


aoxlab	Procedimiento de ensayo Determinación de Disolventes Residuales AOXLAB S.A.S	Identificación: PROC-TC-192
		Revisión: 1
		Inicio de vigencia: 2024-04-29

Procedimiento de ensayo de Determinación de Disolventes Residuales



AOXLAB S.A.S.

	Procedimiento de ensayo Determinación de Disolventes Residuales AOXLAB S.A.S	Identificación: PROC-TC-192
		Revisión: 1
		Inicio de vigencia: 2024-04-29

DOCUMENTO CONTROLADO


PROC-TC-192 Procedimiento de ensayo de determinación de Disolventes Residuales

Copia controlada No.: **1**

	Nombre	Puesto o función	Firma	Fecha
Elaboró:	Santiago Valencia Álvarez	Analista de Laboratorio		2024-04-27
Revisó:	Angela P. Patiño Pérez	Director de Calidad		2024-04-29
Aprobó:	Laura S. Guerra Foronda	Director Técnico		2024-04-29
Localización del documento:		Plataforma SGC		


Control de Cambios

Estado	Fecha de inicio de vigencia	Revisión	Descripción del cambio realizado	Realizó	Revisó	Aprobó
Vigente	2024-04-29	1	Ninguno (versión original)	SVA	APPP	LSGF

	Procedimiento de ensayo Determinación de Disolventes Residuales AOXLAB S.A.S	Identificación: PROC-TC-192
		Revisión: 1
		Inicio de vigencia: 2024-04-29

ÍNDICE

1. OBJETIVO Y ALCANCE.....	4
1.1 Objetivo.....	4
1.2 Alcance.....	4
2 DEFINICIONES Y NOTACIONES.....	5
2.1 Definiciones.....	5
2.2 Notaciones.....	7
3 REFERENCIAS.....	8
4 DESARROLLO.....	9
4.1 CONDICIONES GENERALES.....	9
4.1.1 Revisión general.....	9
4.1.2 Estabilización.....	9
4.1.3 Verificación de equipos.....	9
4.1.4 Manejo de la muestra.....	10
4.1.5 Medidas de seguridad.....	11
4.2 INSTRUCCIONES DE ENSAYO.....	11
4.2.1 Patrones y equipos de medición.....	11
4.2.1.1 Equipos de medición.....	11
4.2.1.2 Materiales y consumibles.....	11
4.2.1.3 Reactivos y soluciones.....	11
4.2.2 Preparación de la muestra.....	11
4.2.3 Condiciones cromatográficas Headspace automático.....	11
4.3 INFORME.....	12
4.4 CONTROL DE LA CALIDAD.....	12
5 RESPONSABILIDADES.....	13
6 FORMATOS RELACIONADOS.....	14
7 ANEXOS.....	14

	Procedimiento de ensayo Determinación de Disolventes Residuales AOXLAB S.A.S	Identificación: PROC-TC-192
		Revisión: 1
		Inicio de vigencia: 2024-04-29

1. OBJETIVO Y ALCANCE.

1.1 Objetivo.


Describir los pasos para realizar la determinación de disolventes residuales listados en la farmacopea de los Estados Unidos de América (USP) según el procedimiento USP 43 NF 38 <467> [2], así como con los requisitos establecidos por la norma ISO/IEC 17025:2017 [1].

1.2 Alcance.

Prueba o ensayo	Norma o método de referencia	Técnica o Método
Determinación de Disolventes Residuales (Modificado)	USP 43 NF 38 <467> [2]	Cromatografía de Gases acoplada a masas-masas (Triple cuadrupolo) – inyección Headspace

Este método es aplicable a las siguientes matrices:

- Materias primas
- Productos farmacéuticos
- Cristales de CBD
- Extractos de cannabis
- Soluciones orales

	Procedimiento de ensayo Determinación de Disolventes Residuales AOXLAB S.A.S	Identificación: PROC-TC-192
		Revisión: 1
		Inicio de vigencia: 2024-04-29

2 DEFINICIONES Y NOTACIONES.

2.1 Definiciones.

Documento [3].

Información y su medio de soporte.

Ensayo/prueba [3].

Determinación de una o más características de acuerdo con un procedimiento.

Procedimiento [3].

Forma especificada para llevar a cabo una actividad o un proceso.

Disolventes residuales [2].

