

# ESTÍMULO AL PROCESO DE REVISIÓN

Los artículos de estímulo no necesariamente reflejan las políticas de la USPC o del Consejo de Expertos de la USP

## Complejidad en el Establecimiento de Especificaciones Farmacopeicas para la Composición e Impurezas de Excipientes<sup>a</sup>

Richard Creekmore,<sup>b,e</sup> Chris Moreton,<sup>b,e</sup> Mary (Kate) Houck,<sup>c,e</sup> Steve Wolfgang,<sup>d,e</sup> Galina Holloway,<sup>f,g</sup> Catherine Sheehan,<sup>f</sup> Hong Wang<sup>f</sup>

### RESUMEN

Establecer especificaciones para los excipientes es una tarea compleja debido a la amplia gama de materiales que se utilizan en la formulación de medicamentos y se vuelve cada vez más complicado con la necesidad de actualizar monografías de excipientes mediante la introducción de técnicas analíticas modernas. Estas técnicas proporcionan información adicional acerca de la composición de los excipientes y una mayor comprensión de la complejidad de los materiales usados en las formulaciones de medicamentos. Al establecer especificaciones, se debe considerar la variedad de fuentes, métodos de fabricación y funcionalidad de los excipientes. La adherencia estricta a los lineamientos destinados a los ingredientes activos cuando se establecen especificaciones para los excipientes no siempre es posible, beneficioso o necesario para garantizar la seguridad pública. Es importante reconocer el posible efecto de los excipientes en las formulaciones de productos y entender que cualquier cambio en las especificaciones de los excipientes podría tener consecuencias no deseadas en la eficacia de los medicamentos o afectar la disponibilidad de los materiales necesarios para la fabricación de productos. En el taller de la FDA–USP que se llevó a cabo en febrero de 2017 sobre la *Importancia Fundamental de los Excipientes en el Desarrollo de Productos—Por Qué los Excipientes Son Importantes Ahora y en el Futuro (Critical Importance of Excipients in Product Development—Why Excipients are Important Now and In the Future)* se destacó la importancia de avanzar la ciencia de la selección de excipientes y las evaluaciones reglamentarias que afectan el desarrollo de medicamentos genéricos (1). En el taller se solicitó la opinión constructiva de una amplia gama de partes interesadas y agencias reglamentarias para establecer una especificación de calidad NF mediante iniciativas de actualización y armonización.

En este artículo se tratará la necesidad de estipular pautas claras para el establecimiento de especificaciones para los excipientes, proporcionar prácticas uniformes y reducir el tiempo que toma reunir información y establecer estas especificaciones. Se incluye un análisis de las guías Q3A vigentes del Consejo Internacional sobre Armonización (ICH, por sus siglas en inglés) (2) y las *Advertencias y Requisitos Generales* de la USP, y las dificultades para aplicar estas pautas a los excipientes, además de un análisis de los tipos de componentes e impurezas que se encuentran en los excipientes. También se proporcionan terminología y definiciones.

### INTRODUCCIÓN

El objetivo de este artículo de estímulo es 1) proporcionar los puntos de vista del Subcomité Conjunto en Impurezas de Excipientes acerca de la complejidad de la composición de los excipientes; 2) introducir las definiciones de excipiente simple, excipiente complejo, composición del excipiente e impureza de excipientes; y 3) describir los desafíos que enfrentan los Comités de Expertos en Monografías de Excipientes 1 y 2 al momento de establecer especificaciones para distintos componentes e impurezas en los excipientes, y para proponer una dirección y guía para el establecimiento de estándares y especificaciones para los componentes e impurezas del excipiente. En comparación con los fármacos, los excipientes presentan con frecuencia una composición compleja. La composición de un excipiente se puede definir como un conjunto de componentes que abarca el material usado como un excipiente farmacéutico en medicamentos. La siguiente lista contiene los componentes que podrían estar en un excipiente y que se tratarán con mayor detalle más adelante:

- Componente nominal
- Componente
- concomitante Sustancias agregadas
- Materiales de partida residuales, reactivos, disolventes y catalizadores
- Subproductos
- Productos intermedios
- Productos de degradación

Es complejo clasificar cada sustancia como una parte admisible de la composición del excipiente o como una impureza. Se están actualizando las monografías de excipientes de la USP para mejorar los métodos para el análisis de pureza e identidad. Asimismo, la USP busca incluir pruebas que puedan revelar la composición de los excipientes durante el desarrollo de nuevas monografías de excipientes. Esta información adicional puede ser ventajosa, ya que provee detalles sobre cómo y por qué la composición puede variar, por ejemplo, revelando cómo un cambio o diferencias en el proceso de fabricación de un excipiente pueden afectar la composición del excipiente. Sin embargo, no deberíamos restringirnos demasiado en precisar la composición. El procedimiento de establecer especificaciones apropiadas debe equilibrar el deseo de incluir la composición y las impurezas con las limitaciones

prácticas y las necesidades correspondientes a la calidad del excipiente y del medicamento. Para lograr este objetivo tan desafiante, la USP colabora y solicita comentarios de las partes interesadas (incluidos los fabricantes y los usuarios de excipientes, la FDA, los laboratorios externos e internos y la academia).

Muchos excipientes son polímeros o de origen vegetal, mineral o animal. Por consiguiente, sigue siendo difícil, o hasta impráctico, desarrollar una valoración específica que pueda medir con exactitud el porcentaje de cada componente. Lo que hace aún más difícil desarrollar una especificación apropiada para el excipiente es a menudo la falta de conocimiento que correlacione la composición del excipiente con el desempeño del excipiente en un medicamento en particular.

A medida que la USP avanza en su trabajo hacia la "Resolución 2: Modernización de Monografías USP–NF", adoptada por la Convención de la USP el 25 de abril de 2015, se actualizan más monografías de excipientes para incluir tecnologías modernas que puedan ayudar a revelar la composición del excipiente. A diferencia de los fármacos y medicamentos, no existe ningún capítulo general en el compendio USP–NF que provea guías acerca de cómo especificar la composición del excipiente, incluido el control de impurezas. Las sustancias presentes en excipientes agregadas deliberadamente se tratan en las *Advertencias Generales* de la USP, 5.20.10 *Sustancias Agregadas en Sustancias Oficiales*. Aunque el Subcomité Conjunto en Impurezas de Excipientes reconoce la importancia de las Sustancias Agregadas en la composición del excipiente, este tema se abordará en una fecha posterior. Dos secciones en *Advertencias Generales* (5.60.10 *Otras Impurezas en los Artículos de la USP y el NF* y 5.60.20 *Disolventes Residuales en los Artículos de la USP y el NF*) abarcan las impurezas en sustancias oficiales. Sin embargo, tal como están escritas, la aplicabilidad de estos lineamientos para las impurezas de excipientes es discutible.

Asimismo, el término "impureza" o "impurezas" tiene una connotación negativa y no es apropiado para los excipientes cuando no se asocia un efecto negativo con la presencia de un componente menor, especialmente si el componente menor tiene un efecto favorable o es necesario para que el excipiente se desempeñe correctamente en un medicamento. Además, el desempeño de un excipiente no siempre se correlaciona con la pureza.

El Subcomité Conjunto en Impurezas de Excipientes está considerando desarrollar un capítulo general informativo que proporcionaría guías para el establecimiento de especificaciones para la composición y las impurezas del excipiente. El subcomité está solicitando comentarios de los fabricantes y los usuarios de excipientes. La contribución de todas las partes interesadas es crucial para el desarrollo de las especificaciones de composición e impurezas. Por lo tanto, se anima a todas las partes interesadas a comentar acerca de las opiniones y estrategias presentadas por el Subcomité Conjunto en Impurezas de Excipientes en este artículo de estímulo.

