

1  
2  
3 Actualización

## 7 1. INTRODUCCIÓN

8 Este capítulo general se aplica a  
9 ingredientes farmacéuticos activos (IFA),  
10 excipientes y productos terminados. Toda  
11 sustancia o producto se encuentra sujeto al  
12 control pertinente de solventes que pudieran  
13 estar presentes en éstos.

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

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

28 Para propósitos farmacopeicos, los  
29 solventes residuales en productos  
30 farmacéuticos se definen como las sustancias  
31 químicas orgánicas volátiles que se emplean o  
32 producen durante la fabricación de  
33 ingredientes farmacéuticos activos o  
34 excipientes, o en la preparación de productos  
35 terminados. Los solventes residuales no se  
36 eliminan por completo mediante los  
37 procedimientos de fabricación.

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

43 Los productos farmacéuticos no deben  
44 contener niveles de solventes residuales  
45 superiores a los que permitan los datos de  
46 seguridad. Evitar el uso de solventes que  
47 ocasionen una toxicidad inaceptable (*Clase 1,*  
48 *Tabla 1*) en la producción de ingredientes  
49 farmacéuticos activos, excipientes o  
50 productos terminados, a menos que su uso  
51 pueda justificarse fehacientemente mediante  
52 una evaluación de riesgo–beneficio. Se  
53 deberá limitar el uso de solventes asociados a  
54 una toxicidad menos grave (*Clase 2, Tabla 2*)  
55 para proteger a los pacientes de posibles  
56 efectos adversos. En una situación ideal, se  
57 deberían emplear los solventes menos tóxicos  
58 (*Clase 3, Tabla 3*). En el *Apéndice 1* se  
59 proporciona la lista de todos los solventes  
60 incluidos en este capítulo general. Estas tablas

## 4 715. SOLVENTES 5 RESIDUALES

61 y el listado no son excluyentes.

### 62 2. ALCANCE

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

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

77 Aunque los fabricantes pueden optar por  
78 realizar el ensayo al producto terminado, se  
79 puede emplear un procedimiento acumulativo  
80 para calcular los niveles de solventes  
81 residuales presentes en el producto terminado  
82 a partir de los niveles en los ingredientes  
83 usados para producir el producto terminado.  
84 Si los cálculos dan como resultado un nivel  
85 igual o inferior al proporcionado en este  
86 capítulo general, no es necesario considerar la  
87 realización del ensayo de solventes residuales  
88 al producto terminado. Sin embargo, si el nivel  
89 calculado está por encima del nivel  
90 recomendado, se debe analizar el producto  
91 terminado para determinar si el proceso de  
92 formulación redujo el nivel del solvente  
93 correspondiente hasta la cantidad aceptable.  
94 También se debe analizar un producto  
95 terminado si durante su fabricación se emplea  
96 algún solvente.

### 97 3. PRINCIPIOS GENERALES

#### 98 3.1. CLASIFICACIÓN DE SOLVENTES 99 RESIDUALES POR EVALUACIÓN DE 100 RIESGO

101 La expresión “exposición diaria  
102 permitida” (EDP) se define como la ingesta  
103 máxima admisible de solventes residuales  
104 provenientes de productos farmacéuticos.

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

Clase de solvente residual	Evaluación
<i>Clase 1</i>	<p><i>Solventes que deben evitarse:</i> Sustancias conocidas como carcinógenas para los seres humanos. Sustancias seriamente sospechosas de ser carcinógenas para los seres humanos. Sustancias que representan riesgos ambientales</p>
<i>Clase 2</i>	<p><i>Solventes que deben limitarse:</i> Sustancias carcinógenas no</p>

<i>Clase 3</i>	<p>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</p> <p><i>Solventes con bajo potencial tóxico:</i> 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.</p>
----------------	--

113

114  
115 3.2. OPCIONES PARA DESCRIBIR LOS  
116 LÍMITES DE SOLVENTES RESIDUALES  
117 DE CLASE 2

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

120 *Opción 1*  
121 Se emplean los límites de concentración en  
122 ppm indicados en la *Tabla 2*. Éstos se  
123 calcularon empleando la ecuación que figura a  
124 continuación, suponiendo un peso de producto  
125 de 10 g administrado diariamente.

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

128 En este caso, la EDP se expresa en mg por  
129 día y la dosis se expresa en g por día.  
130 Estos límites se consideran aceptables para  
131 todos los ingredientes farmacéuticos activos,  
132 excipientes y productos terminados. Por lo  
133 tanto, esta opción se puede aplicar si la dosis  
134 diaria no se conoce o no ha sido fijada. Si  
135 todos los ingredientes farmacéuticos activos y  
136 excipientes de una formulación cumplen con  
137 los límites que se proporcionan en la *Opción*  
138 *1*, estos componentes se pueden usar en  
139 cualquier proporción. No es necesario realizar  
140 cálculos adicionales siempre que la dosis  
141 diaria no exceda de 10 g. Los productos que  
142 se administran en dosis superiores a 10 g por  
143 día se contemplan en la *Opción 2*.

144 *Opción 2*  
145 No se requiere que cada componente del  
146 producto terminado cumpla con los límites  
180  
181

Comp onente	Canti dad en la Form ulación (g)	Conte nido de Aceto nitrilo (ppm)	Expo sición Diari a (mg)
IFA	0,3	800	0,24

147 proporcionados en la *Opción 1*. Se puede  
148 emplear la EDP expresada en mg por día  
149 según se indica en la *Tabla 2* con la dosis  
150 diaria máxima conocida y la ecuación  
151 anteriormente mencionada, para determinar la  
152 concentración de solvente residual permitida  
153 en un producto terminado.  
154 Tales límites se consideran aceptables, si  
155 se demuestra que el solvente residual se ha  
156 reducido al mínimo factible. Los límites  
157 deben ser realistas en cuanto a la precisión  
158 analítica, la capacidad de fabricación y la  
159 variación razonable en el proceso de  
160 fabricación. Los límites también deben  
161 reflejar las normas de fabricación actuales.  
162 La *Opción 2* se puede aplicar sumando las  
163 cantidades de solventes residuales presentes  
164 en cada uno de los componentes del producto  
165 terminado. La suma de las cantidades de  
166 solvente por día debe ser menor que la  
167 indicada por la EDP.  
168 A continuación, se ofrece un ejemplo de la  
169 aplicación de la *Opción 1* y la *Opción 2* para  
170 la concentración de acetonitrilo en un  
171 producto terminado. La exposición diaria  
172 permitida para el acetonitrilo es 4,1 mg por  
173 día; por lo tanto, el límite de la *Opción 1* es  
174 410 ppm. El peso diario máximo  
175 administrado de un producto terminado es  
176 5,0 g, el cual contiene dos excipientes. La  
177 composición del producto terminado y el  
178 contenido máximo calculado de acetonitrilo  
179 residual se muestran en la siguiente tabla:

Excipi ente 1	0,9	400	0,36
Excipi ente 2	3,8	800	3,04
Produc to termin ado	5,0	728	3,64

182

183 El excipiente 1 cumple con el límite de la  
184 *Opción 1*, pero el IFA, el excipiente 2 y el  
185 producto terminado no cumplen con el límite  
186 de la *Opción 1*. No obstante, el producto  
187 terminado cumple con el límite de la *Opción 2*  
188 de 4,1 mg por día y de ese modo se ajusta a los  
189 criterios de aceptación de este capítulo  
190 general.

199

Compon ente	Cantidad en la Formula ción (g)	Conteni do de Acetonit rilo (ppm)	Exposic ión Diaria (mg)
Fármaco	0,3	800	0,24

201

202 En este ejemplo, el producto terminado no  
203 cumple con el límite de la *Opción 1* ni con el  
204 de la *Opción 2* según esta suma. El fabricante  
205 podría analizar el producto terminado para  
206 determinar si el proceso de formulación redujo  
207 el nivel de acetonitrilo.

