

Disposición ANMAT N° 1149/1997.

Establecimientos elaboradores de soluciones parenterales de gran volumen.

VISTO la Ley 16.463, sus Decretos Reglamentarios, el Tratado de Asunción suscrito en marzo de 1991 por el que se creó el Mercado Común del Sur, el Protocolo de Ouro Preto y las Resoluciones Grupo Mercado Común 91/93, 52/94 y 57/96 y;

CONSIDERANDO:

Que es función de esta Administración Nacional establecer mecanismos de fiscalización que permitan dentro de un amplio margen garantizar la calidad de los productos farmacéuticos que se elaboran, importan o distribuyen en nuestro país.

Que la normalización de las Buenas Prácticas de Fabricación y Control de las Soluciones Parenterales de Gran Volumen, así como la Guía de Inspecciones destinada a verificar el cumplimiento de las mismas, fue motivo de un profundo análisis en el seno de las reuniones del Mercosur, habiendo sido armonizadas entre los cuatro Estados Parte.

Que el Grupo Mercado Común ha aprobado al respecto el Documento A- 1/91 - Soluciones Parenterales de Gran Volumen como Resoluciones GMC N° 52/94 y 57/96.

Que por el artículo 38 del Protocolo de Ouro Preto los Estados Parte asumen el compromiso de adoptar las medidas necesarias que aseguren el cumplimiento en los territorios de los respectivos países de las normas emanadas de los órganos del Mercosur.

Que la Resolución Mercosur GMC 91/93 determina que, a los fines de las resoluciones del Grupo Mercado Común deben identificarse las autoridades competentes encargadas de adoptar las normas o medidas necesarias para asegurar su implementación.

Que en tal sentido las Resoluciones Mercosur 52/94 y 57/96 señalan como autoridad competente de Argentina a esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la Intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el artículo 3° inc. a) Decreto 1490/92.

Por ello,

EL DIRECTOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA DISPONE:

Artículo 1° - Apruébase el texto del Documento A- 1/91 "Soluciones Parenterales de Gran Volumen" que figura como Anexo I de la presente Disposición, que será de aplicación obligatoria para todas las empresas habilitadas para la Fabricación, importación y/o distribución de Soluciones Parenterales de Gran Volumen a partir de la publicación de la presente disposición.

Art. 2° - Sin perjuicio de la aplicación de la Guía de Inspecciones que obra como parte integrante del documento A-1/91 aprobado por el Artículo 1°, las inspecciones de las plantas industriales se llevarán a cabo de acuerdo con el procedimiento impuesto por Disposición ANMAT 1930/95.

Art. 3° - La entrada en vigencia de la presente Disposición se ajustará a lo establecido en los Artículos 38 y 40 del Protocolo de Ouro Preto.

Art. 4° - Regístrese, comuníquese a quienes corresponda, a CAEME, CAPEMvel, CILFA y COOPERALA. Oportunamente, dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Cumplido, archívese PERMANENTE. - Pablo M. Bazerque.

SOLUCIONES PARENTERALES DE GRAN VOLUMEN

DOCUMENTO A-1/91

RESOLUCIONES GMC 52/94 y 57/96

ANEXO I

REGLAMENTO TECNICO

SOLUCIONES PARENTERALES DE GRAN VOLUMEN

CONTENIDO

1	OBJETIVO
2	NORMAS Y DOCUMENTOS DE REFERENCIA
3	DEFINICIÓN
4	CONDICIONES
5	CONDICIONES ESPECÍFICAS
6	ESTERILIZACIÓN
7	PRODUCTO TERMINADO
8	RÓTULOS
9	FECHA DE VENCIMIENTO
10	EMPAQUE
11	DOCUMENTACIÓN
12	CONTRAMUESTRAS
13	ALMACENAMIENTO
14	TRANSPORTE
15	RECEPCIÓN, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN
16	INDICE DE ANEXOS

1-OBJETIVO

Este Reglamento Técnico (RT) estipula las condiciones que deben cumplirse en la producción y control de calidad de soluciones parenterales de gran volumen.

2-NORMAS Y DOCUMENTOS DE REFERENCIA

Las metodologías y especificaciones no contempladas en el presente documento deben estar fundamentadas, en primer lugar, en la FARMACOPEA EUROPEA, en segundo lugar, en la FARMACOPEA de los EE.UU., y, por último, en las FARMACOPEAS de los países del MERCOSUR.

Las monografías contempladas en los anexos de este documento deberán ser actualizadas cuando existan modificaciones significativas en las Farmacopeas citadas.

3-DEFINICIÓN

3.1 Soluciones Parenterales de Gran Volumen

Soluciones en base acuosa, estériles, apirogénicas, acondicionadas en recipiente único con capacidad de 100 ml. o más, esterilizadas terminalmente.

Están incluidas en esta definición las soluciones para administración endovenosa, las soluciones para irrigación y las soluciones para diálisis peritoneal. El término PARENTERAL DE GRAN VOLUMEN no incluye ningún producto de origen biológico.

4-CONDICIONES GENERALES

4.1 Las empresas que intervengan en la elaboración de los productos comprendidos en este reglamento, deben obtener autorización previa de funcionamiento por parte de la autoridad sanitaria nacional competente y la fabricación de dichos productos debe ser realizada bajo la responsabilidad técnica de un profesional habilitado de acuerdo con la legislación vigente en cada país.

4.2 En el caso de los productos importados el importador y distribuidor son responsables legales del cumplimiento de este Reglamento.

4.3 Los establecimientos, sus equipos e instalaciones, así como el proceso de fabricación, deben responder a las Buenas Prácticas de Fabricación recomendadas en el Anexo A de este Reglamento.

4.4 Cada producto debe estar registrado y autorizado en el organismo sanitario nacional competente.

5-CONDICIONES ESPECÍFICAS

Para las materias primas y materiales de envase se establecen requisitos y recomendaciones no reguladas. Los requisitos se señalan en cada caso (RQ) en los anexos específicos.

5.1 Materias Primas

El agua y las demás materias primas utilizadas en la producción de soluciones parenterales de gran volumen deben responder a los requisitos de calidad especificados en el Anexo B, de este Reglamento.

5.2 Material de envase

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

5.2.1 Vidrio

El vidrio utilizado para envases de soluciones parenterales de gran volumen debe cumplir con los requisitos establecidos en el Anexo C de este Reglamento.

5.2.2 Plástico

El plástico utilizado para los envases de soluciones parenterales de gran volumen debe cumplir los requisitos establecidos en el Anexo D, de este Reglamento.

La utilización de cualquier plástico no considerado en el anexo D, en la fabricación de recipientes para Soluciones Parenterales de Gran Volumen, depende del cumplimiento de las exigencias de la referida norma así como de la aprobación del material por la Autoridad Sanitaria Nacional competente y las de los países del Mercosur.

6-ESTERILIZACIÓN

6.1 Proceso de esterilización

Los procesos de esterilización de soluciones parenterales de gran volumen se deben realizar sobre el producto envasado y cerrado empleando calor húmedo en condiciones específicas de tiempo, temperatura y presión, de modo de asegurar una probabilidad de sobrevida microbiana no superior a 1×10^{-6} .

6.2 Validación del Proceso

Los procesos de esterilización empleados deben ser validados en forma periódica. La validación de un proceso de esterilización debe incluir estudios de control biológico, de distribución de temperatura y penetración de calor, de acuerdo con el Anexo H de este Reglamento.

6.3 Control de Proceso

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

6.3.1 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°C en relación al termómetro patrón.

6.3.2 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.

6.3.3 Control microbiológico en cada ciclo de esterilización utilizando indicadores microbiológicos.

6.3.4 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 de lote debe ser debidamente identificada.

7-PRODUCTO TERMINADO

Los productos terminados deben ser sometidos a controles físicos, químicos, biológicos y microbiológicos de acuerdo con los requisitos establecidos en el Anexo E de este Reglamento.

8-RÓTULOS

8.1 Requisitos generales

Los rótulos, sean adheridos o impresos en forma indeleble sobre la superficie de los envases, deben consignar como mínimo los siguientes datos en el idioma del país en que circule el producto:

- Nombre del producto.
- Nombre genérico o denominación común internacional.
- Número de registro otorgado por la Autoridad Sanitaria Nacional Competente.
- Nombre y dirección del fabricante.
- Composición cuali y cuantitativa porcentual.
- Contenido electrolítico (mEq/L - mmol/L).
- Osmolaridad.
- Volumen nominal.
- Número de lote.
- Fecha de vencimiento.
- Condiciones de conservación y transporte (cuando el producto lo exija).
- Nombre del Director Técnico o Responsable Técnico.
- Vía de administración.
- Indicaciones, contraindicaciones y precauciones cuando sea necesario.

8.2 Tintas y colas

Las tintas usadas en los procesos de impresión de los envases así como las colas usadas para adherir los rótulos, no deben contener sustancias tóxicas que puedan migrar a la solución.

9-FECHA DE VENCIMIENTO

La fecha de vencimiento de las soluciones parenterales de gran volumen debe ser determinada por estudios de estabilidad indicados en el Anexo J del presente Reglamento y repetidos ante modificaciones que puedan afectar la composición, calidad y/o estabilidad del producto.

10-EMPAQUE

Los materiales empleados para empacar las soluciones parenterales de gran volumen para la venta deben ser adecuados para proteger y mantener el producto en las condiciones normales de transporte y traslado, de acuerdo con el Anexo A de este Reglamento.

11-DOCUMENTACIÓN

Los documentos en que se registren los procedimientos de producción y control de un lote deben ser archivados por el fabricante por un período mínimo de 6 meses a partir de la fecha de vencimiento del producto.

12-CONTRAMUESTRAS

De cada lote de fabricación se deberá conservar el doble de las unidades requeridas para efectuar todos los análisis prescriptos, excepto los de esterilidad y piretógenos, como mínimo hasta 30 días después de la fecha de vencimiento, identificadas como muestras de referencia.

13-ALMACENAMIENTO

Las soluciones parenterales de gran volumen, deben ser almacenadas en locales secos y limpios, libres de insectos y roedores y deben cumplir con las indicaciones con respecto al estibaje de cajas y paletas, de modo de que el almacenamiento no altere la identificación, composición y pureza del producto, de acuerdo con lo recomendado en el Anexo A de este Reglamento.

14-TRANSPORTE

Las soluciones parenterales de gran volumen, deben ser transportadas de acuerdo con lo indicado en el Anexo F de este Reglamento.

15-RECEPCIÓN, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN

La recepción, almacenamiento y distribución de SPGV debe seguir los procedimientos descriptos en el Anexo G de este Reglamento.