Para facilitar esto, se publicará una encuesta de manera paralela con esta publicación del *PF* para obtener reacciones y comentarios de las partes interesadas con respecto a la idea de desarrollar un capítulo general acerca de la composición de excipientes y las impurezas en excipientes. Los objetivos específicos de la encuesta son:

1. Identificar las necesidades y desafíos generales de las normas vigentes (monografías y *Advertencias Generales*) acerca de las impurezas en los excipientes
2. Evaluar el nivel de satisfacción con las normas escritas vigentes acerca de las impurezas para los excipientes
3. Identificar oportunidades de mejora
4. Analizar las opiniones acerca de la actualización de las normas oficiales sobre las impurezas en los excipientes
5. Determinar los desafíos potenciales para la implementación de la nueva estrategia.

## ANTECEDENTES

La Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (Ley FD&C, por sus siglas en inglés) de 1938 define el término "medicamento" para incluir los componentes (es decir, los ingredientes activos y los excipientes) que se emplean en la fabricación de formulaciones de medicamentos terminados.

Más recientemente, se emitió la Guía Q3A del ICH (2) (Impurezas en Fármacos Nuevos) para proporcionar "una guía para las solicitudes de registro sobre contenido y cualificación de impurezas en fármacos nuevos." Se debe tener en cuenta que la guía Q3A del ICH aplica a fármacos y la guía Q3B del ICH aplica a medicamentos, pero ninguna de aplica a excipientes. Sin embargo, los documentos Q3 del ICH son un punto de inicio lógico para desarrollar las especificaciones para las impurezas en los excipientes, pero existen algunas limitaciones importantes que se discuten a continuación.

La primera consideración es cómo tratar los componentes por encima de los límites que, para los fármacos, dictarían si estos se consideran impurezas y si deben identificarse y/o especificarse, y controlarse. Desde el punto de vista de la seguridad y funcionalidad, este tipo de enfoque para excipientes no se considera necesario o práctico. Esto se debe a que muchos excipientes se derivan de fuentes naturales o son, según lo definido y especificado, de composición relativamente no homogénea y contienen componentes homólogos en cantidades menores (p. ej., el Alcohol Oleílico NF puede contener hasta un máximo de 8,0% de alcohol cetílico, 5,0% de alcohol estearílico, 7,0% de alcohol linoleílico, 1,0% de alcohol linolenílico y hasta un máximo de 1,0% de alcohol araquidílico). Muchos de los excipientes actuales se han usado durante muchos años y están compuestos de cantidades menores y variables de sustancias que, a falta de pruebas de efectos adversos, no deben considerarse impurezas, sino parte del excipiente. Las cantidades menores de los componentes presentes debido a la derivación natural o como consecuencia del proceso de fabricación pueden contribuir a la funcionalidad del excipiente—pero la función e identidad de estos componentes a menudo se desconocen. Lo que hace este proceso aún más complejo, es que estos otros componentes pueden interactuar entre sí o con el

componente principal en el excipiente para otorgar al excipiente su funcionalidad específica. Sin embargo, en muchos casos no se comprenden bien estas interacciones y mecanismos específicos que contribuyen a la funcionalidad general del excipiente.

Recientemente, las partes interesadas y los reguladores han cuestionado la capacidad para detectar adulterantes en excipientes, a causa de incidentes significativos de adulteración que involucraron la sustitución o dilución y la falsificación del etiquetado de ingredientes. En respuesta a estas preocupaciones y después de examinar las monografías de excipientes, fue evidente que las pruebas de identificación o valoraciones no específicas que no diferencian entre el artículo genuino y uno que contenga incluso una cantidad apreciable, y quizás perjudicial, de un adulterante agregado fueron un factor contribuyente. La FDA solicitó que se mejoren o se reemplacen las pruebas de identificación y valoración especificadas en monografías farmacopeicas para ciertos artículos con un mayor riesgo de adulteración intencional con pruebas más específicas para combatir la actividad fraudulenta en la cadena de suministro global. En respuesta, la USP inició un programa de modernización de monografías de excipientes (que se conoce actualmente como la iniciativa USP *Up-to-Date*), que incorporaría técnicas analíticas actualizadas y mitigaría el riesgo de adulteración.

Un área relacionada al debate acerca de la especificación de las impurezas en los excipientes es la aplicabilidad cuestionable de las *Advertencias Generales, 5.60.10 Otras Impurezas en los Artículos de la USP y el NF* a los excipientes que declara: "La presencia en una sustancia oficial de cualquier impureza no declarada en el etiquetado constituye una desviación de la norma si el contenido es de 0,1% o mayor." El objetivo de esta disposición es garantizar que las impurezas encontradas en fármacos se declaren como impurezas en el etiquetado. Al aplicar las normas establecidas en la sección 5.60.10, se puede considerar una sustancia presente en una cantidad menor en un excipiente, y que no se especifica ni se informa como parte de la valoración, como una impureza. Si bien la sección 5.60.10 podría aplicarse a los excipientes simples (p. ej., hidróxido de sodio, ácido mandélico), sería problemático aplicar las normas a los excipientes de origen natural, excipientes poliméricos, o excipientes que generalmente contienen cantidades mayores de (>0,1%) de los componentes relacionados al componente principal o nominal.

Al igual que con las excepciones proporcionadas en la sección 5.60.10 para fármacos complejos, informar los componentes menores en los excipientes como "impurezas no especificadas en la monografía" no es beneficioso y puede ser contraproducente para la calidad o disponibilidad del medicamento. Por lo tanto, en este momento podría no ser posible informar cada componente menor identificado en los excipientes de origen natural. Una posible manera de reconciliar las diferencias con los excipientes y la sección 5.60.10 es agregar los excipientes a la lista de exclusiones, excepto en los casos en que la aplicación del excipiente dicte que el excipiente sea de alta pureza (p. ej., la dextrosa usada en formulaciones parenterales) y/o cuando se usa un excipiente como fármaco (p. ej., Polietilenglicol 3350).

Un impulsor importante para la publicación de este artículo de estímulo es la necesidad de proporcionar una dirección y orientación más clara a los voluntarios expertos, científicos y personal de la USP involucrados en establecer estándares y especificaciones para componentes e impurezas de excipientes, incluido el uso de muestras representativas para incluir varios procesos de fabricación usados para producir un excipiente. Esto es especialmente cierto en los casos en que la USP no tiene el apoyo de un patrocinador.

La [Figura 1](#) muestra las clases de sustancias que se pueden usar como excipientes.

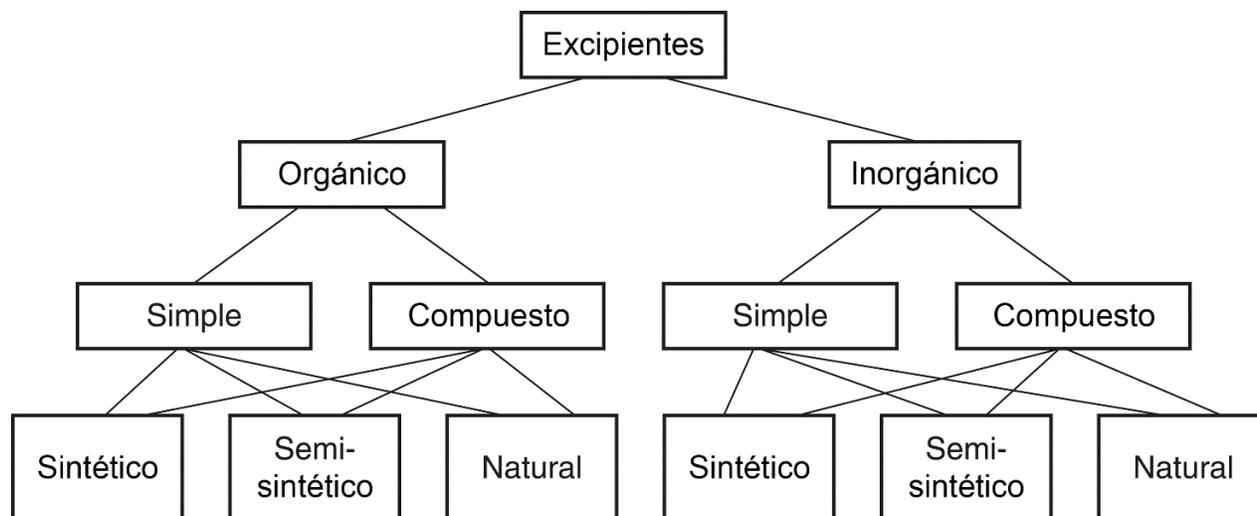


Figura 1. Clases de sustancias usadas como excipientes.