208 Si, durante la formulación, el nivel de  
209 acetonitrilo no se redujo a los límites  
210 permitidos, el producto no cumple con los  
211 límites de solventes según se describen en este  
212 capítulo y el fabricante del producto  
213 farmacéutico debe tomar otras medidas para  
214 reducir la cantidad de acetonitrilo en el  
215 producto farmacéutico.

### 216 3.3. PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS

217 Normalmente, los solventes residuales se  
218 determinan empleando técnicas  
219 cromatográficas tales como la cromatografía  
220 de gases. Si es posible, se debe utilizar  
221 cualquier procedimiento armonizado para  
222 determinar los niveles de disolventes  
223 residuales como se describe en las  
224 farmacopeas. Los métodos oficiales para  
225 analizar el contenido de solventes residuales  
226 se describen en 5. *Identificación, Control y*  
227 *Cuantificación de Solventes Residuales*. De  
228 todos modos, es posible emplear otro  
229 procedimiento analítico validado más  
230 apropiado para una aplicación particular.

231 Si sólo están presentes disolventes de  
232 *Clase 3*, se puede emplear un método no  
233 específico debidamente validado, como la  
234 pérdida por secado. En la validación se debe  
235 considerar el impacto de la volatilidad del  
236 solvente durante el ensayo.

237 La validación de métodos para disolventes  
238 residuales debe ajustarse a lo establecido en  
239 1130. *Validación de métodos analíticos*.

### 240 3.4. INFORME DE NIVELES DE 241 SOLVENTES RESIDUALES

242 Los elaboradores de producto terminado  
243 necesitan cierta información acerca del

191 A continuación, se ofrece otro ejemplo que  
192 emplea acetonitrilo como solvente residual.  
193 El peso diario máximo administrado de un  
194 Producto terminado es 5,0 g, el cual contiene  
195 dos excipientes. La composición del Producto  
196 terminado y el contenido máximo calculado  
197 de acetonitrilo residual se muestran en la  
198 siguiente tabla.

Excipient e 1	0,9	2000	1,80
Excipient e 2	3,8	800	3,04
Producto terminado	5,0	1016	5,08

200

244 contenido de solventes residuales en los IFA o  
245 excipientes para cumplir con los criterios de  
246 este capítulo general. Las siguientes  
247 declaraciones se proporcionan como ejemplos  
248 aceptables de la información que podría  
249 ofrecer un proveedor de IFA o excipientes a  
250 un fabricante de productos terminados. El  
251 proveedor podría escoger alguna de las que se  
252 presentan a continuación, según corresponda:

253 • Es probable que estén presentes sólo  
254 solventes de *Clase 3*. La pérdida por  
255 secado es menos de 0,5%.

256 • Es probable que estén presentes sólo los  
257 solventes X, Y, ... de *Clase 2*. Todos se  
258 encuentran por debajo del límite de la  
259 *Opción 1*. (Aquí el fabricante  
260 mencionaría los solventes de *Clase 2*  
261 representados por X, Y, ...)

262 • Es probable que estén presentes sólo los  
263 solventes X, Y, ... de *Clase 2* y solventes  
264 de *Clase 3*. Los solventes residuales de  
265 *Clase 2* se encuentran por debajo del  
266 límite de la *Opción 1* y los solventes  
267 residuales de *Clase 3* se encuentran por  
268 debajo de 0,5%.

269 La frase “es probable que estén presentes”,  
270 según se usa en los ejemplos anteriores, hace  
271 referencia al solvente usado o producido en la  
272 etapa final de fabricación y a los solventes  
273 usados o producidos en las etapas iniciales de  
274 fabricación y que no son eliminados  
275 uniformemente mediante un proceso validado.

276 Si es probable que estén presentes los  
277 solventes de *Clase 1*, éstos se deberían  
278 identificar y cuantificar. Si los solventes de  
279 *Clase 2* o *Clase 3* están presentes en  
280 cantidades superiores a los límites de la  
281 *Opción 1* o 0,5%, respectivamente, éstos se  
282 deben identificar y cuantificar.

## 283 4. LÍMITES DE SOLVENTES 284 RESIDUALES

285 4.1. *Clase 1 (solventes que deben evitarse)*  
 286 Los solventes residuales de *Clase 1 (Tabla*  
 287 *1)* no deben emplearse en la fabricación de  
 288 IFA, excipientes o productos terminados  
 289 debido a la inaceptable toxicidad o sus efectos  
 290 ambientales perjudiciales. No obstante, si es  
 291 inevitable su uso en la fabricación de un  
 292 medicamento con una ventaja terapéutica  
 293 significativa, sus niveles deben estar  
 294 restringidos tal como se muestra en la *Tabla 1*,  
 295 a menos que se indique algo diferente en la  
 296 monografía individual. El solvente 1,1,1-  
 297 tricloroetano se ha incluido en la *Tabla 1*

312  
 313  
 314

**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

316  
 317

4.2 *Clase 2 (solventes a ser limitados)*

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

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

329 Si los solventes residuales de *Clase 2* están  
 330 presentes en cantidades superiores a los  
 331 límites de la *Opción 1*, éstos se deben

348 **Tabla 2.** Solventes residuales de *Clase 2*

Solvente	EDP (mg/día)	Límite de concentración (ppm)
Acetonitrilo	4,1	410
Alcohol terbutílico	35,0	3500
Ciclohexano	38,8	3880
Ciclopentil metil éter	15,0	1500
Clorobenceno	3,6	360
Cloroformo	0,6	60
Cloruro de metileno	6,0	600
Cumeno	0,7	70
1,2-Dicloroetano	18,7	1870

298 debido a que representa un riesgo ambiental.  
 299 El límite indicado de 1500 ppm está basado en  
 300 la revisión de datos de seguridad.  
 301 Cuando se emplean o producen solventes  
 302 residuales de *Clase 1* en la fabricación o  
 303 purificación de IFA, excipientes o productos  
 304 terminados y no son eliminados durante el  
 305 proceso, estos solventes se deben identificar y  
 306 cuantificar. Los procedimientos que se  
 307 describen en *5. Identificación, Control y*  
 308 *Cuantificación de Solventes Residuales* se  
 309 deben aplicar siempre que sea posible. Si éste  
 310 no fuera el caso, se debe emplear un  
 311 procedimiento validado apropiado.

1,2-Dicloroetano	5	medio ambiente
1,1-Dicloroetano	8	Tóxico
1,1,1-Tricloroetano	1500	Presenta riesgos al medio ambiente

315

332 identificar y cuantificar. Los procedimientos  
 333 que se describen en *5. Identificación, Control*  
 334 *y Cuantificación de Solventes Residuales* se  
 335 deben aplicar siempre que sea posible. Si éste  
 336 no fuera el caso, se debe emplear un  
 337 procedimiento validado apropiado. [NOTA:  
 338 Los siguientes solventes residuales de *Clase 2*  
 339 no se detectan con facilidad mediante las  
 340 condiciones de inyección de fase gaseosa que  
 341 se describen en *5. Identificación, Control y*  
 342 *Cuantificación de Solventes Residuales*:  
 343 formamida, 2-etoxietanol, 2-metoxietanol,  
 344 etilenglicol, *N*-metilpirrolidona y sulfolano.  
 345 Es necesario emplear otros procedimientos  
 346 validados apropiados para la cuantificación de  
 347 estos solventes residuales.

