
1,1-Dietoxipropano	Isooctano
1,1-Dimetoximetano	Metil isopropil cetona
2,2-Dimetoxipropano	Metiltetrahidrofurano

IDENTIFICACIÓN, CONTROL Y CUANTIFICACIÓN DE DISOLVENTES RESIDUALES.

Siempre que sea posible, la sustancia en análisis debe disolverse para liberar el disolvente residual. A veces puede ser aceptable que algunos de los componentes de la formulación no se disuelvan por completo. En tales casos, el producto farmacéutico puede requerir primero reducirse a polvo fino de manera que cualquier disolvente residual que pudiera estar presente se pueda liberar. Esta operación debe realizarse lo más rápido posible para prevenir la pérdida de disolventes volátiles durante el procedimiento.

Disolventes Residuales de Clase 1 y Clase 2.

Los procedimientos descritos en este Método General de Análisis son útiles para:

1. La identificación de la mayor parte de los disolventes residuales Clase 1 y Clase 2 en un fármaco, aditivo o preparado farmacéutico. Cuando la información acerca de cuáles disolventes residuales tienen la probabilidad de estar presentes en el material, no está disponible.
2. Cuando la información acerca de la presencia de disolventes residuales específicos está disponible, sólo es necesario llevar a cabo el Procedimiento C para cuantificar la cantidad del disolvente residual presente.
3. Como prueba límite para los disolventes residuales de Clase 1 y Clase 2 cuando están presentes en un fármaco, aditivo o preparado farmacéutico.

4. La valoración de disolventes residuales Clase 2 cuando los límites son mayores a 1000 ppm (0,1 por ciento).

Nota 1: todos los disolventes usados en este Método General de Análisis deben ser grado cromatográfico o equivalente.

SUSTANCIAS SOLUBLES EN AGUA.

Procedimiento A.

Solución Stock de la Mezcla de Estándares Clase 1. Preparar una solución, en dimetil sulfóxido, que contenga, por cada mL, 10,2 mg de benceno, 19,8 mg de tetracloruro de carbono, 25,3 mg de 1,2-dicloroetano, 38,8 mg de 1,1-dicloroetano y 50,0 mg de 1,1,1-tricloroetano. Transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 9 mL de dimetil sulfóxido, diluir a volumen con agua y mezclar. Transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, diluir a volumen con agua y mezclar. Transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 10 mL, diluir a volumen con agua y mezclar.

Solución Diluida de la Mezcla de Estándares Clase 1. Transferir 1,0 mL de la *Solución Stock de la Mezcla de Estándares Clase 1* a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, agregar 5,0 mL de agua, introducir el tapón, tapar y mezclar.

Solución Stock de la Mezcla A de Estándares Clase 2. Preparar una solución, en dimetil sulfóxido, que contenga, por cada mL, 1,95 mg de acetonitrilo, 1,77 mg de clorobenceno, 17,52 mg de ciclohexano, 9,06 mg de 1,2-dicloroetano, 3,02 mg de cloruro de metileno, 1,91 mg de 1,4-dioxano, 14,84 mg de metanol, 5,53 mg de metilciclohexano, 3,89 mg de tetrahidrofurano, 4,33 mg de tolueno, 10,59 mg de xilenos. Transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, diluir a volumen con agua y mezclar.

Solución Diluida de la Mezcla A de Estándares Clase 2. Transferir 1,0 mL de *Solución Stock de la Mezcla A de Estándares Clase 2* a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, agregar 5,0 mL de agua, introducir el tapón, tapar y mezclar.

Solución Stock de la Mezcla B de Estándares Clase 2. Preparar una solución, en dimetil sulfóxido, que contenga, por cada mL, 62 µg de cloroformo, 98 µg de 1,2-

dimetoxietano, 236 µg de hexano, 50 µg de metilbutilcetona, 50 µg de nitrometano, 200 µg de piridina, 100 µg de tetralina y 78 µg de tricloroetileno. Transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, diluir a volumen con agua y mezclar.

Solución Diluida de la Mezcla B de Estándares Clase 2. Transferir 5,0 mL de *Solución Stock de la Mezcla B de Estándares Clase 2* a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, agregar 1,0 mL de agua, introducir el tapón, tapar y mezclar.

Solución Stock de Prueba. Transferir aproximadamente 250 mg de la sustancia en análisis, pesados con exactitud, a un matraz volumétrico de 25 mL, disolver y diluir a volumen con agua y mezclar.

Solución Diluida de Prueba. Transferir 5,0 mL de la *Solución Stock de Prueba* a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, agregar 1,0 mL de agua, introducir el tapón, tapar y mezclar.

Solución de Aptitud del Sistema de Clase 1. Transferir 1,0 mL de *Solución Stock de la Mezcla de Estándares Clase 1* a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, agregar 5,0 mL de la *Solución Stock de Prueba*, introducir el tapón, tapar y mezclar.

Sistema Cromatográfico (ver MGA 0241 Cromatografía). Equipar un cromatógrafo con un detector de ionización de flama (puede usarse un espectrómetro de masas o un detector de captura de electrones para los disolventes residuales clorados de Clase 1), una columna capilar de sílice fundida de 30 m de longitud. El diámetro interno puede ser de 0,32 mm o 0,53 mm cubierto con un polímero con enlaces cruzados formado por 6 por ciento de policianopropilfenilsiloxano y 94 por ciento de polidimetilsiloxano (el espesor de la capa es de 1,8 µm o 3 µm). El gas acarreador es nitrógeno o helio para cromatografía a una velocidad lineal de 35 cm/s y una relación de partición de 1:5 (Nota: La relación de partición puede modificarse para optimizar la sensibilidad). Mantener la temperatura de la columna a 40°C durante 20 minutos, luego elevarla a una velocidad de 10°C por minuto hasta 240°C y mantenerla a esta temperatura durante 20 minutos. Mantener las temperaturas del inyector y del detector a 140°C y 250°C, respectivamente.

Verificación del Sistema. Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 1,0 mL de fase gaseosa de la *Solución Diluida de la Mezcla de Estándares Clase 1*, registrar el cromatograma. La relación señal-ruido del 1,1,1-Tricloroetano no es menor de 5. Se muestra un cromatograma típico en la *Figura 0500.1*.

Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 1,0 mL de fase gaseosa de la *Solución de Aptitud del Sistema de Clase 1*, registrar el cromatograma. Son detectables los picos debidos a disolventes residuales Clase 1 y la relación señal-ruido de cada pico no es menor de 3.

Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 1,0 mL de fase gaseosa de la *Solución Diluida de la Mezcla A de Estándares Clase 2*, registrar el cromatograma. La resolución, R, entre Acetonitrilo y Cloruro de Metileno no es menor de 1,0. Se muestra un cromatograma típico en la *Figura 0500.2*.

Procedimiento. Inyectar por separado en el cromatógrafo (usando alguno de los parámetros operativos descritos en la *Tabla 0500.6. Parámetros Operativos para el Inyector de Fase Gaseosa*) volúmenes iguales de la fase gaseosa (aproximadamente 1,0 mL) de la *Solución Diluida de la Mezcla de Estándares Clase 1*, de la *Solución Diluida de la Mezcla A de Estándares Clase 2*, de la *Solución Diluida de la Mezcla B de Estándares Clase 2* y de la *Solución Diluida de Prueba*. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Si la respuesta de cualquier pico (diferente de 1,1,1-Tricloroetano) en la *Solución Diluida de Prueba*, es igual o mayor a la del pico correspondiente en la *Solución Diluida de la Mezcla de Estándares Clase 1*, *Solución Diluida de la Mezcla A de Estándares Clase 2* ó de la *Solución Diluida de la Mezcla B de Estándares Clase 2*, ó 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 Diluida de la Mezcla de Estándares Clase 1*, llevar a cabo el *Procedimiento B* para verificar la identidad del pico; si esto no sucediera, la sustancia en análisis cumple con los requisitos de esta prueba.

Tabla 0500.6. Parámetros Operativos para el Inyector de Fase Gaseosa

	Parámetros Operativos		
	1	2	3
Temperatura de equilibrio (°C)	80	105	80
Tiempo de equilibrio (min.)	60	45	45
Temperatura de línea de transferencia (°C)	85	110	105
Gas acarreador: nitrógeno o helio para cromatografía a una presión adecuada.			
Tiempo de presurización (s)	30	30	30
Volumen de inyección (mL)	1,0	1,0	1,0

Procedimiento B.

Solución Stock de la Mezcla de Estándares Clase 1, Solución Diluida de la Mezcla de Estándares Clase 1, Solución Stock de la Mezcla A de Estándares Clase 2, Solución Diluida de la Mezcla A de Estándares Clase 2, Solución Stock de la Mezcla B de Estándares Clase 2, Solución Diluida de la Mezcla B de Estándares Clase 2, Solución Stock de Prueba, Solución Diluida de Prueba y Solución de Aptitud del Sistema de Clase 1. Preparar como se indica en el *Procedimiento A*.

Sistema Cromatográfico (ver MGA 0241 Cromatografía). Equipar un cromatógrafo con un detector de ionización de flama (puede usarse un espectrómetro de masas o un detector de captura de electrones para los disolventes residuales clorados de Clase 1), una columna capilar de sílice fundida de 30 m de longitud. El diámetro interno puede ser de 0,32 mm o 0,53 mm cubierto con macrogol 20 000 (el espesor de la capa es de 0,25 µm). El gas acarreador es nitrógeno o helio para cromatografía a una velocidad lineal de 35 cm/s y una relación de partición de 1:5 (Nota: La relación de partición puede modificarse para optimizar la sensibilidad). Mantener la temperatura de la columna a 50°C durante 20 minutos, luego elevarla a una velocidad de 6°C por minuto hasta 165°C. Mantener las temperaturas del inyector y del detector a 140°C y 250°C, respectivamente.

Verificación del Sistema. Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 1,0 mL de fase gaseosa de la *Solución Diluida de la Mezcla de Estándares Clase 1*, registrar el cromatograma. La relación señal-ruido del benceno no es menor de 5. Se muestra un cromatograma típico en la *Figura 0500.3*.

Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 1,0 mL de fase gaseosa de la *Solución de Aptitud del Sistema de Clase 1*, registrar el cromatograma. Son detectables los picos debidos a disolventes residuales Clase 1 y la relación señal-ruido de cada pico no es menor de 3.

Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 1,0 mL de fase gaseosa de la *Solución Diluida de la Mezcla A de Estándares Clase 2*, registrar el cromatograma. La resolución, R, entre Acetonitrilo y *cis*-Dicloroetano no es menor de 1,0. Se muestra un cromatograma típico en la *Figura 0500.4*.

Procedimiento. Inyectar por separado en el cromatógrafo (usando alguno de los parámetros operativos descritos en la *Tabla 0500.6. Parámetros Operativos para el Inyector de Fase Gaseosa*) volúmenes iguales de la fase gaseosa (aproximadamente 1,0 mL) de la *Solución Diluida de la Mezcla de Estándares Clase 1*, de la *Solución Diluida de la Mezcla A de Estándares Clase 2*, de la *Solución Diluida de la Mezcla B de Estándares Clase 2* y de la *Solución Diluida de Prueba*. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Si las respuestas de los picos principales identificados en el *Procedimiento A* en la *Solución Diluida de Prueba* son iguales o mayores que los correspondientes de la *Solución Diluida de la Mezcla de Estándares Clase 1*, de la *Solución Diluida de la Mezcla A de Estándares Clase 2*, ó de la *Solución Diluida de la Mezcla B de Estándares Clase 2*, llevar a cabo el *Procedimiento C* para cuantificar los picos; si esto no sucediera, la sustancia en análisis cumple con los requisitos de esta prueba.

Procedimiento C.

Solución Stock de la Mezcla de Estándares Clase 1, Solución Diluida de la Mezcla de Estándares Clase 1, Solución Stock de la Mezcla A de Estándares Clase 2, Solución Diluida de la Mezcla A de Estándares Clase 2, Solución Stock de Prueba, Solución Diluida de Prueba y Solución de Aptitud del Sistema de Clase 1. Preparar como se indica en el *Procedimiento A*.

Solución Estándar.

Nota: Preparar una Solución Estándar, por separado de cada uno de los picos identificados y verificados en los Procedimientos A y B.

Transferir un volumen, medido con exactitud, de cada Disolvente Residual identificado y verificado mediante los *Procedimientos A y B*, a un recipiente adecuado y diluir cuantitativamente con agua, y si fuera necesario en diluciones sucesivas, para obtener una solución con una concentración final de 1/20 del valor indicado en la *Tabla 0500.2. ó Tabla 0500.3. (en Límite de Concentración)*. Transferir 1,0 mL de esta solución a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, agregar 5,0 mL de agua, introducir el tapón, tapar y mezclar.

Solución de Prueba con una Cantidad Conocida Agregada.

Nota: Preparar una Solución de Prueba con una Cantidad Conocida Agregada por separado de cada uno de los picos identificados y verificados en los Procedimientos A y B.

Transferir 5,0 mL de la *Solución Stock de Prueba* a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, agregar 1,0 mL de la *Solución Estándar*, introducir el tapón, tapar y mezclar.

Sistema Cromatográfico (ver MGA 0241 Cromatografía).

Nota: Si los resultados de la cromatografía del Procedimiento A son inferiores a los del Procedimiento B, se puede sustituir el Sistema Cromatográfico del Procedimiento B.

Equipar un cromatógrafo con un detector de ionización de flama (puede usarse un espectrómetro de masas o un detector de captura de electrones para los disolventes residuales clorados de Clase 1), una columna capilar de sílice fundida de 30 m de longitud. El diámetro interno puede ser de 0,32 mm ó 0,53 mm cubierto con un polímero con enlaces cruzados formado por 6 por ciento de policianopropilfenilsiloxano y 94 por ciento de polidimetilsiloxano (el espesor de la capa es de 1,8 µm o 3,0 µm). El gas acarreador es nitrógeno o helio para cromatografía a una velocidad lineal de 35 cm/s y una relación de partición de 1:5 (Nota: La relación de partición puede modificarse para optimizar la sensibilidad). Mantener la temperatura de la columna a 40°C durante 20 minutos, luego elevarla a una velocidad de 10°C por minuto hasta 240°C y mantenerla a esta temperatura

durante 20 minutos. Mantener las temperaturas del inyector y del detector a 140°C y 250°C, respectivamente.