La siguiente información se provee como ejemplo de los tipos de dificultades que se encuentran al establecer especificaciones para excipientes:

1. Biopolímeros que provienen de materiales naturales y polímeros sintetizados a partir de unidades monoméricas:
  - a. Con frecuencia, las distintas longitudes de las cadenas de polímeros, al igual que cómo estas se encuentran unidas explican su funcionalidad, caso en el cual las isoformas con similitudes químicas de rango corto no son impurezas sino, con mayor probabilidad, componentes concomitantes.

- b. Los componentes que se coextraen en el procesamiento inicial del excipiente se clasifican con menor frecuencia como impurezas, incluso cuando se elucidan sus estructuras químicas. Sin embargo, dichos componentes deberían por lo menos controlarse dentro del dominio de los límites de los parámetros del proceso. No se requiere necesariamente que el fabricante del excipiente reduzca sus cantidades llevando a cabo procesamiento adicional, o cambiando los parámetros del proceso, ya que su eliminación podría impactar otros componentes, y por ende tener un impacto desconocido en la funcionalidad del excipiente.
2. Moléculas pequeñas derivadas de materiales naturales y moléculas pequeñas obtenidas por vía sintética a partir de componentes químicos bien caracterizados:
    - a. Cuando se derivan de manera sintética, estas tienden a ser entidades moleculares individuales bien caracterizadas.
    - b. Cuando se obtienen de materias primas naturales, estos excipientes tienden a tener una caracterización incompleta, y con frecuencia es difícil determinar la contribución de cada componente a la funcionalidad o desempeño del excipiente.

Según se mencionó anteriormente, a pesar de las herramientas analíticas disponibles, para algunos excipientes (p. ej., polímeros, minerales y aquellos provenientes de fuentes vegetales o animales) sigue siendo difícil—en algunos casos hasta imposible—desarrollar una valoración química validada que pueda detectar y cuantificar las cantidades de cada componente con exactitud (3). De igual manera, es con frecuencia un desafío construir una especificación con métodos ortogonales de análisis químico que permita a los fabricantes farmacéuticos llevar un control de casi todos los componentes presentes en un excipiente. Junto a estas dificultades, un problema de mayor magnitud es la incertidumbre acerca de cómo clasificar los componentes detectados en el excipiente ya sea como una impureza o un componente que definiremos a continuación como un componente concomitante, lo que puede tener un efecto beneficioso en el uso del excipiente.

A diferencia de la mayoría de los ingredientes activos, los excipientes no se fabrican con el propósito de proveer una sustancia individual bien caracterizada. Algunos excipientes se fabrican mediante polimerización (p. ej., povidona). Si bien el grado de variación en el tamaño del polímero dentro de un intervalo dado puede controlarse hasta cierto punto, nunca se logra obtener una entidad molecular única. El intervalo de pesos moleculares para polímeros de un grado determinado de povidona se especifica en la Farmacopea y, es por lo general bien entendido. En el caso de los polímeros naturales (biopolímeros), no se comprende bien el intervalo de pesos moleculares.

Muchos excipientes se obtienen por extracción a partir de materiales naturales, o del procesamiento adicional de estos extractos. Los extractos purificados con frecuencia contendrán componentes con estructuras químicas o grupos funcionales similares. En otras situaciones, pueden existir componentes no relacionados que no pueden separarse fácilmente de los componentes principales en el extracto. Asimismo, la cantidad de cada uno de estos componentes varía a menudo en función de factores como especie, región, clima y/o técnica de procesamiento. Las diferentes variables relacionadas con el material de partida y su procesamiento pueden llevar a diferencias en la composición del excipiente de una partida a otra, o cambios en la composición con el paso del tiempo. Estos cambios pueden eventualmente tener un impacto en el desempeño del excipiente y del producto farmacéutico.

La fabricación de excipientes debe llevarse a cabo siguiendo Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) (4) apropiadas de manera que la composición del excipiente y sus impurezas puedan reproducirse y controlarse de manera adecuada, respectivamente. Por lo tanto, los fabricantes de excipientes necesitan orientación de la industria farmacéutica para determinar qué sustancias en el excipiente necesitan controlarse como impurezas. La incertidumbre o disparidad entre los usuarios finales dificulta el establecimiento de especificaciones en lo que se refiere a la clasificación de una sustancia como una impureza del excipiente en lugar de una parte de la composición del excipiente. Cuando se dio a conocer la composición del Alcohol Oleílico NF gracias al uso del método de cromatografía de gases en la *Valoración* y la prueba de *Límite de Alcoholes Grasos Relacionados*, surgieron dos grupos diferentes de fabricantes de medicamentos que, si bien usaban el Alcohol Oleílico dentro del intervalo especificado en la monografía, no menos de 75,0% y no más de 102,0%, tenían preferencias distintas en cuanto al contenido de los componentes principal y secundarios, y en cómo clasificar esos componentes secundarios. Un grupo de fabricantes de medicamentos preferían el Alcohol Oleílico con un contenido de alcohol oleílico entre 78%–85% y de componentes secundarios entre 15%–22%. Informaron que esos componentes secundarios eran necesarios y útiles para sus formulaciones de medicamentos tópicos. En contraste, el otro grupo prefería el Alcohol Oleílico de una pureza mayor de 95% con cantidades limitadas de componentes secundarios ya que esos componentes tienen un impacto negativo en sus formulaciones específicas.

Se usa en este artículo de *Estimulo* el término “componente concomitante” para abarcar todos los componentes que son parte necesaria del excipiente, y por ende no deben considerarse impurezas, a menos que se demuestre de algún modo que ponen en riesgo la calidad del excipiente. Los componentes concomitantes de un excipiente incluyen sustancias que se sabe favorecen o aportan una contribución desconocida a la función del excipiente, y que claramente no perjudican su calidad.

A menudo, los componentes concomitantes no son parte de la especificación del excipiente, aunque para algunos casos, se puede especificar un límite. Estos límites son con frecuencia el resultado de lo aprendido acerca de la composición del excipiente cuando se analizan muestras de excipientes disponibles comercialmente. Se podrían detectar los componentes concomitantes en análisis tales como las valoraciones cromatográficas diseñadas para medir los componentes principales y quizás otros componentes secundarios conocidos del excipiente para los que se hayan especificado límites en el método oficial.

Los métodos cromatográficos a menudo revelan otros componentes presentes en el excipiente en pequeñas cantidades. Generalmente, es difícil determinar de manera inequívoca si dicho componente es un componente concomitante o una impureza (p. ej., la presencia de hemicelulosas en la celulosa microcristalina).

Un área de confusión relacionada a la composición del excipiente es la relación entre el nombre oficial y la composición real. Esto es particularmente problemático para excipientes que casi siempre presentan una variedad de componentes relacionados debido a la manera en la cual se obtienen dichos excipientes, incluso después de ser sometidos a transformaciones y purificación químicas. Por ejemplo, la Celulosa Microcristalina NF contiene  $\alpha$ -celulosa (celulosa I), B-celulosa (celulosa II), hemicelulosas, residuos de azúcar (resultado de la etapa de hidrólisis), residuos de amoníaco y residuos del proceso de pulpeado, junto con los componentes que provienen de la fuente original de la celulosa que no fueron eliminados durante el procesamiento posterior. Para dichos excipientes, el perfil de composición puede verse significativamente diferente cuando se comparan muestras del mismo excipiente que provienen de diferentes fuentes o procesos de fabricación.