16-INDICE DE ANEXOS

Anexo A	- Buenas Prácticas de Fabricación para SPGV.
Anexo B	- Materias Primas.
Anexo C	- Recipientes de vidrio.
Anexo D	- Recipientes plásticos para SPGV.
Anexo E	- Producto Terminado.
Anexo F	- Transporte de SPGV.
Anexo G	- Recepción, almacenamiento y distribución de SPGV.
Anexo H	- Validación de ciclos de esterilización por vapor.
Anexo I	- Tapones de elastómero.
Anexo J	- Estabilidad.
Anexo L	- Ensayos Biológicos.
ANEXO A	

CONTENIDO

A-1 OBJETIVO

A-2 DEFINICIONES

A-3 CONDICIONES GENERALES

A-4 INSPECCIONES

A-5 GUIA PARA INSPECCIONES

A-1 OBJETIVO

A-1.1 Esta recomendación fija procedimientos de Buenas Prácticas de Fabricación a ser observados en la producción, en el control de calidad, en el acondicionamiento y almacenamiento y en la distribución de Soluciones Parenterales de Gran Volumen.

A-2 DEFINICIONES

Para efecto de esta recomendación son adoptadas las definiciones de A-2.1 a A-2.22

A-2.1 Buenas Prácticas de Fabricación (BPF)

Conjunto de recomendaciones escritas que tienen por objeto la definición y estandarización de procedimientos de fabricación, control de calidad, condiciones de las instalaciones de una empresa, sus equipamientos y su respectivo mantenimiento, también empaque y condiciones de almacenamiento de las Soluciones Parenterales de Gran Volumen, con el objetivo de garantizar que los productos cumplan las especificaciones establecidas con relación a su actividad, pureza, eficacia e inocuidad.

A-2.2 Solución Parenteral de Gran Volumen (SPGV)

Solución en base acuosa estéril y apirogénica acondicionada en recipiente único con una capacidad de 100 ml. o más esterilizada terminalmente.

Están incluidas en esta definición las infusiones endovenosas soluciones para irrigación y soluciones para diálisis peritoneal. El término parenteral de gran volumen no incluye ningún producto de origen biológico.

A- 2.3 Control de Calidad (CC)

Conjunto de operaciones (programación, coordinación y ejecución) con el objetivo de verificar la conformidad del producto con las especificaciones establecidas.

A-2.4 Fabricante

Persona jurídica que elabora SPGV, con autorización previa de funcionamiento por parte de la autoridad sanitaria nacional competente.

A-2.5 Fabricación

Todas las operaciones necesarias para la obtención de los productos comprendidos en esta recomendación.

A-2.6 Lote

Cantidad de SPGV que se produce en un ciclo de fabricación cuya característica esencial es la homogeneidad. Para el propósito del ensayo de esterilidad, lote es el conjunto de envases preparados de tal forma que el riesgo de contaminación pueda ser considerado el mismo para cada unidad, normalmente es una carga del autoclave.

A-2.7 Número de lote

Designación impresa en el envase de cada unidad de producto, constituida por combinaciones de letras, números o símbolos, que permitan identificar el lote a que éste pertenece, y en caso de necesidad, localizar y rever todas las operaciones de producción, inspección, control, empaque, almacenamiento y distribución del producto en cuestión.

A-2.8 Garantía de Calidad (GC)

Esfuerzo organizado y documentado dentro de una empresa con el sentido de desarrollar, producir, mantener y asegurar las características del producto, de modo que cada unidad del mismo esté de acuerdo con sus especificaciones.

A-2.9 Materia Prima

Sustancia activa o inactiva que se emplea en la fabricación de SPGV.

A-2.10 Producto semi-elaborado

Sustancia, mezcla de sustancias o SPGV que aún se encuentren en proceso de fabricación.

A-2.11 Producto terminado

Producto con la presentación definitiva, conteniendo ingrediente(s) activo(s) asociado(s) o no a sustancias auxiliares, atendiendo las exigencias legales y con la aprobación final de control de calidad del fabricante.

A-2.12 Esterilización

Proceso de aplicación de calor húmedo al producto ya envasado y cerrado, en condiciones específicas de tiempo, temperatura y presión, que garanticen una probabilidad de sobrevida microbiana no superior a 1×10^{-6} .

A-2.13 Tiempo de esterilización

período de tiempo, en minutos, a una determinada temperatura y presión, durante el cual el producto debe ser expuesto al calor húmedo, a fin de cumplir las exigencias de A-2.12.

A-2.14 Estudio de distribución de la temperatura

Estudio que tiene por objeto verificar y asegurar que la temperatura en el interior del autoclave se distribuya uniformemente durante el proceso de esterilización.

A-2.15 Estudio de penetración del calor (energía térmica)

Estudio que tiene por objeto verificar la cantidad de calor (energía térmica) recibida por la solución durante el proceso de esterilización.

A-2.16 Cuarentena

Retención temporaria de materias primas, productos semi-elaborados o productos terminados, con la prohibición de ser utilizados hasta que sean aprobados para su uso por Control de Calidad.

A-2.17 Material de envase

Recipientes de vidrio o plástico y tapones de elastómero que responden a las definiciones de los anexos C, D e I.

A-2.18 Área de ambiente controlado

Área donde los factores ambientales y de calidad del aire con relación al número de partículas y de microorganismos son controlados.

A-2.19 Partículas extrañas

Partículas móviles insolubles, visibles al ojo desnudo, diferentes a burbujas de gas.

A-2.20 Archivo maestro

Conjunto de documentos conteniendo el proyecto, la formulación, las especificaciones, los procedimientos de fabricación, los requisitos de control de calidad y los procedimientos de acondicionamiento, de empaque y de almacenamiento del producto.

A-2.21 Archivo histórico

Conjunto de documentos conteniendo los registros de producción y control de cada lote de fabricación, en forma ordenada, archivado bajo la responsabilidad de CC.

A-2.22. Filtro Hepa

Filtro para aire de alta eficiencia con la capacidad de retener 99,97% de las partículas mayores de 0,3 µm de diámetro.

A-3 CONDICIONES GENERALES

A-3.1 Organización y personal

A-3.1.1 Estructura orgánica y de personal

A-3.1.1.1 Todo fabricante de SPGV debe poseer una estructura orgánica y de personal suficiente para garantizar que los productos por él fabricados estén de acuerdo con los requisitos de esta recomendación.

A-3.1.1.2 Toda empresa productora de SPGV debe poseer un sistema de control de calidad que ejerza sus actividades plenamente, de modo de garantizar la calidad de los productos fabricados.

A-3.1.1.3 Todo fabricante debe adoptar e implementar procedimientos referidos a la calidad, formalmente establecidos y documentados y que hayan sido aprobados específicamente para el producto a ser fabricado.

A-3.1.1.4 El responsable legal de los productos fabricados será un Farmacéutico . Los responsables del control de calidad y de la producción deben ser profesionales calificados, con conocimientos en las áreas de química, físico-química, bioquímica, microbiología, farmacología, farmacotecnia, tecnología farmacéutica y toxicología. Deben también poseer experiencia práctica en los procesos de producción y de control de calidad, para el cumplimiento de sus atribuciones con discernimiento e independencia profesional.

A-3.1.2 Responsabilidad de Control de Calidad

El responsable de CC tiene autoridad para:

- a) aprobar o rechazar todas las materias primas, materiales auxiliares de fabricación, materiales de empaque y rótulos, como así también los productos semi-elaborados y terminados;
- b) rever y revisar, en cualquier momento, los registros de producción, a fin de asegurar que no fueron cometidos errores y, si éstos ocurrieron, que hayan sido debidamente corregidos e investigadas sus causas;
- c) acompañar cada proceso de fabricación para certificar que los métodos de producción preconizados están siendo seguidos, así como verificar si los límites de seguridad, en cada etapa de fabricación, están de acuerdo a las especificaciones;
- d) identificar, recomendar o presentar soluciones para los problemas de la calidad, así como supervisar e implementar dichas soluciones;
- e) verificar los procedimientos utilizados en las inspecciones, con relación a su adecuación y ejecución.
- f) realizar estudios de estabilidad física, química y biológica del producto terminado, a fin de establecer su fecha de vencimiento.
- g) fiscalizar técnicamente la aplicación de esta norma en los posibles contratos de fabricación con terceros.

A-3.1.3 Requisitos de personal, entrenamiento e higiene

A-3.1.3.1 El fabricante debe disponer de personal calificado y en cantidad suficiente para que todas las operaciones sean realizadas correctamente.

A-3.1.3.2 Todo el personal implicado en la fabricación, procesamiento, empaque, transporte interno, almacenamiento y CC, debe recibir instrucciones y entrenamiento para el perfecto desempeño de sus funciones específicas. Periódicamente deben cumplirse programas de entrenamiento y reciclaje que proporcionen al personal el entendimiento completo de sus actividades y la importancia del cumplimiento de las BPF. La ejecución de tales programas debe ser documentada. La realización de esos programas debe ser siempre en forma continua y documentada, y debe darse conciencia al personal de la importancia del cumplimiento de las BPF.

A-3.1.3.3 Los responsables de la Calidad deben estar informados de todos los inconvenientes que pueden ser encontrados en la ejecución de cada operación de producción y de control.

A-3.1.3.4 Todo personal responsable de la supervisión de producción, procesamiento, empaque, transporte interno, almacenamiento y CC, debe recibir instrucciones y entrenamiento, y tener experiencia para garantizar que el producto cumpla las especificaciones de identidad, pureza y concentración.

A-3.1.3.5 Debe haber un número adecuado de personal calificado para desempeñar y supervisar todas las etapas mencionadas anteriormente.

A-3.1.3.6 El personal en contacto con el producto o el ambiente de fabricación, debe presentar condiciones de salud e higiene de modo de evitar contaminación del producto; ese personal debe ser sometido periódicamente a exámenes médicos y en caso de que haya portadores de enfermedades infecto-contagiosas, estos deben ser desafectados temporaria o definitivamente de sus actividades. El personal debe ser instruido para referir a sus supervisores cualquier alteración en su estado de salud.

A-3.1.3.7 El personal implicado en la producción y CC tendrá que disponer de uniformes que deben ser cambiados para garantizar la higiene apropiada.

A-3.1.3.8 Las vestimentas deberán adaptarse al proceso y a los lugares de trabajo, de tal manera que aseguren la protección del producto frente a la contaminación.

A-3.1.3.9 La colocación de los uniformes y el calzado, así como la higiene previa a la entrada en las áreas de llenado y control microbiológico, deben ser realizadas en lugares específicamente designados para vestuario, de acuerdo con las exigencias estipuladas en A-3.2.2.

A-3.1.3.10 El acceso a las áreas de ambiente controlado debe ser limitado a personas debidamente entrenadas, de modo de mantener la integridad ambiental.

A-3.1.3.11 El personal de empaque y de transporte interno, así como los auxiliares indirectos (mantenimiento), deben usar uniformes igualmente limpios.

A-3.1.3.12 Cualquier persona que evidencie una condición inadecuada de higiene o una vestimenta que pueda afectar al producto, debe ser desafectada de sus actividades hasta que tal condición sea corregida.

A-3.2 Edificaciones y control ambiental

A-3.2.1 Áreas-Características generales

A-3.2.1.1 Las áreas de fabricación de SPGV deben tener dimensiones adecuadas para facilitar al máximo la limpieza, el mantenimiento y las operaciones de procesamiento.