Verificación del Sistema. Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 1,0 mL de fase gaseosa de la *Solución Diluida de la Mezcla de Estándares Clase 1*, registrar el cromatograma. La relación señal-ruido del 1,1,1-Tricloroetano no es menor de 5. Se muestra un cromatograma típico en la *Figura 0500.1*.

Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 1,0 mL de fase gaseosa de la *Solución de Aptitud del Sistema de Clase 1*, registrar el cromatograma. Son detectables los picos debidos a disolventes residuales Clase 1 y la relación señal-ruido de cada pico no es menor de 3.

Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 1,0 mL de fase gaseosa de la *Solución Diluida de la Mezcla A de Estándares Clase 2*, registrar el cromatograma. La resolución, R, entre Acetonitrilo y Cloruro de Metileno no es menor de 1,0. Se muestra un cromatograma típico en la *Figura 0500.2*.

Procedimiento. Inyectar por separado en el cromatógrafo (usando alguno de los parámetros operativos descritos en la *Tabla 0500.6. Parámetros Operativos para el Inyector de Fase Gaseosa*) volúmenes iguales de la fase gaseosa (aproximadamente 1,0 mL) de la *Solución Estándar*, de la *Solución Diluida de Prueba* y de la *Solución de Prueba con una Cantidad Conocida Agregada*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad, en ppm, de cada disolvente residual encontrado en la sustancia en análisis, con la fórmula:

$$5(C/P)[r_P/r_E - r_P]$$

En donde C es la concentración, en µg/mL, del Estándar correspondiente usado en la *Solución Estándar*; P es el peso, en g, de la sustancia en análisis tomado para preparar la *Solución Patrón de Prueba*; r_P y r_E son las respuestas de los picos de cada Disolvente Residual obtenidos de la *Solución de Prueba* y la *Solución de Prueba con una Cantidad Conocida Agregada*, respectivamente.

SUSTANCIAS INSOLUBLES EN AGUA.

Procedimiento A.

Nota: Se puede sustituir la dimetilformamida por dimetil sulfóxido como disolvente alternativo.

Solución Stock de la Mezcla de Estándares Clase 1. Preparar una solución, en dimetil sulfóxido, que contenga, por cada mL, 10,2 mg de benceno, 19,8 mg de tetracloruro de carbono, 25,3 mg de 1,2-dicloroetano, 38,8 mg de 1,1-dicloroetano y 50,0 mg de 1,1,1-tricloroetano. Transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, previamente lleno con aproximadamente 80 mL de dimetilformamida, diluir a volumen con dimetilformamida y mezclar. Transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, previamente lleno con aproximadamente 80 mL de dimetilformamida, diluir a volumen con dimetilformamida 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 a volumen con dimetilformamida y mezclar. Transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 10 mL, diluir a volumen con dimetilformamida y mezclar.

Solución Diluida de la Mezcla de Estándares Clase 1. Transferir 1,0 mL de la *Solución Stock de la Mezcla de Estándares Clase 1* a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, que contenga 5,0 mL de agua, introducir el tapón, tapar y mezclar.

Solución Stock de la Mezcla A de Estándares Clase 2. Preparar una solución, en dimetil sulfóxido, que contenga, por cada mL, 1,95 mg de acetonitrilo, 1,77 mg de clorobenceno, 17,52 mg de ciclohexano, 9,06 mg de 1,2-dicloroetano, 3,02 mg de cloruro de metileno, 1,91 mg de 1,4-dioxano, 14,84 mg de metanol, 5,53 mg de metilciclohexano, 3,89 mg de tetrahidrofurano, 4,33 mg de tolueno, 10,59 mg de xilenos. Transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, previamente lleno con aproximadamente 80 mL de dimetilformamida, diluir a volumen con dimetilformamida y mezclar.

Solución Diluida de la Mezcla A de Estándares Clase 2. Transferir 1,0 mL de *Solución Stock de la Mezcla A de Estándares Clase 2* a un vial para muestreo de

fase gaseosa adecuado, agregar 5,0 mL de agua, introducir el tapón, tapar y mezclar.

Solución Stock de la Mezcla B de Estándares Clase 2. Preparar una solución, en dimetil sulfóxido, que contenga, por cada mL, 62 µg de cloroformo, 98 µg 1,2-dimetoxietano, 236 µg de hexano, 50 µg de metilbutilcetona, 50 µg de nitrometano, 200 µg de piridina, 100 µg de tetralina y 78 µg de tricloroetileno. Transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, diluir a volumen con agua y mezclar. Transferir 0,5 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 10 mL, diluir a volumen con dimetilformamida y mezclar.

Solución Diluida de la Mezcla B de Estándares Clase 2. Transferir 1,0 mL de *Solución Stock de la Mezcla B de Estándares Clase 2* a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, agregar 5,0 mL de agua, introducir el tapón, tapar y mezclar.

Solución Stock de Prueba. Transferir aproximadamente 500 mg de la sustancia en análisis, pesados con exactitud, a un matraz volumétrico de 10 mL, disolver y diluir a volumen con dimetilformamida y mezclar.

Solución Diluida de Prueba. Transferir 1,0 mL de la *Solución Patrón de Prueba* a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, agregar 5,0 mL de agua, introducir el tapón, tapar y mezclar.

Solución de Aptitud del Sistema de Clase 1. Mezclar 5,0 mL de la *Solución Stock de Prueba* con 0,5 mL de la dilución intermedia reservada de la *Solución Mezcla del Estándar de Clase 1*. Transferir 1,0 mL de esta solución a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, que contenga 5,0 mL de agua, introducir el tapón, tapar y mezclar.

Sistema Cromatográfico (ver MGA 0241 Cromatografía). Equipar un cromatógrafo con un detector de ionización de flama (puede usarse un espectrómetro de masas o un detector de captura de electrones para los disolventes residuales clorados de Clase 1), una columna capilar de sílice fundida de 30 m de longitud. El diámetro interno es de 0,53 mm cubierto con un polímero con enlaces cruzados formado por 6 por ciento de policianopropilfenilsiloxano y 94 por ciento de polidimetilsiloxano (el espesor de la capa es de 3,0 µm). El gas acarreador es helio para cromatografía a una velocidad lineal de 35 cm/s y una relación de partición de 1:3 (Nota: La relación

de partición puede modificarse para optimizar la sensibilidad). Mantener la temperatura de la columna a 40°C durante 20 minutos, luego elevarla a una velocidad de 10°C por minuto hasta 240°C y mantenerla a esta temperatura durante 20 minutos. Mantener las temperaturas del inyector y del detector a 140°C y 250°C, respectivamente.

Verificación del Sistema. Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 1,0 mL de fase gaseosa de la *Solución Stock de la Mezcla de Estándares Clase 1*, registrar el cromatograma. La relación señal-ruido del 1,1,1-Tricloroetano no es menor de 5. Se muestra un cromatograma típico en la *Figura 0500.1*.

Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 1,0 mL de fase gaseosa de la *Solución de Aptitud del Sistema de Clase 1*, registrar el cromatograma. Son detectables los picos debidos a disolventes residuales Clase 1 y la relación señal-ruido de cada pico no es menor de 3.

Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 1,0 mL de fase gaseosa de la *Solución Diluida de la Mezcla A de Estándares Clase 2*, registrar el cromatograma. La resolución, R, entre Acetonitrilo y Cloruro de Metileno no es menor de 1,0. Se muestra un cromatograma típico en la *Figura 0500.2*.

Procedimiento. Inyectar por separado en el cromatógrafo (usar los parámetros operativos 3 descritos en la *Tabla 0500.6* con una presión del vial de 10 psi) volúmenes iguales de la fase gaseosa (aproximadamente 1,0 mL) de la *Solución Diluida de la Mezcla de Estándares Clase 1*, de la *Solución Diluida de la Mezcla A de Estándares Clase 2*, de la *Solución Diluida de la Mezcla B de Estándares Clase 2* y de la *Solución Diluida de Prueba*. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Si la respuesta de cualquier pico (diferente de 1,1,1-Tricloroetano) en la *Solución Diluida de Prueba*, es igual o mayor a la del pico correspondiente en la *Solución Diluida de la Mezcla de Estándares Clase 1*, *Solución Diluida de la Mezcla A de Estándares Clase 2* o de la *Solución Diluida de la Mezcla B de Estándares Clase 2*, ó 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 Diluida de la Mezcla de Estándares Clase 1*, llevar a cabo el *Procedimiento B* para verificar la identidad del pico; si esto no sucediera, la sustancia en análisis cumple con los requisitos de esta prueba.

Procedimiento B.

Solución Stock de la Mezcla de Estándares Clase 1, Solución Diluida de la Mezcla de Estándares Clase 1, Solución Stock de la Mezcla A de Estándares Clase 2, Solución Diluida de la Mezcla A de Estándares Clase 2, Solución Stock de la Mezcla B de Estándares Clase 2, Solución Diluida de la Mezcla B de Estándares Clase 2, Solución Stock de Prueba, Solución Diluida de Prueba y Solución de Aptitud del Sistema de Clase 1. Preparar como se indica en el *Procedimiento A*.

Sistema Cromatográfico (ver MGA 0241 Cromatografía). Proceder como se indica en el *Procedimiento B* en *Sustancias Solubles en Agua* con una relación de partición de 1:3.

Nota: La relación de partición puede modificarse para optimizar la sensibilidad.

Verificación del Sistema. Proceder como se indica en *Procedimiento B* en *Sustancias Solubles en Agua*.

Procedimiento. Inyectar por separado en el cromatógrafo (usar los parámetros operativos 3 descritos en la *Tabla 0500*, con una presión de vial de 10 psi) volúmenes iguales de la fase gaseosa (aproximadamente 1,0 mL) de la *Solución Diluida de la Mezcla de Estándares Clase 1*, de la *Solución Diluida de la Mezcla A de Estándares Clase 2*, de la *Solución Diluida de la Mezcla B de Estándares Clase 2* y de la *Solución Diluida de Prueba*. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Si las respuestas de los picos principales identificados en el *Procedimiento A* en la *Solución Diluida de Prueba* son iguales o mayores que los correspondientes de la *Solución Diluida de la Mezcla de Estándares Clase 1*, de la *Solución Diluida de la Mezcla A de Estándares Clase 2*, ó de la *Solución Diluida de la Mezcla B de Estándares Clase 2*, llevar a cabo el *Procedimiento C* para cuantificar los picos; si esto no sucediera, la sustancia en análisis cumple con los requisitos de esta prueba.

Procedimiento C.

Solución Stock de la Mezcla de Estándares Clase 1, Solución Diluida de la Mezcla de Estándares Clase 1, Solución Stock de la Mezcla A de Estándares Clase 2, Solución Diluida de la Mezcla A de Estándares Clase 2, Solución Stock de Prueba, Solución

Diluida de Prueba y Solución de Aptitud del Sistema de Clase 1. Preparar como se indica en el Procedimiento A.

Solución Stock de Estándar.

Nota: Preparar una Solución Estándar, por separado de cada uno de los picos identificados y verificados en los Procedimientos A y B.

Transferir un volumen, medido con exactitud, de cada Disolvente Residual identificado y verificado mediante los *Procedimientos A y B*, a un recipiente adecuado y diluir cuantitativamente con agua, y si fuera necesario en diluciones sucesivas, para obtener una solución con una concentración final de 1/20 del valor indicado en la *Tabla 0500.2. ó Tabla 0500.3. (en Límite de Concentración)*.

Solución Diluida de Estándar. Transferir 1,0 mL de *Solución Stock de Estándar* a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, que contenga 5,0 mL de agua, introducir el tapón, tapar y mezclar.

Solución de Prueba con una Cantidad Conocida Agregada.

Nota: Preparar una Solución de Prueba con una Cantidad Conocida Agregada por separado de cada uno de los picos identificados y verificados en los Procedimientos A y B.

Transferir 1,0 mL de la *Solución Stock de Prueba* a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, agregar 1,0 mL de la *Solución Stock de Estándar* y 4,0 mL de agua, introducir el tapón, tapar y mezclar.

Sistema Cromatográfico (ver MGA 0241 Cromatografía). Proceder como se indica en *Procedimiento C en Sustancias Solubles en Agua*.

Verificación del Sistema. Proceder como se indica en *Procedimiento C en Sustancias Solubles en Agua*.

Procedimiento. Inyectar por separado en el cromatógrafo (usando los parámetros operativos 3 descritos en la *Tabla 0500.6.* con una presión del vial de 10 psi) volúmenes iguales de la fase gaseosa (aproximadamente 1,0 mL) de la *Solución Estándar*, de la *Solución Diluida de Prueba* y de la *Solución de Prueba con una Cantidad Conocida Agregada*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad, en ppm, de cada disolvente residual encontrado en la sustancia en análisis, con la fórmula:

$$10(C/P)[r_P/r_E - r_P]$$

En donde C es la concentración, en $\mu\text{g/mL}$, del Estándar correspondiente usado en la *Solución Estándar*; P es el peso, en g, de la sustancia en análisis tomado para preparar la *Solución Stock de Prueba*; r_P y r_E son las respuestas de los picos de cada Disolvente Residual obtenidos de la *Solución Diluida de Prueba* y la *Solución de Prueba con una Cantidad Conocida Agregada*, respectivamente.

Disolventes Residuales de Clase 3.

Si están presentes disolventes residuales Clase 3, el nivel de disolventes residuales se puede determinar según se indica en el *MGA 0671 Pérdida por Secado* cuando la monografía del producto en análisis incluye un procedimiento de pérdida por secado, o se puede realizar una determinación específica del disolvente. Si la monografía del producto en análisis no incluye un procedimiento de pérdida por secado ó si el límite de disolvente Clase 3 en una monografía individual es superior a 50 mg por día (lo que corresponde a 5000 ppm ó 0,5% en la *Opción 1*), el disolvente residual de Clase 3 individual ó los disolventes presentes en el artículo en análisis se deben identificar y cuantificar, aplicando los procedimientos descritos anteriormente, con las debidas modificaciones a las soluciones estándar, siempre que sea posible. Si éste no fuera el caso, se emplea un procedimiento validado apropiado.

