



DIARIO OFICIAL



DIRECTOR: Luis Ernesto Flores López

TOMO N° 382

SAN SALVADOR, MIERCOLES 25 DE FEBRERO DE 2009

NUMERO 38

La Dirección de la Imprenta Nacional hace del conocimiento que toda publicación en el Diario Oficial se procesa por transcripción directa y fiel del original, por consiguiente la Institución no se hace responsable por transcripciones cuyos originales lleguen en forma ilegible y/o defectuosa y son de exclusiva responsabilidad de la persona o Institución que los presentó. (Arts. 21, 22 y 23 Reglamento de la Imprenta Nacional).

SUMARIO

ORGANO EJECUTIVO

PRESIDENCIA DE LA REPÚBLICA

Acuerdos Nos. 19, 20, 24 y 27.- Se encargan Despachos Ministeriales a funcionarios públicos. 4-5

MINISTERIO DE HACIENDA RAMO DE HACIENDA

Acuerdo No. 139-Bis.- Se nombra al Banco Central de Reserva de El Salvador, Agente Financiero del Gobierno para llevar a cabo el proceso necesario para efectuar la recompra de los eurobonos 2011. 6

MINISTERIO DE ECONOMIA RAMO DE ECONOMÍA

Acuerdo No. 105.- Se aprueba la Norma Salvadoreña Obligatoria: NSO 11.37.03.07 "Soluciones parenterales de gran volumen. Especificaciones" 7-43

MINISTERIO DE EDUCACION RAMO DE EDUCACIÓN

Acuerdos Nos. 15-0018 y 15-0176.- Equivalencias de estudios académicos 44

Acuerdos Nos. 15-0140, 15-0141, 15-0142 y 15-0207.- Se reconocen Directores de diferentes centros educativos. 44-46

Pág.

Acuerdo No. 15-0186.- Se autoriza a la Universidad Capitán General Gerardo Barrios, crear la Facultad de Ciencias Empresariales. 46

Acuerdo No. 15-0222.- Se modifica el Organismo de Administración Escolar al Instituto Católico "Padre Richard Mangini", ubicado en el municipio de Soyapango. 47

ORGANO JUDICIAL

CORTE SUPREMA DE JUSTICIA

Acuerdo No. 2133-D.- Se autoriza a la Licenciada Reyna de la Cruz Alvarado Alvarado, para que ejerza la profesión de abogado en todas sus ramas. 47

INSTITUCIONES AUTONOMAS

TRIBUNAL SUPREMO ELECTORAL

Decreto No. 3.- Declárase firme los resultados, el acta de escrutinio final de elección de Concejos Municipales y corrección de acta de escrutinio final de elección de Concejos Municipales. 48-108

Certificación de corrección de Acta de Escrutinio Final de Elección de Concejos Municipales. 109-110

ALCALDÍAS MUNICIPALES

Decretos Nos. 1, 2 y 3.- Reformas a la ordenanza de tasas por servicios municipales de San Antonio del Monte. 111-114

Decreto No. 2.- Ordenanza transitoria de exención de multas e intereses generados por deudas en concepto de tasas e impuestos a favor del municipio de Usulután. 115

**MINISTERIO DE ECONOMÍA
RAMO DE ECONOMÍA**

ACUERDO N° 105

San Salvador, 23 de enero de 2009

EL ÓRGANO EJECUTIVO EN EL RAMO DE ECONOMÍA,

Vista la solicitud del Ingeniero **CARLOS ROBERTO OCHOA CORDOVA**, Director Ejecutivo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), relativa a que se apruebe la **NORMA SALVADOREÑA OBLIGATORIA: NSO.11.37.03:07 "SOLUCIONES PARENTERALES DE GRAN VOLUMEN. ESPECIFICACIONES"**; y

CONSIDERANDO:

Que la Junta Directiva de la citada Institución ha adoptado la Norma antes relacionada, mediante el punto número **Siete Literal "A"**, del Acta Número **QUINIENTOS SETENTA Y TRES**, de la Sesión celebrada el día quince de agosto de dos mil siete;

POR TANTO:

De conformidad con el Art. 36 inciso tercero de la Ley del **CONSEJO NACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA**,

ACUERDA:

1º) Apruébase la **NORMA SALVADOREÑA OBLIGATORIA: NSO.11.37.03:07 "SOLUCIONES PARENTERALES DE GRAN VOLUMEN. ESPECIFICACIONES"**, de acuerdo con los siguientes términos:

NORMA
SALVADOREÑA
CONACYT

NSO 11.37.03:07

**SOLUCIONES PARENTERALES DE GRAN VOLUMEN.
ESPECIFICACIONES.**

CORRESPONDENCIA:

ICS 11.120

Editada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACYT, Colonia Médica, Avenida Dr. Emilio Alvarez, Pasaje Dr. Guillermo Rodríguez Pacas, # 51, San Salvador, El Salvador, Centro América. Teléfonos: 2226-2800, 2225-6222; Fax.2 225-6255; e-mail: info@conacyt.gob.sv.

Derechos Reservados

INFORME

Los Comités Técnicos de Normalización del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACYT, son los organismos encargados de realizar el estudio de las normas. Están integrados por representantes del Sector Productor, Gobierno, Organismo de Protección al Consumidor y Académico Universitario.

Con el fin de garantizar un consenso nacional e internacional, los proyectos elaborados por los Comités se someten a un período de consulta pública durante el cual puede formular observaciones cualquier persona, natural o jurídica.

El estudio elaborado fue aprobado como NSO 11.37.03:07 "SOLUCIONES PARENTERALES DE GRAN VOLUMEN.ESPECIFICACIONES", por el Comité Técnico de Normalización 37 Insumos para la salud. La oficialización de la norma conlleva la ratificación por Junta Directiva y el Acuerdo Ejecutivo del Ministerio de Economía.

Esta norma está sujeta a permanente revisión con el objeto de que responda en todo momento a las necesidades y exigencias de la técnica moderna. Las solicitudes fundadas para su revisión merecerán la mayor atención del organismo técnico del Consejo: Departamento de Normalización, Metrología y Certificación de la Calidad.

MIEMBROS PARTICIPANTES DEL COMITÉ 37

Maria de los Angeles Campos de Murillo	Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Unidad Reguladora de Medicamentos e Insumos Médicos
Herbert Leonel Díaz Orellana	Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Dirección de Regulación
Gloria Estela de Ganza	Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos
Oscar Fernando Rodríguez Ponce	LABORATORIOS BIOGALENIC
Sonia Elizabeth Huezo	LABORATORIOS TERAMED
Rosa Linda Montes Gómez	LABORATORIOS ESPECIALIZADOS EN CONTROL DE CALIDAD (LECC)
Milagro de Romero	INQUIFAR
Mauricio Hernán Guerrero	CORESA de C.V.
Isabel de Alarcón	Universidad de El Salvador Facultad de Química y Farmacia
Aída Estela Rosales Rivas	Universidad de El Salvador Facultad de Química y Farmacia
Ana Jeannette Contreras de Saavedra	Defensoría del Consumidor
Evelyn Xiomara Castillo	CONACYT

NORMA SALVADOREÑA

NSO 11.37.03:07

1. OBJETO

Esta norma tiene por objeto establecer los requisitos de calidad que deben cumplir las soluciones parenterales de gran volumen.

2. CAMPO DE APLICACIÓN

Esta norma especifica los requisitos técnicos que deben cumplir las soluciones parenterales de gran volumen, a fin de garantizar la calidad y seguridad, en el sistema de salud del país.

La norma es de observancia obligatoria en todas las industrias, laboratorios y establecimientos dedicados al proceso de fabricación, importación, exportación, análisis, almacenamiento, distribución y lugares donde se administren las soluciones parenterales de gran volumen.

Esta norma se aplica como un requisito previo para la utilización clínica, con fines terapéuticos o de investigación en salud.

3. DEFINICIONES

3.1 Agua reactivo LAL: agua estéril para inyección u otra agua que demuestre no reaccionar con el reactivo LAL específico en el límite de sensibilidad de éste.

3.2 Calidad: en el caso de un medicamento su calidad estaría determinada por su identidad, pureza, estabilidad, contenido o potencia y cualesquiera otras propiedades químicas, físicas, biológicas o del proceso de fabricación que influyen en su aptitud para producir el efecto para el cual se destina.

3.3 Cuarentena: retención temporal de un lote de producto con la prohibición de usarlo hasta que el mismo sea aprobado por control de calidad.

3.4 Control estándar de endotoxina (CEE): es una preparación de endotoxina de *Escherichia coli* caracterizada y estandarizada contra la endotoxina estándar de referencia (EER)

3.5 Defectos críticos: aquellos que según la razón y la experiencia conduce a condiciones arriesgadas o inseguras para individuos que utilicen un producto.

3.6 Distribuidor: persona natural o jurídica que realiza fases de comercialización de Soluciones Parenterales de Gran Volumen con la previa autorización de funcionamiento por parte de la autoridad sanitaria nacional competente.