Los disolventes residuales en productos farmacéuticos se definen como las sustancias químicas orgánicas volátiles que se usan o producen durante la fabricación de fármacos, excipientes, o ingredientes dietéticos, o en la preparación de productos farmacéuticos o de productos de suplementos dietéticos. La selección adecuada del disolvente para la síntesis de un fármaco o un excipiente puede mejorar el rendimiento o determinar características tales como la forma cristalina, la pureza y la solubilidad. Por lo tanto, a veces el disolvente puede ser un elemento crítico en el proceso de síntesis y puede que el proceso de fabricación no lo elimine por completo. Dado que los disolventes residuales no proporcionan ningún beneficio terapéutico, deben eliminarse, en lo posible, para cumplir con los límites basados en la seguridad, las especificaciones del producto y de sus ingredientes, las buenas prácticas de fabricación u otros requisitos basados en la calidad.


Los disolventes residuales se clasifican en 3 clases:

Clase 1 (disolventes que deben evitarse): Sustancias carcinogénicas o con fuertes sospechas de carcinogenicidad para los seres humanos.

Clase 2 (disolventes que deben limitarse): Sustancias carcinógenas y no genotóxicas, o posibles agentes causantes de otras toxicidades irreversibles tales como neurotoxicidad o teratogenicidad, en animales.

Clase 3 (disolventes con bajo potencial tóxico): Disolventes con bajo potencial tóxico para los seres humanos; no es necesario un límite de exposición basado en el riesgo para la salud.


Los solventes de clase 1 (Tabla 1) no deben usarse en la fabricación de fármacos, excipientes, ingredientes dietéticos o productos oficiales debido a su toxicidad inaceptable o a sus efectos ambientales perjudiciales. Se debe limitar el uso de disolventes 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 disolventes menos tóxicos (Clase 3, tabla 3).

	Procedimiento de ensayo Determinación de Disolventes Residuales AOXLAB S.A.S	Identificación: PROC-TC-192
		Revisión: 1
		Inicio de vigencia: 2024-04-29

DISOLVENTE	LÍMITE DE CONCENTRACIÓN (ppm)	MOTIVO
Benceno	2	Carcinógeno
Tetracloruro de carbono	4	Tóxico y presenta riesgos para el medio ambiente
1,2 dicloroetano	5	Tóxico
1,1 dicloroetano	8	Tóxico
1,1,1 tricloroetano	1500	Presenta riesgos para el medio ambiente

Tabla 1. Disolventes residuales clase 1.

DISOLVENTE	EXPOSICIÓN DIARIA PERMITIDA (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
N,N-dimetilacetamida	10.9	1090
N,N-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
N-metilpirrolidona	5.3	530
2-metoxietanol	0.5	50
Nitrometano	0.5	50
Piridina	2.0	200
Sulfolano	1.6	160
Tetrahidrofurano	7.2	720
Tetralina	1.0	100
Tolueno	8.9	890

	Procedimiento de ensayo Determinación de Disolventes Residuales AOXLAB S.A.S	Identificación: PROC-TC-192
		Revisión: 1
		Inicio de vigencia: 2024-04-29

Tricloroetileno	0.8	80
Xileno*	21.7	2170

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

Tabla 2. Disolventes residuales clase 2.

Acetato de butilo	Anisol	3-metil-1-butanol
Acetato de etilo	1-butanol	Metiletilcetona
Acetato de isobutilo	2-butanol	Metilisobutilcetona
Acetato de isopropilo	Dimetil sulfóxido	2-metil-1-propanol
Acetato de metilo	Etanol	Pentano
Acetato de propilo	Éter terc-butilmetílico	1-pentanol
Acetona	Éter etílico	1-propanol
Ácido acético	Formiato de etilo	2-propanol
Ácido fórmico	Heptano	---

Tabla 3. Disolventes residuales clase 3*.

**Se considera que aquellas cantidades de disolventes residuales clase 3 de 50 mg por día o menos (correspondientes a 5000 ppm o 0,5%) serían aceptables sin necesidad de justificación.*


2.2 Notaciones.

Para propósitos de este documento, se hacen las siguientes consideraciones:

“Laboratorio”: se refiere al laboratorio AOXLAB S.A.S.


“Servicios”: para referir a los servicios de ensayo que el Laboratorio ofrece.

“Ítem”: se refiere a los objetos o materiales bajo ensayo.

