

SOLVENTES RESIDUALES

1. INTRODUCCIÓN

Este capítulo general se aplica a ingredientes farmacéuticos activos, excipientes y productos terminados. Toda sustancia o producto se encuentra sujeto al control pertinente de solventes que pudieran estar presentes en éstos.

Generalmente no se mencionan los ensayos de solventes residuales en las monografías individuales cuando los límites a aplicar cumplen con los que se especifican más adelante, ya que los solventes empleados pueden variar de un fabricante a otro.

El objetivo de este capítulo general es proporcionar las cantidades aceptables de solventes residuales en productos farmacéuticos para la seguridad del paciente. El capítulo recomienda el uso de solventes menos tóxicos y describe niveles considerados toxicológicamente aceptables para algunos solventes residuales.

Para propósitos farmacopeicos, los solventes residuales en productos farmacéuticos se definen como las sustancias químicas orgánicas volátiles que se emplean o producen durante la fabricación de ingredientes farmacéuticos activos o excipientes, o en la preparación de productos terminados. Los solventes residuales no se eliminan por completo mediante los procedimientos de fabricación.

Este capítulo general no trata los solventes que se emplean deliberadamente como excipientes ni los solvatos. No obstante, se debe evaluar y justificar el contenido de solventes en tales productos.

Los productos farmacéuticos no deben contener niveles de solventes residuales superiores a los que permitan los datos de seguridad. Evitar el uso de solventes que ocasionen una toxicidad inaceptable (Clase 1, Tabla 1) en la producción de ingredientes farmacéuticos activos, excipientes o productos terminados, a menos que su uso pueda justificarse fehacientemente mediante una evaluación de riesgo–beneficio. Se deberá limitar el uso de solventes asociados a una toxicidad menos grave (Clase 2, Tabla 2) para proteger a los pacientes de posibles efectos adversos. En una situación ideal, se deberían emplear los solventes menos tóxicos (Clase 3, Tabla 3). En el Apéndice 1 se proporciona la lista de todos los solventes incluidos en este capítulo general. Estas tablas y el listado no son excluyentes.

2. ALCANCE

Se deberán analizar los ingredientes farmacéuticos activos, excipientes y productos terminados para detectar la presencia de solventes residuales cuando se conoce que los procesos de purificación o producción dan como resultado la presencia de tales solventes.

Es necesario realizar los ensayos para los solventes que se emplean o son producidos en la purificación o fabricación de ingredientes farmacéuticos activos, excipientes y productos terminados, incluso cuando el ensayo no esté indicado en la monografía individual.

Aunque los fabricantes pueden optar por realizar el ensayo al producto terminado, se puede emplear un procedimiento acumulativo para calcular los niveles de solventes residuales presentes en el producto terminado a partir de los niveles en los ingredientes usados para producir el producto terminado. Si los cálculos dan como resultado un nivel igual o inferior al proporcionado en este capítulo general, no es necesario considerar la realización del ensayo de solventes residuales al producto terminado. Sin embargo, si el nivel calculado está por encima del nivel recomendado, se debe analizar el producto terminado para determinar si el proceso de formulación redujo el nivel del solvente correspondiente hasta la cantidad aceptable. También se debe analizar un producto terminado si durante su fabricación se emplea algún solvente.

Ver el Apéndice 2 para obtener información de referencia adicional sobre solventes residuales.

Falta incorporar

3. PRINCIPIOS GENERALES

3.1 CLASIFICACIÓN DE SOLVENTES RESIDUALES POR EVALUACIÓN DE RIESGO

La expresión exposición diaria permitida (EDP) se define como la ingesta farmacéuticamente

admisible de solventes residuales para evitar crear confusiones con valores diferentes de ingesta diaria admisible (IDA) de una misma sustancia (ver de retirar).

Los solventes residuales que se evalúan en este capítulo general se listan en el Apéndice 1 según su estructura y nombre común. Los mismos han sido evaluados en función del riesgo que pueden suponer para la salud humana y colocados en una de las tres clases que figuran a continuación:

Clase de solvente residual	Evaluación
Clase 1	Solventes que deben evitarse: <ul style="list-style-type: none">• Sustancias conocidas como carcinógenas para los seres humanos.• Sustancias seriamente sospechosas de ser carcinógenas para los seres humanos.• Sustancias que representan riesgos ambientales
Clase 2	Solventes que deben limitarse: <ul style="list-style-type: none">• Sustancias carcinógenas no genotóxicas en animales, o posibles agentes causantes de otras toxicidades irreversibles tales como neurotoxicidad o teratogenicidad.• Solventes sospechosos de causar otras toxicidades importantes pero reversibles
Clase 3	Solventes con bajo potencial tóxico: <ul style="list-style-type: none">• Solventes con bajo potencial tóxico para los seres humanos; no es necesario un límite de exposición basado en el riesgo para la salud. Estos solventes tienen una EDP de 50 mg o más por día.