Ciertas pruebas de impurezas y valoración en las monografías de excipientes no son específicas y detectan de manera colectiva las sustancias relacionadas. En estos casos, se informan las cantidades de manera semicuantitativa mediante referencia a un compuesto individual (p. ej., aldehídos, que se informan como formaldehído; grupos amino, que se informan como nitrógeno).

Un objetivo importante es proveer, en lo posible, una valoración específica en cada monografía de excipientes. Las valoraciones cromatográficas, cuando sea apropiado, permiten llevar a cabo mediciones que, como mínimo, proveen información acerca de la composición del excipiente, incluido cómo esta composición puede variar. Ya que se está considerando la modernización de monografías de varios excipientes que contienen cantidades variables de componentes principales, las especificaciones de la valoración dictarán un intervalo o límite (superior y/o inferior) para el porcentaje de cada componente principal o suma de componentes principales. Los niveles de algunos de los componentes químicos estrechamente relacionados presentes en cantidades pequeñas pueden tratarse de manera similar estableciendo límites o intervalos. Algunos ejemplos incluyen Aceite de Sésamo NF, Aceite de Ricino NF, Aceite de Ricino Hidrogenado NF y Lecitina NF. Si bien los componentes secundarios no se pueden especificar, estas sustancias pueden identificarse en un método de valoración y, si se requiere, cuantificarse usando tiempos de retención cromatográficos. Un límite superior en la especificación no implica que una sustancia es una impureza, a menos que se pueda justificar basándose en una correlación inversa conocida entre la presencia de dicha sustancia y la calidad del producto/seguridad del paciente, según se mencionó anteriormente.

Debido al gran número de excipientes listados en *USP-NF* y su complejidad, el Subcomité Conjunto en Impurezas de Excipientes propone la siguiente lista de definiciones para facilitar la clasificación de excipientes y mejorar el contraste entre los componentes aceptables de excipientes y las impurezas en excipientes. Cuando se discuta la composición y la calidad de *Sustancias Oficiales* (5), se espera que las definiciones que se encuentran a continuación apliquen cuando se usen como un excipiente farmacéutico.

**Componente nominal:** Sustancia que generalmente se encuentra en el excipiente y que se indica en el nombre oficial y la definición y/o valoración que se provee en la monografía *USP*.

**Componente secundario:** Componente de un excipiente que no es el componente nominal o, cuando el nombre oficial no se relaciona con los componentes del excipiente, no es el componente principal.

**Excipiente simple:** Un excipiente compuesto por una sustancia principal individual con una estructura química bien definida que puede caracterizarse bien de manera analítica.

**Excipiente complejo:** Cualquier excipiente que no encaje con la definición de un excipiente simple.

**Componente concomitante:** Componente secundario de un excipiente que acompaña al componente nominal que se identifica en el título o la definición de una monografía. Los componentes concomitantes son característicos de muchos excipientes y no se consideran impurezas si no existe un impacto negativo en el medicamento. Algunos, aunque no todos, los componentes concomitantes se definen o especifican en las monografías de excipientes. Las sustancias agregadas no se consideran componentes concomitantes. (Todo componente que pueda considerarse una impureza tóxica debido a efectos biológicos adversos significativos no se considera un componente concomitante.)

**Sustancias agregadas en sustancias oficiales:** Sustancias agregadas con el fin de mejorar la manipulación, procesamiento o desempeño, incluida la estabilidad, del excipiente (ver también *Advertencias Generales*, 5.20.10 *Sustancias Agregadas en Sustancias Oficiales*).

**Impureza de excipientes:** Cualquier sustancia que disminuye la calidad del excipiente (es decir, que no es una sustancia que aparezca en el nombre oficial, o un componente concomitante o sustancia agregada según se definió anteriormente).

Uno de los desafíos cuando se establecen especificaciones es que los intervalos para las distintas sustancias que se encuentran en un excipiente son generalmente desarrollados a partir de datos analíticos provistos por los patrocinadores de monografías. Este enfoque representa un muestreo del mercado, pero no representa necesariamente todas las fuentes del excipiente disponibles en el mercado. Los intervalos tienden a caracterizar excipientes basándose en cómo se han fabricado, incluida la manera en qué se obtuvieron. Estos datos tienden a proveer un punto de referencia para llevar a cabo comparaciones, por ejemplo, cuando se está considerando un cambio de proveedor. Estas sustancias relacionadas con frecuencia son parte de una serie homóloga de componentes que tienen estructuras muy similares (p. ej., longitudes de la cadena de carbono en series que difieren en dos átomos de carbono en excipientes que se originan de los aceites extraídos de semillas).

Información adicional acerca de la composición del excipiente permitirá a los fabricantes del producto monitorear las diferencias que puedan indicar una desviación de la norma o tomar mejores decisiones que les permita mejorar la fabricación del producto. Cada fabricante de medicamentos puede interpretar las diferencias y decidir cómo aprovechar la información adicional acerca de la composición de un excipiente, como en el caso del Alcohol Oleílico descrito anteriormente.

Los componentes secundarios del excipiente a menudo no se especifican, o pueden especificarse con límites superiores por razones que se no deben considerarse como una regla para su clasificación como impurezas. La caracterización química incompleta de los componentes individuales de un excipiente puede deberse a la imposibilidad de detectar o cuantificar correctamente los componentes secundarios, o la imposibilidad de elucidar la estructura de un componente recientemente detectado lo suficientemente bien para compararlo con otros componentes que también podrían estar presentes. A medida que los métodos mejoran, es posible que se detecten componentes secundarios adicionales. Sin embargo, es importante recordar que estos componentes secundarios probablemente siempre han estado presentes en el excipiente. Asimismo, con excepción de, por ejemplo, problemas de seguridad, los componentes secundarios que se conoce están presentes en ciertos excipientes podrían no haberse considerado lo suficientemente importantes para ser cuantificados o monitoreados.

El ácido esteárico y los derivados de estearato (p. ej., jabones de metales alcalinotérreos y ésteres de glicerilo) son un ejemplo excelente, ya que los dos componentes principales, ácido esteárico y ácido palmítico, constituyen aproximadamente el 95% de la composición de ácidos grasos. Se sabe que los ácidos grasos relacionados están presentes, pero, en casi todos los casos, no ha sido necesario monitorearlos. Incluso en casos en los que un componente secundario tiene un límite superior (p. ej., en una valoración de ácido graso), esto no indica necesariamente que necesita considerarse como una impureza. Es más probable que los componentes presentes en cantidades pequeñas afecten de alguna manera el desempeño del medicamento a que representen algún problema de seguridad. Un ejemplo de este caso es el fosfato dibásico de calcio dihidrato. Aunque es posible obtener un material muy puro con niveles bastante bajo de iones extraños, las pruebas han demostrado que el fosfato dibásico de calcio dihidrato muy puro no se compacta tan bien como el material de menos pureza. Esto se debe a que los iones extraños, cuando se incorporan en la red del cristal durante la fabricación del excipiente, causan dislocaciones que facilitan la fractura frágil. El material muy puro no tiene suficientes dislocaciones en la red del cristal para facilitar la fractura frágil adecuada durante la fabricación de tabletas. Para muchos productos en tabletas, esta es una propiedad clave que contribuye al desempeño del excipiente.