3.7 Distribuidor a nivel primario: el que entrega en forma directa en la cadena de comercialización, promoción e investigación aplicada, desde el fabricante del producto hasta el primer receptor del mismo.

NORMA SALVADOREÑA**NSO 11.37.03:07**

3.8 Envase primario: recipiente o envase dentro del cual se coloca directamente el medicamento en la forma farmacéutica terminada. Los envases primarios se pueden clasificar según la naturaleza de las formas de dosificación que contienen y según el uso al cual ellas se destinan. Sinónimos: empaque primario, empaque inmediato, recipiente primario.

3.9 Envase secundario: envase definitivo de distribución y comercialización o material de empaque dentro del cual se coloca el envase primario. Por ejemplo doble bolsa de parenterales de gran volumen o cajas de corrugado. Sinónimo: empaque secundario.

3.10 Envase terciario: es todo recipiente utilizado para facilitar la manipulación protegiendo el envase primario y secundario contra los daños físicos y agentes exteriores durante su almacenamiento y transporte, estos recipientes se utilizan durante la distribución del producto normalmente y no llega al usuario final. También se le conoce como embalaje o empaque terciario.

3.11 Endotoxina estándar de referencia (EER): es la endotoxina estándar de referencia USP, la cual tiene una potencia definida de 10 000 Unidades de Endotoxina USP (UE) por vial.

3.12 Especificaciones: descripción de los requisitos que debe satisfacer el material inicial, el material de empaque y los productos intermediarios, a granel y terminados. Dichos requisitos incluyen propiedades físicas, químicas y biológicas.

3.13 Límite endotoxina (máxima concentración válida): es la máxima dilución permitida para el producto en su forma concentrada o diluida.

Para productos cuyo límite de endotoxina se encuentra especificado en la monografía individual y está expresado en términos de volumen, se calcula mediante la siguiente manera: dividir el límite de Endotoxina entre la sensibilidad de lisado (λ)

Para productos cuyo límite de endotoxina está expresado en la monografía individual en términos de peso o Unidades del activo (UE/mg o UE/unidad), se calcula de la siguiente manera: multiplicar el límite de endotoxina por la concentración del producto (mg/mL o Unidades/mL) y dividir el producto de la multiplicación entre λ .

3.14 Lisado de amebocitos de limulus (LAL): lisado obtenido a partir de amebocitos lavados de *Limulus polyphemus*, preparado y caracterizado para su uso como reactivo LAL.

3.15 Lote: conjunto de Soluciones Parenterales de Gran Volumen que se produce en un ciclo de fabricación, cuya característica esencial es la homogeneidad.

3.16 Monografía: descripción científico-técnico de un principio activo, un producto farmacéutico auxiliar o un producto medicamentoso. Cuando una monografía es parte de una farmacopea, en ella se describen las características de identidad, pureza y contenido, que debe satisfacer el producto y los procedimientos que deben seguirse para comprobarlas.

NORMA SALVADOREÑA

NSO 11.37.03:07

3.17 Número de lote: designación impresa en el rótulo de cada unidad del producto constituida por combinaciones de letras y números o símbolos, que permita identificar el lote a que ésta pertenece y, en caso de necesidad, localizar y verificar todas las operaciones de producción, inspección y control practicadas durante la fabricación, acondicionado, almacenado y distribución del mismo.

3.18 Seguridad: característica de un medicamento que pueda usarse con una probabilidad muy pequeña de causar efectos tóxicos injustificables. La seguridad de un medicamento es por lo tanto una característica relativa y en farmacología clínica su medición es problemática por razones éticas y legales.

Sin embargo mediciones tales como el intervalo de concentraciones terapéuticas permiten en ciertos casos la comparación de la seguridad relacionada con el uso de determinados medicamentos. La seguridad es función tanto del medicamento como de las condiciones de uso. El término inocuidad no debe usarse como sinónimo de seguridad, puesto que todo medicamento tiene capacidad de causar algún daño.

3.19 Sensibilidad del lisado (λ): es la mínima concentración bacteriana en el material de prueba, la cual puede ser detectada por el lisado de amebocitos de limulus, sin que exista inhibición o realce de la reacción. Se encuentra indicada en la etiqueta y se expresa en UE/mL.

3.20 Solución parenteral de gran volumen (SPGV): son soluciones en base acuosa, estériles, apirógenas, acondicionadas en un recipiente único de 100 mL o mayor y esterilizadas terminalmente. Se incluye en esta definición tanto las soluciones para administración endovenosa como las destinadas a la irrigación o a la diálisis peritoneal. El término "parenteral de gran volumen" no incluye ningún producto de origen biológico.

3.21 Reacciones adversas al medicamento: reacción nociva no intencionada que ocurre a las dosis usuales de los medicamentos recomendados en el ser humano para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades o para modificar las funciones fisiológicas. También se define como un evento clínico adverso atribuido al uso de un medicamento.

3.22 Transportador: La empresa que realiza el transporte de SPGV (en caja cerrada)

3.23 Validación: la obtención y documentación de datos demostrativos de la confiabilidad de un método de producir el resultado esperado, dentro de límites definidos

3.24 Farmacopea: es un conjunto de normas de carácter legal y obligatorio referentes a materias primas: activas e inertes, artículos farmacéuticos y métodos para constatar si los preparados cumplen dichas normas. Ejemplo farmacopea de los Estados Unidos (USP), farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y farmacopea Japonesa y otras.

3.25 Fabricante: persona natural o jurídica que elabora SPGV, con la previa autorización de funcionamiento por parte de la autoridad sanitaria nacional competente.

NORMA SALVADOREÑA

NSO 11.37.03:07

3.26 Líquidos intravenosos: son soluciones estériles de sustancias químicas simples o complejas, que son aplicados directamente al sistema venoso.

3.27 Nombre genérico (o no patentado): es el nombre empleado para distinguir un principio activo que no está amparado por una marca de fábrica. Es usado comúnmente por diversos fabricantes y reconocido por la autoridad competente para denominar productos farmacéuticos que contienen el mismo principio activo.

3.28 Nombre comercial: es el nombre o marca que el fabricante registra para asegurar su uso exclusivo.

3.29 Presentación: tipo de envase según su volumen o número de unidades del producto farmacéutico que contiene. La cual se usa para describir la naturaleza de la forma de dosificación y la cantidad o el contenido del medicamento presente.

3.30 Prueba de endotoxina bacteriana: Prueba de coagulación utilizada para determinar la presencia de endotoxinas bacterianas en una muestra. Se emplea como reactivo el lisado de amebocitos circulantes en la variedad del cangrejo de *Limulus polyphemus*. La prueba tiene utilidad en el control de calidad de ciertos preparados farmacéuticos parenterales ya que es un indicador de su potencial pirogénico. Sinónimo: Prueba de Limulus.

4. ABREVIATURAS

l	Litro
mOsmol	Miliosmol
mL	Mililitro
cm	Centímetro
UE	Unidades de Endotoxina
ppm	Partes por millón
mg	Miligramos
µg	Microgramos
g	Gramos

5. CLASIFICACION Y DESIGNACIÓN

5.1 Clasificación. El producto se clasifica en una sola calidad y que cumpla los rangos establecidos por las farmacopeas oficiales.

5.2 Designación. El producto se designa con su nombre genérico y será opcional el uso de su nombre comercial.

5.3 TIPOS DE SOLUCIONES PARENTERALES DE GRAN VOLUMEN:

- Agua estéril para inyección, bolsa 1000 mL
- Dextrosa 5% en agua destilada, solución inyectable (bolsa de 250 mL, 500 mL y 1000 mL)
- Dextrosa 10% en agua destilada, solución inyectable, bolsa 250 mL.