<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

Metilisobutil cetona	45	4500
N-Metilpirrolidona	5,3	530
2-Metoxietanol	0,5	50
Nitrometano	0,5	50
Piridina	2,0	200
Sulfolano	1,6	160

351 4.3. Clase 3 (solventes con bajo potencial  
352 tóxico)

353 Se considera que los solventes residuales  
354 de Clase 3 (Tabla 3) son menos tóxicos y  
355 representan un riesgo menor para la salud  
356 humana que los solventes residuales de Clase  
357 1 y Clase 2. La Clase 3 no incluye solventes  
358 que representen un riesgo para la salud  
359 humana a los niveles normalmente aceptados  
360 en productos farmacéuticos. Sin embargo, no  
361 hay estudios de carcinogenicidad o toxicidad  
362 a largo plazo para muchos de los solventes  
363 residuales de Clase 3. Los datos disponibles  
364 indican que son menos tóxicos en estudios de  
365 toxicidad a corto plazo o agudos y que son  
366 negativos en estudios de genotoxicidad.

367 Se considera que aquellas cantidades de  
368 solventes residuales de 50 mg por día o menos

388 **Tabla 3.** Solventes residuales de Clase 3  
389 (Limitados por las buenas prácticas de  
390 fabricación u otros requisitos basados en la  
391 calidad en IFAs, excipientes y productos  
392 terminados)

Acetato de butilo	Etanol
Acetato de etilo	Éter terc-butilmetílico
Acetato de isobutilo	Éter etílico

394 4.4. Otros Solventes Residuales

395 Los solventes residuales que figuran en la  
396 Tabla 4 también podrían interesar a los

401 **Tabla 4.** Otros Solventes residuales (Para los  
402 cuales no se han encontrado datos  
403 toxicológicos adecuados)

Ácido tricloroacético	Éter isopropílico
-----------------------	-------------------

405

406 **5. IDENTIFICACIÓN, CONTROL Y**  
407 **CUANTIFICACIÓN DE SOLVENTES**  
408 **RESIDUALES**

409 Siempre que sea posible, la sustancia en  
410 análisis debe disolverse para liberar el  
411 solvente residual. En ocasiones puede ser  
412 aceptable que algunos de los componentes de  
413 la formulación no se disuelvan por completo.  
414 En tales casos, puede ser necesario reducir el  
415 producto farmacéutico primero a polvo fino,  
416 de manera que se pueda liberar cualquier  
417 solvente residual que pudiera estar presente.

Tetrahidrofurano	7,2	720
Tetralina	1,0	100
Tolueno	8,9	890
Tricloroetileno	0,8	80
Xileno*	21,7	2170

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

369 (correspondientes a 5000 ppm o 0,5 % en la  
370 Opción 1) serían aceptables sin necesidad de  
371 justificación. Cantidades superiores pueden  
372 también ser aceptables siempre que sea  
373 autorizado por la Autoridad Reguladora  
374 competente, tomando en cuenta entre otros  
375 puntos, la capacidad del proceso y las buenas  
376 prácticas de fabricación.

377 Si el límite de solvente de Clase 3 en una  
378 monografía individual es superior a 50 mg por  
379 día, ese solvente residual se debe identificar y  
380 cuantificar. Los procedimientos que se  
381 describen en 5. *Identificación, Control y*  
382 *Cuantificación de Solventes Residuales*, con  
383 las debidas modificaciones a las soluciones de  
384 referencia, se deben aplicar siempre que sea  
385 posible. Si éste no fuera el caso, se debe  
386 emplear un procedimiento validado  
387 apropiado.

Acetato de isopropilo	Formiato de etilo
Acetato de metilo	Heptano
Acetato de propilo	3-Metil-1-butanol
Acetona	Metileticetona
Ácido acético	2-Metil-1-propanol
Ácido fórmico	Pentano
Anisol	1-Pentanol
1-Butanol	1-Propanol
2-Butanol	2-Propanol
Dimetil sulfóxido	

393

397 fabricantes de IFA, excipientes o productos  
398 terminados. No obstante, no se han  
399 encontrado datos toxicológicos adecuados  
400 para fundamentar una EDP.

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

404

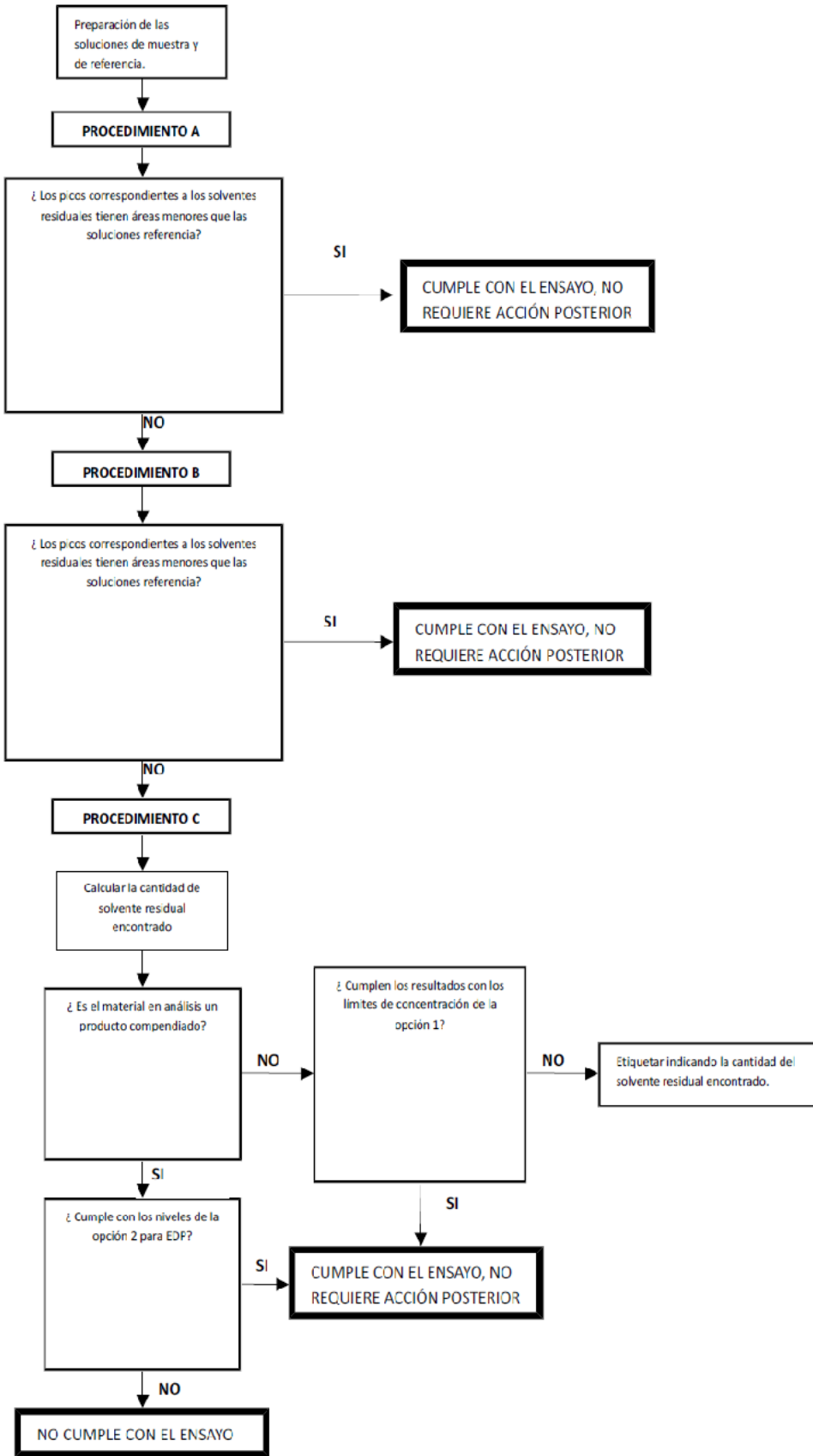
418 Esta operación debe realizarse lo más rápido  
419 posible para evitar la pérdida de solventes  
420 volátiles durante el procedimiento.