Las técnicas analíticas modernas, tales como las valoraciones cromatográficas que la USP ha implementado para ciertos excipientes en el pasado y que se encuentra actualmente investigando para otros, ofrecen nuevos datos acerca de la variabilidad en la composición de muchos excipientes. Puede que los fabricantes de medicamentos no estén al tanto de dicha variabilidad. La composición de muchos excipientes farmacopeicos no se comprende con exactitud, y esta situación no cambiará a menos que se realicen pruebas adicionales que no se requieren para determinar el cumplimiento con las monografías oficiales pertinentes. Muchos de estos excipientes se obtienen de materiales de partida que, en su forma cruda pueden considerarse inseguros, por lo tanto, cierto nivel de purificación es con frecuencia necesario. Asimismo, las cadenas de suministros de muchos de estos excipientes parecen estar globalizadas y presentan cierto nivel de complejidad que puede potencialmente eclipsar la identidad del fabricante original o la fuente (p. ej., especie botánica) de la que se obtuvo el excipiente. Muchas de las cadenas de suministros de excipientes pueden entrelazarse con las cadenas de suministros de químicos industriales de manera que la caracterización mejorada puede ser una herramienta para monitorear la integridad de la cadena de suministro después de la calificación del proveedor.

## **EVALUACIÓN DE LA COMPOSICIÓN DE EXCIPIENTES Y ESTABLECIMIENTO DE ESPECIFICACIONES**

Los requisitos de una monografía *USP-NF* son los requisitos mínimos de calidad, identidad y pureza para excipientes. La calidad, identidad y pureza de cada excipiente se relacionan con la seguridad del excipiente. Una especificación debe garantizar de manera adecuada que la composición del excipiente sea la esperada para ese excipiente en particular, que las sustancias que se consideran impurezas se encuentren entre los límites aceptables y que el excipiente pueda, en lo posible, ser identificado inequívocamente para evitar el uso de un excipiente que esté erróneamente etiquetado. Los excipientes que cumplen con las pruebas de identidad y pureza, y que se usan en el contexto apropiado (p. ej., cantidad y vía de administración) se considerarían generalmente seguros para su uso.

Históricamente, la USP ha dependido de las partes interesadas externas para presentar nuevas monografías o para asistir en la revisión de monografías existentes. Sin embargo, recientemente, la USP ha empezado a emplear sus laboratorios internos para llevar a cabo esta tarea. En ambos casos, uno de los muchos requisitos para aceptar una propuesta de monografía nueva o una solicitud de revisión (6,7), es que el excipiente, o material del patrocinador para el cual se solicita la revisión o desarrollo de nueva monografía, se use en un medicamento regulado por la FDA. Sin embargo, ya que los excipientes son evaluados como parte del proceso de aprobación del medicamento, es posible que se haya evaluado la seguridad de un solo proceso de fabricación y sus impurezas potenciales correspondientes, y no necesariamente la de todos los métodos posibles de fabricación y sus impurezas resultantes. ¿Se debería considerar el perfil de seguridad equivalente si otros fabricantes empiezan a fabricar los mismos excipientes usando procesos de fabricación diferentes? ¿Podemos asumir que cada fabricante conoce las impurezas de su producto y su impacto en la seguridad? ¿Qué sucedería si ellos limitan su análisis a los procedimientos en una monografía que no es específica? Para responder a las inquietudes mencionadas anteriormente, se invita a todos los fabricantes y usuarios de excipientes a evaluar y proveer sus comentarios acerca de las propuestas, al igual que a proveer muestras de excipientes o información acerca de los excipientes en cuestión a la USP, para garantizar que cualquier especificación que en última instancia se oficialice cubra de manera adecuada el excipiente en medicamentos regulados.

En esta sección, se proveerá una descripción de un enfoque sistemático que el comité de expertos en monografías de excipientes 1 ha tomado para evaluar la composición de excipientes y para establecer límites o intervalos para los componentes de excipientes en las monografías en las cuáles se identificó la necesidad de desarrollar una *Valoración y/o pruebas de Impurezas* más específicas.

Este es un proceso de etapas múltiples que refleja la complejidad de la composición de los excipientes y del proceso de establecer especificaciones para excipientes que incluya un enfoque general, al igual que uno específico, para evaluar la composición de un excipiente dependiendo de la naturaleza del excipiente. Como medida de precaución, cuando se descubre un perfil de impurezas o una composición de un excipiente mediante el uso de un procedimiento más específico, todos los componentes secundarios se consideran inicialmente impurezas potenciales, a menos que se pueda justificar lo contrario. En el caso de los excipientes simples, cuando los componentes secundarios exceden el 0,1%, el enfoque general del comité de expertos es identificar esos componentes, si es posible. Sin embargo, para los excipientes poliméricos o mezclas de excipientes, la USP trabaja estrechamente con partes interesadas para abordar la composición, los componentes concomitantes y/o impurezas. Si resulta exitoso, el Comité de Expertos considera una evaluación de los datos de seguridad, datos toxicológicos (DL50 para el componente nominal y todos los otros componentes, y los datos del TOXNET (8), un recurso para hacer búsquedas en base de datos de toxicología, químicos peligrosos, salubridad ambiental y emisiones tóxicas), capacidad del proceso y una evaluación estadística de los niveles de impurezas de los excipientes farmacopeicos que se encuentran actualmente en el mercado. Sin embargo, la USP no puede realizar esta evaluación sin un set de muestras representativas del excipiente en el mercado de los Estados Unidos de América. Por lo tanto, se necesitaría una amplia variedad de muestras para garantizar que las muestras de todas las fuentes y procesos de fabricación posibles están disponibles para su análisis. Si los datos toxicológicos para los componentes nominales y secundarios son similares, entonces el límite para el componente secundario puede establecerse basado en la capacidad del proceso [ver *Caso de Estudio 1, Ácido Fumárico* (9)]. Adicionalmente, se solicita con frecuencia la opinión de la FDA acerca de los componentes recientemente identificados, como fue el caso del Salicilato de Metilo [ *Caso de Estudio 2* (10)]. En caso de que no esté disponible información pertinente acerca de la seguridad o la toxicidad de un componente secundario, se consultará con otras Farmacopeas y se pedirá el aporte de las partes interesadas. En este caso, se puede proponer la adopción de un límite especificado en otra Farmacopea o usado por las partes interesadas para controlar la variabilidad del excipiente. La colaboración con los fabricantes de medicamentos, fabricantes de materiales, asociaciones profesionales y la FDA puede definitivamente ayudar a los comités de expertos de la USP a desarrollar una monografía actualizada con las especificaciones de impurezas apropiadas, como fue el caso del Polietilenglicol 3350 [ *Caso de Estudio 4* (11)].

A medida que nos esforzamos por mejorar los métodos de valoración, esperamos detectar más componentes que siempre han estado presentes en niveles relativamente bajos en excipientes pero que no eran detectables o no podían resolverse de otros componentes. Una manera de clasificar los componentes secundarios de excipientes es dividirlos en dos grupos: conocidos y desconocidos. Los componentes conocidos se subdividen adicionalmente en dos subgrupos, nuevos y existentes. Para el subgrupo existente, se propone que los límites permanezcan iguales a los de la monografía vigente o que se actualicen en base a los datos de muestras representativas. El Ácido Fumárico es un buen ejemplo de un excipiente que contiene un componente existente y uno nuevo, esta monografía se revisó recientemente en *PF 43(5)* (*Caso de Estudio 1. Ácido Fumárico*).

Sin embargo, según se describió anteriormente, algunas de estas sustancias recientemente detectadas o identificadas pueden ser componentes concomitantes que contribuyen a la funcionalidad generalmente esperada del excipiente. Por ejemplo, según se mencionó anteriormente, eliminar los iones extraños del fosfato dibásico de calcio afecta sus propiedades de compactación. Asimismo, una consecuencia inesperada de un cambio en la composición es que el excipiente no tenga el desempeño deseado. Esto es un problema especialmente cuando el desempeño no ha sido correlacionado con la composición del excipiente y/o el método de fabricación, como es con frecuencia el caso para los excipientes. La seguridad debe seguir siendo el objetivo principal de establecer límites para componentes recientemente detectados en excipientes. Se debe recalcar que la estructura vigente de las monografías provee flexibilidad al momento de listar impurezas y componentes que son parte de la composición de un excipiente en diferentes secciones de la monografía, *Impurezas versus Pruebas Específicas y/u Otros Componentes*. Sin embargo, para que la USP pueda clasificar adecuadamente los componentes y evitar referirse de forma innecesaria a un componente específico como una impureza, se requiere que los fabricantes de medicamentos compartan con la USP toda la información pertinente.

