

Alcohol Deshidratado

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	17–ago–2020
Fecha Oficial	01–sep–2020
Comité de Expertos	Comité de Expertos en Monografías de Excipientes 2
Motivo de la Revisión	Seguridad, Urgente

Para tratar los graves peligros asociados con el uso de alcohol deshidratado que contiene metanol, el Comité de Expertos en Monografías de Excipientes 2 ha revisado la Monografía de Alcohol Deshidratado. Estas revisiones concuerdan con la [solicitud](#) hecha y la guía impartida por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. (FDA).

El propósito de estas revisiones es reforzar la sección de *Identificación* de la monografía al incluir una prueba de *Límite de Metanol* como una prueba adicional de *Identificación C*. Con esto se espera tratar el problema de seguridad del paciente descrito en el [Aviso de Intención de Revisión \(NITR, por sus siglas en inglés\)](#) publicado el 31 de julio de 2020 para alertar a las partes interesadas sobre este asunto urgente y anunciar las revisiones previstas. Para información adicional sobre este tema, incluidas la correspondencia entre la U.S. FDA y la USP, y las respuestas a las Preguntas Frecuentes, haga clic [aquí](#).

Las revisiones a la monografía de Alcohol Deshidratado incluyen:

- En *Identificación*, una nueva *Identificación C*: Se agrega la prueba de *Límite de Metanol*. La prueba se refiere a las secciones pertinentes al metanol en la prueba de *Impurezas Orgánicas* actualmente oficial en la misma monografía. El procedimiento de prueba y criterio de aceptación para metanol no han sufrido cambios.
Este es un requisito local de la USP indicado por los símbolos en forma de diamante (♦). La USP ha informado al Grupo de Debate Farmacopeico (PDG, por sus siglas en inglés) sobre esta revisión.
También se incluye una nota en *Identificación C* para destacar que el cumplimiento de identidad se determina cumpliendo con los requisitos de todas las pruebas de *Identificación* en la monografía según se indica a continuación:
[Nota - Esta prueba debe realizarse para cumplir con los requisitos de la USP, además de las pruebas de *Identificación A* y *B* mencionadas anteriormente].
- En *Impurezas Orgánicas*, se agregan dos *Notas* a la *Solución estándar A* y a la subsección de *Cálculo de Metanol en Análisis*, para indicar que se hace referencia a la información de estas secciones en *Identificación C*. Estas *Notas* también están marcadas con los símbolos en forma de diamante (♦).

Como nota para las partes interesadas, [ER Alcohol Metílico USP](#) (número de artículo 1424109) fue evaluado por la USP y se considera adecuado para preparar *Solución estándar A* y *B*. Tenga en cuenta que el ER Disolvente Residual de Clase 2 - Metanol USP contiene metanol como una solución en DMSO y no es adecuado para esta prueba.

El Boletín de Revisión de Alcohol Deshidratado reemplaza la monografía oficial vigente y será oficial el 1 de septiembre de 2020. También se ha publicado un Boletín de Revisión similar para [Alcohol](#).

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Methanol-ID@usp.org.

Alcohol Deshidratado

Para ver el Aviso del Comité de Expertos que fue publicado junto con esta revisión acelerada, hacer clic en <https://www.uspnf.com/rb-dehydrated-alcohol-20200817-esp>. Las partes del texto de esta monografía que son texto USP nacional y, por lo tanto, no forman parte del texto armonizado, están indicadas con símbolos (*, ♦) para especificar este hecho.



C₂H₆O 46,07
Ethanol;
Alcohol etílico [64-17-5].

DEFINICIÓN

♦El Alcohol Deshidratado contiene no menos de 99,2%, en peso, correspondiente a no menos de 99,5%, en volumen, a 15,56°, de C₂H₅OH.♦

IDENTIFICACIÓN

- ♦ **A.** Cumple con los requisitos de la prueba de *Peso Específico* (841).
- ♦ **B. PRUEBAS ESPECTROSCÓPICAS DE IDENTIFICACIÓN** (197), *Espectroscopía en el Infrarrojo*: 197F o 197S. Sin diluir.

Agregar lo siguiente:

♦♦ ♦C. LÍMITE DE METANOL

[NOTA—Esta prueba debe realizarse para cumplir con los requisitos de la USP, además de las pruebas de *Identificación A* y *B* mencionadas anteriormente.]

Solución muestra A, Solución estándar A, Solución estándar B, Sistema cromatográfico y Aptitud del sistema: Proceder según se indica en *Impurezas Orgánicas*.

Análisis: Proceder según se indica en la prueba de *Impurezas Orgánicas, Cálculo de metanol*.

Criterios de aceptación: Cumple con los requisitos de la *Tabla 2* para metanol.♦♦ (BR 1-sep-2020)

IMPUREZAS

♦ LÍMITE DE RESIDUO NO VOLÁTIL

Muestra: 100 mL de Alcohol Deshidratado

Análisis: Evaporar la *Muestra* en una cápsula tarada en un baño de agua y secar a 100°–105° durante 1 hora.