NORMA SALVADOREÑA

NSO 11.37.03:07

- Dextrosa 50% en agua destilada, solución inyectable, bolsa 500 mL.
- Dextrosa + Cloruro de Sodio (5+0,9)% solución electrolítica en agua destilada (bolsa de 250 mL y 1000 mL)
- Sodio cloruro 0,9% en agua destilada, solución inyectable, (bolsa de 250 mL, 500 mL y 1000 mL)
- Sodio cloruro 0,3% en agua destilada, solución inyectable, (bolsa de 250 mL, 500 mL y 1000 mL)
- Solución electrolítica en agua destilada con sodio, potasio y lactato (Hartmann), solución inyectable (bolsa de 250 mL y 1000 mL)
- Sodio cloruro + dextrosa (0,3+5)%, solución inyectable hipotónica (52 mEq/litro Na y Cl). Bolsa de 250 mL
- Sodio cloruro + dextrosa (0,45+5)%, solución inyectable hipotónica (52 mEq/litro Na y Cl). Bolsa de 250 mL
- Solución Ringer (bolsa de 250 mL, 500 mL y 1000 mL)
- Dextrosa + Cloruro de Sodio (5+0,3)% solución electrolítica en agua destilada (bolsa de 250 mL, 500 mL y 1000 mL)
- Dextrosa + Cloruro de Sodio (5+0,225)% solución electrolítica en agua destilada (bolsa de 250 mL, 500 mL y 1000 mL)
- Solución para diálisis peritoneal continua ambulatoria con bolsa gemela al 1,5% presentación de 2 litros con bolsa de drenaje capacidad 3 litros
- Solución para diálisis peritoneal continua ambulatoria con bolsa gemela al 4,5% presentación de 2 litros con bolsa de drenaje capacidad 3 litros
- Solución de metronidazole 5 mg/mL (bolsa de 100 mL y 500 mL)
- Solución de manitol (20%) (bolsa de 100 mL, 250 mL y 500 mL)
- Solución para diálisis peritoneal 1,5% (bolsa 1000 mL, 2000mL y 5000 mL)
- Solución para diálisis peritoneal 2,5% bolsa de 2000 mL
- Solución para diálisis peritoneal 4,25% (bolsa de 2000 mL y 5000 mL)

Nota 1. Los productos que no estén incluidos en el listado anterior pueden ser incorporados siempre y cuando cumplan con la definición 3.20

6. REQUISITOS

6.1 REQUISITOS GENERALES

6.1.1 Materia prima:

El agua y las demás materias primas utilizadas en la producción de soluciones parenterales de gran volumen deben responder a los requisitos de calidad de los métodos de análisis farmacopeicos o no farmacopeicos validadas.

6.1.2 Principios Activos

Entre los principios activos más utilizados para la fabricación de SPGV se encuentran:

- a) Agua para inyectables
- b) Dextrosa

NORMA SALVADOREÑA**NSO 11.37.03:07**

- c) Cloruro de sodio
- d) Cloruro de potasio
- e) Acetato de sodio
- f) Cloruro de magnesio
- g) Citrato de sodio
- h) Glicerina
- i) Lactato de sodio
- j) Hidróxido de sodio
- k) Acido cítrico
- l) Acido láctico
- m) Dextrán
- n) Bicarbonato de sodio
- o) Sorbitol
- p) Gelatina
- q) Cloruro de calcio
- r) Metrodinazol
- s) Manitol

Es requisito para estas materias primas cumplir con las especificaciones de libros oficiales: Farmacopea de los Estados Unidos (USP), Farmacopea de Estados Unidos Mexicanos (FEUM), Farmacopea Europea (PE), Farmacopea Japonesa (PJ), Farmacopea Británica (BP), entre otras. Con respecto a la especificación de los disolventes residuales, se debe exigir al fabricante de las materias primas que detalle en el certificado de análisis, los disolventes residuales que se encuentren al final del proceso de fabricación.

6.1.3 Material de envase

El material del envase debe proteger el contenido del ambiente, pérdida o cambio y no debe ejercer ninguna interacción física y/o química que pueda alterar la calidad del mismo, sobrepasando los límites descritos en la monografía individual.

El material de envase para soluciones parenterales de gran volumen puede ser:

6.1.3.1 Vidrio. El vidrio utilizado para envases de soluciones parenterales de gran volumen debe cumplir con los requisitos establecidos por las farmacopeas.

6.1.3.2 Plástico. El plástico utilizado para los envases de soluciones parenterales de gran volumen debe cumplir los requisitos establecidos por las farmacopeas.

NORMA SALVADOREÑA**NSO 11.37.03:07****6.1.4 Esterilización**

6.1.4.1 Proceso de esterilización: los procesos de esterilización de soluciones parenterales de gran volumen se deben realizar sobre el producto envasado y cerrado utilizando:

- a) Lluvia de agua
- b) Vapor húmedo

Las condiciones de ambos métodos son: tiempo, temperatura, y presión, de modo de asegurar una probabilidad de sobrevida microbiana no superior a 1×10^{-6} .

6.1.4.2 Validación de Proceso

Los procesos de esterilización empleados deben ser validados en forma periódica. La validación de un proceso de esterilización debe incluir estudios de:

- Indicadores biológicos: utilizando esporas de *Bacillus stearothermophilus*.
- Carga bacteriana inicial: consiste en un muestreo del producto o del proceso a validar al cual se le debe determinar la cantidad de microorganismos contenidos en él.
- Distribución de temperatura y penetración de calor: consiste en penetrar unidades de producto con termocuplas u otros dispositivos calibrados y colocados en diferentes sitios del equipo esterilizador, estas termocuplas están conectadas con un registrador el cual permite monitorear las temperaturas alcanzadas durante el proceso de esterilización.

6.1.4.3 Control de Proceso

Para el control del proceso de esterilización se deben realizar los siguientes procedimientos:

- a) Control de temperatura con termómetro de mercurio o su equivalente, calibrado como mínimo una vez cada 3 meses. Se deben descartar termómetros que presenten variaciones mayores de $0,5^{\circ}\text{C}$ en relación al termómetro patrón.
- b) Control de presión con manómetro o su equivalente que debe ser calibrado como mínimo una vez cada 3 meses, de acuerdo con las especificaciones del equipo.
- c) Control microbiológico en cada ciclo de esterilización utilizando indicadores microbiológicos.
- d) Definición del número de lote con identificación del equipo de esterilización y del ciclo en el cual se realiza la esterilización. Siempre que un lote sea subdividido en esta fase, cada fracción del lote debe ser debidamente identificada.

NORMA SALVADOREÑA**NSO 11.37.03:07****6.2 REQUISITOS ESPECIFICOS****6.2.1 Métodos de análisis**

Los métodos de análisis para las materias primas, producto semielaborado, producto terminado y empaque primario, se ajustarán a los requerimientos de las especificaciones de farmacopeas oficiales, como también a métodos desarrollados por el fabricante (no farmacopeicos) debidamente validados.

7. MUESTREO

Las muestras se tomarán en las industrias, laboratorios, droguerías, farmacias y establecimientos de salud, las que serán destinadas a los análisis correspondientes y a la verificación de los requisitos que exige la presente norma.

7.1 CONDICIONES GENERALES DE MUESTREO

Durante la extracción, manejo y almacenamiento de las muestras se deben tomar todas las precauciones necesarias para proteger el lote, los instrumentos y los recipientes para guardar las muestras contra cualquier posible contaminación o daño.

Las muestras se deben colocar en recipientes de material inerte, limpios y secos los cuales deben ser de tamaños apropiados para la cantidad de muestra tomada.

Cada recipiente con la muestra se debe de sellar y luego etiquetarse con información completa sobre la muestra, dicha información debe incluir lo siguiente:

- Nombre genérico
- Nombre comercial
- Nombre del laboratorio fabricante/distribuidor
- Lugar y fecha de toma de la muestra
- Forma farmacéutica
- Fecha de vencimiento
- Número de lote
- Vía de administración
- Presentación
- Cantidad muestreada (ver anexo A, tabla 1)

7.2 PROCEDIMIENTO OPERATIVO

Se utiliza el método de inspección por atributos.

Para determinar el tamaño de la muestra a inspeccionar debe consultar la tabla 1 del anexo A y dependiendo de la inspección a realizar las tablas 2, 3 y 4 (inspección normal, rigurosa y reducida) de acuerdo a los pasos siguientes:

NORMA SALVADOREÑA

NSO 11.37.03:07

7.2.1 Determinación del tamaño de la muestra (n) sujeta a inspección

- a) Contar el número de empaques terciarios.
- b) Aplicar la tabla 1 del Anexo A, para determinar la cantidad a inspeccionar de empaques terciarios.
- c) Para establecer el universo (N) se debe multiplicar el total de empaques terciarios resultantes del literal a) por la cantidad de empaques primarios que contiene cada terciario.
- d) Dependiendo el tamaño del universo (N) se encuentra el tamaño de la muestra (n) para determinar la cantidad de SPGV a inspeccionar, utilizando las tablas 2, 3 y 4 del Anexo A, dependiendo del criterio técnico a aplicar (inspección normal, rigurosa o reducida) ver anexo B.
- e) Para determinar la cantidad de empaques primarios que se tomarán de cada terciario, dividir la cantidad de SPGV a inspeccionar (n) entre la cantidad de empaques terciarios resultantes del literal b), obteniendo así la cantidad de SPGV a inspeccionar.
- f) Si la cantidad contenida es fraccionada, se tomará la cantidad de empaques primarios necesarios para completar la muestra. Tomando en forma aleatoria otro empaque terciario o tomando más empaques primarios de los mismos empaques terciarios inspeccionados, lo cual dependerá del criterio del inspector.
- g) La cantidad de muestra a retirar será seleccionada de los empaques primarios inspeccionados de acuerdo a la tabla 5 del anexo A.