421 [NOTA: en los siguientes procedimientos  
422 deberá emplearse agua libre de sustancias  
423 orgánicas, para evitar la presencia de picos  
424 que interfieran significativamente en el  
425 cromatograma.

426 5.1. Solventes residuales de Clase 1 y  
427 Clase 2

428 Los siguientes procedimientos son útiles  
429 para identificar y cuantificar solventes  
430 residuales cuando no esté disponible la  
431 información acerca de los que pudieran estar  
432 presentes en el material. Cuando la  
433 información acerca de la presencia de  
434 solventes residuales específicos está  
441

435 disponible, sólo es necesario llevar a cabo el  
436 *Procedimiento C* para cuantificar la cantidad  
437 de solventes residuales presentes. La *Figura*  
438 *1* muestra un diagrama de flujo para la  
439 aplicación de los ensayos límite de solventes  
440 residuales.



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

*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 la Mezcla de Solventes Residuales de Clase 1 SR-FA 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.

*Solución madre A de referencia de Clase 2* - Transferir 1,0 mL de Mezcla A: Solventes Residuales de Clase 2 SR-FA a un matraz volumétrico de 100 mL, diluir con agua a volumen y mezclar.

*Solución madre B de referencia de Clase 2* - Transferir 1,0 mL de Mezcla B: Solventes Residuales de Clase 2 SR-FA a un matraz volumétrico de 100 mL, diluir con agua a volumen y mezclar.

*Solución de referencia Mezcla A de Clase 2* - Transferir 1,0 mL de *Solución madre A de referencia de Clase 2* a un vial

501 para muestreo de fase gaseosa adecuado, 502 agregar 5,0 mL de agua, tapar y mezclar. 503

504 *Solución de referencia Mezcla B de Clase*  
505 *2 - Transferir 5,0 mL de Solución madre B de*  
506 *referencia de Clase 2 a un vial para muestreo*  
507 *de fase gaseosa adecuado, agregar 1,0 mL de*  
508 *agua, tapar y mezclar.*

509 *Solución madre de la muestra - Transferir*  
510 *aproximadamente 250 mg del material en*  
511 *análisis, exactamente pesados, a un matraz*  
512 *aforado de 25 mL, disolver y diluir con agua a*  
513 *volumen y mezclar.*

514 *Solución muestra - Transferir 5,0 mL de*  
515 *Solución madre de la muestra a un vial para*  
516 *muestreo de fase gaseosa adecuado, agregar*  
517 *1,0 mL de agua, tapar y mezclar.*

518 *Solución de aptitud del sistema de Clase 1*  
519 *- Transferir 1,0 mL de Solución madre de*  
520 *referencia de Clase 1 a un vial para muestreo*  
521 *de fase gaseosa adecuado, agregar 5,0 mL de*  
522 *la Solución madre de la Muestra, tapar y*  
523 *mezclar.*

524 *Sistema cromatográfico - Emplear un*  
525 *cromatógrafo de gases con un detector de*  
526 *ionización a la llama y una columna de sílice*  
527 *fundida de 0,32 mm × 30 m recubierta con*  
528 *una capa de fase de 6 % cianopropilfenil y*  
529 *94 % dimetilpolisiloxano de 1,8 μm o una*  
530 *columna macrocapilar de 0,53 mm × 30 m*  
531 *recubierta con una capa de fase 6 %*  
532 *cianopropilfenil y 94 % dimetilpolisiloxano*  
533 *de 3,0 μm. El gas transportador es nitrógeno*  
534 *o helio con una velocidad lineal de*  
535 *aproximadamente 35 cm por segundo y una*  
536 *relación de partición de 1:5 [NOTA: la*  
537 *relación de partición puede modificarse para*  
538 *optimizar la sensibilidad]. Mantener la*  
539 *temperatura de la columna a 40 °C durante 20*  
540 *minutos, luego elevarla a una velocidad de*  
541 *10 °C por minuto hasta 240 °C y mantenerla a*  
542 *240 °C durante 20 minutos. Mantener las*  
543 *temperaturas del inyector y del detector a*  
544 *140 °C y 250 °C, respectivamente. Inyectar*  
545 *en el cromatógrafo la Solución de referencia*

587  
588 **Tabla 5. Parámetros Operativos para el**  
589 **Inyector de Fase Gaseosa**  
590

		Parámetros Operativos para el Inyector de Fase Gaseosa.		
		1	2	3
Temperatura de equilibrio (*)	de	80	105	80
Tiempo de equilibrio (min)		60	45	45
Temperatura de línea de transferencia (*) (si corresponde)		85	110	105

596 *Procedimiento B -*  
597 *Solución madre de referencia de Clase 1,*  
598 *Solución de referencia de Clase 1, Solución*

546 *de Clase 1, la Solución de aptitud del sistema*  
547 *de Clase 1 y la Solución de referencia Mezcla*  
548 *A de Clase 2, y registrar los cromatogramas*  
549 *según se indica en Procedimiento: la relación*  
550 *señal-ruido del 1,1,1-tricloroetano en la*  
551 *Solución de referencia de Clase 1 no debe ser*  
552 *menor de 5; la relación señal-ruido de cada*  
553 *pico en la Solución de aptitud del sistema de*  
554 *Clase 1 no debe ser menor de 3; y la*  
555 *resolución R entre acetonitrilo y cloruro de*  
556 *metileno en la Solución de referencia Mezcla*  
557 *A de Clase 2 no debe ser menor de 1,0.*

558 *Procedimiento - [NOTA: se recomienda*  
559 *incrementar la temperatura de la línea de*  
560 *transferencia entre corridas para eliminar*  
561 *cualquier condensación potencial de los*  
562 *solventes.] Inyectar por separado en el*  
563 *cromatógrafo (siguiendo alguno de los*  
564 *parámetros operativos para el inyector de fase*  
565 *gaseosa descritos en la Tabla 5) volúmenes*  
566 *iguales de la fase gaseosa (aproximadamente*  
567 *1 mL) de Solución de referencia de Clase 1,*  
568 *Solución de referencia Mezcla A de Clase 2,*  
569 *Solución de referencia Mezcla B de Clase 2 y*  
570 *Solución muestra, registrar los*  
571 *cromatogramas y medir las respuestas de los*  
572 *picos principales. Si la respuesta de cualquier*  
573 *pico diferente del pico de 1,1,1-tricloroetano*  
574 *en la Solución muestra es mayor o igual a la*  
575 *del pico correspondiente en la Solución de*  
576 *referencia de Clase 1 o en la Solución de*  
577 *referencia Mezcla A de Clase 2, o en la*  
578 *Solución de referencia Mezcla B de Clase 2, o*  
579 *si la respuesta del pico de 1,1,1-tricloroetano*  
580 *es mayor o igual a 150 veces la respuesta del*  
581 *pico correspondiente a 1,1,1-tricloroetano en*  
582 *la Solución de Referencia de Clase 1, llevar a*  
583 *cabo el Procedimiento B para verificar la*  
584 *identidad del pico; si esto no sucediera, el*  
585 *materia cumple con los requisitos de este*  
586 *ensayo.*

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		

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

599 *madre A de referencia de Clase 2, Solución*  
600 *madre B de referencia de Clase 2, Solución de*  
601 *referencia Mezcla A de Clase 2, Solución de*