	Procedimiento de ensayo Determinación de Disolventes Residuales AOXLAB S.A.S	Identificación: PROC-TC-192
		Revisión: 1
		Inicio de vigencia: 2024-04-29

3 REFERENCIAS.

- [1] International Organization for Standardization. (2023). General requirements for the competence of testing and calibration laboratories (ISO Standard No. 17025:2017).
- [2] Farmacopea de Estados Unidos (USP) 43 NF 38, capítulo <467>. DISOLVENTES RESIDUALES.
- [3] International Organization for Standardization. (2023). Quality management systems -
- Fundamentals and vocabulary (ISO Standard No. 9000:2015).
- [4] Centro Español de Metrología Vocabulario Internacional de Metrología Conceptos fundamentales y generales, y términos asociados. 3ª edición en español (2012).
- [5] International Organization for Standardization. (2023). Conformity assessment —
Vocabulary and general principles (ISO Standard No. 17000:2020).

	Procedimiento de ensayo Determinación de Disolventes Residuales AOXLAB S.A.S	Identificación: PROC-TC-192
		Revisión: 1
		Inicio de vigencia: 2024-04-29

4 DESARROLLO

Para realizar el ensayo se utilizan los siguientes equipos clave:

Equipos y materiales
Cromatógrafo de Gases con acoplado a masas-masas
Balanza analítica con resolución de 0.1 mg
Automuestreador AOC-6000
Columna capilar RESTEK Rxi-624 Sil MS 30m x 0.25 mmID x 1.4µm df

4.1 CONDICIONES GENERALES

4.1.1 Revisión general.

Al recibirse la muestra en el Laboratorio, ésta es inspeccionada con el fin de verificar que las condiciones de cantidad, empaque y preservación se mantienen, conforme lo indicado en el procedimiento PROC-TC-008 "Procedimiento de aseguramiento de integridad de los ítems bajo servicio".

Antes de iniciar el análisis, se debe verificar que se cuenta con mínimo 10 gramos de muestra para realizar este análisis.

En caso de que la muestra no presente alguna de estas condiciones, informar de inmediato al líder comercial a través del Líder de laboratorio.


4.1.2 Estabilización.

Los ítems de ensayo, patrones y controles de calidad deben atemperarse con suficiente antelación de tal manera que se encuentren en equilibrio térmico con el ambiente en el cual se ejecutarán los ensayos.

La balanza analítica y otros equipos electrónicos que realicen mediciones de alguna magnitud correspondiente a condiciones de influencia en la ejecución del ensayo deben encenderse por lo menos media hora antes de su uso. Así mismo, el cromatógrafo líquido de alta resolución debe encenderse, adecuarse y ajustarse a los parámetros de medida, acondicionando el sistema al menos 30 minutos antes de iniciar la corrida cromatográfica. a fin de lograr su operación óptima o estabilización térmica.

4.1.3 Verificación de equipos.

Antes de iniciar el ensayo, debe verificarse que el estado de funcionamiento de los equipos sea adecuado. Esto puede llevarse a cabo revisando que cuenten con la etiqueta de mantenimiento vigente y que estos no tengan alguna etiqueta que lo identifique

	Procedimiento de ensayo Determinación de Disolventes Residuales AOXLAB S.A.S	Identificación: PROC-TC-192
		Revisión: 1
		Inicio de vigencia: 2024-04-29

como “Fuera de servicio”. Además, en el caso en el cual se lleve el control de uso, deben registrarse los últimos registros consignados en el formato FOR-TC-017, con el propósito de verificar que no se han registrado fallas en el funcionamiento. Si algún equipo es utilizado para la medición de alguna magnitud de influencia en el ensayo, este debe estar calibrado. Por tanto, se debe verificar la etiqueta de calibración adherida a este, y comprobar que se encuentre vigente.

Así mismo, debe verificarse que se haya realizado y registrado la verificación diaria de la balanza analítica en el formato FOR-TC-005.

El cromatógrafo de gases acoplado a masas-masas, en caso de encontrarse apagado, se debe estabilizar el vacío que se genera en el espectrómetro de masas aproximadamente 12 horas para su correcto funcionamiento, esto se hace a través del Software GCMS Real Time Analysis. Asegurarse que no se tenga fugas en el sistema, verificar que el liner sea el adecuado para el análisis, en este caso el inserto splitless, el liner no puede estar despicado, parcialmente quebrado y mucho menos sucio, de ser así se debe de cambiar inmediatamente. Verificar el estado del septum, este no puede presentar deterioros aparentes, debe cambiarse igual que el liner (aproximadamente cada 200 inyecciones) esto con el fin de prevenir fugas o contaminaciones.