7.3 CLASIFICACION DE LOS DEFECTOS DE INSPECCION POR ATRIBUTOS**7.3.1 DEFECTOS CRITICOS****a) Defectos del empaque**

- Empaque primario mal sellado, deteriorado, roto o abierto.
- Empaque primario no ofrezca estabilidad a las SPGV
- Etiquetado con información ilegible y borrosa (empaque primario).
- Datos y leyendas que no correspondan al producto (empaque primario y terciario).
- Falta de etiquetado en empaque primario.
- Falta de número de lote, fecha de vencimiento, nombre del medicamento y volumen.
- Falta total de datos y leyendas (empaque primario y terciario).
- Falta de formulación en el empaque primario.
- Falta de leyenda de condición de almacenamiento

b) Defectos visibles en el contenido

- Presencia de cristales en soluciones, exceptuando los casos en los que la monografía (oficial o validada) lo admita.
- Presencia de sedimento o precipitaciones en las soluciones.
- Presencia de partículas extrañas.
- Olor extraño o no característico
- Envase sin contenido
- Formación de una película en la superficie
- Formación de gas
- Cambio de color
- y otras

NORMA SALVADOREÑA**NSO 11.37.03:07****8. MÉTODOS DE ENSAYO**

En esta norma se especificará únicamente el método de ensayo del agua para inyectables, el resto de componentes para las SPGV deben cumplir con lo establecido en el numeral 6.2.1

8.1 AGUA PARA INYECTABLES**8.1.1 Definición y aplicación**

El agua para inyección que está destinada al uso en la preparación de soluciones parenterales es agua purificada por destilación o por proceso de purificación equivalente o superior a la destilación en la eliminación de productos químicos y microorganismos.

Cuando se utilice en la preparación de soluciones parenterales sometidas a una esterilización final se debe emplear medios adecuados para minimizar el crecimiento microbiano, cumpliendo lo que establecen las Buenas Prácticas de Fabricación.

8.1.2 Especificaciones y métodos físico-químicos de análisis de agua para inyectables:

Las pruebas físico-químicos para el agua para inyectables podrá realizarse mediante 2 métodos :

1. Métodos Instrumentales según la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 24 en adelante)
 - a) Carbono Orgánico Total: Cumple Requisitos.
 - b) Conductividad: Limite: 1,3 μS / cm a 25°.
2. Los métodos físico-químicos según la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 22 y ediciones anteriores)
 - a) pH De 5,0 a 7,0 valor potenciométrico. Procedimiento:
Tomar una muestra de 100 mL de agua para inyección y adicionar 0,3 mL de solución saturada de cloruro de potasio, determinar potenciométricamente.
 - b) Conductividad ($\mu\text{S}/\text{cm}$) Límites: $\leq 1,3 \mu\text{S}/\text{cm}$ a 25°C, medida en conductímetro con la celda adecuada. Procedimiento:
 - Tome una muestra de agua para inyección y ajuste su temperatura a 25°C.
 - Homogenizar la muestra y luego realice la lectura.
 - c) Metales pesados. Procedimiento:
Tome una alícuota de 40 mL de muestra y ajuste a un pH entre 3,0 a 4,0 con ácido acético 1N y pasar a un tubo de Nessler de 50 mL. Por separado obtener una preparación de referencia de plomo (20 μg de plomo) y una preparación de referencia de control. A cada una de las tres preparaciones agregar 1,2 mL tiocetamida-glicerina solución reactivo (SR) recién preparada y 2 mL de solución reguladora de acetato pH 3,5, diluir con agua a 50 mL, mezclar y dejar reposar por 5 minutos. Observar el color desarrollado de la muestra contra el de las preparaciones desde la parte superior sobre fondo blanco. El color de la muestra no debe ser más oscura que la solución de referencia y la intensidad del color de la preparación del control debe ser igual o mayor que el color de la preparación de referencia.

NORMA SALVADOREÑA**NSO 11.37.03:07**

- d) **Calcio. Procedimiento:**
A 100 mL de agua para inyectables agregue 2 mL de oxalato de amonio Solución Reactiva (SR); no debe aparecer turbiedad.
- e) **Amonio. Procedimiento:**
A 100 mL de agua para inyectables agregarle 2 mL de yoduro de potasio mercurico alcalino Solución Reactivo (SR): el color amarillento producido inmediatamente no debe ser más oscuro que el de un control preparado con agua purificada de alta pureza que contenga 0,3 mg/mL de NH_3 .
- f) **Cloruros. Procedimiento:**
A 100 mL de agua para inyectables adicionar 5 gotas de ácido nítrico y 1 mL de Nitrato de Plata Solución Reactiva (SR): No debe presentar turbidez, ni opalescencia.
- g) **Sulfatos. Procedimiento:**
A 100 mL de agua para inyectables adicionar 1 mL de cloruro de bario Solución Reactivo (SR): la mezcla debe permanecer transparente.
- h) **Sustancias oxidables. Procedimiento:**
A 100 mL de agua para inyectables agregar 10 mL de ácido sulfúrico 2 N, y calentar hasta ebullición. En el caso de agua estéril para inyección en envases con volumen de llenado de menos de 50 mL agregar 0,4 mL de permanganato de potasio 0,1 N y mantener en ebullición durante 5 minutos; cuando el volumen de llenado sea de 50 mL o mas, agregar 0,2 mL de permanganato de potasio 0,1 N y mantener en ebullición durante 5 minutos. Si se forma un precipitado, enfriar en baño de hielo hasta temperatura ambiente y pasarlo a través de un filtro de vidrio sinterizado: el color rosado no desaparece por completo.
- i) **Sólidos totales. Procedimiento:**
Evaporar en baño de maría 100 mL de agua para inyectables hasta sequedad en una cápsula previamente tarada. Desecar el residuo a 105 °C durante 1 hora: El residuo obtenido deberá ser menor a 1mg. (0,001%)
- j) **Dióxido de Carbono. Procedimiento:**
A 25 mL de agua para inyectables colocados en una probeta de 50 mL con tapa esmerilada agregarle 25 mL de hidróxido de calcio Solución Reactivo (SR), tapar la probeta y homogenizar: la mezcla debe permanecer transparente.
- k) **Partículas Extrañas:** cumple con el ensayo de partículas extrañas, según las farmacopeas oficiales.

NORMA SALVADOREÑA**NSO II.37.03:07****8.1.3 Especificaciones y métodos microbiológicos de análisis de agua para inyectables:**

Recuento total de microorganismos aerobios viables. Realizar el ensayo sobre tres muestras consecutivas de 250 mL, recogidas en un mismo punto de muestreo, de acuerdo a la técnica del Ensayo de Límites Microbianos.

Límite: 10 UFC por cada 100 mL.

8.1.4 Método para determinar endotoxinas bacterianas

De acuerdo al ensayo de Endotoxinas bacterianas, el agua para inyectable no debe contener más de 0,25 UE/mL.

a) **Material y Reactivos.** Todo el material empleado en la prueba, debe estar libre de endotoxinas. Para material de vidrio, utilizar ciclos de esterilización/despirogenización con calor seco a una temperatura de al menos 250 °C o a la temperatura y tiempo establecidos por las condiciones de validación.

b) **Preparación de reactivos:** todas las operaciones de la prueba deben llevarse a cabo en condiciones asépticas, para evitar cualquier contaminación bacteriana. Reconstituir los reactivos solo al momento de ser utilizados.

- Endotoxina de referencia (EER)/Control estándar de endotoxina (CEE): utilizar una endotoxina de referencia (EER) o un control estándar de endotoxina (CEE). Reconstituir con el volumen de agua reactivo LAL indicado en el marbete, agitar vigorosamente sin interrupción en un agitador tipo vortex durante 30 minutos. Utilizar esta solución concentrada para preparar las diluciones seriadas adecuadas, conservar entre 2-8 °C por no más de 14 días. NO CONGELAR.

Para realizar las diluciones subsecuentes permitir que la solución concentrada alcance una temperatura de 20-25°C y agitar vigorosamente por lo menos durante 3 minutos antes de usarse. Cada dilución debe agitarse por lo menos durante 30 segundos antes de continuar con la siguiente dilución. No conservar las diluciones, debido a que hay pérdidas de actividad por absorción, a menos que existan datos que soporten lo contrario.

Un Control Estándar de Endotoxinas (CEE) adecuado, posee una potencia no menor a 2 UE/ng y no mayor a 50 UE/ng.

Lisado de Amebocitos de Limulus (LAL). Reconstituir con el volumen de agua reactivo LAL indicado en el marbete. Mezclar suavemente hasta disolución completa. No agitar y evitar la formación de espuma. Usar reactivos LAL de sensibilidad confirmada

- **Pruebas preliminares**

La validez de los resultados obtenidos de la determinación de Endotoxina bacterianas, requieren de una demostración adecuada de que el material de prueba al cual se le aplica este método, no inhibe ni aumenta la reacción, además de no causar otro tipo de interferencia con la prueba, por lo que es necesario realizar una validación. Esta además de la verificación de la sensibilidad del LAL, debe

NORMA SALVADOREÑA

NSO 11.37.03:07

acompañarse por la realización de la prueba de Inhibición y realce, como se describe posteriormente.

La validación debe repetirse si existen cambios en el reactivo LAL o en los procesos de manufactura o formulación del material de prueba

- Verificación de la sensibilidad del LAL

Confirmar la sensibilidad del reactivo usando al menos un vial del lote del reactivo LAL.