3.2 MÉTODOS PARA ESTABLECER LÍMITES DE EXPOSICIÓN

El método empleado para establecer la EDP respecto a solventes residuales se presenta en el Apéndice 3. Falta incluir

3.3 OPCIONES PARA DESCRIBIR LOS LÍMITES DE SOLVENTES RESIDUALES DE CLASE 2

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

Opción 1

Se emplean los límites de concentración en ppm indicados en la *Tabla 2*. Éstos se calcularon empleando la ecuación que figura a continuación, suponiendo un peso de producto de 10 g administrado diariamente.

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

En este caso, la EDP se expresa en mg por día y la dosis se expresa en g por día.

Estos límites se consideran aceptables para todos los ingredientes farmacéuticos activos, excipientes y productos terminados. Por lo tanto, esta opción se puede aplicar si la dosis diaria no se conoce o no ha sido fijada. Si todos los ingredientes farmacéuticos activos y excipientes 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 siempre que la dosis diaria no exceda de 10 g. Los productos que se administran en dosis superiores a 10 g por día se contemplan en la Opción 2.

Opción 2

No se requiere que cada componente del producto terminado 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 2 con la dosis diaria máxima conocida y la ecuación anteriormente mencionada, para determinar la concentración de solvente residual permitida en un producto terminado.

Tales límites se consideran aceptables, si se demuestra que el solvente 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 solventes residuales presentes en cada uno de los componentes del producto terminado. La suma de las cantidades de solvente 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 terminado. La exposición diaria permitida para el 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 terminado es 5,0 g, el cual contiene dos excipientes. La composición del producto terminado 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)
IFA	0,3	800	0,24
Excipiente 1	0,9	400	0,36
Excipiente 2	3,8	800	3,04
Producto terminado	5,0	728	3,64

El Excipiente 1 cumple con el límite de la Opción 1, pero el IFA, el excipiente 2 y el producto terminado no cumplen con el límite de la Opción 1. No obstante, el producto terminado 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 capítulo general.

A continuación, se ofrece otro ejemplo que emplea acetonitrilo como solvente residual. El peso diario máximo administrado de un producto terminado es 5,0 g, el cual contiene dos excipientes. La composición del producto terminado 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 terminado 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 terminado 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 solventes según se describen en este capítulo y el fabricante del producto farmacéutico debe tomar otras medidas para reducir la cantidad de acetonitrilo en el producto farmacéutico.

3.4 PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS

Normalmente, los solventes residuales se determinan empleando técnicas cromatográficas tales como la cromatografía de gases. Los métodos oficiales para analizar el contenido de solventes residuales se describen en la sección Identificación, Control y Cuantificación de Solventes Residuales de este capítulo general.

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

3.5 INFORME DE NIVELES DE SOLVENTES RESIDUALES

Los fabricantes de productos terminado necesitan cierta información acerca del contenido de solventes residuales en los IFAs o excipientes para cumplir con los criterios de este capítulo general. Las siguientes **declaraciones** se proporcionan como ejemplos aceptables de la información que podría ofrecer un proveedor de IFAs o excipientes a un fabricante de productos terminados. El proveedor podría escoger alguna de las que se presentan a continuación, según corresponda:

- Es probable que estén presentes sólo solventes de Clase 3. La pérdida por secado es menos de 0,5%.
- Es probable que estén presentes sólo los solventes X, Y, ... de Clase 2. Todos se encuentran por debajo del límite de la Opción 1. (Aquí el fabricante mencionaría los solventes de Clase 2 representados por X, Y, ...)
- Es probable que estén presentes sólo los solventes X, Y, ... de Clase 2 y solventes de Clase 3. Los solventes residuales de Clase 2 se encuentran por debajo del límite de la Opción 1 y los solventes 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 solvente usado o producido en la etapa final de fabricación y a los solventes 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 los solventes de Clase 1, éstos se deberían identificar y cuantificar. Si los solventes de Clase 2 ó 3 están presentes en cantidades superiores a los límites de la Opción 1 ó 0,5%, respectivamente, éstos se deben identificar y cuantificar.

4. LÍMITES DE SOLVENTES RESIDUALES

4.1 Clase 1 (solventes que deben evitarse)

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

Cuando se emplean o producen solventes residuales de Clase 1 en la fabricación o purificación de IFAs, excipientes o productos terminados y no son eliminados durante el proceso, estos solventes se deben identificar y cuantificar. Los procedimientos que se describen en la sección *Identificación, Control y Cuantificación de Solventes Residuales* de este capítulo general se deben aplicar siempre que sea posible. Si éste no fuera el caso, se debe emplear un procedimiento validado apropiado.