A-3.2.1.2 Todas las áreas involucradas directa o indirectamente en la fabricación de SPGV deben presentar pisos, paredes y revestimientos lisos, impermeables y fácilmente lavables. En las áreas donde hay ventanas, éstas deben ser protegidas con telas para evitar la entrada de insectos, aves y roedores.

A-3.2.1.3 Cada área debe tener espacio suficiente para la colocación ordenada del equipamiento y los materiales. A fin de permitir un flujo racional de trabajo y manejo seguro de las operaciones relacionadas con el ítem A-3.2.1.5.

A-3.2.1.4 Cada área debe ser perfectamente individualizada para que sea mínimo el riesgo de contaminación cruzada.

A-3.2.1.5 Las operaciones deben ser realizadas dentro de áreas definidas específicamente y de dimensiones adecuadas para:

- a) recepción de materias primas, material de acondicionamiento y rótulos;
- b) cuarentena (materias primas, material de acondicionamiento y rótulos);

- c) almacenaje de materias primas, materiales de acondicionamiento y rótulos, aprobados;
- d) almacenaje de materias primas, materiales de acondicionamiento y rótulos rechazados, hasta su devolución o destrucción;
- e) producción propiamente dicha;
- f) llenado;
- g) esterilización;
- h) rotulado y empaque;
- i) cuarentena de productos en proceso;
- j) almacenaje de productos terminados-expedición;
- k) control de calidad.

A-3.2.1.6 Actividades tales como alimentación, fumar y recreación deben ser restringidas a áreas aisladas, limitadas y determinadas.

A-3.2.2. Areas de ambiente controlado

En las áreas de ambiente controlado, las paredes, pisos, techos, accesorios y divisores deben tener superficies lisas e impermeables para permitir la limpieza rigurosa. Deben ser construidas con materiales que resistan las rajaduras, chispas, oxidación u otro tipo de deterioro. Estas áreas deben tener temperatura y humedad controladas, suministro de aire filtrado con presión positiva, con filtro de eficiencia adecuada, sistema de limpieza y desinfección de las salas y los equipos, cañerías de agua y aire comprimido, así como los conductos eléctricos identificados e instalados de modo de evitar al máximo, cualquier acúmulo de impurezas. Deben ser previstas áreas específicamente destinadas para la colocación de vestimentas y calzados para la entrada a las áreas de ambiente controlado. Sobre la línea de llenado y operaciones de control microbiológico, se requerirá un ambiente con no más de 3,5 partículas de 0.5 μm o mayores por cada litro de aire (área clase 100).

En las áreas destinadas al pesado y mezclado, se requerirá un ambiente de no más de 3.500 partículas de 0,5 μm o mayores por cada litro de aire (área clase 100.000).

A-3.2.3 Reservorios de agua potable

Los reservorios de agua potable deben ser debidamente protegidos, a fin de evitar contaminaciones, sea por microorganismos, insectos o aves; deben ser construidos con materiales adecuados e impermeabilizados para evitar infiltraciones, facilitar limpiezas periódicas e inspecciones.

A-3.2.4 Control ambiental

Debe realizarse un riguroso control ambiental para que se evite la contaminación de los productos y sean satisfechas las condiciones exigidas para la ejecución de las operaciones mencionadas en A-3.2.1.4.

El protocolo para el control ambiental debe contener como mínimo las siguientes variables: presión y filtración de aire, aireación, temperatura, humedad, contaminación de aire, de superficies y de las áreas de trabajo.

A-3.2.5 Iluminación

Las instalaciones de iluminación artificial, en las áreas de producción y envasamiento, deben ser construidas de modo de prevenir cualquier acúmulo de polvo y facilitar la limpieza. También deben ser protegidas para evitar rotura y dispersión de fragmentos.

A-3.2.6 Limpieza

A-3.2.6.1 Todas las áreas de producción mencionadas en el ítem A-3.2.1., inmediatamente después del término de cada jornada de trabajo, deben limpiarse con agua y jabón, desinfectadas, mantenidas limpias, en condiciones sanitarias adecuadas y estar libres de infestación por roedores, pájaros e insectos.

A-3.2.6.2 Los procedimientos de limpieza e higienización, también como el empleo de raticidas, insecticidas, fungicidas y desinfectantes, deben ser cumplidos estrictamente. El uso de esos agentes debe ser registrado por escrito y firmado por el responsable de la operación.

A-3.2.6.3 Detritus y desechos industriales, tales como agentes químicos, residuos mecánicos u otros, eventualmente resultantes del procesamiento del producto, deben ser eliminados en forma segura para evitar contaminación ambiental.

A-3.2.7 Área de esterilización

Las áreas de esterilización deben ser diseñadas y equipadas adecuadamente, o en su defecto, adoptarse sistemas de codificación convenientes, para evitar la confusión entre materiales y productos esterilizados o no esterilizados.

A-3.3 Equipamiento

A-3.3.1 Localización e instalación

Todo equipo utilizado en el proceso de fabricación debe ser localizado e instalado de modo de facilitar su operación, mantenimiento, ajuste, calibración / aforado y limpieza. Todos los equipos de producción, incluidos los de medición, utilizados en la producción o en los ensayos de los productos, que sean mecánicos, neumáticos o manuales, deben ser apropiados para sus propósitos y capaces de reproducir resultados válidos, y deben ser inspeccionados rutinariamente, aforados y/o calibrados siguiendo procedimientos y especificaciones escritas y debidamente registradas.

A-3.3.2 Procedimiento de limpieza

A-3.3.2.1 Deben existir y estar disponibles para el personal responsable, todos los cronogramas y procedimientos escritos de limpieza, conforme a los requisitos del proceso.

A-3.3.2.2 Deben existir procedimientos escritos para evitar la contaminación de las instalaciones, de los equipos de ensayo y de producción, de los componentes y materiales y de los productos terminados, por el uso de sustancias tóxicas de limpieza, de desinfección o de productos químicos volátiles y corrosivos.

A-3.3.3 Procedimiento de operación

Deben existir procedimientos escritos que orienten la operación de los equipos y que estén fácilmente disponibles para los operadores.

A-3.3.4 Mantenimiento

Todos los equipos deben ser sometidos a mantenimiento preventivo o correctivo, de acuerdo a los respectivos manuales de fabricación. Los procedimientos realizados deben registrarse por escrito.

A-3.3.5 Inspección

A-3.3.5.1 Inspecciones destinadas a la verificación de los procedimientos de mantenimiento y limpieza, deben ser realizadas periódicamente y registradas de modo adecuado.

A-3.3.6 Calibración y aforado

A-3.3.6.1 Los procedimientos de calibración y aforado deben incluir instrucciones específicas, así como explicar los errores tolerables. Las instrucciones para las acciones correctivas deben ser claramente indicadas, dentro de los límites tolerados.

La calibración y aforado solo deben ser ejecutadas por personal entrenado y capacitado para operar con el equipo. Las especificaciones y aforados deben ser recomendadas por el órgano oficial del país. Si no existen especificaciones para algún parámetro particular, puede ser utilizada una aceptada internacionalmente.

A-3.3.6.2 Tolerancias o limitaciones inherentes al protocolo de operación de un equipo, deben ser fijadas sobre el mismo o mantenidas fácilmente disponibles para el personal que lo opera o calibra.

A-3.3.6.3 Registro de calibración y aforado

Calibraciones y aforados deben ser ejecutados de acuerdo con los procedimientos establecidos y los resultados deben ser archivados con el nombre del responsable. Las etiquetas con datos referidos a la última y a la próxima calibración / aforado deben ser adheridas a cada equipo.

A-3.3.7 Filtros

Los filtros utilizados en la producción de SPGV no deben liberar fibras. Cuando estos filtros fueran necesarios en el proceso, debe existir un procedimiento adicional que retenga tales fibras. Se debe controlar la integridad física de los filtros de membrana utilizados para la filtración final de las SPGV.

A-3.3.8 Autoclave

A-3.3.8.1 Un autoclave para la esterilización de SPGV debe estar equipado, como mínimo, con termómetros de mercurio o equivalentes, adecuados para el rango de temperatura en el que se pretende trabajar y cuya resolución máxima sea de 1°C. El autoclave debe poseer además, manómetro, registrador de temperatura, y válvulas de: entrada y salida de vapor, salida de aire y de seguridad.

A-3.3.8.2 El fabricante de SPGV debe validar cada autoclave, según lo establecido en el anexo H.

A-3.3.9 Equipamiento auxiliar

Todos los equipos auxiliares que abastezcan aire, agua de limpieza o agua para fabricación, deben cumplir las recomendaciones del ítem A-3.4 de esta recomendación.

A-3.4. Calidad de aire y agua

A-3.4.1 Requisitos generales

Las instalaciones y procedimientos utilizados en el procesamiento y distribución deben ser aprobados por CC. Los resultados de todos los ensayos deben ser registrados y mantenidos a disposición del personal responsable del proceso.

A-3.4.2 Aire en ambientes controlados

A-3.4.2.1 El aire en ambientes controlados debe tener un sistema de filtración que asegure: a) para áreas clase 100.000, recuentos automáticos máximos de 3.500 partículas de 0,5 µm o mayores por cada litro de aire o recuentos microscópicos máximos de 25 partículas de 5 µm o mayores por cada litro de aire; b) para áreas clase 100, recuentos automáticos con un máximo de 3,5 partículas de 0,5 µm o mayores por litro de aire. En las áreas de ambiente controlado debe además mantenerse la temperatura entre 19°C y 25°C, humedad relativa entre 30% y 50%, presión positiva diferencial de 0,127 cm de columna de agua, con todas las puertas cerradas, con relación a los ambientes adyacentes menos limpios y como mínimo, 20 cambios de aire/hora. Estas especificaciones pueden ser restringidas al área de un equipamiento o local donde sean necesarias tales condiciones de aire.

A-3.4.2.2 El aire comprimido debe ser exento de agua, aceite y vapores de aceite e hidrocarburos, sufriendo filtraciones suficientes para que se obtenga, como máximo 3,5 partículas de 0,5 µm o mayores por litro, cuando se lo utiliza en líneas de llenado, en autoclaves, en ambientes controlados y en áreas de ensayos microbiológicos, a menos que la descarga se realice en áreas de ambiente no controlado.

A-3.4.3 Agua

A-3.4.3.1 El agua de limpieza o lavado inicial de superficies que van a estar en contacto con el producto tal como envases, tapones y equipos, pueden tener un máximo de 50 microorganismos por cada 100 ml., en tres muestras consecutivas de 250 ml. tomadas en el mismo punto de muestreo. Si el agua contiene agentes bactericidas estos deberán ser neutralizados.

A-3.4.3.2 El agua para fabricación de las SPGV y para el enjuague final de equipamientos o superficies en contacto con el producto debe responder a las especificaciones del anexo B "Agua para inyectables".