Empleando un solo lote del CEE, preparar series de diluciones de la endotoxina, utilizando un factor de dilución 1:2 para dar concentraciones de 2λ , λ , $0,5\lambda$ y $0,25\lambda$

Realizar la prueba de LAL por cuadruplicado utilizando las cuatro concentraciones del CEE. Incluir un control negativo en cada determinación.

Calcular la sensibilidad del lisado, determinando el antilogaritmo de la media geométrica del punto final. (Ver Cálculos e Interpretación)

La media geométrica debe ser mayor o igual a $0,5\lambda$ y menor o igual a 2λ

La confirmación del lisado se realiza cada vez que se adquiera un nuevo lote de reactivo LAL y antes de ser usado en la prueba

- Inhibición y realce

Realizar la prueba en alícuotas del material de pruebas o en una dilución que no exceda la MDV y a las cuales previamente no se les detectó endotoxina.

Para realizar esta determinación preparar las siguientes series de trabajo:

1. CEE diluido en agua, cuyas concentraciones finales deben de ser 2λ , λ , $0,5\lambda$ y $0,25\lambda$.
2. Material de prueba adicionado de endotoxina y cuyas concentraciones finales deben ser de 2λ , λ , $0,5\lambda$ y $0,25\lambda$.
3. Material de prueba o dilución del material de prueba sin adición de Endotoxina.

Realizar la prueba como se indica en procedimiento, pero efectuando por cuadruplicado la determinación del material de prueba sin endotoxina y con Endotoxina. En paralelo realizar por duplicado la serie control (CEE) e incluir controles negativos.

Calcular la media geométrica del punto final de la concentración de endotoxina, en el material de prueba, como se describe en cálculos e interpretación

- Procedimiento. Preparación de la muestra

Utilizar una cantidad representativa de la muestra problema dependiendo del proceso de fabricación y del tamaño del lote.

El pH debe encontrarse en el intervalo de 6,0-8,0, o bien al pH especificado en la monografía individual correspondiente. Para el ajuste del pH, usar soluciones estériles y libres de endotoxinas, de ácido clorhídrico, hidróxido de sodio u otra solución reguladora apropiada.

- Serie control de endotoxina

Preparar la serie de diluciones utilizando agua reactivo LAL hasta obtener las concentraciones de endotoxina de prueba de 2λ , λ , $0,5\lambda$ y $0,25\lambda$.

NORMA SALVADOREÑA**NSO 11.37.03:07****- Control positivo del material de prueba**

Asegura la ausencia de interferencias.

A una alícuota del material de prueba adicionar endotoxina, de tal manera que se obtenga una concentración final de endotoxina de 2λ en la muestra.

- Prueba

En tubos de 10 x 75 mm, mezclar el volumen especificado de control(es) negativo(s), concentraciones de endotoxina estándar, material de prueba y control positivo del material de prueba con el volumen del reactivo LAL apropiadamente reconstituido.

Cada control y/o dilución debe hacerse al menos por duplicado.

Mezclar suavemente el material de prueba con el reactivo de LAL e incubar en baño María o en baño seco a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, durante 60 ± 2 min. Una vez iniciada la incubación evitar vibraciones y mantener en reposo absoluto todos los tubos de prueba.

Al finalizar el período de incubación, tomar cuidadosamente cada tubo e invertirlo lentamente hasta 180°C . Un resultado positivo (+) se caracteriza por la formación de un gel firme que mantiene su integridad cuando se invierte el tubo. Un resultado negativo (-), se caracteriza por la ausencia de un gel firme o por la formación de una masa viscosa que no mantiene su integridad cuando se invierte el tubo.

Los resultados son validos cuando el control positivo del material de prueba muestra resultado negativo y el resultado obtenido de la serie control de endotoxina, se encuentra dentro del intervalo de 0.5λ a 2λ .

Para cuantificar la cantidad de endotoxina en el material de prueba, realizar el ensayo con concentraciones decrecientes del producto, efectuando diluciones que correspondan a series geométricas usando un factor de dilución constante.

Incluir controles negativos y un control positivo del material de prueba.

Cada dilución seleccionada debe realizarse al menos por duplicado

Cálculos. Calculo de la media geométrica

Para calcular la media geométrica se utiliza la siguiente fórmula:

Media geométrica de la concentración del punto final = $\text{antilog} (\Sigma e/f)$

Donde:

Σe = Suma de \log_{10} de las concentraciones del punto final.

f = Número de determinaciones (repeticiones)

El punto final es la dilución mas alta o la concentración mas baja de cada serie, que muestre un resultado positivo.

La media geométrica debe encontrarse en el intervalo de 0.5λ a 2.0λ

NORMA SALVADOREÑA

NSO 11.37.03:07

- Cálculo de la concentración de endotoxina

Calcular la concentración de endotoxina del material de prueba o producto (Unidades/mL o Unidades/g o mg) de la siguiente manera:

1. Obtener la concentración del punto final de cada serie de diluciones (E)
2. Multiplicar cada valor (E) por λ .
3. Calcular el \log_{10} de cada valor obtenido de la multiplicación anterior
4. Con los valores obtenidos en el punto 3, aplicar la fórmula de la media

geométrica: $\text{antilog}(\Sigma e/f)$

Dónde: λ = Sensibilidad del lisado de Limulus (UE/mL)

f = Número de determinaciones (repeticiones)

También puede usarse la siguiente fórmula:

Concentración de endotoxina (Unidades/mL o Unidades/g o mg) = $\lambda/\text{Media geométrica}$.

Dónde: λ = Sensibilidad del lisado de Limulus (UE/mL)

EJEMPLO:

Determinación por duplicado (f)	Dilución del material de prueba o producto					Punto final (E)	Log ₁₀ del punto final (e)
	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32		
1	+	+	+	+	+	1:16 (0,0625)	-1,204
2	+	+	+	-	-	1:8 (0,125)	-0,903

$\lambda = 0,125 \text{ UE/mL}$

Media geométrica = $\text{antilog}(\Sigma e/f) = \text{antilog}(-2,107/2) = 0,088$

Conc. de endotoxina = Sensibilidad LAL (λ) / media Geom. del punto final
 $= 0,125 \text{ UE/mL} / 0,088 = \underline{1,420 \text{ UE/mL}}$

- Interpretación

El producto cumple los requerimientos de la prueba si la concentración de endotoxina no excede a la especificada en la monografía individual correspondiente.

8.2 PRODUCTO TERMINADO

El producto terminado debe cumplir con todas las especificaciones que establece la norma y las farmacopeas oficiales.

8.2.1 Esterilidad

8.2.1.1 Método de filtración a través de membrana

- a) Equipo. Consta de un portafiltros, una membrana filtrante con tamaño de poro de 0,45

NORMA SALVADOREÑA

NSO 11.37.03:07

micras \pm 0,02 micras y diámetro de 47 mm, con velocidad de flujo de 55 mL/min a 75 mL/min de agua destilada, bajo una presión de 70 cm de mercurio. La unidad puede ser esterilizada con la membrana o estas pueden esterilizarse separadamente, pero cuidando que se mantengan las características originales del filtro. Además se requieren tijeras, pinzas y un sistema de vacío.

- b) El análisis se lleva a cabo mediante los métodos que establecen los libros oficiales o métodos analíticos debidamente validados

8.2.2 Métodos físico-químicos y microbiológico

Los productos terminados deben cumplir las siguientes determinaciones:

Tabla 1. Agua estéril para inyección

Se prepara a partir de agua para inyección esterilizada y envasada de manera adecuada. No contiene agentes antimicrobianos ni otras sustancias agregadas.

DETERMINACION	ESPECIFICACIÓN
Etiquetado	Se debe indicar que no se han agregado agentes antimicrobianos u otras sustancias, y que no es adecuado para inyecciones intravasculares si antes no se convierten en isotónicas mediante la adición de un soluto adecuado. Además se debe cumplir lo indicado en capítulo 9.
pH	5,0 - 7,0
Amoníaco	El color amarillo de la Preparación de la muestra no es más intenso que el de la solución control que contenga 30 ug de Amoníaco.
Calcio	No debe producir turbiedad.
Cloruros	Cualquier turbiedad producida en un tiempo de 10 minutos no es mayor que la solución control.
Dióxido de Carbono	Debe permanecer transparente.
Sulfato	No debe producir Turbiedad.
Sustancias Oxidables.	El color rosa no desaparece completamente.
Endotoxinas bacterianas	No mas del 0,25 Unidades de Endotoxina por cada mL
Esterilidad	Cumple con los requisitos de la farmacopea

NORMA SALVADOREÑA

NSO 11.37.03:07

Tabla 2. Soluciones parenterales de gran volumen que contienen dextrosa en diferentes concentraciones.

La inyección de dextrosa es una solución estéril de dextrosa en agua para inyección. No contiene agentes antimicrobianos.