En la *Figura 5* se muestra un diagrama de flujo para la aplicación de las pruebas de límite de disolventes residuales.

Figura 0500.1. Cromatograma típico de Disolventes Residuales de Clase 1, usando condiciones descritas para el Procedimiento A y parámetros de operación 1 (Tabla 0500.6.). Detector de ionización de flama.

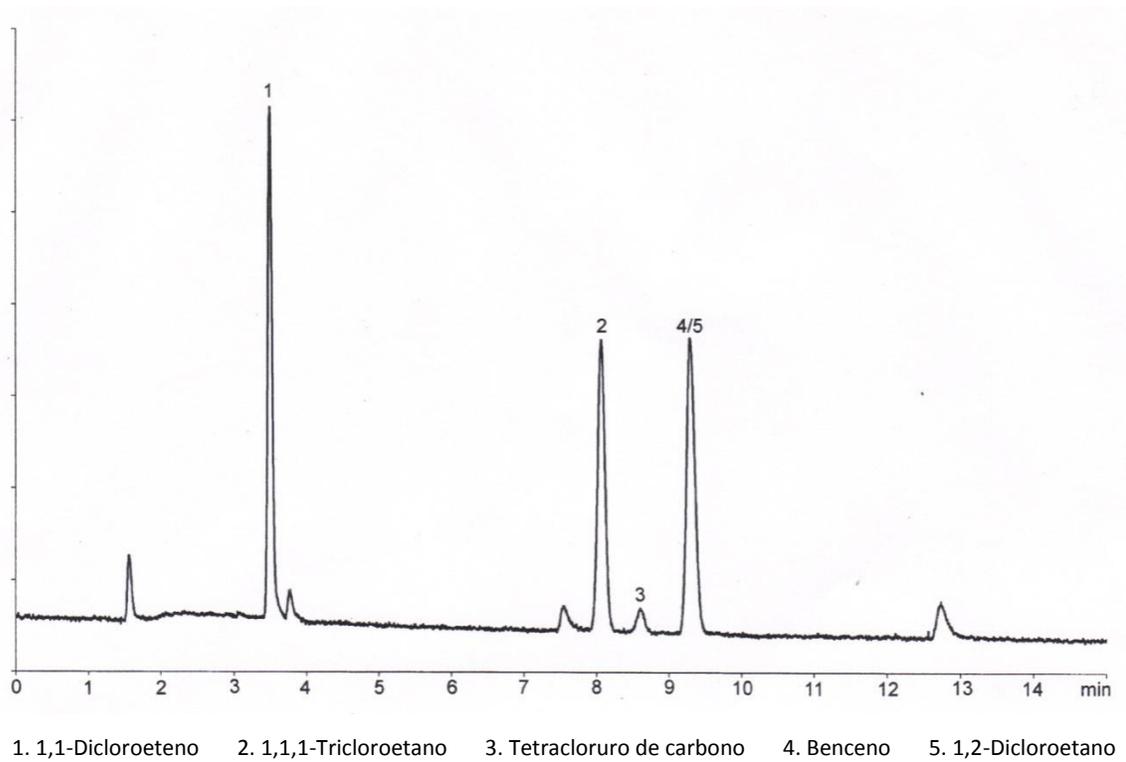
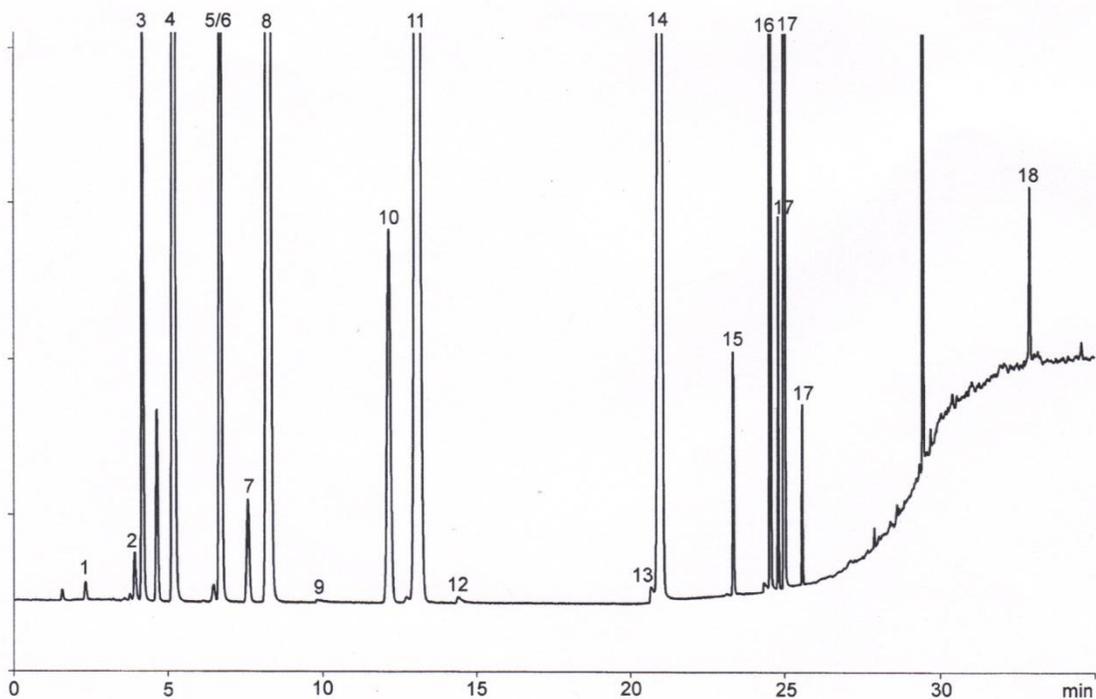


Figura 0500.2. Cromatograma típico de Disolventes Residuales de Clase 2, usando condiciones descritas para el Procedimiento A y parámetros de operación 1 (Tabla 0500.6.). Detector de ionización de flama.



- | | | | | |
|------------------|---------------------------------|-------------------------|----------------|------------------------------------|
| 1. Metanol | 5. <i>cis</i> -1,2-Dicloroeteno | 9. 1,2-Dimetoximetano | 13. Piridina | 16. Clorobenceno |
| 2. Acetonitrilo | 6. Nitrometano | 10. 1,1,2-Tricloroeteno | 14. Tolueno | 17. Xileno <i>orto, meta, para</i> |
| 3. Diclorometano | 7. Cloroformo | 11. Metilciclohexano | 15. 2-Hexanona | 18. Tetralina |
| 4. Hexano | 8. Ciclohexano | 12. 1,4-Dioxano | | |

Figura 0500.3. Cromatograma típico de Disolventes Residuales de Clase 1, usando condiciones descritas para el Procedimiento B y parámetros de operación 1 (Tabla 0500.6.). Detector de ionización de flama.

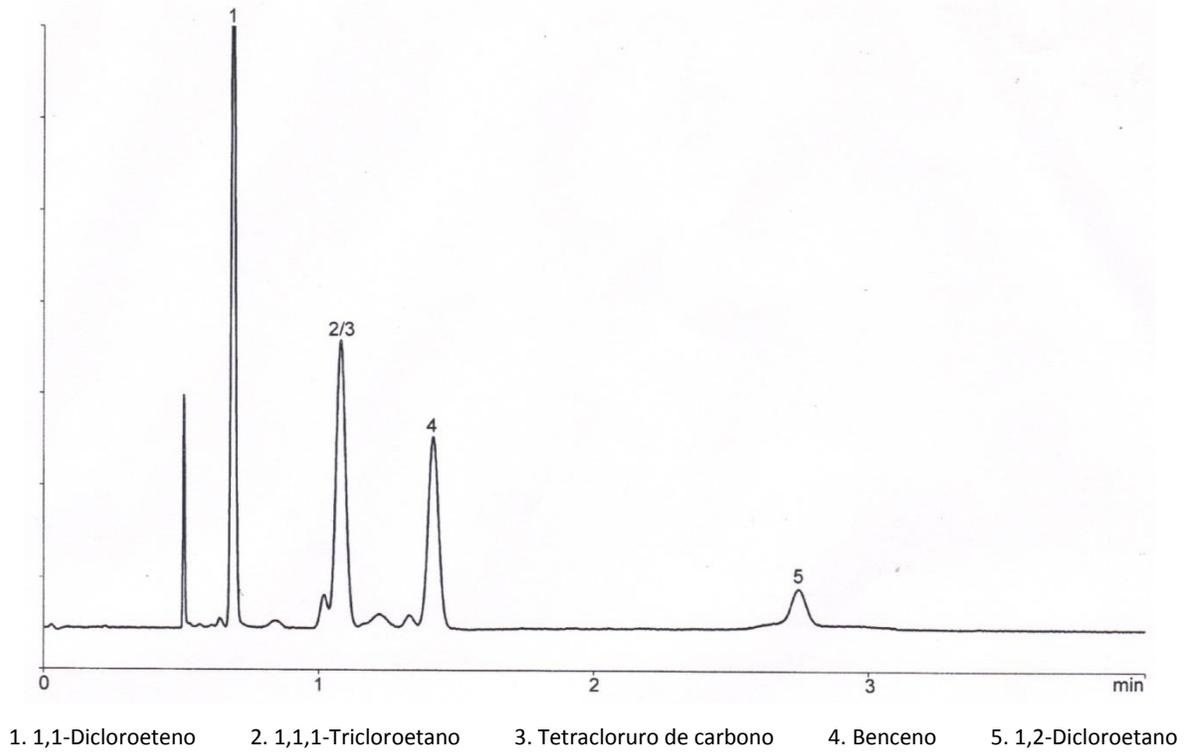
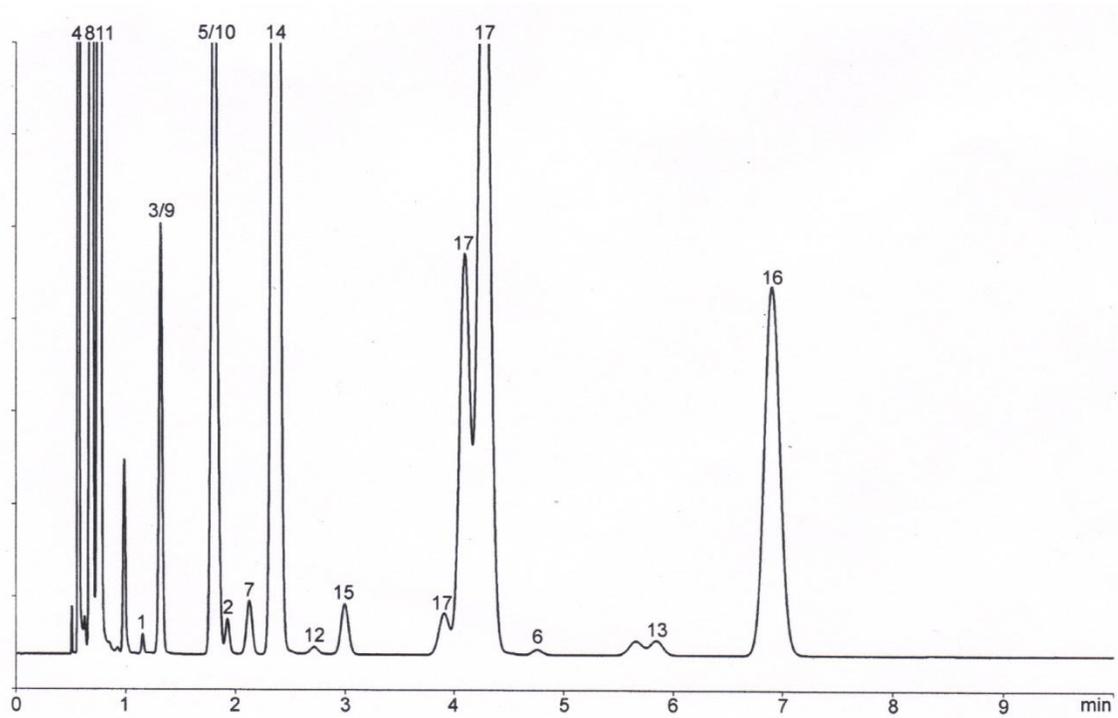
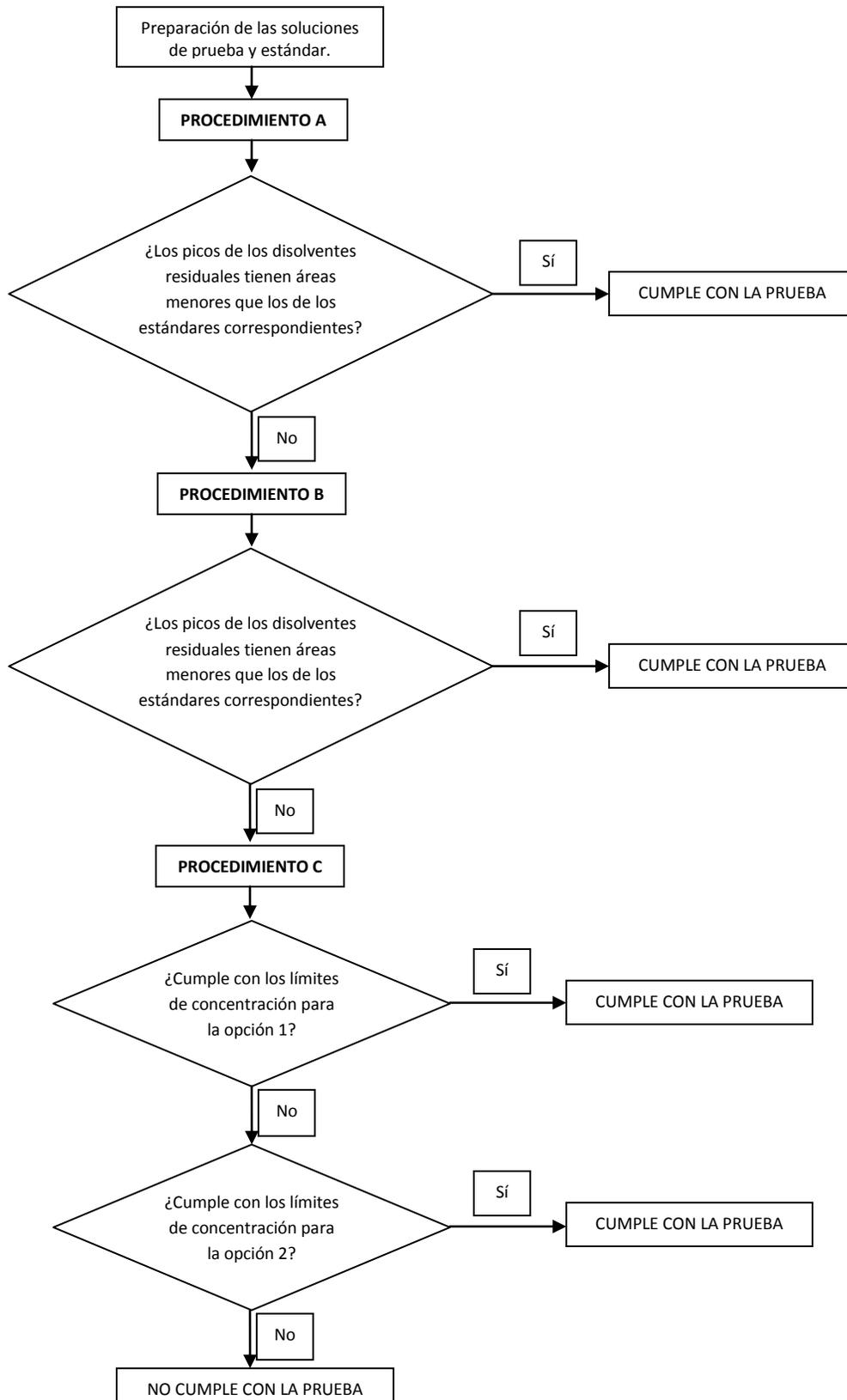


Figura 0500.4. Cromatograma típico de Disolventes Residuales de Clase 2, usando condiciones descritas para el Procedimiento B y parámetros de operación 1 (Tabla 0500.6.). Detector de ionización de flama.