A-3.4.3.3 Cuando el agua para la fabricación necesita de almacenamiento, deben ser usados recipientes de acero inoxidable sanitario, herméticos y munidos de filtros de venteo de 0,22 µm de tamaño de poro, a una temperatura no menor de 80°C, bajo constante circulación.

A-3.4.3.4 El agua utilizada para la refrigeración del producto después de esterilizado debe ser filtrada bacteriológicamente para mantener la calidad del producto.

A-3.4.4 Control del aire y del agua

Los procedimientos de control del aire y del agua deben ser escritos y aprobados por CC y la inspección debe ser programada periódicamente. Las alteraciones y correcciones deben ser documentadas. Todos esos documentos deben ser mantenidos a disposición de los responsables de la producción.

A-3.4.4.1 El aire comprimido utilizado en áreas de ambiente no controlado puede presentar como máximo 3500 partículas de 0.5 μm , o mayores, por litro de aire.

A-3.5 Control de materias primas y de materiales de acondicionamiento

A-3.5.1 Exigencias generales

A-3.5.1.1 Los procedimientos con relación a la recepción, identificación, almacenamiento, manipulación, muestreo, ensayos y aprobación o rechazo de materias primas y materiales de acondicionamiento deben ser detalladamente descriptos.

A-3.5.1.2 Las materias primas y materiales de acondicionamiento deben ser manipulados y almacenados de modo de evitar la contaminación.

A-3.5.1.3 Materias primas, embolsadas o acondicionadas en cajas, deben ser almacenadas de modo de no entrar en contacto con el piso y adecuadamente posicionadas de modo de permitir limpieza e inspecciones.

A-3.5.1.4 Cada lote de materia prima y material de acondicionamiento debe ser identificado con un código distinto siendo apropiadamente identificado en cuanto a su situación (por ejemplo cuarentena, aprobado o rechazado).

A-3.5.2 Recepción y almacenamiento

A-3.5.2.1 En la recepción de materias primas y materiales de acondicionamiento cada lote debe ser examinado en cuanto a rótulos, contenido y a posibles daños en su embalaje.

A-3.5.2.2 Cada lote de materia prima y material de acondicionamiento debe ser mantenido fuera de uso hasta ser aprobado por CC.

A-3.5.3 Muestreo y ensayos para la aprobación o el rechazo

A-3.5.3.1 Muestras representativas de cada lote deben ser tomadas para el análisis. El número de unidades a ser muestreado y la cantidad de material a ser tomada de cada lote debe basarse en criterios estadísticos para la variabilidad, niveles de confianza y grado de precisión deseados de acuerdo con la calidad o la historia del proveedor.

A-3.5.3.2 La cantidad de muestra recogida debe ser suficiente para la realización de todos los análisis y se debe conservar hasta 30 días después del vencimiento del último lote con ella producida.

A-3.5.3.3 Las muestras de materias primas deben ser recogidas de acuerdo a los siguientes procedimientos:

- a) Los embalajes del material seleccionado deben ser limpiados externamente;
- b) Los embalajes deben ser abiertos, tomadas las muestras y luego cerrados para evitar la contaminación de sus contenidos;
- c) Equipamiento estéril y técnicas de muestreo asépticas deben ser utilizadas cuando es necesario;
- d) Es necesario proceder al muestreo del material localizado en la parte superior, media e inferior de un envase y estas muestras no pueden ser mezcladas para el ensayo;

e) Las muestras deben ser identificadas con la información del nombre del material muestreado, el número de lote, el envase del cual la muestra fué tomada, la fecha de la toma y el nombre de la persona que la colectó;

f) Los envases, de los cuales fueron tomadas las muestras, deben ser marcados para identificar su origen.

A-3.5.3.4 Las muestras de materias primas deben ser analizadas por el fabricante de SPGV de acuerdo a lo especificado en el anexo B. Los recipientes y tapas deben ser analizados de acuerdo a lo establecido en los anexos C, D e I.

A-3.5.3.5 Cualquier lote de materia prima, material de acondicionamiento que esté de acuerdo con las especificaciones exigidas y conforme a lo previsto en el ítem 3.5.3.4, puede ser aprobado y liberado para su uso. Caso contrario debe ser rechazado.

A-3.5.3.6 Periódicamente se deben practicar ensayos microbiológicos, de acuerdo con un programa escrito, sobre muestras representativas de todas las materias primas y materiales de acondicionamiento, incluso aquellas que no se consideren susceptibles de contaminación microbiana.

A-3.5.3.7 Periódicamente se deben practicar ensayos de sustancias pirogénicas sobre muestras representativas de materias primas y material de envase.

A-3.6 Control de producción y proceso

A-3.6.1 Procedimientos escritos

A-3.6.1.1 El fabricante de SPGV debe tener por escrito los procedimientos de producción y control de sus productos.

A-3.6.2 Materia prima

A-3.6.2.1 Los procedimientos escritos de control y de producción deben asegurar que el producto tenga identidad, concentración, pureza y otros requisitos especificados, y deben incluir los siguientes datos:

a) el lote del producto debe ser formulado con la intención de suministrar como mínimo el 100 % de la cantidad del componente activo declarado en el rótulo;

b) las materias primas deben ser fraccionadas, pesadas o medidas apropiadamente. Si a una materia prima le fué cambiado el envase original por otro, el nuevo envase debe ser identificado con las siguientes informaciones:

- nombre de la materia prima;
- número de lote;
- fecha de recepción y/o número del control;
- peso o medida del nuevo envase;

c) la medida u operación de fraccionamiento para las materias primas debe ser supervisada. Cada envase de materia prima preparada para la fabricación debe ser examinado por una segunda persona para asegurar que:

- la materia prima fue liberada por CC
- la medida es correcta, como consta en los registros de producción del lote;
- los envases están adecuadamente identificados.

A-3.6.3 Cálculo de rendimiento en la fabricación

Las pérdidas que ocurran en la fabricación de cada lote, unidades y pérdida de volumen de solución en cañerías y equipos deben ser identificadas, estimadas en cantidad y registradas.

A-3.6.4 Identificación del equipamiento

A-3.6.4.1 Todos los equipos, tanques, filtros, bombas y cañerías utilizados durante la producción de un lote deben ser identificados durante todo el tiempo para indicar sus contenidos y cuando sea necesario, la etapa de fabricación. Tal identificación debe ser incorporada a la documentación de la producción del referido lote.

A-3.6.4.2 Todos los cestos del esterilizador, vagones, carros o cualquier otro dispositivo utilizado para retener el producto durante el proceso de esterilización, deben estar marcados con el número del lote en forma visible y clara, a menos que éste figure previamente impreso en forma indeleble en cada envase. Se deberá identificar si fueron expuestos (los cestos) o no al proceso de esterilización.

A-3.6.5 Muestreo de materiales en proceso y producto terminado

A-3.6.5.1 Para asegurar la uniformidad e integridad de un producto, deben ser establecidos procedimientos y programas escritos para el muestreo y análisis estadísticamente válidos a fin de que estos incluyan los siguientes aspectos:

- a) conformidad de la solución antes del envasado;
- b) nivel de envasamiento o volumen medio (contenido líquido)
- c) limpidez de la solución
- d) ausencia de partículas
- e) vacío, donde se aplique, u otros índices de impermeabilidad del cierre
- f) identidad del producto
- g) caracterización del producto
- h) concentración de materia prima en el producto
- i) pH
- j) recuento microbiano
- k) pirogénos

A-3.6.5.2 Los materiales en proceso deben ser analizados para determinar identidad, concentración, pureza y ser aprobados o rechazados por CC durante la producción, en el inicio o al final de las fases significativas o después del almacenamiento por períodos prolongados.

A-3.6.6 Limitaciones de tiempo en la producción

El tiempo que transcurre entre la adición de la primera materia prima del producto al agua en el tanque de mezcla y la exposición de la última unidad envasada al inicio de la esterilización no debe exceder las 8 horas.

Cuando sea necesario, deben ser establecidos límites de tiempo para la conclusión de cada fase de la producción, a fin de asegurar la calidad del producto. Modificaciones en el tiempo establecido, deben ser validadas y documentadas de modo que no haya compromiso de la calidad del producto.

A-3.6.7 Filtración final

A-3.6.7.1 Antes del envasado, las SPGV deben ser filtradas a través de filtros con porosidad no superior a 0,45 µm, modificaciones en la porosidad de los filtros deberán ser validadas y documentadas de modo que no exista compromiso en la calidad del producto.

A-3.6.7.2 La filtración final de las soluciones debe ser realizada inmediatamente antes de su envasamiento. Las especificaciones del proceso deben en forma adecuadamente documentada indicar el tiempo máximo durante el cual el sistema de filtración debe ser usado, de modo de impedir el desarrollo de microorganismos a niveles que puedan afectar la calidad del producto. Se recomienda el reemplazo o la limpieza de los filtros en períodos no mayores a 8 horas.

A-3.6.7.3 Los filtros deben ser ensayados de acuerdo a un procedimiento escrito para verificar su integridad.

A-3.6.8 Inspección visual

Todas las SPGV deben ser examinadas visualmente contra fondos oscuros y claros luego de la esterilización, para verificar la presencia o no de partículas, la fuente y dirección de la luz debe intensificar la visibilidad de las

partículas. Un método alternativo de examen puede ser empleado, mientras sea más preciso que el examen visual. Se deben mantener registros del método ejecutado y de los resultados encontrados.

A-3.6.9 Control de la contaminación microbiana

Procedimientos escritos, destinados a evitar la contaminación microbiana de productos que deben ser estériles, serán establecidos y seguidos.

A-3.7 Esterilización

A-3.7.1 Proceso de esterilización

El proceso de esterilización de las SPGV debe emplear calor húmedo realizándose sobre el producto envasado y cerrado, en condiciones específicas de tiempo, temperatura y presión, de modo de asegurar una probabilidad de sobrevida microbiana no superior a 1×10^{-6} , diseñado para ser reproducible, uniforme y eficiente. El proceso de esterilización empleado debe ser validado por CC. Los registros de validaciones deberán quedar archivados en el archivo maestro para referencia futura. Los registros de las condiciones de esterilización obtenidos en cada ciclo de esterilización deben ser revisados por CC y archivados junto con los demás documentos del lote en el archivo histórico.

A-3.7.2 Validación del proceso de esterilización

A-3.7.2.1 La validación del proceso de esterilización debe realizarse en forma periódica. La validación de un proceso de esterilización debe incluir estudios de control biológico, de distribución de temperatura y penetración de calor de acuerdo con lo establecido en el Anexo H.