DETERMINACION	ESPECIFICACION
Etiquetado.	La etiqueta debe declarar la concentración osmolar total en mOsmol por litro.
Identificación	Responde a prueba para dextrosa.
pH	3,2 - 6,5
Metales Pesados.	Limite: 0.0005 C %.
Limite de 5-Hidroximetilfurfural y sustancias relacionadas.	Absorbancia es no más que 0,25
Ensayo.	95.0 % - 105.0 % de lo etiquetado de dextrosa Monohidratada.
Endotoxina Bacteriana	No mas de 10 Unidades de Endotoxina/g de Dextrosa en caso de inyecciones que contengan entre 5 % y 70 % de Dextrosa
Esterilidad	Cumple con los requisitos de la farmacopea

NORMA SALVADOREÑA**NSO 11.37.03:07****Tabla 3. Soluciones parenterales de gran volumen que contienen dextrosa y cloruro de sodio en diferentes concentraciones.**

La inyección de dextrosa y cloruro de sodio, es una solución estéril de dextrosa y cloruro de sodio en agua para inyección. No contiene agentes antimicrobianos

DETERMINACION	ESPECIFICACION
Etiquetado.	La etiqueta debe declarar la concentración osmolar total en mOsmol por litro.
Identificación.	Responde a pruebas para dextrosa y cloruro de sodio.
PH	3, 2 - 6,5
Límite de 5 - Hidroximetilfurfural y sustancias relacionadas.	Absorbancia es no más que 0.25.
Ensayos.	95,0 % -105,0 % de lo rotulado de dextrosa monohidratada y cloruro de sodio.
Endotoxinas Bacterianas	No mas de 10.0 Unidades de Endotoxina/g de Dextrosa
Esterilidad	Cumple con los requisitos de la farmacopea

NORMA SALVADOREÑA

NSO 11.37.03:07

Tabla 4. Soluciones parenterales de gran volumen que contienen cloruro de sodio en diferentes concentraciones.

La inyección de cloruro de sodio es una solución estéril de cloruro de sodio en agua para inyección. No contiene agentes antimicrobianos.

DETERMINACION	ESPECIFICACION
Etiquetado.	La etiqueta debe declarar la concentración osmolar total en mOsmol por litro.
Identificación	Responde a las pruebas del cloruro y sodio
pH	4,5 - 7,0
Hierro.	Límite : 2 ppm.
Metales Pesados.	Límite : 0.001%
Ensayo.	95.0 % - 105.0% de lo rotulado de cloruro de sodio.
Endotoxina Bacteriana	No mas de 0,5 Unidades de Endotoxinas/mL en soluciones que rotulan 0,5 % y 0,9 % y no mas de 3,6 Unidades de Endotoxina/mL en soluciones que rotulan entre 3 % y 24,3 %
Esterilidad	Cumple con los requisitos de la farmacopea

NORMA SALVADOREÑA**NSO 11.37.03:07****Tabla 5. Solución de Ringer.**

Es una solución estéril de cloruro de sodio, cloruro de potasio y cloruro de calcio en agua para inyección. No contiene agentes antimicrobianos

DETERMINACION	ESPECIFICACION
Etiquetado.	La etiqueta debe declarar la concentración osmolar total en mOsmol por litro.
Identificación	Responde a pruebas para Sodio, Potasio, Calcio y Cloruros.
pH	5,0- 7,5
Metales Pesados.	Límite : 0,3 ppm.
Ensayos.	95.0% - 105.0% (820.0 – 900.0) mg cloruro de sodio. 95.0% - 105.0% (28.5 – 31.5) mg cloruro de potasio. 91.0% - 109.0% (30.0 – 36.0) mg cloruro de calcio dihidratado. 95.0% - 105.0% (523.0 – 580.0) de cloruros totales.
Endotoxina Bacteriana	No mas de 0,5 Unidades de Endotoxina /mL
Esterilidad	Cumple con los requisitos de la farmacopea

NORMA SALVADOREÑA

NSO 11.37.03:07

Tabla 6. Solución electrolítica en agua destilada con sodio, potasio, calcio, cloruro y lactato. (HARTMANN).

Solución Hartmann (Ringer Lactato) inyectable.

La solución de Ringer Lactato inyectable es una solución estéril de Cloruro de Potasio, Cloruro de Sodio y Lactato de Sodio en agua para inyección. No contiene agentes antimicrobianos

DETERMINACION	ESPECIFICACION
Etiquetado.	La etiqueta debe declarar la concentración osmolar total en mOsmol por litro. "La etiqueta también incluye la advertencia: "No usar en el tratamiento de acidosis láctica".
Identificación.	Responde a pruebas para Sodio, Potasio, Calcio, Cloruros y Lactato
pH	6,0 - 7,5
Metales Pesados.	Límite: 0,3 ppm.
Ensayos.	95.0% - 105.0% (285.0 - 315.0) mg de sodio. 90.0% - 110.0% (14.2 - 17.3) mg de potasio. 90.0% - 110.0% (4.90 - 6.0) mg de calcio. 95.0% - 105.0% (368.0 - 408.0) mg de cloruros. 94.0% - 106.0% (231.0 - 261.0) mg de lactatos.
Endotoxina Bacteriana	No mas de 0,5 Unidades de Endotoxina /mL
Esterilidad	Cumple con los requisitos de la farmacopea

NORMA SALVADOREÑA

NSO 11.37.03:07

Tabla 7. Solución diálisis peritoneal en diferentes concentra (1.5 ,2.5 y 4.25)% y de diferentes volúmenes.

Solución para Diálisis Peritoneal:

La solución para Diálisis Peritoneal es una solución acuosa estéril contiene Glucosa Monohidratada, Cloruro de Sodio, Cloruro de Calcio Dihidratado, Cloruro de Magnesio Hexahidratado y Lactato de Sodio en agua para inyección. No contiene antioxidantes

DETERMINACION	ESPECIFICACION
Etiquetado.	La etiqueta debe declarar la concentración osmolar total en mOsmol por litro. La solución no debe ser usada para infusión intravenosa y descartar cualquier sobrante.
Color de la solución	El color de la solución de la muestra no excede al de la preparación de referencia
Identificación.	Responde a pruebas para glucosa, sodio, magnesio, calcio, cloruros y lactato
pH	5,0 - 6,5
5-Hidroximetil furfural y Sustancias relacionadas	Absorbancia es no más de 0,25
Ensayos.	95.0% - 105.0% de glucosa monohidratada, sodio, calcio, magnesio y cloruro. 94.0 -106.0% de Lactato
Endotoxina Bacteriana	No más de 0,25 Unidades de Endotoxina/mL
Esterilidad	Cumple con los requisitos de la farmacopea

NORMA SALVADOREÑA

NSO 11.37.03:07

Tabla 8. Solución de manitol 20%

Manitol Inyección:

Manitol inyección es una solución estéril de Manitol en agua para inyección, la cual puede estar sobresaturada. Puede requerir calentamiento o esterilización en autoclave antes de usar si hubo cristalización

DETERMINACION	ESPECIFICACION
Etiquetado.	La etiqueta debe declarar la concentración osmolar total en mOsmol por litro. La etiqueta también indica que se debe entibiar la inyección antes de usarla para disolver los cristales que pudieran haberse formado.
Identificación.	Responde a la prueba de Manitol
Rotación específica	Cumple requisitos de la prueba de rotación específica en Manitol
pH	4,5 - 7,0
Partículas	Cumple requerimientos
Ensayo.	95.0 % - 105.0 % de lo rotulado de Manitol
Endotoxina Bacteriana	No mas de 0,04 Unidades de Endotoxina/mg de Manitol, cuando lo declarado en la etiqueta de Manitol en la inyección es 10 % ó menos, y no mas de 2,5 Unidades de Endotoxina/g de Manitol cuando la cantidad declarada en la etiqueta de Manitol en la inyección es mas del 10 %.
Esterilidad	Cumple con los requisitos de la farmacopea

NORMA SALVADOREÑA**NSO 11.37.03:07****Tabla 9. Solución de metronidazol infusión intravenosa**

Es una solución amortiguadora, estéril e isotónica de Metronidazol en agua para inyección, debe ser protegida de la luz

DETERMINACION	ESPECIFICACION
Etiquetado.	Declarar en la etiqueta que las soluciones que contienen partículas sólidas visibles no deben ser usadas
Identificación.	Responde a pruebas de metronidazol
pH	4,5 - 7,0
Ensayo.	90.0% - 110.0% de metronidazol
Endotoxina Bacteriana	No mas de 0,35 Unidades de Endotoxina/mg de Metronidazol
Esterilidad	Cumple con los requisitos de la farmacopea

9. ETIQUETADO, EMPAQUE Y EMBALAJE

Deben existir procedimientos escritos, a ser seguidos, describiendo en forma detallada, la recepción, identificación, almacenamiento, manipulación, muestreo y pruebas físicas a materiales de etiquetado y acondicionamiento.

Los materiales de etiquetado y acondicionamiento deben tener muestras representativas a ser analizadas por control de calidad antes de su uso; solo pueden ser liberados los materiales de acondicionamiento y etiquetado que cumplan con las especificaciones aprobadas.