Tabla 1. Solventes Residuales de Clase 1
(Solventes que deben evitarse)

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

4.2 Clase 2 (solventes a ser limitados)

Los solventes residuales de Clase 2 (*Tabla 2*) deben estar limitados en los IFAs, excipientes y productos terminados debido a su toxicidad inherente. Las EDP se proporcionan con una aproximación de 0,1 mg por día y las concentraciones con una aproximación de 10 ppm. Los valores indicados no reflejan la precisión analítica necesaria del proceso de determinación.

La precisión se debe determinar como parte de la validación del procedimiento.

Si los solventes residuales de Clase 2 están presentes en cantidades superiores a los límites de la *Opción 1*, éstos se deben identificar y cuantificar. Los procedimientos que se describen en la sección *Identificación, Control y Cuantificación de Solventes Residuales* de este capítulo general se deben aplicar siempre que sea posible. Si éste no fuera el caso, se debe emplear un procedimiento validado apropiado. [NOTA—Los siguientes solventes residuales de 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 Solventes Residuales* de este capítulo general: formamida, 2-etoxietanol, 2-metoxietanol, etilenglicol, *N*-metilpirrolidona y sulfolano. Es necesario emplear otros procedimientos validados apropiados para la cuantificación de estos solventes residuales.

Tabla 2. Solventes Residuales de Clase 2

Solvente	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
Cumeno	0,7	70
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
Tetrahydrofurano	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.

4.3 Clase 3 (solventes con bajo potencial tóxico)

Se considera que los solventes residuales de Clase 3 (*Tabla 3*) son menos tóxicos y representan un riesgo menor para la salud humana que los solventes residuales de Clase 1 y Clase 2. La Clase 3 no incluye solventes 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 solventes 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 aquellas cantidades de solventes residuales de 50 mg por día o menos (correspondientes a 5000 ppm o 0,5% en la *Opción 1*) serían aceptables sin necesidad de justificación. Cantidades superiores pueden también ser aceptables siempre que sean acordes con la capacidad del proceso y las buenas prácticas de fabricación. Ver de aclarar.

Si el límite de solvente de Clase 3 en una monografía individual es superior a 50 mg por día, ese solvente residual se debe identificar y cuantificar. Los procedimientos que se describen en la sección *Identificación, Control y Cuantificación de Solventes Residuales* de este capítulo general, con las debidas modificaciones a las soluciones de referencia, se deben aplicar siempre que sea posible. Si éste no fuera el caso, se debe emplear un procedimiento validado apropiado.

Tabla 3. Solventes Residuales de Clase 3.

(Limitados por las buenas prácticas de fabricación u otros requisitos basados en la calidad en IFAs, excipientes y productos terminados)

Acetato de butilo	Etol
Acetato de etilo	Éter terc-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
Dimetil sulfóxido	2-Propanol

4.4 Otros Solventes Residuales

Los solventes residuales que figuran en la *Tabla 4* también podrían interesar a los fabricantes de IFAs, excipientes o productos terminados. No obstante, no se han encontrado datos toxicológicos adecuados para fundamentar una EDP.

Tabla 4. Otros Solventes Residuales.

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

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

5. IDENTIFICACIÓN, CONTROL Y CUANTIFICACIÓN DE SOLVENTES RESIDUALES

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

[NOTA— En los siguientes procedimientos deberá emplearse agua libre de sustancias orgánicas, para evitar la presencia de picos que interfieran significativamente en el cromatograma.]

5.1 Solventes Residuales de Clase 1 y Clase 2

Los siguientes procedimientos son útiles para identificar y cuantificar solventes residuales cuando no esté disponible la información acerca de los que pudieran estar presentes en el material. Cuando la información acerca de la presencia de solventes residuales específicos está disponible, sólo es necesario llevar a cabo el *Procedimiento C* para cuantificar la cantidad de solventes

residuales presentes. La *Figura 1* muestra un diagrama de flujo para la aplicación de los ensayos límite de solventes residuales.

Fig. 1. Diagrama relativo a la identificación de solventes residuales y la aplicación de pruebas límite.