- | | | | | |
|------------------|---------------------------------|-------------------------|----------------|------------------------------------|
| 1. Metanol | 5. <i>cis</i> -1,2-Dicloroetano | 9. 1,2-Dimetoximetano | 13. Piridina | 16. Clorobenceno |
| 2. Acetonitrilo | 6. Nitrometano | 10. 1,1,2-Tricloroetano | 14. Tolueno | 17. Xileno <i>orto, meta, para</i> |
| 3. Diclorometano | 7. Cloroformo | 11. Metilciclohexano | 15. 2-Hexanona | 18. Tetralina |
| 4. Hexano | 8. Ciclohexano | 12. 1,4-Dioxano | | |

Figura 0500.5. Diagrama relativo a la identificación de disolventes residuales y la aplicación de pruebas límite.



OTROS PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS.

Los siguientes procedimientos, con las variaciones que sean necesarias, se emplean cuando así se especifique en las monografías individuales.

Método I.

Se emplea un cromatógrafo de gases de temperatura programable, equipado con una columna tubular abierta con pared recubierta (macrocapilar) y un detector de ionización de flama.

Preparación de referencia. Preparar una solución, en agua libre de sustancias orgánicas o en el disolvente especificado en la monografía, que contenga, por cada mL, 12,0 µg de cloruro de metileno. 1,2 µg de cloroformo y 7,6 µg de 1,4-dioxano, 1,6 µg de tricloroetileno y 10 µg de benceno.

Nota: preparar esta solución en el día de uso.

Preparación de la muestra. Disolver en agua libre de sustancias orgánicas o en el disolvente especificado en la monografía individual, una porción exactamente pesada de la sustancia a analizar para obtener una solución final con una concentración conocida de aproximadamente 20 mg/mL del material.

Sistema cromatográfico. (ver MGA 0241 Cromatografía) El cromatógrafo de gases debe ser de temperatura programable, equipado con un detector de ionización de flama, una columna analítica de 30 m x 0,53 mm de diámetro interno (DI) de sílice fundida recubierta con fase estacionaria G27 químicamente unida de 5 µg y una precolumna de 5 m x 0.53 mm DI de sílice desactivada con fenilmetilsiloxano. El gas transportador es helio con una velocidad lineal de aproximadamente 35 cm por segundo (cuando se emplea un gas de compensación se recomienda nitrógeno). La temperatura del inyector y la temperatura del detector se mantienen a 70°C y 260°C, respectivamente. La temperatura de la columna se programa de la forma siguiente: mantener a 35°C durante 5 min, posteriormente se incrementa a 175°C a una velocidad de 8°C por minuto, en seguida se aumenta a 260°C a una velocidad de 35°C por minuto y se mantiene a esa temperatura, por lo menos, durante 16 min.

Verificación del sistema. Inyectar la *Solución Estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en el Procedimiento: un sistema será apropiado si proporciona cromatogramas en los cuales todos los componentes de la Preparación de Referencia son detectados, y que la resolución, R, entre cualquier par de componentes no sea menor de 1.0 y la desviación estándar relativa de las respuestas de los picos individuales de inyecciones repetidas no sea mayor de 15 por ciento.

Procedimiento. Inyectar por separado al cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 1 µL) de la *Solución Estándar* y la *Solución de Prueba*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos.

Identificar, basados en el tiempo de retención, todos los picos presentes en el cromatograma de la *Solución de Prueba*. Establecer la identidad y respuesta del pico en el cromatograma de cualquiera de las impurezas volátiles enumeradas en la *Tabla 0500.7*.

A menos que se especifique otra cosa en la monografía individual, la cantidad de cada impureza volátil orgánica presente en la muestra no excede el límite dado en la *Tabla 0500.7*.

Tabla 0500.7.

Impurezas Orgánicas Volátiles	Límite (ppm)
Cloroformo	60
1,4-Dioxano	380
Cloruro de metileno	600
Tricloroetileno	80

Método II.

Preparación de referencia. Preparar según se indica para la Preparación de referencia en el *Método I*. Tomar una alícuota de 5,0 mL de la solución en un vial equipado con un septo y precinto metálico que contenga 1 g de sulfato de sodio anhidro y sellar el vial. Calentar el vial durante 60 min a 80°C.

Preparación de la muestra. Transferir 100 mg, exactamente pesados, de la muestra a un vial, agregar 5,0 mL de agua, o el disolvente especificado en la monografía y 1 g de sulfato de sodio anhidro y sellar con un septo y precintar.

Calentar el vial durante 60 min a 80°C, o el tiempo que se especifique en la monografía individual.

Sistema cromatográfico y procedimiento (pueden emplearse aparatos con muestreador para fase de vapor que transfieren automáticamente una cantidad medida del espacio libre dentro del vial). Proceder según se indica para el *Método III*, pero inyectar 1,0 mL de la fase gaseosa usando una jeringa impermeable a los gases y previamente calentada.

Método III.

Preparación de referencia y preparación de la muestra.

Proceder según se indica en el *Método I*.

Sistema cromatográfico. El cromatógrafo de gases está equipado con un detector de ionización de flama, una columna analítica de sílice fundida de 30 m por 0,53 mm recubierta con fase estacionaria G43 de 3,0 μm y una precolumna de sílice de 5 m por 0,53 mm de DI desactivada con fenilmetil siloxano. El gas acarreador es helio con una velocidad lineal de aproximadamente 35 cm por segundo. La temperatura del inyector y del detector se mantienen a 140°C y 260°C, respectivamente. La temperatura de la columna se programa según los siguientes parámetros: se mantiene a 40°C durante 20 min, luego se aumenta rápidamente a 240°C y se mantiene durante 20 min.

Verificación del sistema. Inyectar la Solución Estándar y registrar las respuestas de los picos según se indica en el *Procedimiento*: un sistema apropiado es aquel que proporciona cromatogramas en los cuales todos los componentes en la preparación de referencia son resueltos. La resolución, R, entre cualquier par de componentes no es menor de 3 y la desviación estándar relativa de las respuestas máximas individuales de inyecciones repetidas no es mayor de 15 por ciento.

Procedimiento. Proceder según se indica en el *Método I*. El volumen de inyección utilizado debe ser de 1 μL .

Método IV.

Preparación de referencia y preparación de la muestra.

Proceder según se indica en *Método I*.

Sistema cromatográfico. El cromatógrafo de gases está equipado con un detector de ionización a la llama. La columna y condiciones de temperatura de la columna, que se seleccionan según la *Tabla 0500.8*, se especifican en la monografía individual. El gas acarreador, la velocidad lineal o velocidad de flujo, las temperaturas del detector y del inyector son apropiadas a las dimensiones y temperaturas de la columna elegida en la *Tabla 0500.8*.

Verificación del sistema. Inyectar la Solución Estándar y registrar las respuestas de los picos según se indica en el Procedimiento: un sistema apropiado es aquél que proporciona cromatogramas en los cuales todos los componentes en la *Solución Estándar* son resueltos, la resolución, *R*, entre cualquier par de componentes no es menor de 1,0 y la desviación estándar relativa de las respuestas máximas individuales de inyecciones repetidas no es mayor de 15 por ciento.

Procedimiento. Proceder según se indica en el Método I, el volumen de solución inyectable es aproximadamente 1 μ L.

MÉTODO PARA CLORURO DE METILENO EN TABLETAS RECUBIERTAS.

El límite de cloruro de metileno es 500 μ g por día con base en la dosis diaria máxima declarada en la etiqueta.

Preparación de referencia. Transferir exactamente 3,8 μ L (el equivalente de 5 mg) de cloruro de metileno a un matraz volumétrico de 1 000 mL; diluir con agua libre de sustancias orgánicas a volumen y mezclar.

Preparación de estándar.

Nota: antes de preparar la solución realizar una incisión en la cubierta para el caso de tabletas que la posean.

Colocar varias tabletas enteras, equivalentes a 1 g, en un matraz con tapón de vidrio. Transferir una alícuota de 20,0 mL de *Solución de Referencia* al matraz, insertar el tapón con firmeza, colocar en un baño de ultrasonido hasta que las tabletas se

desintegren completamente y centrifugar la solución resultante. Transferir una alícuota de 2,0 mL del líquido sobrenadante transparente a un vial equipado con un septo y una tapa con precinto metálico y sellar. Colocar el vial en un baño de agua mantenido a 85°C durante aproximadamente 20 min.

Preparación de la muestra. Preparar de la misma manera que la preparación de referencia que se deba usar, excepto que se utilizan 20,0 mL de agua libre de sustancias orgánicas en vez de 20,0 mL de solución de referencia.

Solución de verificación del sistema. Preparar una solución en agua libre de sustancias orgánicas que contenga 5 µg por mL de alcohol y la misma concentración de cloruro de metileno. Transferir 2,0 mL a un vial equipado con un septo y una tapa con precinto metálico y sellar. Colocar el vial en un baño de agua a 85°C durante 20 min.

Sistema cromatográfico.

Nota: puede utilizarse un aparato con muestreador para fase de gaseosa que automáticamente transfiera una cantidad medida de muestra de la fase gaseosa. Proceder según se indica en el Método III, pero inyectar 1 mL de muestra en fase gaseosa, utilizando una jeringa hermética para gases previamente calentada. Inyectar 1 mL de la fase gaseosa de la solución de verificación del sistema según se indica en el procedimiento: la resolución, R, entre el alcohol y el cloruro de metileno no es menor de 1,5. La desviación estándar relativa para inyecciones repetidas de la preparación de referencia no es mayor de 10,0 por ciento.

Procedimiento. Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (1 mL) de muestra de fase gaseosa de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos. Determinar, con base en la comparación de los tiempos de retención, si se detecta cloruro de metileno en la preparación de la muestra. Determinar la cantidad, en µg por tableta, de cloruro de metileno detectado. Calcular la cantidad máxima, en µg por tableta por día, de cloruro de metileno permitido en la unidad de dosificación empleando la siguiente fórmula:

$$C = A/(b) (c)$$

Donde:

C= cantidad máxima permitida (µg/día/tableta)

A = 500 ($\mu\text{m}/\text{día}$)

b = Dosis máxima diaria en mg

c = Concentración declarada en la etiqueta (mg/tableta).

La cantidad de cloruro de metileno detectado por tableta no excede la cantidad máxima permitida calculada.

Tabla 0500.8. Condiciones cromatográficas para el Método IV

Condiciones cromatográficas	Designación de columnas	Tamaño de la columna	Temperatura de la columna
A	S3	2 m por 3 mm	190°C
B	S2	2,1 m por 3 mm	160°C
C	G16	30 m por 0,53 mm	40°C
D	G39	2 m por 3 mm	65°C
E	G16	2 m por 3 mm	70°C
F	S4	2,5 m por 2 mm	Mantener a 120°C (35 min) Gradiente 120°C - 200°C Mantener 20 min
H	G14	2,5 m por 2 mm	Mantener a 45°C (3 min) Gradiente 45°C-120°C Mantener 15 min
I	G27	30 m por 0,53 mm	Mantener a 35°C (5 min) 35°C-175°C(8°C/min) 175°C-260°C(35°C/min) Mantener 16 min
J	G16	30 m por 0,33 mm	Mantener a 50°C (20 min) 50°C-165°C(6°C/min) Mantener 20 min

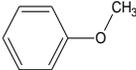
Óxido de Etileno.

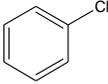
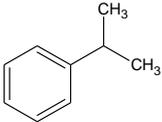
La prueba para óxido de etileno se realiza sólo cuando se especifica en la monografía individual. Los parámetros de la preparación de referencia y el método de determinación se describen en la monografía individual. El límite es 10 ppm.

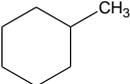
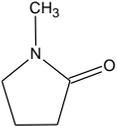
GLOSARIO.