A-3.7.3 Control del proceso de esterilización

Para el control del proceso de esterilización los siguientes procedimientos deben ser observados:

- a) control de temperatura con termómetro de mercurio o equivalente, calibrados / aforados contra un termómetro patrón, como mínimo una vez cada 3 meses. Si hubieran variaciones mayores de $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, el termómetro no debe ser utilizado;
- b) control de presión con manómetro o equivalente, que debe ser calibrado / aforado no menos de una vez cada 3 meses, de acuerdo con las especificaciones del equipo
- c) definición del número de lote o control suficientemente claro para identificar al autoclave y al ciclo en el cual ocurre la esterilización, siempre que un lote sea subdividido en ésta fase;
- d) revisión por CC de los registros de las condiciones de esterilización obtenidas en cada ciclo, y archivo de los mismos junto con los demás documentos del lote en el archivo histórico;
- e) el tiempo de exposición del proceso de esterilización se comienza a contar solamente cuando la temperatura de esterilización se alcanza tanto en la cámara como en el interior de la solución;
- f) si los registradores de temperatura mostraran diferencias superiores a $0,5^{\circ}\text{C}$ con relación a los termómetros, se vuelve necesaria la verificación de los mismos luego de la finalización del ciclo de esterilización donde fué detectada la diferencia;
- g) todos los procedimientos, alteraciones, calibraciones, ensayos o reposiciones verificados en los ítems a) y b) deben ser documentados;
- h) control microbiológico en cada ciclo de esterilización utilizando indicadores microbiológicos.

A-3.8 Control de reprocesamiento

Procedimientos escritos deben ser establecidos y seguidos, para el reprocesamiento de partidas de SPGV que se presenten en desacuerdo con los patrones o especificaciones. Deben ser tomadas medidas para asegurar que las

partidas reprocesadas se presenten de acuerdo con las especificaciones establecidas. El reprocesamiento no debe ser ejecutado sin la revisión y autorización de CC.

A-3.9 Control de rotulado y empaque

A-3.9.1 Deben existir procedimientos escritos, a ser seguidos, describiendo en forma detallada, la recepción, identificación, almacenamiento, manipulación, muestreo y ensayo de materiales de rotulado y acondicionamiento. Los materiales de rotulado y acondicionamiento deben tener muestras representativas a ser analizadas por CC antes de su uso; solo pueden ser liberados los materiales de acondicionamiento y rotulado que cumplan con las especificaciones aprobadas

A-3.9.2 Los materiales empleados para empacar las SPGV, deben proteger y mantener el producto inalterado en las condiciones usuales de expedición y manipulación.

A-3.10 Almacenamiento y distribución:

A-3.10.1 Procedimientos escritos orientando el almacenamiento de las SPGV deben incluir directivas específicas, con relación al apilamiento de cajas o palets, de forma que el almacenamiento no dañe el producto.

A-3.10.2 Procedimiento de distribución

Deben ser establecidos y seguidos procedimientos escritos sobre los cuidados que se deben tener en la manipulación de una SPGV durante su distribución.

A-3.11 Documentación

A-3.11.1 Principios y requisitos generales

A-3.11.1.1 El sistema de documentación debe incluir cada lote de producto, incluyendo la utilización y provisión de cada materia prima, materiales de acondicionamiento, productos semielaborados y productos terminados, para asegurar que el personal de producción y CC hayan recibido instrucciones detalladas y adecuadas, relativas a los procedimientos, y por ende permitir la investigación y seguimiento de los productos fabricados.

A-3.11.1.2 Para facilitar y efectivizar su uso, los documentos deben ser diseñados y preparados con cuidado, destacando los siguientes puntos:

- a) el título debe ser objetivo y el documento debe exponer su contenido con claridad para evitar interpretaciones ambiguas;
- b) el flujo de circulación de los documentos debe ser definido;
- c) el tamaño, la forma, la calidad y la coloración del papel de los documentos deben ser considerados en relación con su facilidad de manipulación y reproducción;
- d) Los documentos reproducidos deben ser claros;
- e) Los documentos deben ser preparados, fechados y firmados por un técnico y ratificados, fechados y firmados por otro legalmente responsable;
- f) los documentos deben ser periódicamente revisados, las alteraciones deben ser hechas de tal manera que el original no sea destruido y que las correcciones sean firmadas y fechadas;
- g) el período de conservación de los documentos debe ser:
 - en el caso del archivo maestro: permanente, al estar constituido por documentos originales, acrecentados por revisiones efectuadas;
 - en el caso del archivo histórico: deben ser mantenidos hasta 6 meses luego del vencimiento del plazo de validez del lote del producto;

A-3.11.2 Archivo maestro

El archivo maestro debe existir para cada producto a ser manufacturado A fin de asegurar uniformidad de los lotes, de los procesos de producción y de los registros de control. El archivo maestro debe constar de:

A-3.11.2.1 Todos los documentos iniciales que generaron el producto;

A-3.11.2.2 Información técnica

- a) nombre del producto, composición y descripción de la forma farmacéutica;
- b) nombre, y cantidad de cada materia prima y material de acondicionamiento.

A-3.11.2.3 Especificaciones de materias primas y de materiales de acondicionamiento, declarando:

- a) nombre, descripción;
- b) instrucciones de muestreo;
- c) ensayos de identificación y pureza, características químicas, físicas y biológicas;
- d) métodos de ensayo utilizados;
- e) catastro de proveedores;
- f) precauciones a ser observadas;
- g) condiciones de almacenamiento;
- h) procedimientos para el ensayo del material almacenado;

A-3.11.2.4 Procedimiento de fabricación conteniendo:

- a) local de fabricación;
- b) equipamiento a ser utilizado;
- c) métodos a ser utilizados para la preparación de los equipos (limpieza, calibración, esterilización y otros);
- d) etapas detalladas de fabricación:
 - controles de materias primas usadas;
 - pretratamiento de materias primas cuando sea necesario;
 - secuencia del agregado de las materias primas;
 - definición del sistema de filtración;
 - tiempo de mezclado y esterilización;
 - temperaturas en las diversas etapas;
 - cuidados especiales;
- e) descripción de los recipientes para el acondicionamiento del producto, cierres y materiales de empaque, incluyendo un ejemplar o copia de cada rótulo y todos los otros rotulados, firmados y fechados por las personas responsables y/o designadas para tal fin;
- f) rendimiento teórico y desvíos permitidos, para establecer la necesidad o no de investigación;
- g) métodos de control en procesos con instrucciones de muestreo y límites de aceptación;
- h) criterios de aprobación para liberación del lote;

A-3.11.2.5 Especificaciones y métodos de ensayo para liberación de producto terminado.

A-3.11.2.6 Informe de las alteraciones que involucraron al producto desde la primer producción.

A-3.11.2.7 Otros documentos de operaciones que puedan intervenir en la calidad del producto deben seguir procedimientos escritos y constar como documentos en el archivo maestro:

- a) "lay-out" de las instalaciones y equipamientos;
- b) procedimientos de limpieza y mantenimiento de las instalaciones;
- c) procedimientos de limpieza y mantenimiento de los equipos;
- d) instrucciones para el uso de los equipos;
- e) procedimientos de calibración y aforado de los equipos;
- f) programas de entrenamiento del personal técnico;
- g) procedimientos de devolución de materiales;
- h) procedimientos para el rechazo de materiales;
- i) procedimientos para el almacenamiento y distribución;
- j) procedimientos para reclamos;
- k) otros.

A-3.11.3 Archivo histórico

El archivo histórico debe existir para cada lote fabricado, en una forma ordenada, para mantener la uniformidad en las informaciones, debiendo contener los siguientes documentos:

A-3.11.3.1 Con relación a la producción:

- a) nombre del producto, número de lote;
- b) número de lote de cada materia prima y material de acondicionamiento utilizados en la confección del referido lote;
- c) equipos utilizados y documentos relativos a la preparación de los mismos, con fechas y firmas;
- d) etapas detalladas de fabricación;
- e) fecha, hora y firma de los responsables en las etapas críticas;
- f) registro de los parámetros del proceso de esterilización y otros documentos relacionados con el lote;
- g) resultado de todos los controles de proceso;
- h) registro detallado de cualquier no conformidad y firma del responsable;
- i) rotulo utilizado con el número de lote respectivo.

A-3.11.3.2 Con relación a Control de Calidad

a) materias primas y material de acondicionamiento:

- registro completo conteniendo: número de lote, fecha de los análisis, nombre de los materiales y sus respectivos proveedores;
- informe de los resultados de los análisis realizados, comparados con las especificaciones establecidas.

b) lote:

- registro completo describiendo los ensayos de productos semi-elaborados y productos terminados con todos los datos obtenidos en cada ensayo, incluyendo todos los gráficos, registros instrumentales , cuando los hubiera:
- informe de los resultados de los ensayos comparando con las especificaciones establecidas;

c) control ambiental:

- protocolo conforme al ítem A-3.2.4 de esta recomendación.

d) control del agua:

- protocolo conforme al ítem A-3.4.3 de esta recomendación.

A-3.11.3.3 Registros de recepción de materias primas y de materiales de acondicionamiento:

- a) nombre del material;
- b) fecha de recepción;
- c) nombre del proveedor;
- d) lote del proveedor o número de referencia;
- e) cantidad total o número de bultos recibidos;
- f) número de lote adoptado por la empresa para la identificación.

A-3.11.3.4 Registro de calibraciones y aforados de los equipos

Conforme ítem A-3.3.6 de esta recomendación.

A-3.11.3.5 Registro de validación del proceso de esterilización

Conforme ítem A-3.7.2 de esta recomendación.

A-3.12 Reclamos

A-3.12.1 Procedimiento de admisión de los reclamos

Deben ser establecidos y seguidos los procedimientos de admisión de reclamos por escrito con relación a los productos. Tales procedimientos deben incluir definiciones para la revisión por CC en cuanto a las especificaciones de tales productos y a la necesidad de una investigación.

A-3.12.2 Registro de reclamos

Un registro escrito de cada reclamo debe ser mantenido en un archivo propio en CC durante el plazo de validez del producto, tal registro debe contener el nombre del producto, número de lote, nombre del reclamante, naturaleza y respuesta del reclamo.

Cuando fuera llevada a cabo una investigación, los registros escritos deben incluir las conclusiones de la investigación y los recaudos tomados. En el caso de no ser necesaria la investigación, el registro escrito debe incluir la razón por la cual la investigación fué considerada innecesaria y el nombre del responsable de tal determinación.

A-3.13 Auditoría interna

Auditorías periódicas al programa de garantía de calidad deben ser implementadas con el objeto de verificar su observancia. Las auditorías deben ser realizadas de acuerdo con procedimientos escritos, y por individuos entrenados, que no tengan relación directa con el área a ser auditada. Los resultados y conclusiones de las auditorías internas deben ser documentados por medio de informes escritos, que deben ser revisados por la gerencia responsable de las áreas auditadas. Las acciones correctivas o preventivas que se consideraran necesarias deben ser acompañadas, si es necesario, por nuevas auditorías.

A-4 INSPECCIONES

A-4.1 Inspecciones oficiales

El laboratorio farmacéutico productor, estará sometido a inspecciones oficiales de acuerdo con la guía para inspecciones (A-5) cuyas conclusiones deberán ser debidamente documentadas y archivadas.