Los materiales empleados para empacar las SPGV, deben proteger y mantener el producto inalterado en las condiciones usuales de expedición y manipulación.

NORMA SALVADOREÑA**NSO 11.37.03:07****9.1 ETIQUETADO**

Los etiquetados, deben ser adheridos o impresos en forma indeleble sobre la superficie de los envases, deben consignarse en idioma castellano y como mínimo que contengan los siguientes datos:

- Nombre comercial del producto (si aplica)
- Nombre genérico o denominación común internacional
- Contenido neto
- Número de lote
- Fecha de fabricación
- Fecha de vencimiento
- Forma farmacéutica
- Composición química
- Dosificación (según indicación médica)
- Instrucciones para almacenamiento
- Vía de administración
- Advertencias y contraindicaciones
- Número de registro otorgado por la autoridad sanitaria nacional competente
- Nombre y dirección del fabricante incluyendo teléfono, fax o correo electrónico
- País de origen

10. RECEPCIÓN , ALMACENAMIENTO, TRANSPORTE Y DISPENSACIÓN**10.1 RECEPCIÓN**

La recepción debe ser efectuada por personal debidamente autorizado y capacitado en cuanto a las características del producto de manera de evaluar sus condiciones orientadas por procedimientos escritos.

El responsable de la recepción debe consignar y anotar en la factura:

- Nombre del (los) producto(s)
- Nombre del fabricante
- Número de lote
- Nombre del motorista
- Número de placa del vehículo
- Tipo de vehículo (cerrado, abierto, con cubierta, furgón, etc)
- Condiciones de estibado de la carga
- Fecha y hora de llegada

Se deberán tener en cuenta las siguientes observaciones en la descarga del material:

- Evitar golpes que puedan ocasionar daños al producto
- Verificar y separar los productos de acuerdo con sus números de lote, para facilitar su almacenamiento
- Inspeccionar visualmente algunas unidades para verificar la integridad de las mismas

NORMA SALVADOREÑA**NSO 11.37.03:07**

En caso de que el vehículo sea considerado inadecuado o bien que los productos presentaran daños en su embalaje externo, la carga debe ser puesta en cuarentena debidamente identificada y el comprador deberá comunicar por escrito lo ocurrido al fabricante o distribuidor y enviar copia a la autoridad sanitaria si lo considerase necesario.

10.2 ALMACENAMIENTO

El almacenamiento de SPGV debe estar orientado por procedimientos escritos que incluyan indicaciones específicas para cada producto.

El lugar de almacenamiento debe tener capacidad suficiente para permitir la separación selectiva y ordenada de los productos y la rotación de inventario.

El almacenamiento de los productos se debe realizar en condiciones adecuadas de limpieza, temperatura, humedad e iluminación, de manera de no afectar la identidad y calidad del producto.

El estibado de las cajas debe hacerse separado del suelo para facilitar la limpieza, y seguir las instrucciones en cuanto al máximo de cajas a estibar.

El almacenamiento debe ser ordenado de manera que permita individualizar cada lote y dispensar los mismos en orden cronológico de sus fechas de vencimiento.

10.3 TRANSPORTE.

El transporte de SPGV debe hacerse de tal manera que no se afecte la identidad, integridad o pureza de las mismas.

La empresa transportadora debe ofrecer condiciones que garanticen la ejecución de ese servicio, de conformidad con la presente norma.

La persona responsable del transporte debe ser debidamente capacitada para seguir las indicaciones de esta norma..

La carga, el transporte, descarga y almacenamiento de los productos debe seguir las siguientes recomendaciones:

- Los vehículos o depósitos deben estar perfectamente limpios y exentos de cualquier olor.
- No se debe transportar o depositar los productos en ambiente húmedos o expuestos al sol, de tal manera que no afecte su integridad y calidad.
- No deben ser transportadas con los productos que se enumeran a continuación:
 1. Alimentos y material perecederos
 2. Disolventes orgánicos
 3. Gases
 4. Sustancias corrosivas y/o tóxicas

NORMA SALVADOREÑA**NSO 11.37.03:07**

5. Pesticidas, agrotóxicos

6. Materiales radiactivos

- Respetar el estibado máximo recomendado por el fabricante
- Estibar los productos de acuerdo con los símbolos presentes en los embalajes.
- Se debe tener cuidado con los embalajes durante el transporte o almacenamiento de los productos. Evitar juegos, utilizarlos como asiento y caminar sobre los mismos a fin de no dañarlos.
- Proteger las cajas de la intemperie (lluvia , sol) y del ataque de insectos y roedores
- Cualquier sospecha de daño en los productos debe ser comunicado de inmediato al fabricante a fin de que se tomen las medidas necesarias.
- La entrega del material debe realizarse en presencia de una persona debidamente autorizada por el establecimiento para la recepción del producto.

11. DOCUMENTACIÓN**11.1 PRINCIPIOS Y REQUISITOS GENERALES**

La documentación es parte esencial del Sistema de Garantía de Calidad, debe considerarse en todos los aspectos de las Buenas Prácticas de Fabricación. La documentación escrita claramente evita errores propios de la comunicación oral y permite seguir la historia de los lotes. Las especificaciones, fórmulas, métodos e instrucciones de fabricación, procedimientos y registros deben estar en forma impresa, debidamente revisadas y aprobadas. La legibilidad de los documentos es de importancia primordial.

11.1.2 De las características de los documentos:

- a) Redactarse en forma clara, ordenada y libre de expresiones ambiguas permitiendo su fácil comprensión.
- b) Ser fácilmente verificables.
- c) Revisarse periódicamente y mantenerse actualizados.
- d) Ser reproducidos en forma clara, legible e indeleble.

11.1.3 Documentos exigidos

- a) Expediente Maestro de Producto:
 - Formula maestra
 - Procedimiento maestro de manufactura
 - Procedimiento maestro de acondicionamiento
 - Especificaciones de materias primas
 - Especificaciones de materiales de empaque
 - Especificaciones de producto

NORMA SALVADOREÑA**NSO 11.37.03:07**

- b) Procedimientos estándares de operación
- c) Registros de inspección y análisis de materias primas y materiales de envase y empaque
- d) Expediente de manufactura para cada lote producido
- e) Cuadernos de registro para actividades y equipos críticos
- f) Registros de distribución
- g) Registros de quejas
- h) Registros de devolución

13. APENDICE**13.1.1 NORMA QUE DEBE CONSULTARSE**

- Reglamento Técnico de MERCOSUR SGT N°3 / REC N° 34/94 Soluciones parenterales de gran volumen, Montevideo, Marzo de 1994

13.1.2 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Glosario de medicamentos: Desarrollo, Evaluación y Uso OPS/OMS. Washington D.C. 1999
- Uso de los medicamentos en la clínica. Mc Graw Hill Interamericana, México 1999
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Séptima Edición Tomo I y Tomo II, Editorial Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, México 2000
- Farmacopea de los Estados Unidos de América. Formulario Nacional (USP 29 NF 24) año 2006.

14. VIGILANCIA Y VERIFICACIÓN

La vigilancia y verificación de esta norma corresponde a la Dirección de Regulación del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

NORMA SALVADOREÑA

NSO 11.37.03:07

ANEXO A (Normativo)

Tabla 1 Determinación del número de empaques colectivos y secundarios.

NUMERO TOTAL DE EMPAQUES				CANTIDAD A MUESTREAR
DE	1	2	4	2
"	5	"	9	3
"	10	"	16	4
"	17	"	25	5
"	26	"	36	6
"	37	"	49	7
"	50	"	64	8
"	65	"	81	9
"	82	"	100	10
"	101	"	121	11
"	122	"	144	12
"	145	"	169	13
"	170	"	196	14
"	197	"	225	15
"	226	"	256	16
"	257	"	289	17
"	290	"	324	18
"	325	"	367	19
"	368	"	400	20
"	401	"	441	21
"	442	"	484	22
"	485	"	529	23
"	530	"	576	24
"	577	"	625	25
"	626	"	676	26
"	677	"	729	27
"	730	"	784	28
"	785	"	841	29
"	842	"	900	30
"	901	"	967	31
"	968	"	1024	32
"	1025	"	1089	33
"	1090	"	1156	34
"	1157	"	1225	35
"	1226	"	1296	36
"	1297	"	1369	37
"	1370	"	1444	38
"	1445	"	1521	39
"	1522	"	1600	40
"	1601	"	1681	41

NORMA SALVADOREÑA

NSO 11.37.03:07

Tabla 2 Determinación del tamaño de muestra y números de aceptación y rechazo de universos. Inspección normal.