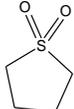
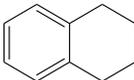
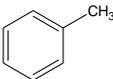
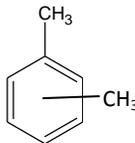
- *Carcinógenos genotóxicos*: Son carcinógenos que producen cáncer al afectar los genes o cromosomas.
- *Exposición diaria permitida (EDP)*: La ingesta diaria admisible máxima de un disolvente residual en productos farmacéuticos.
- *Factor de modificación*: Un factor determinado según el criterio profesional de un toxicólogo y que se aplica a datos de valoraciones biológicas de manera que los datos se puedan relacionar con seres humanos de manera segura.
- *Ingesta diaria admisible (IDA)*: La ingesta diaria admisible máxima de sustancias químicas tóxicas. Este término es empleado por la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- *Ingesta diaria tolerable (IDT)*: La exposición diaria tolerable de sustancias químicas tóxicas. Este término es empleado por el Programa Internacional para la Seguridad de las Sustancias Químicas (IPCS).
- *Neurotoxicidad*: La capacidad de una sustancia de ocasionar efectos adversos en el sistema nervioso.
- *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 animales expuestos a esta sustancia.
- *Nivel sin efecto observable (NOEL, por sus siglas en inglés)*: La dosis máxima de una sustancia con la que no se produce un incremento biológicamente significativo en la frecuencia o gravedad de los efectos causados a los seres humanos o animales expuestos a esta sustancia.

ANEXO 1. LISTA DE DISOLVENTES RESIDUALES INCLUIDOS EN ESTE MÉTODO GENERAL DE ANÁLISIS.

Disolvente	Otros nombres	Estructura	Clase
Acetato de butilo	Éster butílico del ácido acético	$\text{CH}_3\text{COO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	Clase 3
Acetato de etilo	Éster etílico del ácido acético	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	Clase 3
Acetato de isobutilo	Éster isobutílico del ácido acético	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Clase 3
Acetato de isopropilo	Éster isopropílico del ácido acético	$\text{CH}_3\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$	Clase 3
Acetato de metilo	Éster metílico del ácido acético	$\text{CH}_3\text{COOCH}_3$	Clase 3
Acetato de propilo	Éster propílico del ácido acético	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	Clase 3
Acetona	2-Propanona Propan-2-ona	CH_3COCH_3	Clase 3
Acetonitrilo		CH_3CN	Clase 2
Ácido acético	Ácido etanoico	CH_3COOH	Clase 3
Ácido fórmico		HCOOH	Clase 3
Anisol	Metoxibenceno		Clase 3
Benceno	Benzol		Clase 1
1-Butanol	Alcohol <i>n</i> -butílico Butan-1-ol	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	Clase 3
2-Butanol	Alcohol <i>sec</i> -butílico Butan-2-ol	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$	Clase 3
Ciclohexano	Hexametileno		Clase 2

Clorobenceno			Clase 2
Cloroformo	Triclorometano	CHCl_3	Clase 2
Cloruro de metileno	Diclorometano	CH_2Cl_2	Clase 2
Cumeno	Isopropilbenceno (1-Metiletil)benzeno		Clase 3
1,2-Dicloroetano	<i>Sim</i> -Dicloroetano Dicloruro de etileno Cloruro de etileno	$\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$	Clase 1
1,1-Dicloroetano	1,1-Dicloroetileno Cloruro de vinilideno	$\text{H}_2\text{C}=\text{CCl}_2$	Clase 1
1,2-Dicloroetano	1,2-Dicloroetileno Dicloruro de acetileno	$\text{ClHC}=\text{CHCl}$	Clase 2
<i>N,N</i> -Dimetilacetamida	DMA	$\text{CH}_3\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	Clase 2
<i>N,N</i> -Dimetilformamida	DMF	$\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$	Clase 2
Dimetil sulfóxido	Metilsulfinilmetano Metil sulfóxido DMSO	$(\text{CH}_3)_2\text{SO}$	Clase 3
1,2-Dimetoxietano	Éter dimetílico de etilenglicol Monoglima Dimetil celosolve	$\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	Clase 2
1,4-Dioxano	<i>p</i> -Dioxano [1,4]Dioxano		Clase 2
Etanol	Alcohol etílico	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	Clase 3
Éter <i>terc</i> -butilmetílico	2-Metoxi-2-metilpropano	$(\text{CH}_3)_3\text{COCH}_3$	Clase 3
Éter etílico	Éter dietílico	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	Clase 3

	Etoxietano 1,1'-Oxibisetano		
Etilenglicol	1,2-Dihidroxietano 1,2-Etanodiol	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Clase 2
2-Etoxietanol	Celosolve	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Clase 2
Formamida	Metanamida	HCONH_3	Clase 2
Formiato de etilo	Éster etílico del ácido fórmico	$\text{HCOOCH}_2\text{CH}_3$	Clase 3
Heptano	<i>n</i> -Heptano	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	Clase 3
Hexano	<i>n</i> -Hexano	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	Clase 2
Metanol	Alcohol metílico	CH_3OH	Clase 2
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
Metiletilcetona	2-Butanona Butan-2-ona	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCH}_3$	Clase 3
Metil isobutil cetona	4-Metilpentan-2-ona 4-Metil-2-pentanona	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Clase 3
<i>N</i> -Metilpirrolidona	1-Metilpirrolidin-2-ona 1-Metil-2-pirrolidona		Clase 2
2-Metil-1-propanol	Alcohol isobutílico 2-Metilpropan-1-ol	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{OH}$	Clase 3
2-Metoxietanol	Metil celosolve	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Clase 2
Nitrometano	Nitrocarbón	CH_3NO_2	Clase 2

Pentano	<i>n</i> -Pentano	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	Clase 3
1-Pentanol	Alcohol amílico Pentan-1-ol Alcohol pentílico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$	Clase 3
Piridina			Clase 2
1-Propanol	Propan-1-ol Alcohol propílico Isopropanol	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Clase 3
2-Propanol	Propan-2-ol Alcohol isopropílico	$(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$	Clase 3
Sulfolano	1,1-Dióxido de tetrahidrotiofeno		Clase 2
Tetracloruro de carbono	Tetraclorometano	CCl_4	Clase 1
Tetrahidrofurano	Óxido de tetrametileno Oxaciclopentano		Clase 2
Tetralina	1,2,3,4-Tetrahidronaftaleno		Clase 2
Tolueno	Metilbenceno		Clase 2
1,1,1-Tricloroetano	Metilcloroformo	CH_3CCl_3	Clase 1
Tricloroetileno	1,1,2-Tricloroeteno	$\text{HCIC}=\text{CCl}_2$	Clase 2
Xileno *	Dimetilbenceno Xilol		Clase 2

* Generalmente 60% de *m*-xileno, 14% de *p*-xileno, 9% de *o*-xileno con 17% de etil benceno

ANEXO 2. REFERENCIA ADICIONAL.

A2.1. Reglamentación Ambiental de Disolventes Orgánicos Volátiles.

Varios de los disolventes residuales empleados 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 Riesgo (IRIS, por sus siglas en inglés). Entre los objetivos de grupos tales como el Programa Internacional para la 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 medioambiental y proteger la salud de los seres humanos contra los posibles efectos nocivos de las sustancias químicas ocasionados por una exposición medioambiental a largo plazo. Los procedimientos relativos al cálculo estimado de los límites para una exposición máxima segura están basados generalmente en estudios a largo plazo. Cuando no hay disponibles datos de estudios a largo plazo, se pueden emplear datos de estudios a plazos más cortos modificando el método, por ejemplo empleando factores de seguridad mayores. El enfoque descrito en esos documentos se refiere en primer lugar a la exposición a largo plazo o durante toda la vida de la población general en el medio ambiente (es decir, el aire ambiental, la comida, el agua potable y otros medios).

A2.2. Disolventes Residuales en Productos Farmacéuticos.

Los límites de exposición que figuran en este Método General de Análisis están establecidos con respecto a metodologías y datos de seguridad descritos en monografías del EHC e IRIS. Sin embargo, se deben tener en cuenta al establecer los límites de exposición las siguientes suposiciones específicas sobre los disolventes residuales que se emplearán en la síntesis y formulación de productos farmacéuticos.

1. Los pacientes (no la población en general) emplean 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 adecuada 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 farmacéutica y a menudo son parte de los productos medicinales.
4. No se debe exceder el nivel recomendado de disolventes residuales salvo en circunstancias excepcionales.
5. Los datos de los estudios toxicológicos que se emplean para determinar los niveles admisibles de disolventes residuales deben provenir de protocolos apropiados, como por ejemplo los que describe la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OECD, por sus siglas en inglés), la EPA y el Libro Rojo de la FDA.

ANEXO 3. PROCEDIMIENTOS PARA ESTABLECER LÍMITES DE EXPOSICIÓN.

El método Gaylor-Kodell para la evaluación del riesgo (Gaylor, D. W. y Kodell, R. L., Linear Interpolation Algorithm for Low Dose Assessment of Toxic Substance. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 4 : 305, 1980) 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 límites de exposición. Los límites de exposición para los disolventes residuales de Clase I podrían determinarse empleando 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 efectúan mediante técnicas analíticas de última generación.

Los niveles de exposición admisibles que figuran en este Método General de Análisis 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 *PF* 15(6) [nov. a dic. 1989]) y el método

adoptado por la IPCS para la Evaluación del Riesgo para la Salud Humana de los Productos Químicos [Assessing Human Health Risk of Chemicals (Environmental Health Criterio 170, OMS, 1994)]. Estos procedimientos son similares a los que emplea 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 de los valores de EDP. No es necesario realizar estos cálculos para emplear los valores de EDP que figuran en la *Tabla 0500.2. Disolventes Residuales* de Clase 2 de este documento.

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

$$\text{EDP} = \text{NOEL} \times \text{Ajuste por Peso} / F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5 \quad (1)$$

La EDP se calcula preferentemente a partir de un NOEL. Si no se obtiene un NOEL, se puede emplear el LOEL. Los factores de modificación que se proponen en este documento para relacionar datos con seres humanos son del mismo tipo que los "factores de incertidumbre" empleados en los Criterios Sanitarios Ambientales (*Environmental Health Criteria* 170, OMS, Ginebra, 1994) y los "factores de modificación" o los "factores de seguridad" en el *Pharmacopeial Forum*. La suposición de una exposición sistémica de 100 por ciento se emplea 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 = 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 = 5 para extrapolación de ratas a seres humanos

F1 = 10 para extrapolación de otros animales a seres humanos

F1 = 12 para extrapolación de ratones a seres humanos

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

$$S = kM^{0,67} \quad (2)$$

en donde M = peso corporal; y la constante k se ha tomado con valor 10. Los pesos corporales empleados en la ecuación figuran a continuación en la Tabla A3.-1.

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 en todo este Método General de Análisis.

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

F3 = 1 para estudios que duran como mínimo la mitad de su vida (1 año para roedores o conejos; 7 años para gatos, perros y monos).

F3 = 1 para estudios reproductivos que se cubren el periodo completo de organogénesis.

F3 = 2 para un estudio de 6 meses en roedores o un estudio de 3.5 años en no roedores.

F3 = 5 para un estudio de 3 meses en roedores o un estudio de 2 años en no roedores.

F3 = 10 para estudios más breves.

En todos los casos se ha empleado el valor más alto para los estudios con duración intermedia (por ejemplo, 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 emplean 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 sólo está disponible un LOEL, se puede emplear 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 kilogramos (kg). Este peso relativamente bajo proporciona un factor de seguridad adicional con respecto a los pesos estándar de 60 kg 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 empleados 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*, Vol. 9, No. 1, Suplemento, abril 1997, página S24.

Se calcula que el NOEL es de $50,7 \text{ mg kg}^{-1} \text{ día}^{-1}$. La EDP para el acetonitrilo en este estudio se calcula de la siguiente manera:

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

En este ejemplo.

F1 = 12 representa la extrapolación de ratones a seres humanos.

F2 = 10 representa las diferencias entre distintos seres humano individuales.

F3 = 5 porque la duración del estudio fue de sólo 13 semanas.

F4 = 1 porque no se encontró toxicidad grave.

F5 = 1 porque se determinó el nivel sin efecto.

A3.-1. Valores Empleados en los Cálculos en este documento.

Peso corporal de ratas	425 g
Peso corporal de ratas preñadas	330 g
Peso corporal de ratones	28 g
Peso corporal de ratones hembra preñadas	30 g
Peso corporal de cobayos	500 g
Peso corporal de monos Rhesus	2,5 kg
Peso corporal de conejos (preñadas o no)	4 kg
Peso corporal de perros Beagle	11,5 kg
Volumen respiratorio de ratas	290 L/día
Volumen respiratorio de ratones	43 L/día
Volumen respiratorio de conejos	1440 L/día
Volumen respiratorio de cobayos	430 L/día
Volumen respiratorio humano	28 800 L/día
Volumen respiratorio de perros	9000 L/día
Volumen respiratorio de monos	1150 L/día
Consumo de agua de ratones	5 mL/día
Consumo de agua de ratas	30 mL/día
Consumo de alimentos de ratas	30 g/día

Se emplea la ecuación de gases ideales, $PV=nRT$, para convertir las concentraciones de gases empleados 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*, Vol. 9, No. 1, Suplemento, abril 1997, página S9.

$$n/V = P/RT = 300 \times 10^{-6} \text{ atm} \times 153\,840 \text{ mg mol}^{-1} / 0,082 \text{ L a mK}^{-1} \text{ mol}^{-1} \times 298 \text{ K} = 46,15 \text{ mg} / 24,45 \text{ L} = 1,89 \text{ mg/L}$$

La relación $1000 \text{ L} = 1 \text{ m}^3$ se emplea para convertir los valores a mg/m³.

5.- Resultados y discusión.

La propuesta que se presenta resuelve las siguientes inconsistencias que contiene el Método General de Análisis 0500. Impurezas Orgánicas Volátiles publicada en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 9ª Edición:

- Se incluyen los métodos I, II, III y IV, con esto se evita el vacío de información que deja lo publicado en la 9ª edición, para los productos referidos en la Farmacopea Herbolaria.
- Se agrega una tabla donde se refieren los disolventes residuales Clase 3.
- La lista de los disolventes que trata el MGA se transfiere al Anexo 1.
- Se adiciona al MGA “Otros Disolventes Residuales”.
- Se cambia el nombre de los “Disolvente (a), Disolvente (b) y Disolvente (c)” a “Soluciones”, para evitar confusiones.
- Se amplía el “Criterio de aceptación para disolventes Clase 3” previendo los casos en que los aditivos o fármacos no refieran la prueba de “Pérdida por secado”.