5.1.1 MATERIALES SOLUBLES EN AGUA

Procedimiento A-

Solución Madre de referencia de Clase 1— [NOTA—Al transferir las soluciones, colocar la punta de la pipeta justo por debajo de la superficie del líquido y mezclar.] Transferir 1,0 mL de ER Mezcla de Solventes Residuales de Clase 1 a un matraz volumétrico de 100 mL, al que previamente se han agregado aproximadamente 9 mL de dimetil sulfóxido, diluir con agua a volumen y mezclar. Transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, al que previamente se le han agregado aproximadamente 50 mL de agua, diluir con agua a volumen y mezclar. Transferir 10,0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, al que previamente se le han agregado aproximadamente 50 mL de agua, diluir con agua a volumen y mezclar.

Solución de referencia de Clase 1—Transferir 1,0 mL de *Solución Madre de referencia de Clase 1* a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado que contenga 5,0 mL de agua (colocar la punta de la pipeta justo por debajo de la superficie del líquido para dispensar), tapar y mezclar.

Soluciones Madre de referencia de Clase 2—Transferir 1,0 mL de *ER Mezcla A—Solventes Residuales de Clase 2* a un *matraz volumétrico* de 100 mL, diluir con agua a volumen y mezclar. Ésta es la *Solución Madre A de referencia de Clase 2*. Transferir 1,0 mL de *ER Mezcla B—Solventes Residuales de Clase 2* a un *matraz volumétrico* de 100 mL, diluir con agua a volumen y mezclar. Ésta es la *Solución Madre B de referencia de Clase 2*.

Solución de Referencia Mezcla A de Clase 2—Transferir 1,0 mL de *Solución Madre A de Referencia de Clase 2* a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, agregar 5,0 mL de agua, tapar y mezclar.

Solución de Referencia Mezcla B de Clase 2- Transferir 5,0 mL de *Solución Madre B de Referencia de Clase 2* a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, agregar 1,0 mL de agua, tapar y mezclar.

Solución Madre Muestra- Transferir aproximadamente 250 mg del material en análisis, pesados con exactitud, a un *matraz volumétrico* de 25 mL, disolver y diluir con agua a volumen, y mezclar.

Solución Muestra- Transferir 5,0 mL de *Solución Madre Muestra* a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, agregar 1,0 mL de agua, tapar y mezclar.

Solución de Aptitud del Sistema de Clase 1—Transferir 1,0 mL de *Solución Madre de Referencia de Clase 1* a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, agregar 5,0 mL de la *Solución Madre Muestra*, tapar y mezclar.

Sistema Cromatográfico - Equipar un cromatógrafo de gases con un detector de ionización de llama y una columna de sílice fundida de 0,32 mm × 30 m recubierta con una capa de fase de *6% cianopropil fenil- 94% dimetilpolisiloxano* de 1,8 µm o una columna macrocapilar de 0,53 mm × 30 m recubierta con una capa de fase *6% cianopropil fenil- 94% dimetilpolisiloxano* de 3,0 µm. El gas transportador es nitrógeno o helio con una velocidad lineal de aproximadamente 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 240°C durante 20 minutos. Mantener las temperaturas del inyector y del detector a 140°C y 250°C, respectivamente. Inyectar en el cromatógrafo la *Solución de Referencia de Clase 1*, la *Solución de Aptitud del Sistema de Clase 1* y la *Solución de Referencia Mezcla A de Clase 2*, y registrar el cromatograma según se indica en *Procedimiento*. La relación señal-ruido del 1,1,1-tricloroetano en la *Solución de Referencia de Clase 1* no es menor de 5; la relación señal-ruido de cada pico en la *Solución de Aptitud del Sistema de Clase 1* no es menor de 3; y la resolución, *R*, entre acetonitrilo y cloruro de metileno en la *Solución de Referencia Mezcla A de Clase 2* no es menor de 1,0.

Procedimiento—[NOTA—Se recomienda incrementar la temperatura de la línea de transferencia entre corridas para eliminar cualquier condensación potencial de los solventes.] Inyectar por separado en el cromatógrafo (siguiendo alguno de los parámetros operativos para el inyector de fase gaseosa descritos en la *Tabla 5*) volúmenes iguales de la fase gaseosa, *aproximadamente 1,0 mL*, de *Solución de Referencia de Clase 1*, *Solución de Referencia Mezcla A de Clase 2*, *Solución de Referencia Mezcla B de Clase 2* y *Solución Muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Si la respuesta de cualquier pico diferente del pico de 1,1,1-tricloroetano en la *Solución Muestra* es mayor o igual a la del pico correspondiente en la *Solución de Referencia de Clase 1* o en cualquiera de las dos *Soluciones de Referencia Mezcla de Clase 2*, o si la respuesta del pico de 1,1,1-tricloroetano es mayor o igual a 150 veces la respuesta del pico correspondiente a 1,1,1-tricloroetano en la *Solución de Referencia de Clase 1*, llevar a cabo el

Procedimiento B para verificar la identidad del pico; si esto no sucediera, el material cumple con los requisitos de este ensayo.