A-4.2 Inspecciones internas

Inspecciones para verificar la observancia de los procedimientos de las buenas prácticas de fabricación de las SPGV deberán ser realizadas periódicamente por la empresa, y sus conclusiones debidamente documentadas y archivadas.

A-5 GUÍA PARA INSPECCIONES

CALIFICACIÓN DE LA GUÍA DE INSPECCIONES

I. CALIFICACION Y EVALUACION

El criterio establecido para la calificación está basado en el riesgo potencial inherente a cada ítem en relación a la calidad y seguridad del producto y a la seguridad del trabajador en su interacción con los productos y procesos durante la fabricación.

IMPRESINDIBLE (I)

Se considera ítem Imprescindible aquel que atiende las recomendaciones de buenas practicas de fabricación y control (BPFC), que puede influir en grado crítico en la calidad o seguridad de los productos y en la seguridad de los trabajadores en su interacción con los productos y procesos durante la fabricación.

Se define por Si o No.

NECESARIO (N)

Se considera ítem Necesario aquel que atiende las recomendaciones de las BPFC, que puede influir en grado menos crítico en la calidad o seguridad de los productos y en la seguridad de los trabajadores en su interacción con los productos y procesos durante la fabricación.

Se define por Si o No.

El ítem Necesario, no cumplido en la primera inspección será automáticamente tratado como Imprescindible en las inspecciones siguientes

RECOMENDABLE (R)

Se considera ítem Recomendable aquel que atiende las recomendaciones de BPFC que puede influir en grado no crítico en la calidad o seguridad de los productos y en la seguridad de los trabajadores en su interacción con los productos y procesos durante la fabricación.

Se define por Si o No.

El ítem Recomendable no cumplido en la primera inspección será automáticamente tratado como Necesario en las inspecciones siguientes. No obstante nunca será tratado como Imprescindible

INFORMATIVO (INF)

Se considera ítem Informativo aquel que presenta una información descriptiva, que no afecta la calidad o seguridad de los productos y la seguridad de los trabajadores en su interacción con los productos y procesos durante la fabricación.

Podrá ser respondido opcionalmente por Si o No ó bajo forma de concepto descriptivo.

A-5.1 Administración e información general

	Calificación
A-5.1.1 ¿La empresa está legalmente constituida? ¿Cuál es la razón social de la empresa?	I
A-5.1.2 ¿Con quién fue hecho el contacto inicial?	Inf
A-5.1.3 ¿El farmacéutico responsable está presente?	I
A-5.1.4 ¿Existe prueba de su inscripción en el Organismo Sanitario Nacional competente?	I
A-5.1.5 ¿Existe autorización del funcionamiento del establecimiento por el Organismo Sanitario competente?	I
A-5.1.6 ¿La empresa posee autorización por Organismos competentes para funcionamiento referente a la localización, protección ambiental y seguridad de instalaciones?	I
A-5.1.7 ¿Fueron exhibidos los planos de los edificios?	N
A-5.1.8 ¿Cuál es la superficie de terreno ocupado por la empresa?	Inf
A-5.1.9 ¿Cuál es la superficie total ocupada por la empresa?	Inf
A-5.1.10 ¿De cuántos edificios está compuesta la planta?	Inf
A-5.1.11 ¿Cuál es la superficie ocupada por cada edificio?	Inf
A-5.1.12 ¿Cuál es el número de empleados que pertenecen a la empresa?	Inf
A-5.1.13 ¿Cuál es el número de empleados que están directamente ligados a operaciones de producción?	Inf

A-5.1.14 ¿Fueron verificadas las libretas sanitarias de los empleados?	R
A-5.1.15 ¿Fue exhibida la lista de los productos de propiedad de la firma que están en fabricación y de los que no están?	I/R
A-5.1.16 ¿Todos esos productos están debidamente registrados en el Organismo Sanitario Nacional competente?	I
A-5.1.17 ¿Cuál es la capacidad de producción del establecimiento por forma farmacéutica y envase?	Inf
A-5.1.18 ¿Cuál es la capacidad de producción propia para cada producto fabricado en la empresa?	Inf
A-5.1.19 ¿Cuál es la capacidad contratada a terceros para cada producto?	Inf
OBSERVACION: Como parte de la inspección, deben ser incluidas las empresas con las cuales se mantienen contratos de producción, los productos involucrados y los volúmenes respectivos.	
A-5.1.20 ¿Importa materia prima o producto terminado?	Inf
A-5.1.21 ¿Exporta materia prima o producto terminado?	Inf
	Calificación
A-5.2 Depósitos:	
Observación:. Debe llenarse una guía general y una por cada depósito existente.	
A-5.2.1 Condiciones externas.	
A-5.2.1.1 ¿El aspecto externo del edificio presenta buen estado de conservación? ¿Esta exento de rajaduras, pintura descascarada, filtraciones, etc.?	R
A-5.2.1.2 ¿Dentro de las dependencias de la empresa los alrededores del edificio están limpios?	R
A-5.2.1.3 ¿Existen protectores contra la entrada de roedores, insectos y aves?	R
A-5.2.1.4 ¿Existen fuentes de polución (industrias u otras) próximas al predio?	Inf
A-5.2.1.5 Si el depósito es un galpón, ¿las condiciones de techado son buenas?	R
A-5.2.1.6 ¿Las vías de acceso al depósito son adecuadas?	R
A-5.2.2 Condiciones Internas.	

A-5.2.2.1 ¿El piso es adecuado?	R
A-5.2.2.2 ¿El estado de conservación del piso es adecuado sin agujeros o rajaduras?	R
A-5.2.2.3 ¿Es fácil de limpiar?	R
A-5.2.2.4 ¿Las paredes están bien conservadas y en buenas condiciones de higiene, sin rajaduras o pintura descascarada?	R
A-5.2.2.5 ¿El techo está en buenas condiciones sin rajaduras, goteras o pintura descascarada?	R
A-5.2.2.6 ¿Existen cañerías sobre los materiales almacenados, en caso positivo están en buen estado, no presentan filtraciones ?	R
A-5.2.3 Aspectos generales	
A-5.2.3.1 ¿La iluminación es suficiente?	R
A-5.2.3.2 ¿La ventilación es adecuada?	R
A-5.2.3.3 ¿Las instalaciones eléctricas están en buenas condiciones?	R
A-5.2.3.4 La temperatura se corresponde con las condiciones de almacenamiento de las materias primas y de los productos terminados Medir y registrar la temperatura en el momento de la inspección.	N
A-5.2.3.5 Si se necesita humedad y temperatura controladas, ¿existen aparatos indicadores y registro de esos datos?	R
A-5.2.3.6 ¿No se encontraron indicios de la presencia de roedores, insectos o aves en el local?	N
	Calificación
A-5.2.3.7 ¿Existen sistemas de combate de roedores, insectos y aves?	R
A-5.2.3.8 ¿Se utiliza?	R
A-5.2.3.9 ¿Quién es el responsable? Nombre:	Inf
A-5.2.3.10 ¿Existen sanitarios en cantidad suficiente?	Inf
A-5.2.3.11 ¿Están limpios?	R
A-5.2.3.12 ¿Existe un local separado para refrigerio? ¿Está limpio?	Inf/R
A-5.2.3.13 ¿Existen vestuarios en número suficiente?	Inf
A-5.2.3.14 ¿En el mismo predio?	Inf

A-5.2.3.15 ¿Están limpios y en orden?	R
A-5.2.3.16 ¿El personal está adecuadamente vestido?	N
¿Los uniformes están en buenas condiciones?	R
A-5.2.3.17 Si hubiera necesidad de cámaras frigoríficas, ¿existen?	I
A-5.2.3.18 ¿La temperatura de la cámara está controlada y registrada?	N
A-5.2.3.19 ¿Las balanzas son certificadas regularmente y calibradas periódicamente?	N
A-5.2.3.20 ¿Existen registros de esas calibraciones?	R
A-5.2.3.21 ¿La disposición del almacenamiento es buena y racional, a fin de preservar la integridad e identidad de los productos?	R
A-5.2.3.22 ¿Existen áreas físicamente separadas o sistemas que garanticen una adecuada separación de materias primas, material de empaque, producto terminado y producto semi-terminado, si fuera el caso?	R
A-5.2.3.23 ¿Existe un área o sistema que delimite o restrinja el uso de los materiales en cuarentena?	N
A-5.2.3.24 ¿ ¿Existe un área o sistema que delimite o restrinja el uso de los materiales rechazado?	N
A-5.2.3.25 ¿Existe un área especial, aislada, para el almacenamiento de rótulos?	N
A-5.2.3.26 ¿Existe un área o sistema para la recepción y el almacenamiento de los productos devueltos o recogidos del mercado?	R
A-5.2.3.27 ¿Existe un local para el almacenamiento de productos inflamables y explosivos?	I
A-5.2.3.28 ¿Está situado en un área externa?	Inf
A-5.2.3.29 ¿Ofrece condiciones de seguridad?	N
A-5.2.3.30 ¿Existen áreas separadas, y seguras, para sustancias corrosivas y cáusticas?	R
A-5.2.3.31 ¿Existen recipientes para recolectar la basura ?	R
A-5.2.3.32 ¿Están tapados ?	R
A-5.2.3.33 ¿Son vaciados frecuentemente?	R

A-5.2.3.34 ¿Existe equipamiento de seguridad para el combate de incendios?

N

A-5.2.3.35 ¿Los accesos a extinguidores y mangueras están libres?

R

Calificación

A-5.3 Instalaciones de agua

¿La empresa utiliza agua potable?

Inf

¿La empresa utiliza agua purificada?

Inf

¿La empresa utiliza agua para inyectables?

Inf

A-5.3.1 Agua potable

A-5.3.1.1 ¿Cuál es el origen del agua usada por la firma?

Inf

Red pública

Pozos surgentes

Pozos semisurgentes

Otros ¿Cuales?

A-5.3.1.2 ¿Sufre algún tratamiento antes de ser almacenada?

Inf

¿Cuál?

A-5.3.1.3 ¿Se realiza la limpieza de los tanques de agua?

N

¿Con qué frecuencia?

Inf

¿Existen registros?

R

A-5.3.1.4 ¿Existen procedimientos escritos para la limpieza de los tanques de agua?

R

¿Son utilizados?

A-5.3.1.5 ¿Se hacen ensayos físico-químicos?

N

¿Cuáles?

Inf

¿Con qué frecuencia?

Inf

¿Existen registros?

R

A-5.3.1.6 ¿Se hacen ensayos bacteriológicos?

N

¿Con qué frecuencia?

Inf

¿Existen registros?

R

A-5.3.1.7 ¿Las muestras son recogidas en diversos puntos de la fábrica, inclusive los bebederos, para efectuar un recuento bacteriano?

R

A-5.3.1.8 ¿Las cañerías utilizadas para el transporte de agua potable se encuentran externamente en buen estado de conservación y limpieza?

R

¿De qué material son las cañerías?

Inf

A-5.3.1.9 ¿La provisión de agua potable se hace con presión positiva continua en un sistema libre de defectos?