La estructura que se plantea define los Disolventes Residuales y en que procesos son utilizados, incluye el alcance del MGA, la clasificación de los disolventes residuales por evaluación de riesgos, indica los métodos para establecer los límites de exposición, también se dan dos opciones para describir los límites de disolventes residuales de Clase 2, se dan ejemplos de cómo puede ser el informe de los niveles de disolventes residuales cuando los fabricantes hacen los reportes, se da la clasificación de los disolventes y en el apartado de “identificación y Control de Disolventes Residuales” se plantea el procedimiento a seguir para las sustancias solubles en agua y las insolubles en agua. En el apartado de “Otros Procedimientos Analíticos” se incluyen los métodos I, II, III y IV, se incluye un “Glosario” donde se dan algunas definiciones que se manejan en el MGA, también se incluyen tres anexos que dan información necesaria de reglamentación ambiental de los disolventes orgánicos volátiles y los disolventes residuales en productos farmacéuticos.

Con toda esta información se sustenta el MGA y se presenta de forma completa la información requerida para el desarrollo del procedimiento.

También se agregaron algunos cromatogramas como referencia.

Con la estructura que se presenta, la información adicional que se incluye y con la metodología a seguir para la Identificación, Control y Cuantificación de Disolventes Residuales se puede llevar a cabo el análisis que se plantea en el MGA de forma ordenada y secuencial sin que tenga vacíos de información o que se preste a confusión.

Dada la importancia que tiene esta determinación para la seguridad de los pacientes que consumen los medicamentos, se considera de suma importancia la claridad del Método General de Análisis, es así como la propuesta presentada aporta los elementos que hacen falta en la FEUM 9ª edición con una claridad suficiente para el químico analista que se encargará de este análisis, pueda llevarlo a cabo sin ningún inconveniente.

6.- Conclusiones.

La propuesta del Método General de Análisis que se plantea en este trabajo, enriquece el documento ya que evita omisiones que presenta lo publicado en la FEUM 9ª edición. El Método General de Análisis presentado en la propuesta de forma ordenada y secuencial da sustento técnico suficiente y adecuado para que el Químico Analista que realice la Determinación de Impurezas Orgánicas Volátiles tenga la información secuenciada necesaria para poder llevar a cabo la prueba.

8.- Anexos:

Anexo 1. Certificado de Mezcla de Disolventes Residuales Clase 1 USP.



U.S. Pharmacopeia
The Standard of Quality™

USP Certificate

Residual Solvents Mixture- Class 1 LOT F1H387

<u>Component</u>	<u>Concentration (mg/mL) in DMSO</u>	<u>CAS Number</u>
Benzene	10.2	71-73-2
Carbon Tetrachloride	19.8	56-23-5
1,2-Dichloroethane	25.3	107-06-2
1,1-Dichloroethene	38.8	75-35-4
1,1,1-Trichloroethane	50.0	71-55-6

CARTON LABEL TEXT

AMPUL LABEL TEXT

<p style="font-size: small;">For use with specified USP® Tests. Not for use as a drug. Please refer to safety data sheet.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> <p>USP REFERENCE STANDARD</p> <p>RESIDUAL SOLVENTS MIXTURE - Class 1 3 x 1.2 mL</p> <p>DANGER! Cancer Suspect Agent, Toxic, Irritant, Combustible</p> <p>Mix well before opening. Mixture of Class 1 solvents in DMSO: Benzene, Carbon Tetrachloride, 1,2-Dichloroethane, 1,1-Dichloroethene, 1,1,1-Trichloroethane. See accompanying certificate for concentration. Dispense of ampul portion after opening. Keep container tightly closed. Protect from light.</p> <p style="font-size: x-small;">CAT. NO. 1601102 USP ROCKVILLE, MD LOT F1H387</p> </div> <p style="text-align: center; font-size: x-small;">F1H387</p>	<p style="font-size: small;">For use with specified USP® Tests. Not for use as a drug. Please refer to safety data sheet.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> <p>USP REFERENCE STANDARD</p> <p>RESIDUAL SOLVENTS MIXTURE - Class 1 1.2 mL</p> <p>DANGER! Cancer Suspect Agent, Toxic, Irritant, Combustible</p> <p>Mix well before opening. Mixture of Class 1 solvents in DMSO: Benzene, Carbon Tetrachloride, 1,2-Dichloroethane, 1,1-Dichloroethene, 1,1,1-Trichloroethane. See accompanying certificate for concentration. Dispense of ampul portion after opening. Keep ampul tightly closed. Protect from light.</p> <p style="font-size: x-small;">CAT. NO. 1601102 USP ROCKVILLE, MD LOT F1H387</p> </div>
--	--

USP certifies that the USP Reference Standards Committee, in accordance with their rules and procedures, determined that this USP Reference Standard lot is suitable to assess compliance with the monograph standards for which it is specified. The critical characteristics of this lot are usually determined independently in three or more laboratories, including USP, government, academic, and industrial collaborators.


 QA Director

Anexo 1. Certificado de Mezcla de Disolventes Residuales Clase 1 USP
(Continuación).



TYPICAL CHROMATOGRAM

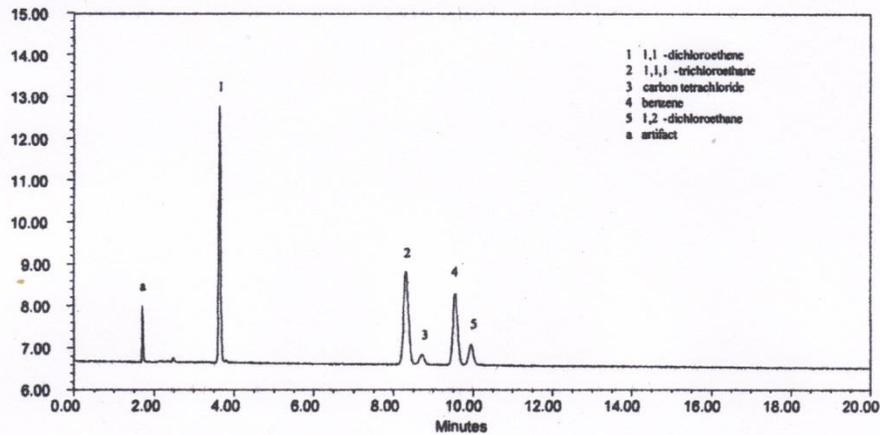
USP Residual Solvents Mixture – Class 1 RS

Lot F1H387 (Cat. 1601102)

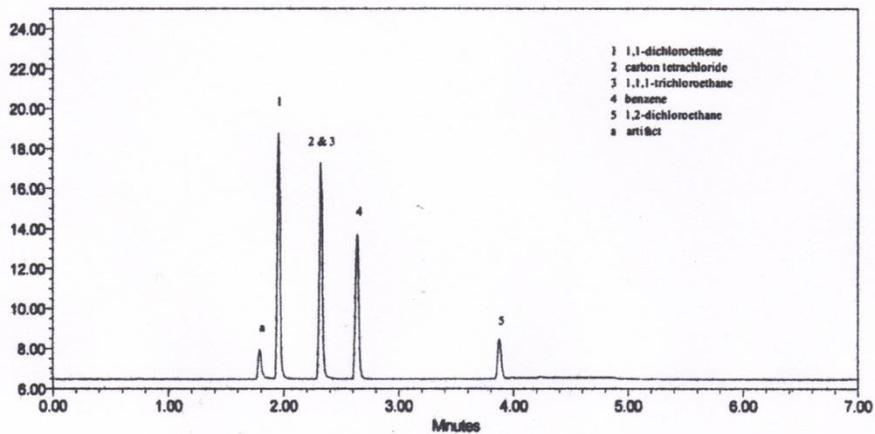
USP General Chapter <467>: Residual Solvents

Test: Procedure A and Procedure B

Procedure A



Procedure B



This chromatogram is supplied for information only to assist in identifying peaks and does not constitute any legal requirement.

Anexo 1. Certificado de Mezcla de Disolventes Residuales Clase 1 USP (Continuación).

Calculation Value

Unless otherwise stated on the Reference Standard label, a value of 100.0% should be used in USP or NF compendial applications for which the use of this Reference Standard is intended. Please refer to the specific Reference Standard label for further information.

Expiration

Current lots are identified in the Official USP Reference Standards catalog. In some cases, the previous lot may still be considered official. If so, it is identified in the column marked "Previous Lot/Valid Use Date." Ordinarily, the previous lot is carried in official status for about one year after the current lot enters distribution.

It is the responsibility of each user to determine that this lot is current when used. To ensure up-to-date information, USP publishes the Official USP Reference Standards Catalog, which contains official lot designations. This information is also available on the USP web site, at www.usp.org, as well as in the bimonthly subscription publication, *Pharmacopeial Forum*.

Instructions for Use

Follow the instructions in the appropriate USP or NF Monographs and General Requirements for Tests and Assays of the current *USP-NF*. In the event that instructions on the label of this lot differ from those found in the current *USP-NF*, those on the label supersede any instructions listed in Chapter <11>.

Non-Monograph Use

The suitability of this Reference Standard for use in non-compendial applications is solely the responsibility of the user.

LEGAL NOTICE

USP MAKES NO REPRESENTATION OR WARRANTY WITH RESPECT TO THE ACCURACY, COMPLETENESS, OR CURRENTNESS OF THIS CERTIFICATE; AND USP SPECIFICALLY DISCLAIMS ANY OTHER WARRANTY, EXPRESS, IMPLIED, OR STATUTORY, INCLUDING BUT NOT LIMITED TO, THE IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY AND FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. USP DOES NOT WARRANT THAT THE INFORMATION CONTAINED HEREIN MEETS THE CUSTOMER'S REQUIREMENTS. USP SHALL NOT BE LIABLE ON ACCOUNT OF ANY SUCH ERRORS OR OMISSIONS.

USP Reference Standards are not intended for use as drugs, dietary supplements, or as medical devices.
This document is not a Material Safety Data Sheet.

This certificate may not be reproduced without the express written permission of USP.

Copyright 2008 The United States Pharmacopeial Convention, Inc. All rights reserved.

Anexo 2. Certificado de Mezcla A - Disolventes Residuales Clase 2 USP.



U.S. Pharmacopeia
The Standard of Quality™

USP Certificate

Residual Solvents Class 2 -Mixture A

LOT G0H439

Solvent	Content (mg/mL) in DMSO	CAS Number
Acetonitrile	1.95	75-05-8
Chlorobenzene	1.77	108-90-7
Cyclohexane	17.52	110-82-7
1,2-Dichloroethene	9.06	540-59-0
<i>trans</i> -1,2-Dichloroethene	4.48	156-60-5
<i>cis</i> -1,2-Dichloroethene	4.57	156-59-2
Methylene chloride (Dichloromethane)	3.02	75-09-2
1,4-Dioxane	1.91	123-91-1
Methanol	14.84	67-56-1
Methylcyclohexane	5.53	108-87-2
Tetrahydrofuran (THF)	3.89	109-99-9
Toluene	4.33	108-88-3
Xylenes	10.59	1330-20-7
Ethylbenzene	1.76	100-41-4
<i>p</i> -Xylene	0.98	106-42-3
<i>m</i> -Xylene	1.56	108-38-3
<i>o</i> -Xylene	6.38	95-47-6

CARTON LABEL TEXT

AMPUL LABEL TEXT

<p>USP REFERENCE STANDARD</p> <p>RESIDUAL SOLVENTS Class 2 - MIXTURE A 3 x 1.2 mL</p> <p>DANGER! Poison, Cancer Suspect Agent, Irritant, Combustible</p> <p>Mix thoroughly before opening. Class 2 Mixture A solvents. Fifteen solvents in DMSO. See the accompanying Certificate for a detailed list of all solvents and content. Protect from light. Dispose of unused portion after opening.</p> <p>CAT. NO. 1601281 USP ROCKVILLE, MD LOT G0H439</p> <p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">G0H439</p>	<p>USP REFERENCE STANDARD</p> <p>RESIDUAL SOLVENTS Class 2 - MIXTURE A 1.2 mL</p> <p>DANGER! Poison, Cancer Suspect Agent, Irritant, Combustible</p> <p>Mix thoroughly before opening. Class 2 Mixture A solvents. Fifteen solvents in DMSO. See the accompanying Certificate for a detailed list of all solvents and content. Protect from light. Dispose of unused portion after opening.</p> <p>CAT. NO. 1601281 USP ROCKVILLE, MD LOT G0H439</p>
---	---

USP certifies that the USP Reference Standards Committee, in accordance with their rules and procedures, determined that this USP Reference Standard lot is suitable to assess compliance with the monograph standards for which it is specified. The critical characteristics of this lot are usually determined independently in three or more laboratories, including USP, government, academic, and industrial collaborators.


QA Director

Anexo 2. Certificado de Mezcla A - Disolventes Residuales Clase 2 USP
(Continuación).