Se debe realizar una verificación a la columna revisando que no se encuentre partida o quemada; se deben revisar las conexiones de la columna y de igual manera, verificar que los extremos de la columna no se encuentren quemados o mal cortados.

Además de lo anterior, debe verificarse la fecha de expiración de los patrones, materiales de referencia y controles de calidad empleados en el ensayo con el fin de evitar el uso de materiales vencidos. Verificar que todos los reactivos preparados en el laboratorio al momento de realizar el ensayo o los que se encontraban almacenados se encuentren identificados conforme al formato FOR-TC-024 “Formato para rotular reactivos elaborados en el laboratorio”. En caso de que se encuentre alguna anomalía al respecto, avisar a la Dirección Técnica a través del Líder de Laboratorio.

4.1.4 Manejo de la muestra.

Durante el almacenamiento y ensayo de la muestra, esta debe permanecer herméticamente cerrada, con el fin de no alterar la humedad original que contiene la muestra durante estas actividades. La identificación, manejo, transporte, almacenamiento y descarte de la muestra, deben realizarse de acuerdo con los lineamientos establecidos en el procedimiento PROC-TC-008 Procedimiento de aseguramiento de integridad de las muestras bajo servicio.

Sí la muestra es líquida, mezclar hasta homogeneidad aparente mediante agitación magnética, y con la ayuda de un gotero o una pipeta tomar la cantidad necesaria de muestra, mientras se continúa con la agitación.

	Procedimiento de ensayo Determinación de Disolventes Residuales AOXLAB S.A.S	Identificación: PROC-TC-192
		Revisión: 1
		Inicio de vigencia: 2024-04-29

Sí la muestra es sólida, moler o triturar en su totalidad hasta homogeneidad aparente.

4.1.5 Medidas de seguridad.

Durante el análisis tener en cuenta que se debe seguir el procedimiento aquí descrito sin modificar u omitir ningún paso.

Tener en cuenta las instrucciones dadas en el reglamento interno de trabajo PROC-GC-015 Reglamento Interno AOXLAB S.A.S, capítulo XIII.

4.2 INSTRUCCIONES DE ENSAYO.

Para este ensayo solo se realiza el análisis de los disolventes clase 3.

4.2.1 Patrones y equipos de medición

4.2.1.1 Equipos de medición

- Cromatógrafo de Gases con acoplado al espectrómetro de masas-masas
- Columna capilar RESTEK Rxi-624 Capillary GC Column 30 m x 0.25 mm x 1.4 µm df.
- Balanza analítica con resolución de 0.1 mg
- Transferpipetas de 1000 µL, 200 µL
- Plancha de calentamiento

4.2.1.2 Materiales y consumibles

- Micro espátula metálica
- Viales headspace de 20 mL con tapa
- Beaker de 250 mL


4.2.1.3 Reactivos y soluciones

- Residual Solvents Class 3 - Mix

4.2.2 Preparación de la muestra

- Pesar 100 mg de muestra en un vial de headspace.
- Tapar el vial inmediatamente.
- La muestra se encuentra lista para llevar al automuestreador.
- Para el estándar de control, tomar 20 µL del estándar Residual Solvents Class 3-Mix. Servir por duplicado.

4.2.3 Condiciones cromatográficas Headspace automático

	Procedimiento de ensayo Determinación de Disolventes Residuales AOXLAB S.A.S	Identificación: PROC-TC-192
		Revisión: 1
		Inicio de vigencia: 2024-04-29

GC Column:	5ms (60 m × 0.25 mm × 0.25 μm df)	Flow Mode:	Constant linear velocity (39.9 cm/s)
Inj. Mode:	Split (Split ratio 50)	Interface Temp:	250 °C
GC Oven Temp:	30 °C for 3 minutes, 10 °C / min to 140 °C, 45 °C / min to 200 °C hold for 1 min,	Ion Source Temp:	200 °C
Temp Incubación:	120 °C	Sample:	1000 μL
Temp jeringa:		Temp inyector:	150 °C
Tiempo de incubación	45 min		200 °C

Los disolventes residuales Clase 3 son determinados en el modo SIM.