602 referencia Mezcla B de Clase 2, Solución  
603 madre de la muestra, Solución muestra y  
604 Solución de aptitud del sistema de Clase 1 -  
605 Preparar según se indica en Procedimiento A.  
606 Sistema cromatográfico - Emplear un  
607 cromatógrafo de gases con un detector de  
608 ionización a la llama y una columna de sílice  
609 fundida de 0,32 mm × 30 m recubierta con  
610 una capa de fase de polietilenglicol (PM aprox.  
611 15.000) de 0,25 µm o una columna  
612 macrocapilar de 0,53 mm × 30 m recubierta  
613 con una capa de fase de polietilenglicol (PM  
614 aprox. 15.000) de 0,25 µm. El gas  
615 transportador es nitrógeno o helio con una  
616 velocidad lineal de aproximadamente 35 cm  
617 por segundo y una relación de partición de 1:5  
618 [NOTA: la relación de partición puede  
619 modificarse para optimizar la sensibilidad].  
620 Mantener la temperatura de la columna a  
621 50 °C durante 20 minutos, luego elevarla a  
622 una velocidad de 6 °C por minuto hasta  
623 165 °C y mantenerla a 165 °C durante  
624 20 minutos. Mantener las temperaturas del  
625 inyector y del detector a 140 °C y 250 °C,  
626 respectivamente. Inyectar en el cromatógrafo  
627 la Solución de referencia de Clase 1 y la  
628 Solución de aptitud del sistema de Clase 1, y  
629 registrar los cromatogramas según se indica en  
630 Procedimiento: la relación señal-ruido del  
631 benceno en la Solución de referencia de Clase  
632 1 no deber ser menor de 5; la relación señal-  
633 ruido de cada pico en la Solución de aptitud  
634 del sistema de Clase 1 no debe ser menor de  
635 3; y la resolución R entre acetonitrilo y cis-  
636 dicloroetano en la Solución referencia  
637 Mezcla A de Clase 2 no deber ser menor de  
638 1,0.  
639 Procedimiento - [NOTA: se recomienda  
640 incrementar la temperatura de la línea de  
641 transferencia entre corridas para eliminar  
642 cualquier condensación potencial de los  
643 solventes]. Inyectar por separado en el  
644 cromatógrafo (siguiendo alguno de los  
645 parámetros operativos para el inyector de fase  
646 gaseosa, descritos en la Tabla 5) volúmenes  
647 iguales de la fase gaseosa (aproximadamente  
648 1,0 mL) de Solución de referencia de Clase 1,  
649 Solución de referencia Mezcla A de Clase 2,  
650 Solución de referencia Mezcla B de Clase 2 y  
651 la Solución muestra, registrar los  
652 cromatogramas y medir las respuestas de los  
653 picos principales. Si las respuestas de los  
654 picos en la Solución muestra, identificados en  
655 el Procedimiento A, son iguales o mayores que  
656 los picos correspondientes en la Solución de  
657 referencia de Clase 1 o en la Solución de  
658 referencia Mezcla A de Clase 2, o en la  
659 Solución de referencia Mezcla B de Clase 2,  
660 llevar a cabo el Procedimiento C para  
661 cuantificar los picos; si esto no sucediera, el

662 material cumple con los requisitos de este  
663 ensayo.

664 Procedimiento C -

665 Solución madre de referencia de Clase 1,  
666 Solución de referencia de Clase 1, Solución  
667 madre A de referencia de Clase 2, Solución de  
668 referencia Mezcla A de Clase 2, Solución  
669 madre de la muestra, Solución muestra y  
670 Solución de aptitud del sistema de Clase 1—  
671 Preparar según se indica en Procedimiento A.

672 Solución madre de referencia - [NOTA:  
673 preparar por separado una Solución madre de  
674 referencia para cada pico identificado y  
675 verificado mediante los Procedimientos A y B.  
676 Para los solventes de Clase 1 diferentes de  
677 1,1,1-tricloroetano, preparar la primera  
678 dilución según se indica para la primera  
679 dilución en Solución madre de referencia de  
680 Clase 1, Procedimiento A]. Transferir un  
681 volumen, exactamente medido, de cada  
682 Sustancia de Referencia individual  
683 correspondiente a cada pico de solvente  
684 residual identificado y verificado mediante los  
685 Procedimientos A y B a un recipiente  
686 adecuado y diluir cuantitativamente con agua  
687 y, si fuera necesario, en diluciones sucesivas,  
688 para obtener una solución con una  
689 concentración final de 1/20 del valor indicado  
690 en la Tabla 1 o Tabla 2 (en Límite de  
691 Concentración).

692 Solución de referencia - Transferir 1,0 mL  
693 de esta solución a un vial para muestreo de  
694 fase gaseosa apropiado, agregar 5,0 mL de  
695 agua, tapar y mezclar.

696 Solución muestra con una cantidad  
697 conocida agregada - [NOTA: preparar por  
698 separado una Solución muestra con una  
699 cantidad conocida agregada para cada pico  
700 identificado y verificado mediante los  
701 Procedimientos A y B]. Transferir 5,0 mL de  
702 Solución madre de la muestra a un vial para  
703 muestreo de fase gaseosa apropiado, agregar  
704 1,0 mL de Solución madre de Referencia,  
705 tapar y mezclar.

706 Sistema cromatográfico - [NOTA: si se  
707 verifica que los resultados del Procedimiento  
708 A son inferiores a los del Procedimiento B, se  
709 puede sustituir el Sistema cromatográfico del  
710 Procedimiento B]. Emplear un cromatógrafo  
711 de gases con un detector de ionización a la  
712 llama y una columna de sílice fundida de  
713 0,32 mm × 30 m recubierta con una capa de  
714 fase de 6 % cianopropilfenil y 94 %  
715 dimetilpolisiloxano de 1,8 µm o una columna  
716 macrocapilar de 0,53 mm × 30 m recubierta  
717 con una capa de fase 6 % cianopropilfenil y  
718 94 % dimetilpolisiloxano de 3,0 µm. El gas  
719 transportador es nitrógeno o helio con una  
720 velocidad lineal de aproximadamente 35 cm  
721 por segundo y una relación de partición de 1:5

722 [NOTA\_ la relación de partición puede  
723 modificarse para optimizar la sensibilidad].  
724 Mantener la temperatura de la columna a  
725 40 °C durante 20 minutos, luego elevarla a  
726 una velocidad de 10 °C por minuto hasta  
727 240 °C y mantenerla a 240 °C durante  
728 20 minutos. Mantener las temperaturas del  
729 inyector y del detector a 140 °C y 250 °C,  
730 respectivamente. Inyectar en el cromatógrafo  
731 la *Solución de referencia de Clase 1*, la  
732 *Solución de aptitud del sistema de Clase 1* y la  
733 *Solución de referencia Mezcla A de Clase 2*, y  
734 registrar los cromatogramas según se indica en  
735 *Procedimiento*. la relación señal-ruido del  
736 1,1,1-tricloroetano en la *Solución de*  
737 *referencia de Clase 1* no debe ser menor de 5;  
738 la relación señal-ruido de cada pico en la  
739 *Solución de aptitud del sistema de Clase 1* no  
740 debe ser menor de 3; y la resolución *R* entre  
741 acetonitrilo y cloruro de metileno en la  
742 *Solución de referencia Mezcla A de Clase 2* no  
743 debe ser menor de 1,0.