R

A-5.3.2 Agua purificada

El agua potable es utilizada como fuente de alimentación de agua purificada? ¿Cuál es el sistema utilizado?

Inf

A-5.3.2.1 ¿La industria posee equipamiento desionizador para la producción de agua purificada? ¿Cuál es la capacidad en litros / hora?	Inf
A-5.3.2.2 ¿El agua que abastece el desionizador es tratada? ¿Cómo? ¿Cuál es la procedencia de este agua?	Inf
A-5.3.2.3 ¿Existe personal capacitado para operar el sistema? ¿El responsable de la operación está presente?	R/Inf
A-5.3.2.4 ¿Existe manual de operaciones para el sistema? ¿Es utilizado?	R
A-5.3.2.5 ¿Las resinas son regeneradas con frecuencia? ¿Cuál? ¿Existen registros?	Inf R
A-5.3.2.6 ¿Si el agua que abastece el desionizador es clorada, ¿existe un sistema para eliminar el cloro antes del deionizador ? ¿Cuál?	Inf
A-5.3.2.7 ¿Existe depósito para agua deionizada? ¿Cuál es la capacidad? ¿Cuál es el material utilizado? ¿Existe algún tratamiento para evitar la contaminación bacteriológica? ¿Cuál es el consumo medio?	Inf
A-5.3.2.8 ¿Se hacen ensayos físico-químicos? ¿Cuáles? ¿Con qué frecuencia? ¿Existen registros?	N Inf Inf R
A-5.3.2.9 ¿Se hacen ensayos bacteriológicos? ¿Con qué frecuencia? ¿Existen registros?	N Inf R
A-5.3.2.10 ¿La circulación del agua deionizada es hecha por cañerías? ¿Cuál es el material de las mismas?	Inf
A-5.3.2.11 ¿El agua producida es utilizada como fuente de alimentación para sistemas de producción de agua para inyectables?	Inf
A-5.3.2.12 ¿Se llevan a cabo sanitizaciones del sistema? ¿Cómo? ¿Con qué frecuencia? ¿Existen registros?	R Inf Inf R
A-5.3.2.13 ¿Existen procedimientos escritos para la sanitización del sistema? ¿Son utilizados?	R R

A-5.3.2.14 ¿Se realiza mantenimiento preventivo de los equipamientos del sistema?	Inf
¿Con qué frecuencia?	Inf
¿Existen registros?	R
<hr/>	
A-5.3.2.15 ¿Existe algún tipo de filtro en el sistema?	
¿Cuál?	Inf
<hr/>	
A-5.3.2.16 ¿Se realiza la sanitización de los medios filtrantes?	R
¿Cuál es la frecuencia?	Inf
¿Existen registros?	R
<hr/>	
A-5.3.2.17 ¿Existen procedimientos escritos para la sanitización de los medios filtrantes? ¿Son utilizados?	R
<hr/>	
A-5.3.2.18.¿Existen registros del cambio del medio filtrante?	R
<hr/>	
A-5.3.2.19 ¿El sistema de purificación está validado?	
¿Existen registros?	R
<hr/>	
Calificación	
<hr/>	
A-5.3.3 Osmosis Reversa	
A-5.3.3.1 ¿La industria posee equipamiento de agua por ósmosis reversa para la producción de agua purificada?	Inf
¿Cuál es la capacidad en litros / hora?	
<hr/>	
A-5.3.3.2 ¿El agua que abastece el sistema es tratada?	
¿Cómo?	
¿Cuál es la procedencia de este agua?	Inf
<hr/>	
A-5.3.3.3 ¿Existe personal capacitado para operar el sistema?	
¿El responsable de la operación está presente?	R/Inf
<hr/>	
A-5.3.3.4 ¿Existe manual de operaciones para el sistema?	
¿Es utilizado?	R
<hr/>	
A-5.3.3.5 ¿Existe depósito para este agua?	
¿Cuál es el consumo medio?	
¿Cuál es el material utilizado?	
¿Cuál es la capacidad del depósito?	
¿Existe algún tratamiento para evitar la contaminación bacteriana?	Inf
<hr/>	
A-5.3.3.6 ¿Se hacen ensayos físico-químicos?	N
¿Cuáles?	Inf
¿Con qué frecuencia?	Inf
¿Existen registros?	R
<hr/>	
A-5.3.3.7 ¿Se hacen ensayos bacteriológicos?	N
¿Con qué frecuencia?	Inf
¿Existen registros?	R
<hr/>	
A-5.3.3.8 ¿La circulación del agua deionizada es hecha por cañerías?	
¿Cuál es el material de las mismas?	Inf
<hr/>	
A-5.3.3.9 ¿El agua producida es utilizada como fuente de alimentación	

para sistemas de producción de agua para inyectables?	Inf
A-5.3.3.10 ¿Se llevan a cabo sanitizaciones del sistema?	R
¿Cómo?	Inf
¿Con qué frecuencia?	Inf
¿Existen registros?	R
A-5.3.3.11 ¿Existen procedimientos escritos para la sanitización del sistema?	
¿Son utilizados?	R
A-5.3.3.12 ¿Se realiza mantenimiento preventivo de los equipamientos del sistema?	Inf
¿Con qué frecuencia?	Inf
¿Existen registros?	R
A-5.3.3.13 ¿Existe algún tipo de filtro en el sistema?	
¿Cuál?	Inf
A-5.3.3.14 ¿Se realiza la sanitización de los medios filtrantes?	R
¿Cuál es la frecuencia?	Inf
¿Existen registros?	R
A-5.3.3.15 ¿Existen procedimientos escritos para la sanitización de los medios filtrantes? ¿Son utilizados?	R
A-5.3.3.16.¿Existen registros del cambio del medio filtrante?	R
A-5.3.3.17 ¿El sistema de purificación está validado?	
¿Existen registros?	R
A-5.3.4 Agua para inyectables	Calificación
A-5.3.4.1 ¿La industria posee un sistema para la producción de agua para inyectables según las metodologías establecidas por las ediciones vigentes de la Farmacopea Europea o de la Farmacopea de Estados Unidos de Norteamérica?	I
¿Cuál es el sistema?	Inf
¿Cuál es la capacidad en litros/hora?	Inf
A-5.3.4.2 ¿El agua que abastece el sistema es purificada?	Inf
¿Cuál es el sistema de purificación?	Inf
A-5.3.4.3 ¿Existe personal capacitado para operar el sistema?	R
¿El responsable de la operación está presente?	Inf
A-5.3.4.4 ¿Existe manual de operaciones para el sistema?	R
¿Es utilizado?	R
A-5.3.4.5 ¿Existe depósito de agua para inyectables?	Inf
¿Cuál es la capacidad del depósito?	Inf
¿Cuál es el material utilizado?	Inf
¿Cuál es el consumo medio?	Inf

A-5.3.4.6 ¿El agua producida es utilizada inmediatamente?	Inf
Sino ¿Por cuánto tiempo ella esta almacenada?	Inf
¿A qué temperatura?	Inf
¿Existe recirculacion de ese agua?	R
<hr/>	
A-5.3.4.7 ¿Existe algún procedimiento para evitar la contaminación?	N
¿Cuál?	Inf
<hr/>	
A-5.3.4.8 ¿Se hacen controles físico-químicos?	N
¿Cuáles?	Inf
¿Con qué frecuencia?	Inf
¿Existen registros?	N
<hr/>	
A-5.3.4.9 ¿Se hacen controles bacteriológicos?	N
¿Con qué frecuencia?	Inf
¿Existen registros?	N
<hr/>	
A-5.3.4.10 ¿Se hacen ensayos de piretógenos o de endotoxinas?	N
¿Con qué frecuencia?	Inf
¿Existen registros?	N
<hr/>	
A-5.3.4.11 ¿El transporte o circulación de ese agua se hace por cañería?	Inf
¿De qué material es la cañería?	Inf
<hr/>	
A-5.3.4.12 ¿Existe un monitoreo continuo de la calidad del agua para inyectables?	Inf
<hr/>	
A-5.3.4.13 ¿Existe un sistema que impida la utilización del agua si la misma se encontrara fuera de la especificación?	N
<hr/>	
A-5.3.4.14 ¿Control de Calidad verifica si el sistema funciona adecuadamente?	N
¿Existen registros?	N
<hr/>	
A-5.3.4.15 ¿Se hace sanitización del sistema?	N
¿Cómo?	Inf
¿Cuál es la frecuencia?	Inf
¿Existen registros?	N
<hr/>	
A-5.3.4.16 ¿Existen procedimientos escritos para la sanitización del sistema?	R
¿Son utilizados?	R
<hr/>	
A-5.3.4.17 ¿Se hace mantenimiento preventivo en los equipamientos del sistema?	R
¿Cuál es la frecuencia?	Inf
¿Existen registros?	R
<hr/>	
A-5.3.4.18 ¿El sistema de producción de agua para inyectables está validado de forma de garantizar el cumplimiento de las especificaciones establecidas por las ediciones vigentes de la Farmacopea Europea o de la Farmacopea de Estados Unidos de Norteamérica?	N
¿Existen registros?	N

Calificación

A-5.4 Recepción y almacenamiento

A-5.4.1 Materias primas y recipientes

A-5.4.1.1 ¿Las materias primas y los recipientes son examinados visualmente cuando llegan al depósito para verificar si sufrieron daños durante el transporte?

R

A-5.4.1.2 ¿Existen documentos apropiados para registrar su recepción?

R

A-5.4.1.3 ¿Son debidamente completados?

R

A-5.4.1.4 ¿Cada lote de materia prima y recipientes recibe un número de registro en el momento de su recepción?

N

A-5.4.1.5 ¿Ese número acompaña a la materia prima y a los recipientes durante toda su utilización?

N

A-5.4.1.6 ¿Las materias primas y recipientes son conservados en cuarentena hasta su liberación por el CC?

N

A-5.4.1.7 ¿Existen etiquetas apropiadas para la identificación de la materia prima y los recipientes en cuarentena?

N

A-5.4.1.8 ¿Las etiquetas de identificación, cuarentena, aprobación, etc están fijadas al cuerpo del contenedor y no sobre su tapa?

N

A-5.4.1.9 ¿Las materias primas y recipientes son todos, sin excepción, muestreados por CC, de acuerdo con sistemas adecuados y confiables?

N

A-5.4.1.10 ¿Las materias primas y recipientes aprobados y etiquetados como tal son inmediatamente transferidos a las áreas normales de almacenamiento en el caso de no existir un sistema adecuado de separación.

N
Calificación

A-5.4.1.11 ¿Las materias primas y recipientes rechazados son debidamente identificados y separados?

N

A-5.4.1.12 ¿La disposición del almacenamiento es adecuada y racional, a fin de preservar la integridad e identidad de las materias primas y recipientes?

N

A-5.4.1.13 ¿Existen fichas de stock para cada material almacenado?

N

A-5.4.1.14 ¿Existe otro sistema adecuado de control del stock?
¿Cuál?