Criterios de aceptación: El peso del residuo es no más de 2,5 mg.

Cambio en la redacción:

♦ IMPUREZAS ORGÁNICAS

Solución muestra A: Sustancia a examinar

Solución muestra B: 300 µL/L de 4-metilpentan-2-ol en *Solución muestra A*

Solución estándar A: 200 µL/L de metanol en *Solución muestra A*

♦♦ [NOTA—Preparar para su uso en *Identificación C.*]♦♦ (BR 1-sep-2020)

Solución estándar B: 10 µL/L de metanol y 10 µL/L de acetaldehído en *Solución muestra A*

Solución estándar C: 30 µL/L de acetal en *Solución muestra A*

Solución estándar D: 2 µL/L de benceno en *Solución muestra A*

Sistema cromatográfico

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

Modo: Cromatografía de Gases

Detector: Ionización a la llama

Columna: Capilar de sílice fundida, de 0,32 mm × 30 m; con una capa ligada de fase G43 de 1,8 µm

Tipo de inyección: Dividida; relación de partición, 20:1

Temperaturas

Inyector: 200°

Detector: 280°

Columna: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Temperatura Inicial (°)	Rampa de Temperatura (°/min)	Temperatura Final (°)	Tiempo de Espera (Hold Time) a la Temperatura Final (min)
40	0	40	12
40	10	240	10

Velocidad lineal: 35 cm/s

Gas transportador: Helio

Volumen de inyección: 1,0 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar B*

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,5 entre el primer pico principal (acetaldehído) y el segundo pico principal (metanol)

Análisis

Muestras: *Solución muestra A, Solución muestra B, Solución estándar A, Solución estándar B, Solución estándar C y Solución estándar D*

Cálculo de metanol

♦♦ [NOTA—Para realizar como parte de *Identificación C.*]♦♦ (BR 1-sep-2020)

$$\text{Resultado} = r_U/r_S$$

r_U = área del pico de metanol de la *Solución muestra A*

r_S = área del pico de metanol de la *Solución estándar A*

Cálculo de acetaldehído (suma de acetaldehído y acetal)

$$\text{Resultado} = \{[A_E/(A_T - A_E)] \times C_A\} + \{[D_E/(D_T - D_E)] \times C_D \times (M_{r1}/M_{r2})\}$$

A_E = área del pico de acetaldehído de la *Solución muestra A*

A_T = área del pico de acetaldehído de la *Solución estándar B*

C_A = concentración de acetaldehído en la *Solución estándar B* (µL/L)

D_E = área del pico de acetal de la *Solución muestra A*

D_T = área del pico de acetal de la *Solución estándar C*

C_D = concentración de acetal en la *Solución estándar C* (µL/L)

M_{r1} = peso molecular de acetaldehído, 44,05

M_{r2} = peso molecular de acetal, 118,2

Cálculo de benceno

$$\text{Resultado} = [B_E/(B_T - B_E)] \times C_B$$

B_E = área del pico de benceno de la *Solución muestra A*

B_T = área del pico de benceno de la *Solución estándar D*

C_B = concentración de benceno en la *Solución estándar D* (µL/L)

[NOTA—Si fuera necesario, se puede confirmar la identidad de benceno usando otro sistema

cromatográfico adecuado (fase estacionaria con una polaridad diferente.)]

Cálculo de cualquier otra impureza

$$\text{Resultado} = (r_U/r_M) \times C_M$$

- r_U = área del pico de cada impureza de la *Solución muestra B*
- r_M = área del pico de 4-metilpentan-2-ol de la *Solución muestra B*
- C_M = concentración de 4-metilpentan-2-ol en la *Solución muestra B* ($\mu\text{L/L}$)

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 2*.

Tabla 2

Nombre	Criterios de Aceptación
Metanol	No más de 0,5, correspondiente a 200 $\mu\text{L/L}$
Acetaldehído y acetal	No más de 10 $\mu\text{L/L}$, expresado como acetaldehído
Benceno	No más de 2 $\mu\text{L/L}$
Suma de todas las demás impurezas ^a	No más de 300 $\mu\text{L/L}$

^aNo tomar en cuenta los picos menores de 9 $\mu\text{L/L}$ (0,03 veces el área del pico correspondiente a 4-metilpentan-2-ol en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra B*).