Nota: En el caso que no se cuente con el automuestreador automatico, se debe de hacer el análisis de forma manual, colocando un beaker en una plancha de calentamiento y cubriéndolo con un vidrio de reloj. Se siguen las mismas condiciones de temperatura de incubación, tiempo de incubación y temperatura de la jeringa.


4.3 INFORME

Los datos serán registrados en el formato FOR-TC- 175 "Formato para el registro de datos primarios GC-MS"

4.4 CONTROL DE LA CALIDAD

El tipo, periodicidad y criterios de aceptación para los resultados obtenidos de los ensayos para el control de calidad se resumen en la tabla siguiente:

CONTROL	PERIODICIDAD	CRITERIO
Verificación de la contaminación de los reactivos (Blanco de reactivos)	En cada lote de ensayo	Se debe de hacer corrección en los resultados de las muestras de los picos obtenidos.
Duplicado por matriz	Cada que se realiza el ensayo	El coeficiente de variación obtenido debe ser menor o igual al 10%.

	Procedimiento de ensayo Determinación de Disolventes Residuales AOXLAB S.A.S	Identificación: PROC-TC-192
		Revisión: 1
		Inicio de vigencia: 2024-04-29

5 RESPONSABILIDADES.

Director técnico.

- Asegurar la aplicación del presente documento y tomar decisiones en casos especiales no contemplados.
- Revisar y aprobar los informes técnicos una vez han sido revisados por el Líder de Laboratorio.
- Asesorar y orientar los analistas en la resolución de dudas e inconvenientes surgidos durante el desarrollo de los ensayos.
- Realizar o revisar las investigaciones pertinentes a los trabajos no conformes derivados de la ejecución del método y autorizar las indicaciones a seguir.
- Establecer los casos en los cuales se realiza la retención de muestras.


Director de Calidad.

- Asegurar la aplicación del presente documento y tomar decisiones en casos especiales no contemplados.
- Realizar y registrar las investigaciones pertinentes a los trabajos no conformes derivados de la ejecución del método.
- Revisar los resultados obtenidos del aseguramiento de calidad del método.
- Archivar los registros técnicos relacionados con los ensayos.

Líder de Laboratorio.

- Asegurar la aplicación del presente documento por el personal subordinado o supervisado.
- Revisar los resultados ingresados por el analista, haciendo seguimiento de la trazabilidad del análisis (Cuadros de mando, formato de solicitud de servicio y salvaguardia de muestras, formatos de datos primarios) antes de enviar el informe final al director técnico.
- Realizar la revisión de resultados teniendo en cuenta la normativa vigente si esta aplica.
- Informar al director técnico las desviaciones que se den durante el desarrollo del método.
- Reportar y registrar los trabajos no conformes derivados del análisis al líder de calidad y al director técnico.
- Informar los casos en los que se deben de retener las muestras.
- Supervisar el cumplimiento de las actividades de aseguramiento de calidad.

Analista.

	Procedimiento de ensayo Determinación de Disolventes Residuales AOXLAB S.A.S	Identificación: PROC-TC-192
		Revisión: 1
		Inicio de vigencia: 2024-04-29

- Seguir todas las instrucciones establecidas en este procedimiento y en el reglamento del laboratorio
- Ingresar y entregar todos los resultados en los tiempos pactados.
- Entregar formatos de datos primarios completamente diligenciados al líder del laboratorio.
- Realizar revisión de datos primarios y cálculos realizados en los cuadros de mandos, informar al líder del laboratorio en caso de observar alguna desviación en los resultados obtenidos teniendo en cuenta las cartas control.
- Registrar los resultados de los ensayos de control de calidad y hacer el análisis de tendencias de estos.
- Realizar el análisis de los resultados de control de calidad de acuerdo con el procedimiento PROC-TC-077
- Realizar la revisión de resultados teniendo en cuenta la normativa vigente si esta aplica.
- Informar al líder de laboratorio las desviaciones que se den durante el desarrollo del método.
- Reportar y registrar los trabajos no conformes derivados del análisis al líder del laboratorio.
- Informar cualquier incidente que suceda durante la realización del método.
- Revisar que los equipos usados en el desarrollo del método tengan mantenimiento, calibración y/o verificación vigente, de acuerdo con el programa de mantenimiento y calibración.

6 FORMATOS RELACIONADOS.

FOR-TC- 175 "Formato para el registro de datos primarios GC-MS".

7 ANEXOS

No Aplica