744 *Procedimiento* - [NOTA: se recomienda  
745 incrementar la temperatura de la línea de  
746 transferencia entre corridas para eliminar  
747 cualquier condensación potencial de los  
748 solventes]. Inyectar por separado en el  
749 cromatógrafo (siguiendo alguno de los  
750 parámetros operativos para el inyector de fase  
751 gaseosa descritos en la *Tabla 5*) volúmenes  
752 iguales de fase gaseosa (aproximadamente  
753 1,0 mL) de *Solución de referencia*, *Solución*  
754 *muestra* y *Solución muestra con una cantidad*  
755 *conocida agregada*, registrar los  
756 cromatogramas y medir las respuestas de los  
757 picos principales. Calcular la cantidad, en  
758 ppm, de cada solvente residual encontrado en  
759 el material en análisis, por la fórmula  
760 siguiente:

$$761 \quad 5(C/P)[r_M/(r_E - r_M)]$$

762 en donde *C* es la concentración, en µg por mL,  
763 del Sustancia de Referencia correspondiente  
764 en la *Solución madre de referencia*; *P* es el  
765 peso, en g, del material en análisis empleado  
766 para preparar la *Solución madre de la*  
767 *muestra*; y *r<sub>M</sub>* y *r<sub>E</sub>* son las respuestas de los  
768 picos de cada solvente residual obtenidas a  
769 partir de la *Solución muestra* y la *Solución*  
770 *muestra con una cantidad conocida agregada*,  
771 respectivamente.

## 772 5.1.2. MATERIALES INSOLUBLES EN 773 AGUA

### 774 *Procedimiento A* -

775 [NOTA: se puede usar dimetil sulfóxido  
776 como solvente alternativo en lugar de  
777 dimetilformamida].

778 *Solución madre de referencia de Clase 1* -  
779 Transferir 1,0 mL de Mezcla de Solventes

780 Residuales de Clase 1 SR-FA a un matraz  
781 aforado de 100 mL, al que previamente se han  
782 agregado aproximadamente 80 mL de  
783 dimetilformamida, diluir con el mismo  
784 solvente a volumen y mezclar. Transferir  
785 1,0 mL de esta solución a un matraz aforado  
786 de 100 mL, al que previamente se han  
787 agregado aproximadamente 80 mL de  
788 dimetilformamida, diluir con el mismo  
789 solvente a volumen y mezclar (reservar una  
790 porción de esta solución para la *Solución de*  
791 *aptitud del sistema de Clase 1*). Transferir  
792 1,0 mL de esta solución a un matraz aforado  
793 de 10 mL, diluir con dimetilformamida a  
794 volumen y mezclar.

795 *Solución de referencia de Clase 1* -  
796 Transferir 1,0 mL de *Solución madre de*  
797 *referencia de Clase 1* a un vial para muestreo  
798 de fase gaseosa adecuado, que contenga  
799 5,0 mL de agua, tapar y mezclar.

800 *Solución madre A de referencia de Clase*  
801 *2* - Transferir 1,0 mL de Mezcla A: Solventes  
802 Residuales de Clase 2 SR-FA a un matraz  
803 volumétrico de 100 mL, , al que previamente  
804 se han agregado aproximadamente 80 mL de  
805 dimetilformamida, diluir con el mismo  
806 solvente a volumen y mezclar.

807 *Solución madre B de referencia de Clase*  
808 *2* - Transferir 0,5 mL de Mezcla B: Solventes  
809 Residuales de Clase 2 SR-FA a un matraz  
810 volumétrico de 10 mL, diluir con  
811 dimetilformamida a volumen y mezclar. Ésta  
812 es la *Solución Madre B de referencia de Clase*  
813 *2*.

814 *Solución de referencia Mezcla A de Clase*  
815 *2* - Transferir 1,0 mL de *Solución madre A de*  
816 *referencia de Clase 2* a un vial para muestreo  
817 de fase gaseosa adecuado, agregar 5,0 mL de  
818 agua, tapar y mezclar.

819 *Solución de referencia Mezcla B de Clase*  
820 *2* - Transferir 1,0 mL de *Solución madre B de*  
821 *referencia de Clase 2* a un vial para muestreo  
822 de fase gaseosa adecuado, agregar 5,0 mL de  
823 agua, tapar y mezclar.

824 *Solución madre de la muestra* - Transferir  
825 aproximadamente 500 mg del material en  
826 análisis, exactamente pesado, a un matraz  
827 aforado de 10 mL, disolver y diluir con  
828 dimetilformamida a volumen y mezclar.

829 *Solución muestra* - Transferir 1,0 mL de  
830 *Solución madre de la muestra* a un vial para  
831 muestreo de fase gaseosa adecuado, que  
832 contenga 5,0 mL de agua, tapar y mezclar.

833 *Solución de aptitud del sistema de Clase 1*  
834 - Mezclar 5 mL de la *Solución madre de la*  
835 *muestra* con 0,5 mL de la dilución intermedia  
836 reservada de la *Solución madre de referencia*  
837 *de Clase 1*. Transferir 1,0 mL de esta solución  
838 a un vial para muestreo de fase gaseosa

839 adecuado, que contenga 5,0 mL de agua, tapar  
840 y mezclar.

841 *Sistema Cromatográfico* - Emplear un  
842 cromatógrafo de gases con un detector de  
843 ionización a la llama y una columna  
844 macrocapilar de 0,53 mm × 30 m recubierta  
845 con una capa de fase 6% cianopropilfenil y  
846 94 % dimetilpolisiloxano de 3,0 µm. El gas  
847 transportador es helio con una velocidad lineal  
848 de aproximadamente 35 cm por segundo y una  
849 relación de partición de 1:3 [NOTA: la  
850 relación de partición puede modificarse para  
851 optimizar la sensibilidad]. Mantener la  
852 temperatura de la columna a 40 °C durante 20  
853 minutos, luego aumentarla a una velocidad de  
854 10 °C por minuto hasta 240 °C y mantenerla a  
855 240 °C durante 20 minutos. Mantener las  
856 temperaturas del inyector y del detector a 140  
857 °C y 250 °C, respectivamente. Inyectar en el  
858 cromatógrafo la *Solución de referencia de*  
859 *Clase 1*, la *Solución de aptitud del Sistema de*  
860 *Clase 1* y la *Solución de referencia Mezcla A*  
861 *de Clase 2*, y registrar los cromatogramas  
862 según se indica en *Procedimiento*: la relación  
863 señal-ruido de 1,1,1-tricloroetano en la  
864 *Solución de referencia de Clase 1* no debe ser  
865 menor de 5; la relación señal-ruido de cada  
866 pico en la *Solución de aptitud del sistema de*  
867 *Clase 1* no debe ser menor de 3; y la  
868 resolución *R* entre acetoniitrilo y cloruro de  
869 metileno en la *Solución de referencia Mezcla*  
870 *A de Clase 2* no debe ser menor de 1,0.

871 *Procedimiento* - [NOTA: se recomienda  
872 incrementar la temperatura de la línea de  
873 transferencia entre corridas para eliminar  
874 cualquier condensación potencial de los  
875 solventes] Inyectar por separado en el  
876 cromatógrafo (usar los parámetros operativos  
877 para el inyector de fase gaseosa descritos en la  
878 columna 3 de la *Tabla 5* con una presión del  
879 vial de 10 psi) volúmenes iguales de la fase  
880 gaseosa (aproximadamente 1,0 mL) de  
881 *Solución de referencia de Clase 1*, *Solución de*  
882 *referencia Mezcla A de Clase 2*, *Solución de*  
883 *referencia Mezcla B de Clase 2* y *Solución*  
884 *muestra*, registrar los cromatogramas y medir  
885 las respuestas de los picos principales. Si la  
886 respuesta de cualquier pico diferente del pico  
887 de 1,1,1-tricloroetano, en la *Solución muestra*  
888 es mayor o igual al pico correspondiente en la  
889 *Solución de referencia de Clase 1* o en la  
890 *Solución de referencia Mezcla A de Clase 2* o  
891 en la *Solución de referencia Mezcla B de*  
892 *Clase 2*, o si la respuesta del pico de 1,1,1-  
893 tricloroetano es mayor o igual a 150 veces la  
894 respuesta del pico correspondiente a 1,1,1-  
895 tricloroetano en la *Solución de referencia de*  
896 *Clase 1*, llevar a cabo el *Procedimiento B* para  
897 verificar la identidad del pico; si esto no

898 sucediera, el artículo cumple con los  
899 requisitos de este ensayo.