PRUEBAS ESPECÍFICAS

- ***PESO ESPECÍFICO** (841): No más de 0,7962 a 15,56°, indicando no menos de 99,2%, en peso, de $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$.
- **ABSORCIÓN EN EL ULTRAVIOLETA**
Longitud de onda analítica: 235–340 nm
Celda: 5 cm
Referencia: Agua
Criterios de aceptación
Absorbancia: No más de 0,40 a 240 nm; no más de 0,30 entre 250 y 260 nm; no más de 0,10 entre 270 y 340 nm
Curva: El espectro presenta una curva descendente continua sin ningún pico ni hombro observables.
- ***TRANSPARENCIA DE LA SOLUCIÓN**
[NOTA—La *Solución muestra* se debe comparar con la *Suspensión estándar A* y con agua bajo luz diurna difusa 5 minutos después de preparar la *Suspensión estándar A*.]
Solución de hidrazina: 10 mg/mL de sulfato de hidrazina en agua. Dejar en reposo durante 4–6 horas.
Solución de metenamina: Transferir 2,5 g de metenamina a un matraz de 100 mL con tapón de vidrio, agregar 25,0 mL de agua, tapar y mezclar hasta disolver.
Suspensión primaria opalescente: Transferir 25,0 mL de *Solución de hidrazina* a la *Solución de metenamina* en el matraz de 100 mL con tapón de vidrio. Mezclar y dejar en reposo durante 24 horas. Esta suspensión se mantiene estable durante 2 meses, siempre que se almacene en un recipiente de vidrio sin defectos de superficie. La suspensión no debe adherirse al vidrio y debe mezclarse bien antes de usar.
Estándar de opalescencia: Transferir 15,0 mL de *Suspensión primaria opalescente* a un matraz volumétrico de 1000 mL y diluir con agua a volumen. Esta suspensión no debe usarse después de 24 horas de su preparación.
Suspensión estándar A: Diluir 5,0 mL de *Estándar de opalescencia* con agua hasta 100,0 mL.

Suspensión estándar B: Diluir 10,0 mL de *Estándar de opalescencia* con agua hasta 100,0 mL.

Solución muestra A: Sustancia a examinar

Solución muestra B: 1,0 mL de *Solución muestra A* diluida con agua hasta 20 mL. Dejar en reposo durante 5 minutos antes de analizar.

Blanco: Agua

Análisis

Muestras: *Suspensión estándar A*, *Suspensión estándar B*, *Solución muestra A*, *Solución muestra B* y *Blanco*

Transferir una porción suficiente de la *Solución muestra A* y de la *Solución muestra B* a sendos tubos de ensayo de vidrio neutro, incoloro y transparente, de fondo plano y un diámetro interno de 15–25 mm para obtener una altura de líquido de 40 mm. De manera similar, transferir porciones de la *Suspensión estándar A*, la *Suspensión estándar B* y el *Blanco* a sendos tubos para comparación de color. Comparar las muestras bajo luz diurna difusa, observando verticalmente contra un fondo negro (ver *Comparación Visual* (630)). La difusión de la luz debe ser tal que la *Suspensión estándar A* se pueda distinguir fácilmente del agua, y que la *Suspensión estándar B* se pueda distinguir fácilmente de la *Suspensión estándar A*.

Criterios de aceptación: La *Solución muestra A* y la *Solución muestra B* presentan la misma transparencia que el agua, o sus opalescencias no son más pronunciadas que la de la *Suspensión estándar A*.

• **ACIDEZ O ALCALINIDAD**

Solución de fenolftaleína: Disolver 0,1 g de fenolftaleína en 80 mL de alcohol y diluir con agua hasta 100 mL.

Muestra: 20 mL de Alcohol Deshidratado

Análisis: Agregar 20 mL de agua calentada recientemente a ebullición y enfriada, y 0,1 mL de *Solución de fenolftaleína* a la *Muestra*. La solución es incolora. Agregar 1,0 mL de hidróxido de sodio 0,01 N.

Criterios de aceptación: La solución es de color rosado (30 $\mu\text{g/g}$, expresado como ácido acético).

• ***COLOR DE LA SOLUCIÓN**

Solución madre del estándar: Combinar 3,0 mL de cloruro férrico SC, 3,0 mL de cloruro cobaltoso SC, 2,4 mL de sulfato cúprico SC y 1,6 mL de ácido clorhídrico diluido (10 mg/mL).

Solución estándar: 1,0 mL de *Solución madre del estándar*, diluida con ácido clorhídrico diluido (10 mg/mL) hasta 100 mL. Preparar la *Solución estándar* inmediatamente antes de usar.

Solución muestra: Sustancia a examinar

Blanco: Agua

Análisis

Muestras: *Solución estándar*, *Solución muestra* y *Blanco*

Transferir una porción suficiente de cada una de las *Muestras* a sendos tubos de ensayo de vidrio neutro, incoloro y transparente, de fondo plano y un diámetro interno de 15–25 mm para obtener una altura de líquido de 40 mm. Comparar las *Muestras* bajo luz diurna difusa, observando verticalmente contra un fondo blanco (ver *Comparación Visual* (630)).

Criterios de aceptación: La *Solución muestra* tiene la apariencia del agua o no tiene un color más intenso que el de la *Solución estándar*.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables. Proteger de la luz.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** (11)
ER Alcohol Deshidratado USP