Tabla 5. Parámetros Operativos para el Inyector de Fase Gaseosa

	Parámetros Operativos para el Inyector de Fase Gaseosa.		
	1	2	3
Temperatura de equilibrio (°)	80	105	80
Tiempo de equilibrio (min)	60	45	45
Temperatura de línea de transferencia (°) (si corresponde)	85	110	105
Temperatura de jeringa (°) (si corresponde)	80-90	105-115	80-90
Tiempo de presurización (s) (si corresponde)	≥60	≥60	≥60
Volumen de inyección (mL)*	1	1	1
Gas transportador: nitrógeno o helio a una presión adecuada			

* O seguir las recomendaciones del fabricante del instrumento, siempre y cuando se cumplan los criterios del método. Se permite inyectar una cantidad menor a la citada siempre y cuando se logre la sensibilidad adecuada.

Procedimiento B-

Solución Madre de referencia de Clase 1, Solución de referencia de Clase 1, Soluciones Madre de Referencia de Clase 2, Solución de referencia de Mezcla A de Clase 2, Solución de referencia Mezcla B de Clase 2, Solución Madre de Muestra, Solución Muestra y Solución de Aptitud del Sistema de Clase 1—Preparar según se indica en *Procedimiento A*.

Sistema Cromatográfico -Equipar un cromatógrafo de gases con un detector de ionización de llama y una columna de sílice fundida de 0,32 mm × 30 m recubierta con una capa de fase **Polietilenglicol 20M** de 0,25 µm o una columna macrocapilar de 0,53 mm × 30 m recubierta con una capa de fase **Polietilenglicol 20M** de 0,25 µm. El gas transportador es nitrógeno o helio con una velocidad lineal de aproximadamente 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 y mantenerla a 165°C durante 20 minutos. Mantener las temperaturas del inyector y del detector a 140°C y 250°C, respectivamente. Inyectar en el cromatógrafo la *Solución de referencia de Clase 1* y la *Solución de Aptitud del Sistema de Clase 1*, y registrar el cromatograma según se indica en *Procedimiento*. La relación señal-ruido del benceno en la *Solución de referencia de Clase 1* no es menor de 5; la relación señal-ruido de cada pico en la *Solución de Aptitud del Sistema de Clase 1* no es menor de 3; y la resolución, *R*, entre acetonitrilo y *cis*-dicloroetano en la *Solución referencia Mezcla A de Clase 2* no es menor de 1,0.

Procedimiento—[NOTA—Se recomienda incrementar la temperatura de la línea de transferencia entre corridas para eliminar cualquier condensación potencial de los solventes]. Inyectar por separado en el cromatógrafo (siguiendo alguno de los parámetros operativos para el inyector de fase gaseosa, descritos en la *Tabla 5*) volúmenes iguales de la fase gaseosa (aproximadamente 1,0 mL) de *Solución referencia de Clase 1, Solución referencia Mezcla A de Clase 2, Solución referencia Mezcla B de Clase 2 y Solución Muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los

picos principales. Si las respuestas de los picos en la *Solución Muestra*, identificados en el *Procedimiento A*, son iguales o mayores que los picos correspondientes en la *Solución referencia de Clase 1* o en cualquiera de las dos *Soluciones referencia Mezcla de Clase 2*, llevar a cabo el *Procedimiento C* para cuantificar los picos; si esto no sucediera, el material cumple con los requisitos de este ensayo.

Procedimiento C-

Solución Madre referencia de Clase 1, Solución referencia de Clase 1, Solución Madre A de referencia de Clase 2, Solución de referencia Mezcla A de Clase 2, Solución Madre de Muestra, Solución Muestra y Solución de Aptitud del Sistema de Clase 1—Preparar según se indica en *Procedimiento A*.

Solución Madre de referencia — [NOTA—Preparar por separado una *Solución Madre de referencia* para cada pico identificado y verificado mediante los *Procedimientos A y B*. Para los solventes de Clase 1 diferentes de 1,1,1-tricloroetano, preparar la primera dilución según se indica para la primera dilución en *Solución Madre de referencia de Clase 1, Procedimiento A*]. Transferir un volumen, medido con exactitud, de cada Estándar de Referencia individual correspondiente a cada pico de solvente 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 1 ó 2* (en *Límite de Concentración*).

Solución de Referencia —Transferir 1,0 mL de esta solución a un vial para muestreo de fase gaseosa apropiado, agregar 5,0 mL de agua, tapar y mezclar.