900 *Procedimiento B* -

901 *Solución madre de referencia de Clase 1*,  
902 *Solución referencia de Clase 1*, *Solución de*  
903 *aptitud del sistema de Clase 1*, *Solución*  
904 *madre A de referencia de Clase 2*, *Solución*  
905 *madre B de referencia de Clase 2*, *Solución de*  
906 *referencia Mezcla A de Clase 2*, *Solución de*  
907 *referencia Mezcla B de Clase 2*, *Solución*  
908 *madre de la muestra* y *Solución muestra* -  
909 Preparar según se indica en *Procedimiento A*.

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

915 *Procedimiento* - [NOTA: se recomienda  
916 incrementar la temperatura de la línea de  
917 transferencia entre corridas para eliminar  
918 cualquier condensación potencial de los  
919 solventes]. Inyectar por separado en el  
920 cromatógrafo (usar los parámetros operativos  
921 para inyector de fase gaseosa descritos en la  
922 columna 3 de la *Tabla 5* con una presión del  
923 vial de 10 psi) volúmenes iguales de la fase  
924 gaseosa (aproximadamente 1,0 mL) de  
925 *Solución de referencia de Clase 1*, *Solución de*  
926 *referencia Mezcla A de Clase 2*, *Solución de*  
927 *referencia Mezcla B de Clase 2* y *Solución*  
928 *muestra*, registrar los cromatogramas y medir  
929 las respuestas de los picos principales. Si la  
930 respuesta de los picos identificados en la  
931 *Solución muestra* en el *Procedimiento A* son  
932 mayores o iguales a los picos correspondientes  
933 en la *Solución de referencia de Clase 1* o en la  
934 *Solución de referencia Mezcla A de Clase 2* o  
935 en la *Solución de referencia Mezcla B de*  
936 *Clase 2*, llevar a cabo el *Procedimiento C* para  
937 cuantificar los picos; si esto no sucediera, el  
938 material cumple con los requisitos de este  
939 ensayo.

940 *Procedimiento C* -

941 *Solución madre de referencia de Clase 1*,  
942 *Solución de referencia de Clase 1*, *Solución de*  
943 *aptitud del Sistema de Clase 1*, *Solución*  
944 *madre A de referencia de Clase 2* y *Solución*  
945 *de referencia Mezcla A de Clase 2* - Proceder  
946 según se indica en *Procedimiento A*.

947 *Solución madre de referencia* - [NOTA:  
948 preparar por separado una *Solución madre de*  
949 *referencia* para cada pico identificado y  
950 verificado mediante los *Procedimientos A* y *B*.  
951 Para solventes de *Clase 1* diferentes de 1,1,1-  
952 tricloroetano, preparar la primera dilución  
953 según se indica para la primera dilución en  
954 *Solución madre de referencia de Clase 1* en el  
955 *Procedimiento A*.] Transferir un volumen,

956 exactamente medido, de cada Sustancia de  
957 Referencia individual correspondiente a cada  
958 pico de solvente residual identificado y  
959 verificado mediante los *Procedimientos A y B*  
960 a un recipiente adecuado y diluir  
961 cuantitativamente con agua, y si fuera  
962 necesario en diluciones sucesivas, para  
963 obtener una solución con una concentración  
964 final de 1/20 del valor especificado en la *Tabla*  
965 *1 o Tabla 2 (en Límite de Concentración)*.  
966 *Solución de referencia* - Transferir 1,0 mL  
967 de la *Solución madre de referencia* a un vial  
968 para muestreo de fase gaseosa adecuado, que  
969 contenga 5,0 mL de agua, tapar y mezclar.  
970 *Solución madre de la muestra* - Proceder  
971 según se indica en *Procedimiento A*.  
972 *Solución muestra* - Transferir 1,0 mL de  
973 la *Solución madre de la muestra* a un vial para  
974 muestreo de fase gaseosa adecuado, que  
975 contenga 5,0 mL de agua, tapar y mezclar.  
976 *Solución muestra con una cantidad*  
977 *conocida agregada* - [NOTA: preparar por  
978 separado una *Solución muestra con una*  
979 *cantidad conocida agregada* para cada pico  
980 identificado y verificado mediante los  
981 *Procedimientos A y B*]. Transferir 1,0 mL de  
982 *Solución madre de la muestra* a un vial para  
983 muestreo de fase gaseosa adecuado, agregar  
984 1 mL de *Solución madre de referencia* y  
985 4,0 mL de agua, tapar y mezclar.  
986 *Sistema Cromatográfico* - Proceder según  
987 se indica en *Procedimiento C en Materiales*  
988 *Solubles en Agua*.  
989 *Procedimiento* - [NOTA: se recomienda  
990 incrementar la temperatura de la línea de  
991 transferencia entre corridas para eliminar  
992 cualquier condensación potencial de los  
993 solventes]. Inyectar por separado en el  
994 cromatógrafo (usar los parámetros operativos  
995 para el inyector de fase gaseosa descritos en la  
996 columna 3 de la *Tabla 5* con una presión del  
997 vial de 10 psi) volúmenes iguales de la fase  
998 gaseosa (aproximadamente 1,0 mL) de  
999 *Solución de referencia, Solución muestra y*  
1000 *Solución muestra con una cantidad conocida*  
1001 *agregada*, registrar los cromatogramas y  
1002 medir las respuestas de los picos principales.  
1046

1003 Calcular la cantidad, en ppm, de cada solvente  
1004 residual encontrado en el material en análisis,  
1005 por la fórmula siguiente:

$$1006 \quad 10(C/P)[r_M/(r_E - r_M)]$$

1007 en donde *C* es la concentración, en µg por mL,  
1008 de la Sustancia de Referencia correspondiente  
1009 en la *Solución madre de referencia*; *P* es el  
1010 peso, en g, del material en análisis empleado  
1011 para preparar la *Solución madre de la*  
1012 *muestra*; y *r<sub>M</sub>* y *r<sub>E</sub>* son las respuestas de los  
1013 picos de cada solvente residual obtenidas a  
1014 partir de la *Solución muestra* y la *Solución*  
1015 *muestra con una cantidad conocida agregada*,  
1016 respectivamente.

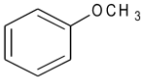


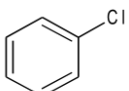
1017 5.2. Solventes Residuales de *Clase 3*

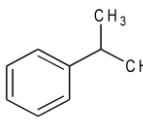
1018 Si están presentes los solventes de *Clase 3*,  
1019 el nivel de solventes residuales se puede  
1020 determinar según se indica en 680. *Pérdida*  
1021 *por secado* cuando la monografía del material  
1022 en análisis incluye un procedimiento de  
1023 pérdida por secado que especifique un límite  
1024 superior de no más de 0,5 % (de acuerdo con  
1025 la *Opción 1* en este capítulo general), o se  
1026 puede realizar una determinación específica  
1027 del solvente. Si la monografía del material en  
1028 análisis no incluye un procedimiento de  
1029 pérdida por secado o si el límite de solvente de  
1030 *Clase 3* en una monografía individual es  
1031 superior a 50 mg por día (lo que corresponde  
1032 a 5000 ppm o 0,5 % en la *Opción 1*), el  
1033 solvente residual de *Clase 3* individual o los  
1034 solventes presentes en el material en análisis  
1035 se deben identificar y cuantificar, aplicando  
1036 los procedimientos descritos anteriormente,  
1037 con las debidas modificaciones a las  
1038 soluciones de referencia, siempre que sea  
1039 posible. Si éste no fuera el caso, se debe  
1040 emplear un procedimiento validado  
1041 apropiado.