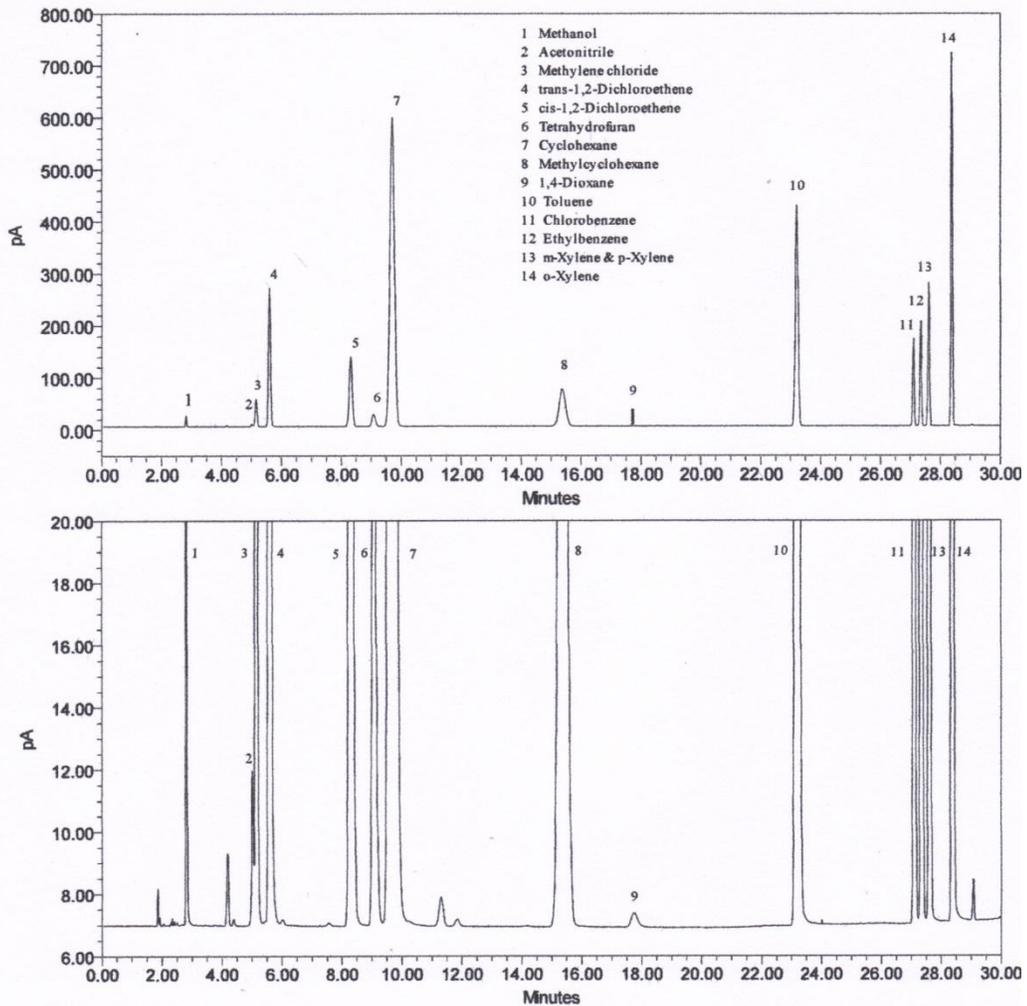


TYPICAL CHROMATOGRAM

USP Residual Solvents Class 2 – Mixture A RS
Lot No. G0H439 (Cat.No. 1601281)

USP Monograph: General Chapter<467> RESIDUAL SOLVENTS, USP 31

Test: Procedure A



This chromatogram is supplied for information only to assist in identifying peaks and does not constitute any legal requirement.

Anexo 2. Certificado de Mezcla A - Disolventes Residuales Clase 2 USP
(Continuación).



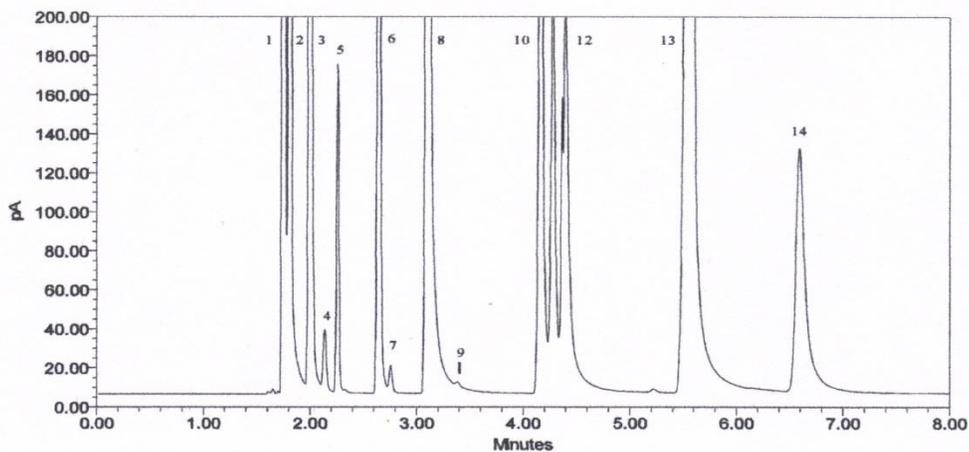
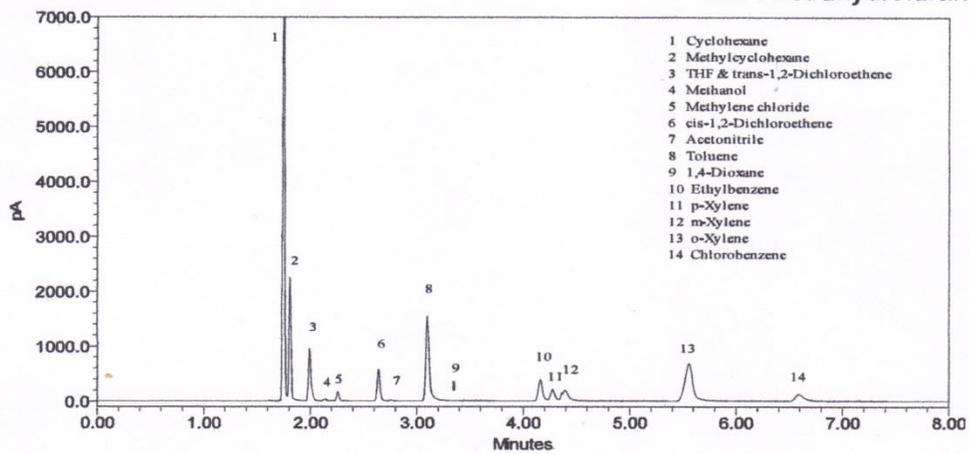
TYPICAL CHROMATOGRAM

USP Residual Solvents Class 2 – Mixture A RS Lot No. G0H439 (Cat.No. 1601281)

USP Monograph: General Chapter <467> RESIDUAL SOLVENTS, USP
31

Test: Procedure B

THF: Tetrahydrofuran



This chromatogram is supplied for information only to assist in identifying peaks and does not constitute any legal requirement.

Anexo 2. Certificado de Mezcla A - Disolventes Residuales Clase 2 USP (Continuación).

Calculation Value

Unless otherwise stated on the Reference Standard label, a value of 100.0% should be used in USP or NF compendial applications for which the use of this Reference Standard is intended. Please refer to the specific Reference Standard label for further information.

Expiration

Current lots are identified in the Official USP Reference Standards catalog. In some cases, the previous lot may still be considered official. If so, it is identified in the column marked "Previous Lot/Valid Use Date." Ordinarily, the previous lot is carried in official status for about one year after the current lot enters distribution.

It is the responsibility of each user to determine that this lot is current when used. To ensure up-to-date information, USP publishes the Official USP Reference Standards Catalog, which contains official lot designations. This information is also available on the USP web site, at www.usp.org, as well as in the bimonthly subscription publication, *Pharmacopeial Forum*.

Instructions for Use

Follow the instructions in the appropriate USP or NF Monographs and General Requirements for Tests and Assays of the current *USP-NF*. In the event that instructions on the label of this lot differ from those found in the current *USP-NF*, those on the label supersede any instructions listed in Chapter <11>.

Non-Monograph Use

The suitability of this Reference Standard for use in non-compendial applications is solely the responsibility of the user.

LEGAL NOTICE

USP MAKES NO REPRESENTATION OR WARRANTY WITH RESPECT TO THE ACCURACY, COMPLETENESS, OR CURRENTNESS OF THIS CERTIFICATE; AND USP SPECIFICALLY DISCLAIMS ANY OTHER WARRANTY, EXPRESS, IMPLIED, OR STATUTORY, INCLUDING BUT NOT LIMITED TO, THE IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY AND FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. USP DOES NOT WARRANT THAT THE INFORMATION CONTAINED HEREIN MEETS THE CUSTOMER'S REQUIREMENTS. USP SHALL NOT BE LIABLE ON ACCOUNT OF ANY SUCH ERRORS OR OMISSIONS.

USP Reference Standards are not intended for use as drugs, dietary supplements, or as medical devices.
This document is not a Material Safety Data Sheet.

This certificate may not be reproduced without the express written permission of USP.

Copyright 2008 The United States Pharmacopeial Convention, Inc. All rights reserved.

Anexo 3. Certificado de Mezcla B - Disolventes Residuales Clase 2 USP.



U.S. Pharmacopeia
The Standard of Quality™

USP Certificate

Residual Solvents Class 2 -Mixture B

CAT. NO. 1601292 LOT G0I069

<u>Component</u>	<u>Content (µg/mL) in DMSO</u>	<u>CAS Number</u>
Chloroform	62	67-66-3
1,2-Dimethoxyethane	98	110-71-4
Hexane	236	110-54-3
Methylbutylketone	50	591-78-6
Nitromethane	50	75-52-5
Pyridine	200	110-86-1
Tetralin	100	119-64-2
Trichloroethylene	78	79-01-6

BOX LABEL TEXT

AMPUL LABEL TEXT

<p style="font-size: small;">For use with specified USP-NF Tests. Not for use as a drug. Read MSDS before using.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> REFERENCE STANDARD </div> <p style="text-align: center;">RESIDUAL SOLVENTS Class 2 - MIXTURE B 3 x 1.2 mL</p> <p style="font-size: x-small;">DANGER! Cancer Suspect Agent, Toxic, Irritant, Combustible</p> <p style="font-size: x-small;">Mix thoroughly before opening.</p> <p style="font-size: x-small;">Class 2 Mixture B solvents. Eight solvents in DMSO. See the accompanied Certificate for a detailed list of all solvents and concentrations. Protect from light. Dispose of unused portion after opening.</p> <p style="font-size: x-small;">CAT. NO. 1601292 USP ROCKVILLE, MD LOT G0I069</p> <div style="text-align: right; font-size: x-small;">G0I069</div>	<p style="font-size: small;">For use with specified USP-NF Tests. Not for use as a drug. Read MSDS before using.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> REFERENCE STANDARD </div> <p style="text-align: center;">RESIDUAL SOLVENTS Class 2 - MIXTURE B 1.2 mL</p> <p style="font-size: x-small;">DANGER! Cancer Suspect Agent, Toxic, Irritant, Combustible</p> <p style="font-size: x-small;">Mix thoroughly before opening.</p> <p style="font-size: x-small;">Class 2 Mixture B solvents. Eight solvents in DMSO. See the accompanied Certificate for a detailed list of all solvents and concentrations. Protect from light. Dispose of unused portion after opening.</p> <p style="font-size: x-small;">CAT. NO. 1601292 USP ROCKVILLE, MD LOT G0I069</p>
---	--

USP certifies that the USP Reference Standards Committee, in accordance with their rules and procedures, determined that this USP Reference Standard lot is suitable to assess compliance with the monograph standards for which it is specified. The critical characteristics of this lot are usually determined independently in three or more laboratories, including USP, government, academic, and industrial collaborators.

QA Director

Anexo 3. Certificado de Mezcla B - Disolventes Residuales Clase 2 USP
(Continuación).



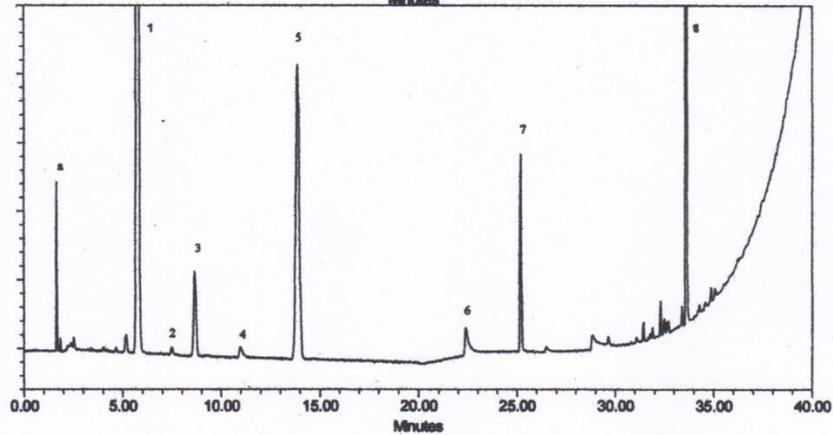
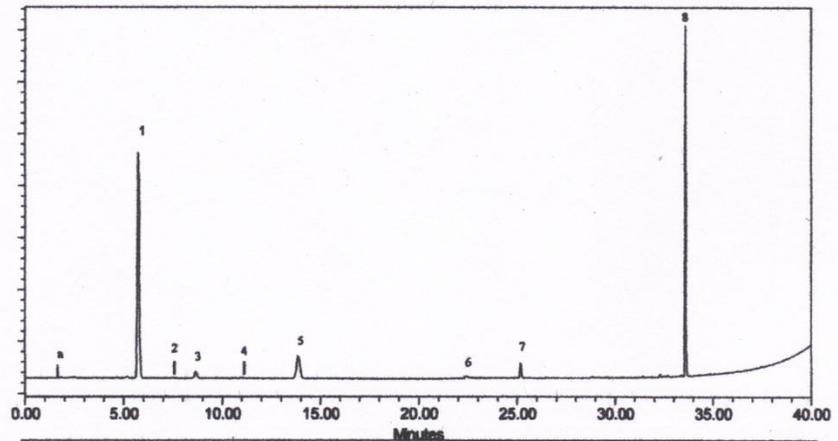
TYPICAL CHROMATOGRAM

USP Residual Solvents Class 2 – Mixture B RS

Lot No. G0I069 (Cat.No. 1601292)

USP Monograph: General Chapter <467> RESIDUAL SOLVENTS, USP
31

Test: Procedure A



- | | | |
|------------------|---------------------------|-----------------------|
| a - artifact | 3 - chloroform | 6 - pyridine |
| 1 - hexane | 4 - 1,2-dimethoxyethane | 7 - methylbutylketone |
| 2 - Nitromethane | 5 - 1,1,2-trichloroethene | 8 - tetralin |

This chromatogram is supplied for information only to assist in identifying peaks and does not constitute any legal requirement.

Anexo 3. Certificado de Mezcla B - Disolventes Residuales Clase 2 USP
(Continuación).