Existen varias situaciones en las que componentes previamente desconocidos o no identificados pueden presentarse:

1. A partir del uso de metodología o tecnología analítica nueva que muestre más componentes de aquellos que se habían detectado anteriormente (*Caso de Estudio 1. Ácido Fumárico* y *Caso de Estudio 2. Salicilato de Metilo*).
2. Cuando el excipiente se fabrica sintéticamente o a partir de fuentes naturales, y existe o surge una fuente alternativa de material [ *Caso de Estudio 3. Ácido Desoxicólico* (12)].
3. La modificación deliberada de un proceso de fabricación existente que afecta potencialmente los niveles de componentes que no se consideran parte de la composición nominal. Por ejemplo, un cambio en la composición puede ser el resultado de un cambio en la fuente (p. ej., proveedor o derivación) del material de partida de un excipiente.

Según se discutió anteriormente, todos los componentes desconocidos que excedan el 0,1% en excipientes simples y en cantidades menores a significativas en excipientes poliméricos y en mezclas de excipientes serán evaluados por el comité de expertos siguiendo el proceso de etapas múltiples descrito anteriormente.

Ya que las diferencias entre fuentes y procesos de fabricación pueden potencialmente llevar a perfiles de composición diferentes, existen dos posibles enfoques para resolver estas diferencias:

1. Contar con diferentes especificaciones para el mismo excipiente que reflejen los diferentes perfiles de composición. Este enfoque se trata en *Advertencias Generales, 4.10.10 Aplicabilidad de los Procedimientos de Prueba*. La actualización reciente de la monografía de *Octildodecanol (13)* es un buen ejemplo de este enfoque.
2. Tener las mismas especificaciones, que incluirían componentes concomitantes e impurezas provenientes de todas las fuentes y procesos de fabricación para excipientes.

Existen algunas ventajas y desventajas para los enfoques descritos anteriormente. Sin embargo, cada uno de estos requerirá una cantidad significativa de tiempo y recursos cuando se trata de excipientes que provienen de fuentes y/o procesos de fabricación diferentes.

Otra consideración al momento de establecer especificaciones es la uniformidad de la composición de los excipientes. Muchos excipientes se han usado por muchos años y la mayor parte son usados en otras industrias, como es el caso de la industria alimentaria. No obstante, debido a que la mayoría de los excipientes son mezclas de componentes relacionados u otros componentes, la composición de muchos de estos excipientes no se conocía con exactitud hasta hace poco. Las excepciones fueron casos que presentaban problemas considerables de origen, fabricación o almacenamiento de un excipiente. En general, no se podía medir o definir la uniformidad en la composición ya que simplemente se desconocían los perfiles de impurezas. El tema de la uniformidad ha retomado importancia gracias a la iniciativa de modernización *Up-to-Date* de la USP y otros avances en la tecnología analítica y datos toxicológicos.

La [Figura 2](#) captura las ideas generales que se han discutido en esta sección y muestra un árbol de decisión para evaluar y establecer especificaciones para componentes en excipientes que se presentan a continuación:

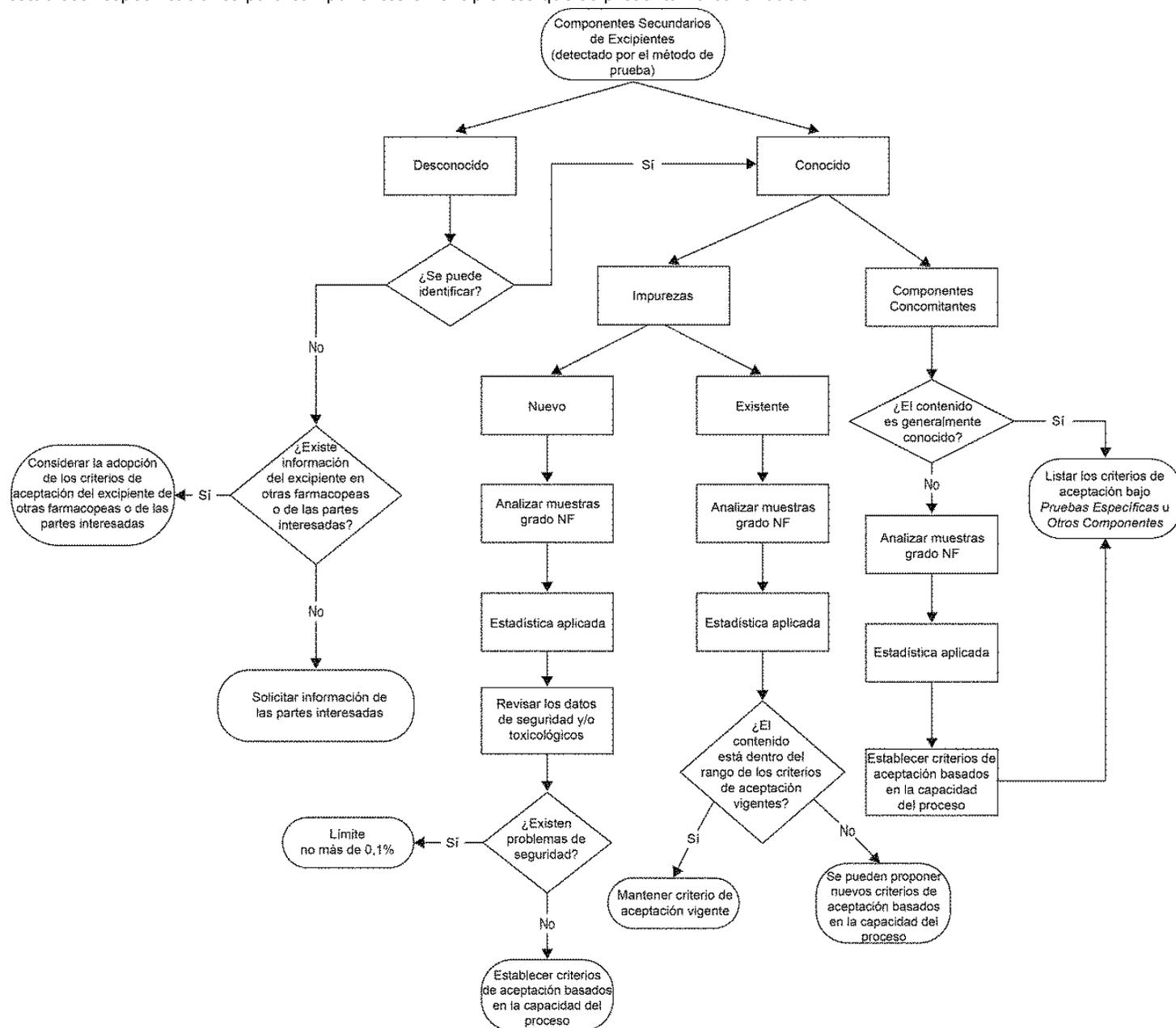
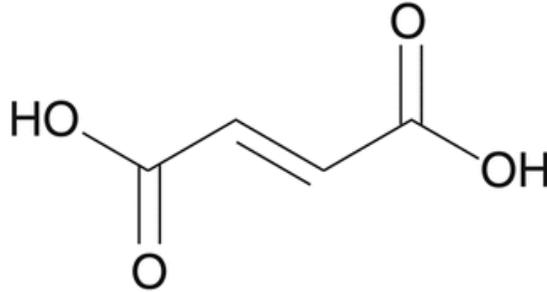


Figura 2. Árbol de decisión para evaluar y establecer especificaciones para componentes en excipientes.