#### 1042 APÉNDICE 1

1043 Ver la *Tabla 6. Apéndice 1. Lista de*  
1044 *Solventes Residuales incluidos en este*  
1045 *capítulo general*.


1047 **Tabla 6.** Apéndice 1. Lista de Solventes  
1048 Residuales incluidos en este capítulo general.

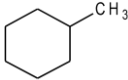
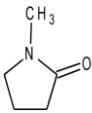
Solvente	Otros nombres	Estructura	Clase
Acetato de butilo	Éster butílico del ácido acético	$\text{CH}_3\text{COO}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$	Clase 3
Acetato de etilo	Éster etílico del ácido acético	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	Clase 3
Acetato de isobutilo	Éster isobutílico del ácido acético	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Clase 3
Acetato de isopropilo	Éster isopropílico del ácido acético	$\text{CH}_3\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$	Clase 3
Acetato de metilo	Éster metílico del ácido acético	$\text{CH}_3\text{COOCH}_3$	Clase 3
Acetato de propilo	Éster propílico del ácido acético	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	Clase 3
Acetona	2-Propanona Propan-2-ona	$\text{CH}_3\text{COCH}_3$	Clase 3
Acetonitrilo		$\text{CH}_3\text{CN}$	Clase 2
Ácido acético	Ácido etanoico	$\text{CH}_3\text{COOH}$	Clase 3
Ácido fórmico		$\text{HCOOH}$	Clase 3
Anisol	Metoxibenzeno		Clase 3
Benceno	Benzol		Clase 1
1-Butanol	Alcohol <i>n</i> -butílico Butan-1-ol	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	Clase 3
2-Butanol	Alcohol <i>sec</i> -butílico Butan-2-ol	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$	Clase 3
Ciclohexano	Hexametileno		Clase 2
Clorobenceno			Clase 2


Clorofor mo	Triclorometano	$\text{CHCl}_3$	Clase 2
Cloruro de metileno	Diclorometano	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	Clase 2
Cumeno	Isopropilbenceno (1-Metiletilbenceno)		Clase 2
1,2-Dicloroetano	1,2-Dicloroetano	$\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$	Clase 1
1,1-Dicloroetano	1,1-Dicloroetano	$\text{H}_2\text{C}=\text{CCl}_2$	Clase 1
1,2-Dicloroetano	1,2-Dicloroetano	$\text{ClHC}=\text{CHCl}$	Clase 2
<i>N,N</i> -Dimetilacetamida	DMA	$\text{CH}_3\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	Clase 2
<i>N,N</i> -Dimetilformamida	DMF	$\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$	Clase 2
Dimetilsulfóxido	Dimetilsulfóxido	$(\text{CH}_3)_2\text{SO}$	Clase 3
1,2-Dimetoxietano	1,2-Dimetoxietano	$\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	Clase 2
	Monoglimer Dimetilcelosolve		

1049  
1050  
1051

**Tabla 6 – continuación.** Apéndice 1. Lista de Solventes Residuales incluidos en este capítulo general.



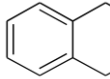
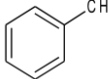
Solvente	Otros nombres	Estructura	Clase
1,4-Dioxano	<i>p</i> -dioxano [1,4] Dioxano		Clase 2
Etanol	Alcohol etílico	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	Clase 3
Éter <i>terc</i> -butilmetílico	2-Metoxi-2-metilpropano	$(\text{CH}_3)_3\text{COCH}_3$	Clase 3

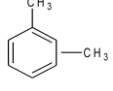
	Éter dietílico			
Éter etílico	Etoxietano 1,1'-Oxibisetano 1,2-Dihidroxi etano 1,2-Etanodiol	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}$ $\text{H}_2\text{CH}_3$	<i>Clase 3</i>	
Etilenglicol		$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	<i>Clase 2</i>	
2-Etoxietanol		$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}$ $\text{H}_2\text{CH}_2\text{OH}$	<i>Clase 2</i>	
Formamida	Metanamida	$\text{HCONH}_2$	<i>Clase 2</i>	
Formiato de etilo	Éster etílico del ácido fórmico	$\text{HCOOCH}_2\text{C}$ $\text{H}_3$	<i>Clase 3</i>	
Heptano	<i>n</i> -Heptano	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{C}$ $\text{H}_3$	<i>Clase 3</i>	
Hexano	<i>n</i> -Hexano	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{C}$ $\text{H}_3$	<i>Clase 2</i>	
Metanol	Alcohol metílico	$\text{CH}_3\text{OH}$	<i>Clase 2</i>	
3-Metil-1-butanol	Alcohol isoamílico Alcohol isopentílico 3-Metilbutano-1-ol	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$ $_2\text{CH}_2\text{OH}$	<i>Clase 3</i>	
Metilbutilcetona	Hexanona Hexan-2-ona	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{C}$ $\text{OCH}_3$	<i>Clase 2</i>	
Metilciclohexano	Ciclohexilmetano		<i>Clase 2</i>	
Metiletilcetona	2-Butanona MEK Butan-2-ona	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COC}$ $\text{H}_3$	<i>Clase 3</i>	
Metil isobutilcetona	Metilpentan-2-ona MIBK 4-Metil-2-pentanona	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_3)_2$	<i>Clase 3</i>	
<i>N</i> -Metilpirrolidona	Metilpirrolidin-2-ona 1-Metil-2-pirrolidona		<i>Clase 2</i>	

2-Metil-1-propanol	Alcohol isobutílico 2-Metilpropan-1-ol	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$ $_2\text{OH}$	<i>Clase 3</i>
2-Metoxietanol	Metilcelosolve	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{C}$ $\text{H}_2\text{OH}$	<i>Clase 2</i>
Nitrometano		$\text{CH}_3\text{NO}_2$	<i>Clase 2</i>
Pentano	<i>n</i> -Pentano	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{C}$ $\text{H}_3$	<i>Clase 3</i>
1-Pentanol	Alcohol amílico Pentan-1-ol Alcohol pentílico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{C}$ $\text{H}_2\text{OH}$	<i>Clase 3</i>
Piridina			<i>Clase 2</i>
1-Propanol	Propan-1-ol Alcohol propílico Propan-2-ol	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	<i>Clase 3</i>
2-Propanol	Alcohol isopropílico	$(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$ $\text{H}$	<i>Clase 3</i>

1052  
1053  
1054  
1055

**Tabla 6 – continuación.** Apéndice 1. Lista de Solventes Residuales incluidos en este capítulo general.

Solvente	Otros nombres	Estructura	Clase
Sulfolano	1,1-Dióxido de tetrahidrotiofeno		<i>Clase 2</i>
Tetracloruro de carbono	Tetraclorometano	$\text{CCl}_4$	<i>Clase 1</i>
Tetrahydrofurano	Óxido de tetrametileno Oxaciclopentano		<i>Clase 2</i>
Tetralina	1,2,3,4-Tetrahidronaftaleno		<i>Clase 2</i>
Tolueno	Metilbenceno		<i>Clase 2</i>
1,1,1-Tricloroetano	Metilcloroforno	$\text{CH}_3\text{CCl}_3$	<i>Clase 1</i>
1,1,2-Tricloroetano	Tricloroetileno	$\text{HC}=\text{C}$ $\text{Cl}_2$	<i>Clase 2</i>

Trietilamin a	<i>N,N</i> - Dietiletanam ina	$N(\text{CH}_2\text{C}$ $\text{H}_3)_3$	<i>Cl</i> <i>se</i> 3
Xileno*	Dimetilbenc eno Xilol		<i>Cl</i> <i>se</i> 2

1056 \* Usualmente 60 % de *m*-xileno, 14 % de *p*-xileno,  
1057 9 % de *o*-xileno con 17 % de etil benceno