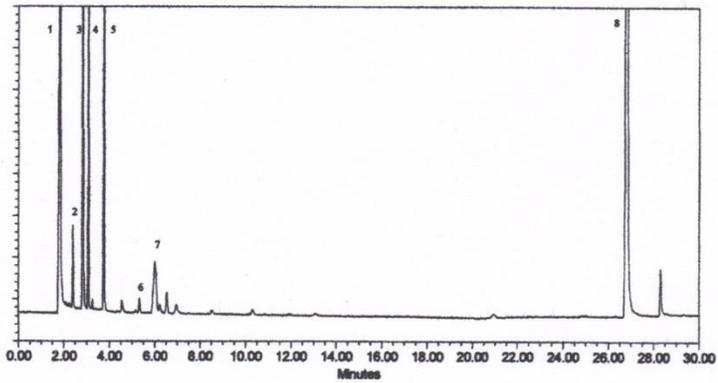
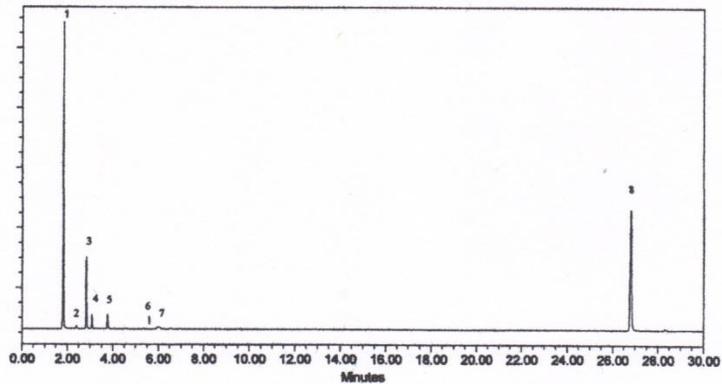
TYPICAL CHROMATOGRAM

USP Residual Solvents Class 2 – Mixture B RS

Lot No. G0I069 (Cat.No. 1601292)

USP Monograph: General Chapter<467> RESIDUAL SOLVENTS, USP
31

Test: Procedure B



- | | | |
|---------------------------|-----------------------|--------------|
| 1 - hexane | 4 - chloroform | 7 - pyridine |
| 2 - 1,2-dimethoxyethane | 5 - methylbutylketone | 8 - tetralin |
| 3 - 1,1,2-trichloroethene | 6 - Nitromethane | |

This chromatogram is supplied for information only to assist in identifying peaks and does not constitute any legal requirement.

Anexo 3. Certificado de Mezcla B - Disolventes Residuales Clase 2 USP (Continuación).

Calculation Value

Unless otherwise stated on the Reference Standard label, a value of 100.0% should be used in USP or NF compendial applications for which the use of this Reference Standard is intended. Please refer to the specific Reference Standard label for further information.

Expiration

Current lots are identified in the Official USP Reference Standards catalog. In some cases, the previous lot may still be considered official. If so, it is identified in the column marked "Previous Lot/Valid Use Date." Ordinarily, the previous lot is carried in official status for about one year after the current lot enters distribution.

It is the responsibility of each user to determine that this lot is current when used. To ensure up-to-date information, USP publishes the Official USP Reference Standards Catalog, which contains official lot designations. This information is also available on the USP web site, at www.usp.org, as well as in the bimonthly subscription publication, *Pharmacoepial Forum*.

Instructions for Use

Follow the instructions in the appropriate USP or NF Monographs and General Requirements for Tests and Assays of the current *USP-NF*. In the event that instructions on the label of this lot differ from those found in the current *USP-NF*, those on the label supersede any instructions listed in Chapter <11>.

Non-Monograph Use

The suitability of this Reference Standard for use in non-compendial applications is solely the responsibility of the user

LEGAL NOTICE

USP MAKES NO REPRESENTATION OR WARRANTY WITH RESPECT TO THE ACCURACY, COMPLETENESS, OR CURRENTNESS OF THIS CERTIFICATE; AND USP SPECIFICALLY DISCLAIMS ANY OTHER WARRANTY, EXPRESS, IMPLIED, OR STATUTORY, INCLUDING BUT NOT LIMITED TO, THE IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY AND FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. USP DOES NOT WARRANT THAT THE INFORMATION CONTAINED HEREIN MEETS THE CUSTOMER'S REQUIREMENTS. USP SHALL NOT BE LIABLE ON ACCOUNT OF ANY SUCH ERRORS OR OMISSIONS.

USP Reference Standards are not intended for use as drugs, dietary supplements, or as medical devices.
This document is not a Material Safety Data Sheet.

This certificate may not be reproduced without the express written permission of USP.

Copyright 2009 The United States Pharmacopeial Convention, Inc. All rights reserved.

Anexo 4. Certificado de Mezcla C - Disolventes Residuales Clase 2 USP.



U.S. Pharmacopeia
The Standard of Quality™

USP Certificate

Residual Solvents Class 2 – Mixture C
CAT. NO. 1601306 LOT F0D182

<u>Solvent</u>	<u>Content (mg/mL) in DMSO</u>	<u>CAS Number</u>
N,N-Dimethylacetamide	5.56	127-19-5
N,N-Dimethylformamide	4.51	68-12-2
2-Ethoxyethanol	0.81	110-80-5
Ethyleneglycol	3.09	107-21-1
Formamide	1.13	75-12-7
2-Methoxyethanol	0.246	109-86-4
N-Methylpyrrolidone	2.66	872-50-4
Sulfolane	0.82	126-33-0

BOX LABEL TEXT

USP REFERENCE STANDARD

RESIDUAL SOLVENT CLASS 2 - MIXTURE C 3 x 1.2 mL

DANGER! Poison, Reproductive Hazard, Irritant, Combustible

Class 2 Mixture C solvents. Eight solvents in DMSO. Mix thoroughly before opening. See accompanying certificate for list of solvents and content. Dispose of unused portion after opening. Keep container tightly closed. Protect from light.

CAT. NO. 1601306 USP ROCKVILLE, MD LOT F0D182

F0D182

AMPUL LABEL TEXT

USP REFERENCE STANDARD

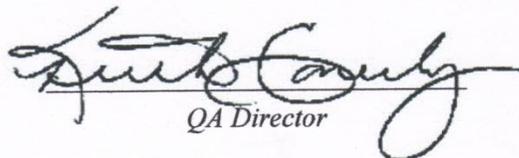
RESIDUAL SOLVENT Class 2 - MIXTURE C 1.2 mL

DANGER! Poison, Reproductive Hazard, Irritant, Combustible

Eight class 2 solvents in DMSO. See accompanying certificate for list of solvents and content. Mix thoroughly before opening. Dispose of unused portion after opening. Keep container tightly closed. Protect from light.

CAT. NO. 1601306 USP ROCKVILLE, MD LOT F0D182

USP certifies that the USP Reference Standards Committee, in accordance with their rules and procedures, determined that this USP Reference Standard lot is suitable to assess compliance with the monograph standards for which it is specified. The critical characteristics of this lot are usually determined independently in three or more laboratories, including USP, FDA, and academic or industrial collaborators.


 QA Director

Anexo 4. Certificado de Mezcla C - Disolventes Residuales Clase 2 USP
(Continuación).

TYPICAL CHROMATOGRAM

USP Residual Solvents Class 2 – Mixture C RS

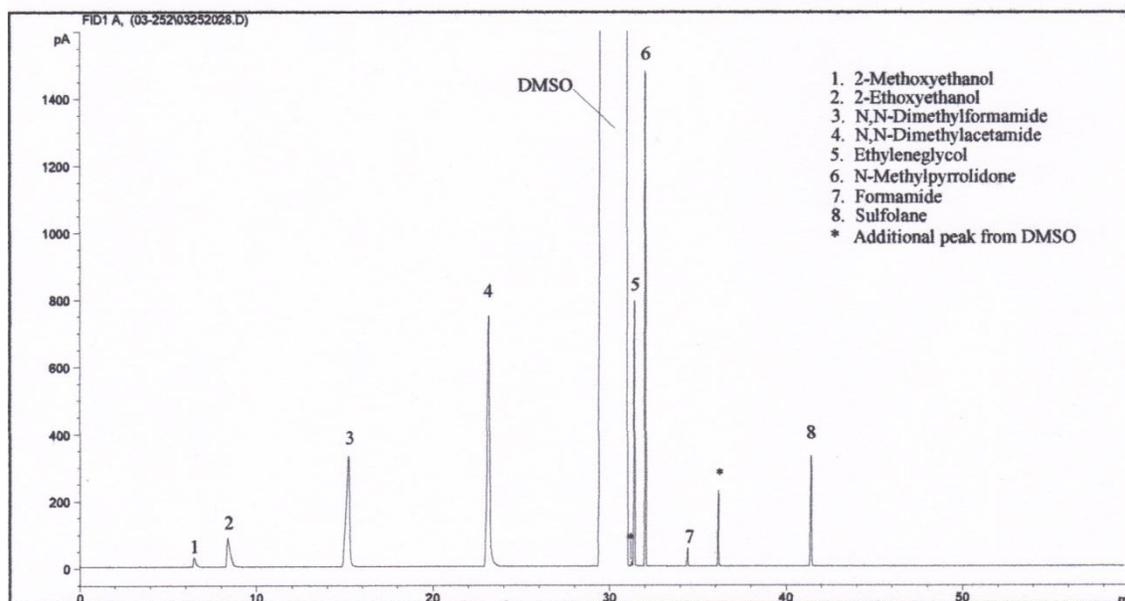
Cat.No.1601306

Lot No. F0D182

USP Monograph: proposed <467> *Organic Volatile Impurities,*

PF 29(4), 1153

Test: *Procedure B* with Direct Injection



This chromatogram is supplied for information only to assist in identifying peaks and does not constitute any legal requirement.

Anexo 4. Certificado de Mezcla C - Disolventes Residuales Clase 2 USP (Continuación).

Calculation Value

Unless otherwise stated on the Reference Standard label, a value of 100.0% should be used in USP or NF compendial applications for which the use of this Reference Standard is intended. Please refer to the specific Reference Standard label for further information.

Expiration

Current lots are identified in the Official USP Reference Standards catalog. In some cases, the previous lot may still be considered official. If so, it is identified in the column marked "Previous Lot/Valid Use Date." Ordinarily, the previous lot is carried in official status for about one year after the current lot enters distribution.

It is the responsibility of each user to determine that this lot is current when used. To ensure up-to-date information, USP publishes the Official USP Reference Standards Catalog, which contains official lot designations. This information is also available on the USP web site, at www.usp.org, as well as in the bimonthly subscription publication, *Pharmacopeial Forum*.

Instructions for Use

Follow the instructions in the appropriate USP or NF Monographs and General Requirements for Tests and Assays of the current *USP-NF*. In the event that instructions on the label of this lot differ from those found in the current *USP-NF*, those on the label supersede any instructions listed in Chapter <11>.

Non-Monograph Use

The suitability of this Reference Standard for use in non-compendial applications is solely the responsibility of the user.

LEGAL NOTICE

USP MAKES NO REPRESENTATION OR WARRANTY WITH RESPECT TO THE ACCURACY, COMPLETENESS, OR CURRENTNESS OF THIS CERTIFICATE; AND USP SPECIFICALLY DISCLAIMS ANY OTHER WARRANTY, EXPRESS, IMPLIED, OR STATUTORY, INCLUDING BUT NOT LIMITED TO, THE IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY AND FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. USP DOES NOT WARRANT THAT THE INFORMATION CONTAINED HEREIN MEETS THE CUSTOMER'S REQUIREMENTS. USP SHALL NOT BE LIABLE ON ACCOUNT OF ANY SUCH ERRORS OR OMISSIONS.

USP Reference Standards are not intended for use as drugs, dietary supplements, or as medical devices.
This document is not a Material Safety Data Sheet.

This certificate may not be reproduced without the express written permission of USP.

Copyright 2003 The United States Pharmacopeial Convention, Inc. All rights reserved.

7.- Bibliografía.

1. México. Secretaría de Salud. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 9ª Edición (2008).
México 2008.
2. México. Secretaría de Salud. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 8ª Edición (2004).
México 2004.
3. U.S. Pharmacopeia The Standard of Quality. The United States Pharmacopeial Convention.
The United States Pharmacopeia 24.
The National Formulary 19.
USA 1999.
4. U.S. Pharmacopeia The Standard of Quality. The United States Pharmacopeial Convention.
The United States Pharmacopeia 25.
The National Formulary 20.
5. U.S. Pharmacopeia The Standard of Quality. The United States Pharmacopeial Convention.
The United States Pharmacopeia 30.
The National Formulary 21.
USA 2006.
6. U.S. Pharmacopeia The Standard of Quality. The United States Pharmacopeial Convention.
The United States Pharmacopeia 31.
The National Formulary 22.
USA 2007.
7. European Directorate for the Quality of Medicine & HealthCare. Convention on the Elaboration of a European Pharmacopeia.

- European Pharmacopoeia 5.0 2005.
France 2004.
8. European Directorate for the Quality of Medicine & HealthCare. Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia.
European Pharmacopoeia 6.0 2008.
France 2007.
9. British Pharmacopoeia Commission Office.
British Pharmacopoeia 2004.
London 2004.
10. Merck & Company.
The Merck Index.
New Jersey, USA 2001.
11. Monografía “Galato de Propilo”. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 9ª Edición.
12. MGA 0500. DETERMINACIÓN DE IMPUREZAS ORGÁNICAS VOLÁTILES.
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 9ª Edición.
13. Handbook of Pharmaceutical Excipients Fifth Edition, Pharmaceutical Press, Washington DC USA.
14. MGA 0671. PÉRDIDA POR SECADO. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 9ª Edición.
15. L.G.Wade.
Química Orgánica.
Prentice-Hall Hispanoamericana, S.A.
México 1993.
16. European Directorate for the Quality of Medicine & HealthCare. Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia.
European Pharmacopoeia 3ª Edición, 1996.
Francia 1996.
17. The Japanese Pharmacopoeia 14ª Edición.
Versión en Inglés.
Tokio, Japón 2001.

18. British Pharmacopoeia Commission Office.
British Pharmacopoeia 1993.
London 1993.
19. British Pharmacopoeia Commission Office.
British Pharmacopoeia 1999.
London 1999.
20. British Pharmacopoeia Commission Office.
British Pharmacopoeia 2002.
London 2002.
21. México. Secretaría de Salud. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 6ª Edición (1994).
México 1994.
22. México. Secretaría de Salud. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª Edición (2000).
México 2000.
23. México. Secretaría de Salud. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos.
México 1998.
24. www.ich.org
25. www.quimica.unam.mx/IMG/pdf
26. <http://www.merck-chemicals.com.mx>
27. <http://www.insht.es>
28. <http://www.usp.org/>
29. <http://www.feum.org/>
30. <http://www.pharmacopoeia.org.uk/>
31. <http://www.edqm.eu>