Solución Muestra con una Cantidad Conocida Agregada—[NOTA—Preparar por separado una *Solución Muestra con una Cantidad Conocida Agregada* para cada pico identificado y verificado mediante los *Procedimientos A y B*]. Transferir 5,0 mL de *Solución Madre de Muestra* a un vial para muestreo de fase gaseosa apropiado, agregar 1,0 mL de *Solución Madre de Referencia*, tapar y mezclar.

Sistema Cromatográfico—([NOTA—Si se verifica que 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 de gases con un detector de ionización de llama y una columna de sílice fundida de 0,32 mm × 30 m recubierta con una capa de fase G43 de 1,8 µm o una columna macrocapilar de 0,53 mm × 30 m recubierta con una capa de fase G43 de 3,0 µm. El gas transportador es nitrógeno o helio con una velocidad lineal de aproximadamente 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 240°C durante 20 minutos. Mantener las temperaturas del inyector y del detector a 140°C y 250°C, respectivamente. Inyectar en el cromatógrafo la *Solución referencia de Clase 1*, la *Solución de Aptitud del Sistema de Clase 1* y la *Solución referencia Mezcla A de Clase 2*, y registrar el cromatograma según se indica en *Procedimiento*. La relación señal-ruido del 1,1,1-tricloroetano en la *Solución referencia de Clase 1* no es menor de 5; la relación señal-ruido de cada pico en la *Solución de Aptitud del Sistema de Clase 1* no es menor de 3; y la resolución, *R*, entre acetonitrilo y cloruro de metileno en la *Solución referencia Mezcla A de Clase 2* no es menor de 1,0.

Procedimiento—[NOTA—Se recomienda incrementar la temperatura de la línea de transferencia entre corridas para eliminar cualquier condensación potencial de los solventes]. Inyectar por separado en el cromatógrafo (siguiendo alguno de los parámetros operativos para el inyector de fase gaseosa descritos en la *Tabla 5*) volúmenes iguales de fase gaseosa (aproximadamente 1,0 mL) de *Solución de referencia, Solución Muestra y Solución Muestra con una Cantidad Conocida*

Agregada, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad, en ppm, de cada solvente residual encontrado en el material en análisis, por la fórmula:

$$5 (C/W)[rU/(rST - rU)]$$

en donde *C* es la concentración, en µg por mL, del Estándar de Referencia correspondiente en la *Solución Madre de referencia*; *W* es el peso, en g, del material en análisis tomado para preparar la *Solución Madre de Muestra*; y *rU* y *rST* son las respuestas de los picos de cada solvente residual obtenidas a partir de la *Solución Muestra* y la *Solución Muestra con una Cantidad Conocida Agregada*, respectivamente.

5.1.2 MATERIALES INSOLUBLES EN AGUA

Procedimiento A-

[NOTA-Se puede usar dimetil sulfóxido como solvente alternativo en lugar de dimetilformamida].

Solución Madre de referencia de Clase 1—Transferir 1,0 mL de ER Mezcla de Solventes Residuales de Clase 1 a un matraz volumétrico de 100 mL, al que previamente se han agregado aproximadamente 80 mL de dimetilformamida, diluir con el mismo solvente a volumen y mezclar. Transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, al que previamente se han agregado aproximadamente 80 mL de dimetilformamida, diluir con el mismo solvente a volumen y mezclar (reservar una porción de esta solución para la *Solución de Aptitud del Sistema de Clase 1*). Transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 10 mL, diluir con dimetilformamida a volumen y mezclar.

Solución de referencia de Clase 1—Transferir 1,0 mL de *Solución Madre de referencia de Clase 1* a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, que contenga 5,0 mL de agua, tapar y mezclar.

Soluciones Madre de referencia de Clase 2—Transferir 1,0 mL de ER Mezcla A-Solventes Residuales de Clase 2 a un matraz volumétrico de 100 mL, al que previamente se han agregado aproximadamente 80 mL de dimetilformamida, diluir con el mismo solvente a volumen y mezclar. Ésta es la *Solución Madre A de referencia de Clase 2*. Transferir 0,5 mL de ER Mezcla B-Solventes Residuales de Clase 2 a un matraz volumétrico de 10 mL, diluir con dimetilformamida a volumen y mezclar. Ésta es la *Solución Madre B de referencia de Clase 2*.

Solución de referencia Mezcla A de Clase 2—Transferir 1,0 mL de *Solución Madre A de referencia de Clase 2* a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, que contenga 5,0 mL de agua, tapar y mezclar.

Solución de referencia Mezcla B de Clase 2—Transferir 1,0 mL de *Solución Madre B de referencia de Clase 2* a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, que contenga 5,0 mL de agua, tapar y mezclar.