### Caso de Estudio 1: Ácido Fumárico (9)

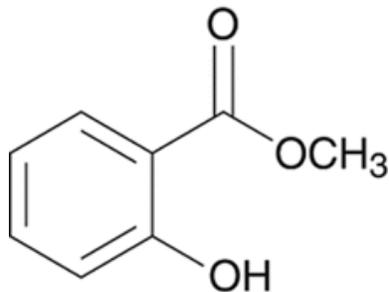
El Ácido Fumárico se clasifica como un excipiente simple, compuesto de un componente principal individual bien caracterizado.



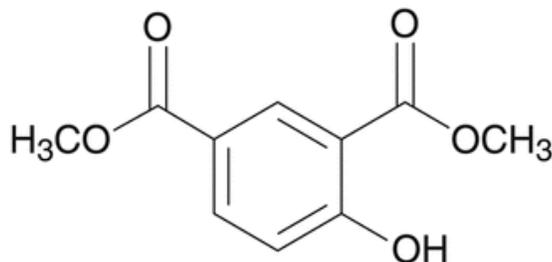
La *Definición* de la monografía no especifica la fuente ni provee detalles acerca del proceso de fabricación del Ácido Fumárico. Sin embargo, mediante una búsqueda en la literatura se han identificado al menos dos procesos de fabricación diferentes. La monografía vigente tiene una *Valoración* volumétrica y una prueba de HPLC-UV para el *Límite de Ácido Maleico* con un criterio de aceptación de no más de 0,1%. El Comité de Expertos en Monografías de Excipientes 1 ha recomendado reemplazar la *Valoración* volumétrica con una *Valoración* usando HPLC-UV. Asimismo, el Comité de Expertos ha propuesto desarrollar un procedimiento de HPLC que pueda ser usado para evaluar la pureza y la composición del Ácido Fumárico y otros dos ácidos relacionados, Ácido Maleico y Ácido Málico. El análisis de 10 muestras de Ácido Fumárico de cinco fabricantes diferentes reveló que algunas muestras contenían hasta 1.0% de ácido málico (componente nuevo) además de una presencia menor (aproximadamente 0,01%) de ácido maleico (componente existente). Se empleó el modelo de varianza para determinar un intervalo de predicción del 95% alrededor del valor medio para establecer el límite para ácido málico. El límite se calculó como no más de 1,1%. Ya que no existen problemas de seguridad con el ácido málico, el Comité de Expertos recomendó establecer un límite para el ácido málico de no más de 1,5% y mantener igual el límite para el ácido maleico a no más de 0,1%.

### Caso de Estudio 2: Salicilato de Metilo (10)

El Salicilato de Metilo se clasifica como un excipiente simple, compuesto de un componente nominal individual bien caracterizado.



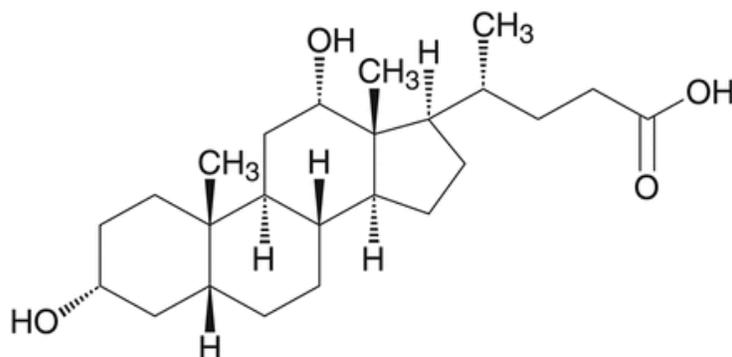
Según la *Definición* de la monografía, el salicilato de metilo se produce sintéticamente o se obtiene de fuentes naturales. Durante la iniciativa de modernización, con el apoyo del laboratorio de desarrollo farmacopeico (CDL, por sus siglas en inglés) de la USP, el Comité de Expertos descubrió la presencia de una impureza, 4-hidroxiisofталato de dimetilo, que se puede generar a partir del proceso de fabricación como un producto intermedio del proceso. El laboratorio de desarrollo farmacopeico de la USP empleó LC-MS, UV/Vis y la sustancia auténtica para confirmar la identidad de la impureza, y analizó materiales de Salicilato de Metilo de grado NF disponibles comercialmente de múltiples y diversos fabricantes/proveedores. El Comité de Expertos recibió comentarios de la FDA acerca de la impureza propuesta—4-hidroxiisofталato de dimetilo.



Con base a toda la información y los resultados de las muestras de prueba, el Comité de Expertos propuso un límite para el 4-hidroxiisofталato de dimetilo de no más de 0,5%.

### Caso de Estudio 3: Ácido Desoxicólico (12)

El Ácido Desoxicólico se clasifica como un excipiente simple, compuesto de un componente nominal individual bien caracterizado.



Si bien la *Definición* de la monografía original no especificaba la fuente del Ácido Desoxicólico, la única fuente disponible de este excipiente en el mercado eran los ácidos biliares bovinos. La monografía se revisó cuando una fuente sintética se hizo disponible para reemplazar una *Valoración* volumétrica por una *Valoración* con HPLC. Asimismo, se agregó a la monografía una prueba de *Impurezas Orgánicas* con HPLC. El patrocinador de la revisión de la monografía proporcionó una lista de impurezas generalmente observadas en el Ácido Desoxicólico sintético. Usando este método de HPLC, específico para impurezas en el Ácido Desoxicólico de ambos orígenes, el laboratorio de la USP analizó nueve muestras de Ácido Desoxicólico de origen animal. El análisis demostró que los perfiles de impureza del Ácido Desoxicólico de las dos fuentes son muy diferentes. Como resultado, se incluyeron los dos sets de *Criterios de aceptación* en las *Impurezas Orgánicas* de la monografía (ver a continuación).

#### Criterios de aceptación

##### Ácido desoxicólico de origen animal

**Ácido cólico:** No más de 1,0%

**Impurezas totales:** No más de 2,0%

**Ácido desoxicólico de origen sintético:** Ver la [Tabla 1](#).

Tabla 1

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Ácido 3 $\alpha$ , 12 $\beta$ -dihidroxi-5 $\beta$ -colan-24-oico	0,69	0,15
Ácido 3 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -dihidroxi-5 $\beta$ -col-9(11)-en-24-oico	0,87	0,15
3 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -Dihidroxi-5 $\beta$ -colan-24-oato de etilo	1,61	0,15
Cualquier impureza individual no especificada	—	0,10
Impurezas totales	—	2,0

### Caso de Estudio 4: Polietilenglicol 3350 (11)

El Polietilenglicol 3350 se clasifica como un excipiente complejo. El Polietilenglicol 3350 se define como un polímero de adición de óxido de etileno y agua, representado por la fórmula  $H(OCH_2CH_2)_nOH$ , donde  $n$  representa el número promedio de grupos oxietileno. El peso molecular promedio aparente en peso es 3015–3685 g/mol (Da). Contiene no menos de 97,0% y no más de 103,0% de polietilenglicol 3350, calculado con respecto a la sustancia anhidra. Puede contener un antioxidante adecuado.