Tamaño del Universo (N)	Tamaño de la muestra (n)	Nivel de calidad aceptable (NCA), en porcentaje no conformes y no conformidades por 100 unidades (inspección normal)											
		NAC											
		0,25		0,4		1,0		1,5		2,5		4,0	
		Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
2 a 8	2												
9 a 15	3											0	1
16 a 25	5									0	1		
26 a 30	8							0	1				
31 a 90	13					0	1					1	2
91 a 150	20									1	2	2	3
151 a 280	32			0	1			1	2	2	3	3	4
281 a 500	50	0	1			1	2	2	3	3	4	5	6
501 a 1,200	80					2	3	3	4	5	6	7	8
1,201 a 3,200	125			1	2	3	4	5	6	7	8	10	11
3,201 a 10,000	200	1	2	2	3	5	6	7	8	10	11	14	15
10,001 a 35,000	315	2	3	3	4	7	8	10	11	14	15	21	22
35,001 a 150,000	500	3	4	5	6	10	11	14	15	21	22		
150,001 a 500,000	800	5	6	7	8	14	15	21	22				
500,001 MAYOR	1250	7	8	10	11	21	22						

N.C.A. = Nivel de Calidad Aceptable



= Utilizar el primer plan de muestreo debajo de la flecha



= Utilizar el primer plan de muestreo arriba de la flecha

Ac = Aceptado

Re = Rechazado

n = Cantidad de unidades que deben tomar del universo

i. Para cada NAC si el número de unidades defectuosas es igual o menor a Ac, se debe aprobar el universo

ii. Para los casos en el que el número de defectuosas correspondientes sea igual o mayor a Re, se debe rechazar ese universo

NORMA SALVADOREÑA

NSO 11.37.03:07

Tabla 3 Determinación del tamaño de muestra y números de aceptación y rechazo de universos. Inspección rigurosa.

Tamaño del Universo (N)	Tamaño de la muestra (n)	Nivel de calidad aceptable (NCA), en porcentaje no conformes y no conformidades por 100 unidades (inspección rigurosa)											
		NAC											
		0,25		0,4		1,0		1,5		2,5		4,0	
		Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
2 a 8	2												
9 a 15	3												
16 a 25	5											0	1
26 a 30	8									0	1		
31 a 90	13							0	1				
91 a 150	20					0	1					1	2
151 a 280	32									1	2	2	3
281 a 500	50			0	1			1	2	2	3	3	4
501 a 1,200	80	0	1			1	2	2	3	3	4	5	6
1,201 a 3,200	125					2	3	3	4	5	6	8	9
3,201 a 10,000	200			1	2	3	4	5	6	8	9	12	13
10,001 a 35,000	315	1	2	2	3	5	6	8	9	12	13	18	19
35,001 a 150,000	500	2	3	3	4	8	9	12	13	18	19		
150,001 a 500,000	800	3	4	5	6	12	13	18	19				
500,001 MAYOR	1 250	5	6	8	9	18	19						

N.C.A. = Nivel de Calidad Aceptable

↓ = Utilizar el primer plan de muestreo debajo de la flecha

↑ = Utilizar el primer plan de muestreo arriba de la flecha

Ac = Aceptado

Re = Rechazado

n = Cantidad de unidades que deben tomar del universo

i. Para cada NAC si el número de unidades defectuosas es igual o menor a Ac, se debe aprobar el universo

ii. Para los casos en el que el número de defectuosas correspondientes sea igual o mayor a Re, se debe rechazar ese universo

NORMA SALVADOREÑA

NSO 11.37.03:07

Tabla 4. Determinación del tamaño de muestra y números de aceptación y rechazo de universos. Inspección reducida.

Tamaño del Universo (N)	Tamaño de la muestra (n)	Nivel de calidad aceptable (NCA), en porcentaje no conformes y no conformidades por 100 unidades (inspección reducida)											
		NAC											
		0,25		0,4		1,0		1,5		2,5		4,0	
		Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
2 a 8	2												
9 a 15	2											0	1
16 a 25	2									0	1		
26 a 30	3							0	1				
31 a 90	5					0	1						
91 a 150	8											1	2
151 a 280	13			0	1					1	2	2	3
281 a 500	20	0	1					1	2	2	3	3	4
501 a 1,200	32					1	2	2	3	3	4	5	6
1,201 a 3,200	50					2	3	3	4	5	6	6	7
3,201 a 10,000	80			1	2	3	4	5	6	6	7	8	9
10,001 a 35,000	125	1	2	2	3	5	6	6	7	8	9	10	11
35,001 a 150,000	200	2	3	3	4	6	7	8	9	10	11		
150,001 a 500,000	315	3	4	5	6	8	9	10	11				
500,001 MAYOR	500	5	6	6	7	10	11						

N.C.A. = Nivel de Calidad Aceptable

↓ = Utilizar el primer plan de muestreo debajo de la flecha

↑ = Utilizar el primer plan de muestreo arriba de la flecha

Ac = Aceptado

Re = Rechazado

n = Cantidad de unidades que deben tomar del universo

- Para cada NAC si el número de unidades defectuosas es igual o menor a Ac, se debe aprobar el universo.
- Para los casos en el que el número de defectuosas correspondientes sea igual o mayor a Re, se debe rechazar ese universo.

NORMA SALVADOREÑA

NSO 11.37.03:07

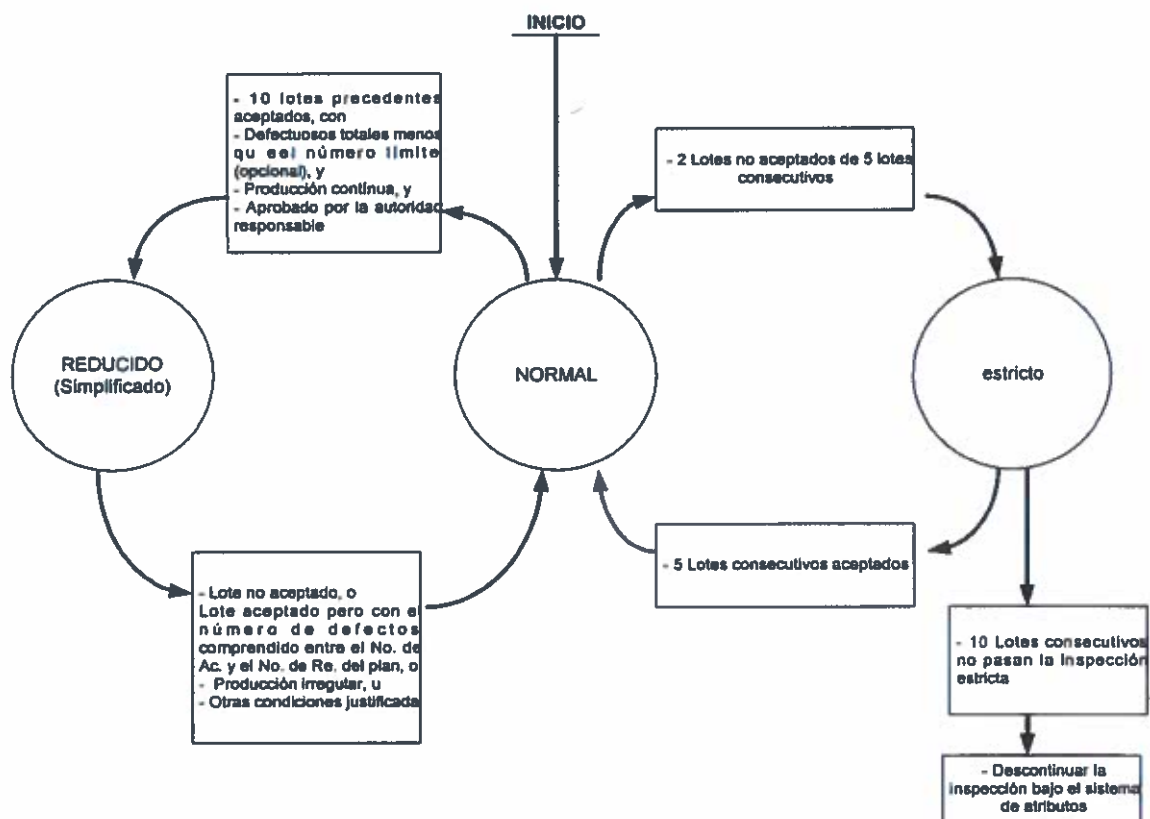
Tabla 5 Unidades de muestreo para las diferentes pruebas.

Requisito a Verificar	Número de SPGV para la prueba
Análisis físico - químicos	3 Muestras
Análisis microbiológicos -	4 Muestras
Número de muestra de retención	- 5 Muestras de 100 mL a 240 mL - 3 Muestras mayor de 240 mL
Número de muestra total	

NORMA SALVADOREÑA

NSO 11.37.03:07

ANEXO B
REGLAS DE DESVIACIÓN PARA EL SISTEMA DE INSPECCION POR
ATRIBUTOS



-FIN DE LA NORMA-

2º) El presente Acuerdo entrará en vigencia seis meses después de su publicación en el Diario Oficial, de acuerdo a la Conferencia Ministerial de la OMC, Cuarto Período, DOHA, 9 - 14 de noviembre de 2001. **COMUNÍQUESE.** RICARDO ESMAHAN, MINISTRO"