Solución Madre de Muestra—Transferir aproximadamente 500 mg del material en análisis, pesados con exactitud, a un matraz volumétrico de 10 mL, disolver y diluir con dimetilformamida a volumen, y mezclar.

Solución Muestra—Transferir 1,0 mL de *Solución Madre de Muestra* a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, que contenga 5,0 mL de agua, tapar y mezclar.

Solución de Aptitud del Sistema de Clase 1—Mezclar 5 mL de la *Solución Madre de Muestra* con 0,5 mL de la dilución intermedia reservada de la *Solución Madre de referencia 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, tapar y mezclar.

Sistema Cromatográfico- Equipar el cromatógrafo de gases con un detector de ionización de llama y una columna macrocapilar de 0,53 mm × 30 m recubierta con una capa de fase G43 de 3,0 μm. El gas transportador es helio con una velocidad lineal de aproximadamente 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 aumentarla a una velocidad de 10°C por minuto hasta 240°C y mantenerla a 240°C durante 20 minutos. Mantener las temperaturas del inyector y del detector a 140°C y 250°C, respectivamente. Inyectar en el cromatógrafo la *Solución de referencia de Clase 1*, la *Solución de Aptitud del Sistema de Clase 1* y la *Solución de referencia Mezcla A de Clase 2*, y registrar el cromatograma según se indica en *Procedimiento*. La relación señal-ruido de 1,1,1-tricloroetano en la *Solución de referencia de Clase 1* no es menor de 5; la relación señal-ruido de cada pico en la *Solución de Aptitud del Sistema de Clase 1* no es menor de 3; y la resolución, *R*, entre acetonitrilo y cloruro de metileno en la *Solución de referencia Mezcla A de Clase 2* no es menor de 1,0.

Procedimiento—[NOTA—Se recomienda incrementar la temperatura de la línea de transferencia entre corridas para eliminar cualquier condensación potencial de los solventes] Inyectar por separado en el cromatógrafo (usar los parámetros operativos para el inyector de fase gaseosa descritos en la columna 3 de la *Tabla 5* con una presión del vial de 10 psi) volúmenes iguales de la fase gaseosa (aproximadamente 1,0 mL) de *Solución de referencia de Clase 1*, *Solución de referencia Mezcla A de Clase 2*, *Solución de referencia Mezcla B de Clase 2* y *Solución Muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Si la respuesta de cualquier pico diferente del pico de 1,1,1-tricloroetano, en la *Solución Muestra* es mayor o igual al pico correspondiente en la *Solución de referencia de Clase 1* o en cualquiera de las dos *Soluciones de referencia Mezcla de Clase 2*, o si la respuesta del pico de 1,1,1-tricloroetano es mayor o igual a 150 veces la respuesta del pico correspondiente a 1,1,1-tricloroetano en la *Solución de referencia de Clase 1*, llevar a cabo el *Procedimiento B* para verificar la identidad del pico; si esto no sucediera, el artículo cumple con los requisitos de este ensayo.

Procedimiento B-

Solución Madre de referencia de Clase 1, *Solución referencia de Clase 1*, *Solución de Aptitud del Sistema de Clase 1*, *Soluciones Madre de referencia de Clase 2*, *Solución de referencia Mezcla A de Clase 2*, *Solución de referencia Mezcla B de Clase 2*, *Solución Madre de Muestra* y *Solución Muestra*—Preparar según se indica en *Procedimiento A*.

Sistema Cromatográfico- Proceder según se indica en *Procedimiento B* en *Materiales Solubles en Agua* con una relación de partición de 1:3 [NOTA—La relación de partición puede modificarse para optimizar la sensibilidad].

Procedimiento—[NOTA—Se recomienda incrementar la temperatura de la línea de transferencia entre corridas para eliminar cualquier condensación potencial de los solventes]. Inyectar por separado en el cromatógrafo (usar los parámetros operativos para inyector de fase gaseosa descritos en la columna 3 de la *Tabla 5* con una presión del vial de 10 psi) volúmenes iguales de la fase gaseosa (aproximadamente 1,0 mL) de *Solución de referencia de Clase 1*, *Solución de referencia Mezcla A de Clase 2*, *Solución de referencia Mezcla B de Clase 2* y *Solución Muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Si la respuesta de los picos identificados en la *Solución Muestra* en el *Procedimiento A* son mayores o iguales a los picos correspondientes en la *Solución de referencia de Clase 1* o en cualquiera de las dos *Soluciones de referencia Mezcla de Clase 2*, llevar a cabo el *Procedimiento C* para cuantificar los picos; si esto no sucediera, el material cumple con los requisitos de este ensayo.