El Polietilenglicol 3350 fue incluido inicialmente en la monografía oficial de *Polietilenglicol NF* sin ninguna prueba de impurezas para formaldehído y acetaldehído. Dentro de la monografía recientemente desarrollada de *Polietilenglicol 3350*, en la sección de *Impurezas*, además de las impurezas inorgánicas que se pueden estimar a través de *Residuo de Incineración*, se usa la prueba de *Límite de Óxido de Etileno* y *Dioxano* para monitorear y limitar el material de partida residual—óxido de etileno y el producto intermedio del proceso—dioxano que es un dímero del óxido de etileno. El óxido de etileno y el dioxano son tóxicos. Se implementó la prueba de *Límite de Etilenglicol* y *Dietilenglicol* para monitorear y controlar el etilenglicol y el dietilenglicol que son productos intermedios del proceso. El etilenglicol se genera cuando el óxido de etileno reacciona con el agua y el dietilenglicol es un dímero del etilenglicol. El etilenglicol y el dietilenglicol también son tóxicos. Finalmente, varios investigadores y estudios reportaron que el formaldehído y el acetaldehído son impurezas del proceso que tienen un gran impacto en la estabilidad del polietilenglicol 3350, y deterioran aún más la formulación del medicamento ya que son por naturaleza reactivos. Algunas impurezas adicionales como el ácido fórmico y el ácido acético pueden controlarse estableciendo una especificación apropiada para la *Acidez* y *Alcalinidad*. El Comité de Expertos en Monografías de Excipientes 1 colaboró con dos fabricantes de excipientes, dos compañías farmacéuticas, una organización profesional, la FDA y el laboratorio de la USP para establecer especificaciones apropiadas para impurezas.

## CONCLUSIÓN

Es cada vez más claro, con la modernización y la revisión de las monografías de excipientes, y a medida que pasamos por ejemplo del uso de valoraciones volumétricas no específicas a métodos cromatográficos, que los excipientes no son generalmente moléculas pequeñas sino con frecuencia son sustancias muy complejas que necesitan diferentes tipos de especificaciones en comparación con moléculas pequeñas de ingredientes farmacéuticos activos. Por ende, no es simple establecer especificaciones para excipientes. En muchos casos, los criterios que se proveen en *Advertencias Generales, 5.60.10 Otras Impurezas en los Artículos de la USP y el NF* y *5.60.20 Disolventes Residuales en los Artículos de la USP y el NF* no pueden aplicarse a los excipientes debido a la complejidad de su composición. El uso estricto del término "impureza" para cualquier componente de excipientes que se encuentre por encima del límite (0,1%, p/p) en *USP 5.60.10* significaría que la mayor parte de los excipientes disponibles en la actualidad no podrían ser usados para la fabricación de productos farmacéuticos terminados, lo que tendría consecuencias catastróficas para los pacientes. Muchos de los componentes presentes en los excipientes pueden ser necesarios para el desempeño en diferentes aplicaciones y, por consiguiente, no son impurezas sino componentes concomitantes. Se debe hacer una distinción entre las impurezas de excipientes que disminuyen la calidad del excipiente (incluida la seguridad) y aquellos componentes que pueden estar presentes, han estado siempre presentes, y cuya presencia puede ser necesaria para lograr el desempeño necesario en la aplicación. También se debe recordar que la mayoría de los excipientes se han usado por décadas y se consideran seguros, incluidos los niveles de sus componentes concomitantes. Cuando se establecen especificaciones para los excipientes *USP-NF* los Comités de Expertos tienen en cuenta la información disponible. Sin embargo, se debe reconocer que debido a la diversidad de fuentes y de fabricación de muchos excipientes, podría no ser posible proveer especificaciones para todos los componentes, que cubran todas las fuentes, de un excipiente en particular. De igual manera, el vínculo entre la composición del excipiente y su desempeño no se entiende generalmente bien. Por ende, es difícil identificar qué componentes concomitantes del excipiente se deben controlar. Esta es una responsabilidad que corresponde de manera más apropiada al usuario del excipiente ya que los requisitos de desempeño y los límites dependerán de la aplicación (formulación). El Subcomité Conjunto en Impurezas de Excipientes está solicitando comentarios de las partes interesadas y estimula a los mismos a que envíen comentarios acerca del artículo. Asimismo, el Subcomité pide a todas las partes interesadas que completen la encuesta en el sitio web de la USP una vez se encuentre disponible.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores desean reconocer y agradecer a los otros miembros del Subcomité Conjunto en Impurezas de Excipientes, que han compartido sus conocimientos, experiencia y opiniones acerca de la composición de excipientes e impurezas: Lawrence H Block, Timothy Cabelka, Brian Carlin, Arya Jayatilaka, Russell Maus, Phil Merrell, Eric Munson, Robert Osterberg y Dick Wendt; y al personal USP: Richard Lew y Jenny Liu.

## REFERENCIAS

1. FDA and USP Workshop on Standards for Pharmaceutical Products—"Critical Importance of Excipients in Product Development: Why Excipients are Important Now and In the Future" (highlighted the importance of advancing the science of excipient selection and regulatory evaluation that impact generic drug development). February 27–28, 2017. <https://www.usp.org/events-training/workshops/fda-and-usp-workshop-standards-pharmaceutical-products>.
2. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Q3A(R2) Impurities in new drug substances. 2006. [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q3A\\_R2/Step4/Q3A\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3A_R2/Step4/Q3A_R2_Guideline.pdf) Accessed 5 March 2018.
3. Holloway G, Sheehan C, Wang H. Challenges and Opportunities in Developing Up-to-Date USP–NF Excipients, Part 1. *American Pharmaceutical Review*. September 30, 2015. <http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/179321-Challenges-and-Opportunities-in-Developing-Up-to-Date-USP-NF-Excipients/>
4. *USP 41–NF 36. General Notices, 3. Conformance to Standards, 3.10 Applicability of Standards.*
5. *USP 41–NF 36. General Notices, 2. Official Status and Legal Recognition, 2.20 Official Articles.*
6. USP Guideline for Submitting Requests for Revision to *USP–NF*: General Information for All Submissions, <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/get-involved/submission-guidelines/general-information-for-all-submissions.pdf>. Consultado el 5 de marzo de 2018.
7. USP Guideline for Submitting Requests for Revision to *USP–NF*: Submission Guideline for Excipients, [https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/get-involved/submission-guidelines/excipients\\_rfr\\_guideline-28apr16.pdf](https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/get-involved/submission-guidelines/excipients_rfr_guideline-28apr16.pdf). Consultado el 5 de marzo de 2018.
8. U.S. National Library of Medicine. TOXNET. <https://toxnet.nlm.nih.gov>. Consultado el 5 de marzo de 2018.
9. US Pharmacopeial Convention. *Fumaric Acid*. In *PF* 43(5) [Sept.–Oct. 2017].
10. US Pharmacopeial Convention. *Methyl Salicylate*. In *PF* 40(2) [Mar.–Apr. 2014].
11. US Pharmacopeial Convention. *Polyethylene Glycol 3350*. In *PF* 39(6) [Nov.–Dec. 2013] and *PF* 41(4) [July–Aug. 2015].
12. US Pharmacopeial Convention. *Deoxycholic Acid*. In *PF* 41(5) [Sept.–Oct. 2015].
13. US Pharmacopeial Convention. *Octyldodecanol*. In *PF* 40(2) [Mar.–Apr. 2014] and *PF* 42(4) [July–Aug. 2016] *In-Process Revision and Proposed Interim Revision Announcement*.

---

a Los autores declaran que no existen conflictos de interés aparentes o verdaderos relacionados al tema que se trata en este artículo de *Estimulo*. Las opiniones que se presentan en este artículo no representan necesariamente aquellas de las organizaciones para las que trabajan los autores. No se pretende ni se debe inferir la aprobación oficial por parte de estas organizaciones.

b Comité de Expertos en Monografías de Excipientes 1 de la USP.

c Comité de Expertos en Monografías de Excipientes 2 de la USP.

d Enlace de la FDA para el Comité de Expertos en Monografías de Excipientes 1.

e Subcomité Conjunto en Impurezas de Excipientes.

f US Pharmacopeial Convention, Rockville, MD.

g Enviar toda correspondencia a: Galina Holloway, Senior Scientific Liaison, US Pharmacopeial Convention, 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD, 20852-1790; tel. +1.301.816.8133; correo electrónico: [gvh@usp.org](mailto:gvh@usp.org).