Procedimiento C-

Solución Madre de referencia de Clase 1, Solución de referencia de Clase 1, Solución de Aptitud del Sistema de Clase 1, Solución Madre A de referencia de Clase 2 y Solución de referencia Mezcla A de Clase 2—Proceder según se indica en *Procedimiento A*.

Solución Madre de referencia — [NOTA—Preparar por separado una *Solución Madre de referencia* para cada pico identificado y verificado mediante los *Procedimientos A y B*. Para solventes de Clase 1 diferentes de 1,1,1-tricloroetano, preparar la primera dilución según se indica para la primera dilución en *Solución Madre de referencia de Clase 1* en el *Procedimiento A*.] Transferir un volumen, medido con exactitud, de cada Estándar de Referencia individual correspondiente a cada pico de solvente 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 especificado en la *Tabla 1* o *Tabla 2* (en *Límite de Concentración*).

Solución de referencia —Transferir 1,0 mL de la *Solución Madre de referencia* a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, que contenga 5,0 mL de agua, tapar y mezclar.

Solución Madre de Muestra—Proceder según se indica en *Procedimiento A*.

Solución de Muestra—Transferir 1,0 mL de la *Solución Madre de Muestra* a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, que contenga 5,0 mL de agua, tapar y mezclar.

Solución Muestra con una Cantidad Conocida Agregada— [NOTA—Preparar por separado una *Solución Muestra con una Cantidad Conocida Agregada* para cada pico identificado y verificado mediante los *Procedimientos A y B*]. Transferir 1,0 mL de *Solución Madre de Muestra* a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, agregar 1 mL de *Solución Madre de referencia* y 4,0 mL de agua, tapar y mezclar.

Sistema Cromatográfico—Proceder según se indica en *Procedimiento C* en *Materiales Solubles en Agua*.

Procedimiento—[NOTA—Se recomienda incrementar la temperatura de la línea de transferencia entre corridas para eliminar cualquier condensación potencial de los solventes]. Inyectar por separado en el cromatógrafo (usar los parámetros operativos para el inyector de fase gaseosa descritos en la columna 3 de la *Tabla 5* con una presión del vial de 10 psi) volúmenes iguales de la fase gaseosa (aproximadamente 1,0 mL) de *Solución de referencia*, *Solución Muestra* y *Solución Muestra con una Cantidad Conocida Agregada*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad, en ppm, de cada solvente residual encontrado en el material en análisis, por la fórmula:

$$10(C/W)[rU]/(rST - rU)$$

en donde *C* es la concentración, en µg por mL, del Estándar de Referencia correspondiente en la *Solución Madre de referencia*; *W* es el peso, en g, del material en análisis tomado para preparar la *Solución Madre de Muestra*; y *rU* y *rST* son las respuestas de los picos de cada solvente residual obtenidas a partir de la *Solución Muestra* y la *Solución Muestra con una Cantidad Conocida Agregada*, respectivamente.

5.2 Solventes Residuales de Clase 3

Si están presentes los solventes de Clase 3, el nivel de solventes residuales se puede determinar según se indica en *Pérdida por Secado* cuando la monografía del material en análisis incluye un procedimiento de pérdida por secado que especifique un límite superior de no más de 0,5% (de acuerdo con la *Opción 1* en este capítulo general), o se puede realizar una determinación

específica del solvente. Si la monografía del material en análisis no incluye un procedimiento de pérdida por secado o si el límite de solvente 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 solvente residual de Clase 3 individual o los solventes presentes en el material en análisis se deben identificar y cuantificar, aplicando los procedimientos descritos anteriormente, con las debidas modificaciones a las soluciones de referencia, siempre que sea posible. Si éste no fuera el caso, se debe emplear un procedimiento validado apropiado.

En estos procedimientos se deben usar Estándares de Referencia reconocidos internacionalmente, siempre que estén disponibles.

6. GLOSARIO (pendiente, de inclusión de los apéndices 2 y 3)

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

Exposición diaria permitida (EDP): La máxima ingesta diaria admisible de un solvente 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 máxima ingesta diaria admisible de sustancias químicas tóxicas. Este término es empleado por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Ingesta diaria tolerable (IDT): La exposición diaria tolerable a 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 que no produce un incremento biológicamente significativo en la frecuencia o gravedad de los efectos causados a los seres humanos o animales expuestos a esta sustancia.

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

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

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

7. LISTA DEL APÉNDICE 1.

Ver la tabla *Apéndice 1. Lista de Solventes Residuales Incluidos en Este Capítulo General*.

APENDICE 1. LISTA DE DISOLVENTES RESIDUALES INCLUIDOS EN ESTE CAPITULO GENERAL.

Apéndices 2 y 3

Se deja su inclusión a evaluación de los CTTs de cada EP, para luego definir su inclusión.