Inf

A-5.4.1.15 ¿Es funcional?

R

A-5.4.1.16 ¿Los contenedores (latas, tambores, cajas, etc) están adecuadamente cerrados?

R

A-5.4.1.17 ¿El uso de las materias primas y recipientes respeta el orden de entrada, utilizándose el más antiguo en primer lugar?	R
A-5.4.1.18 ¿Existen recipientes para residuos?	Inf
¿Están identificados?	R
¿Están bien cerrados?	R
¿Se vacían con frecuencia?	R
A-5.4.2 Material de empaque	
A-5.4.2.1 ¿El material de empaque es examinado visualmente cuando llega, para verificar si sufrió daños durante su transporte?	R
A-5.4.2.2 ¿Existen documentos apropiados para su recepción?	R
A-5.4.2.3.¿Están debidamente completados?	R
A-5.4.2.4 ¿El material de empaque es conservado en cuarentena hasta su liberación por CC ?	N
	Calificación
A-5.4.2.5 ¿Existen etiquetas apropiadas de identificación del material de empaque en cuarentena ?	N
A-5.4.2.6 ¿Los materiales de empaque son todos, sin excepción, muestreados por CC de acuerdo con sistemas apropiados y confiables ?	N
A-5.4.2.7 ¿Si el material de empaque ha sido aprobado, recibe etiqueta de identificación y es llevado inmediatamente para las áreas normales de almacenamiento, en caso de no existir un sistema adecuado de separación ?	N
A-5.4.2.8 ¿Los materiales de empaque rechazados son claramente identificados y separados?	N
A-5.4.2.9 ¿La disposición del almacenamiento es buena y racional, a fin de preservar la integridad e identidad de los materiales ?	R
A-5.4.2.10 ¿Existen fichas de stock para cada material almacenado ?	Inf
A-5.4.2.11 ¿Existe otro sistema adecuado de control de stock ?	Inf
A-5.4.2.12 ¿Es funcional ?	R
A-5.4.2.13 ¿Existe un área destinada al almacenamiento de rótulos?	N
A-5.4.2.14 ¿Es permitida la entrada al área solamente a las personas autorizadas ?	N
A-5.4.2.15 ¿El uso del material se hace por orden de llegada, o sea, el más antiguo en primer lugar ?	R
A-5.4.2.16 ¿Los contenedores están bien cerrados?	R

A-5.4.2.17 ¿Existen recipientes para residuos?	Inf
¿Están identificados?	R
¿Están bien cerrados?	R
¿Se vacían con frecuencia?	R
A-5.4.3 Producto terminado	
A-5.4.3.1 ¿Están almacenados en área física propia, separados de otros materiales ?	N
A-5.4.3.2 ¿Existen áreas o sistemas que garanticen la cuarentena de los productos hasta su aprobación por CC ?	N
A-5.4.3.3 ¿Los productos están identificados adecuadamente como "en cuarentena" en el caso de no existir un área o sistema que garantice la condición de los mismos?	N
A-5.4.3.4 ¿Existe un sistema eficaz que evite la expedición de productos en cuarentena ?	N
A-5.4.3.5 ¿El local está limpio ?	R
A-5.4.3.6 ¿Está bien ventilado ?	R
A-5.4.3.7 ¿Está bien iluminado ?	R
A-5.4.3.8 ¿Si existe necesidad de mantener valores prefijados de humedad y temperatura, los mismos son controlados? Verificar los registros durante la inspección	R
A-5.4.3.9 ¿Se mantienen registros de productos recibidos ?	R
A-5.4.3.10 ¿Se mantienen registros de productos expedidos?	R
	Calificación
A-5.4.3.11 ¿La salida de los productos del área obedece a un orden cronológico de entrada ?	R
A-5.4.3.12 ¿Los productos están lo suficientemente separados entre si, a fin de evitar posibles mezclas entre lotes o productos ?	R
A-5.4.3.13 ¿Los productos son apilados con seguridad ?	R
A-5.4.3.14 ¿Los productos están almacenados sin contacto directo con el suelo?	R
A-5.4.3.15 ¿Hay espacio adecuado entre los productos y las paredes para facilitar la inspección ?	R
A-5.4.3.16 ¿Las áreas están protegidas contra la entrada de roedores, insectos y aves ?	R
A-5.4.3.17 ¿Hay un programa de control de roedores, insectos y aves ?	R

A-5.4.3.18 ¿Existe un local para el almacenamiento de productos que necesiten bajas temperaturas si fuera el caso?	I
A-5.4.3.19 ¿Las superficies del piso, paredes y techo son de fácil limpieza ?	R
A-5.4.3.20 ¿Todos los productos almacenados tienen claramente identificado el número de lote en sus cajas y recipientes?	N
A-5.4.3.21 ¿Todos los productos almacenados tienen claramente identificada la fecha de vencimiento en sus cajas y recipientes?	N
A-5.4.3.22 ¿Todos los productos almacenados están dentro de su plazo de validez ?	N
Calificación	
A-5.4.3.23 ¿Los productos vencidos son inmediatamente retirados del stock ?	N
A-5.4.3.24 ¿Existe un control de distribución a nivel primario de los productos expedidos, de modo de permitir la identificación de su destino, y de ser necesario, su recuperación ?	R
A-5.4.4 Devoluciones y/o retiro del mercado	
A-5.4.4.1 ¿Existe un protocolo adecuado que acompaña al producto devuelto ?	R
A-5.4.4.2 ¿Existe un área o sistema para la recepción y almacenamiento de los productos devueltos o retirados del mercado?	R
A-5.4.4.3 ¿Esos productos son identificados como tales ?	R
A-5.4.4.4 ¿Se toman cuidados especiales por parte de las personas responsables con relación a esas devoluciones ?	R
A-5.4.4.5 ¿Se avisa inmediatamente a CC luego de recibir un producto devuelto o retirado?	N
A-5.4.4.6 ¿Se toman recaudos inmediatos en cuanto a la destrucción o recuperación del lote en cuestión, conforme sea la decisión de CC ?	N
A-5.4.4.7 ¿Se avisa a las personas responsables de los problemas ocurridos, para tomar los debidos recaudos y que no se repitan en otros lotes del mismo producto ?	N
A-5.4.4.8 ¿Los resultados de las inspecciones y análisis son registrados ?	R
A-5.4.4.9 ¿Todas las decisiones tomadas son debidamente registradas ?	R

A-5.4.4.10 ¿La empresa establece y mantiene procedimientos de retiro del producto del mercado?	R
A-5.4.4.11 ¿Existe una persona responsable designada para la coordinación y ejecución del procedimiento de retiro?	R
A-5.4.4.12 ¿Se mantienen registros de los retiros de productos del mercado, así como de sus causas?	R
A-5.4.4.13 En caso de retiro de productos por desvíos de calidad, ¿las autoridades competentes del país y de los demás países son informadas inmediatamente?	I
A-5.4.4.14 ¿Los registros de distribución de los productos a nivel primario quedan disponibles para una pronta acción de retiro del mercado?	R
A-5.4.4.15 ¿Esos registros contienen informaciones que permitan el rastreo y determinación de cuales son los destinatarios resultantes de la distribución primaria?	R
A-5.4.4.16 ¿Existen informes concluyentes sobre todo proceso para cada producto retirado del mercado y su destino?	R
A-5.5 Producción	
A-5.5.1 Personal	
A-5.5.1.1 ¿Quién es responsable de la producción ?	Inf
A-5.5.1.2 ¿Cuál es su nivel profesional ?	Inf
A-5.5.1.3 ¿El responsable posee calificación y competencia necesaria para esa función ?	R
A-5.5.1.4 ¿Existe un organigrama ?	R
	Calificación
A-5.5.1.5 ¿El personal técnico especializado es suficiente ?	Inf
A-5.5.1.6 ¿Existe un programa de instrucción para personal ?	R
A-5.5.1.7 ¿Toda admisión de personal es precedida de examen médico ?	N
A-5.5.1.8 ¿Ese examen es repetido periódicamente ?	R
A-5.5.1.9 ¿El personal, cuyo estado de salud sea dudoso, es apartado inmediatamente de su lugar de trabajo, hasta que esté recuperado ?	I
A-5.5.2 Condiciones generales de las áreas de producción	

(un formulario por edificio)

A-5.5.2.1 ¿El edificio se encuentra externamente en buen estado ?	R
A-5.5.2.2 ¿Los alrededores del edificio están limpios y sin basura ?	Inf
A-5.5.2.3 ¿El techo, las paredes y las ventanas están en buenas condiciones ?	R
A-5.5.2.4 ¿Existen industrias que produzcan polución en los alrededores del edificio ?	Inf
A-5.5.2.5 ¿Existe protección contra la entrada de roedores insectos y aves?	N
A-5.5.2.6 ¿Las áreas de producción están limpias ?	N
A-5.5.2.7 ¿Existe un programa de limpieza por escrito ?	R
A-5.5.2.8 ¿Está prohibido comer, beber y fumar en las áreas de producción ?	I
A-5.5.2.9 ¿Existen vestuarios en cantidad suficiente ?	Inf
A-5.5.2.10 ¿Existen sanitarios en cantidad suficiente ?	Inf
A-5.5.2.11 ¿Los sanitarios y vestuarios están limpios y bien arreglados?	N
A-5.5.2.12 ¿Existe cantina y/o comedor?	Inf
A-5.5.2.13 ¿Existen normas de seguridad por escrito? ¿Son cumplidas?	Inf R
A-5.5.2.14 ¿Los extintores y el sistema de agua para incendios están correctamente localizados?	R
A-5.5.2.15 ¿El personal está usando ropas y zapatos apropiados para el trabajo?	N
A-5.5.2.16 ¿En las áreas de producción entran solamente personas con ropas apropiadas?	N
A-5.5.2.17 ¿Los pisos son adecuados para cada área particular de trabajo?	R
A-5.5.2.18 ¿Existe protección contra la entrada de roedores insectos y aves?	R
A-5.5.2.19 ¿Existe un programa de combate contra roedores, insectos y aves?	R
A-5.5.2.20 ¿La circulación interna es adecuada?	R

A-5.5.2.21 ¿La iluminación de las áreas de circulación es suficiente?	R
A-5.5.2.22 ¿La ventilación de las áreas de circulación es suficiente ?	R
	Calificación
A-5.5.2.23 ¿El sistema de sumidero es adecuado?	R
A-5.5.2.24 ¿Las rejillas poseen sifones?	N
A-5.5.2.25 ¿Son desinfectados frecuentemente?	N
A-5.5.2.26 ¿Las instalaciones eléctricas están en buenas condiciones?	R
A-5.5.2.27 ¿Las cañerías de agua, vapor, gas, aire comprimido, electricidad, etc, están debidamente identificadas?	R
A-5.5.2.28 ¿Las cañerías no presentan puntos muertos?	R
A-5.5.2.29 ¿Las paredes y techos están revestidos de material fácilmente lavable?	R
A-5.5.2.30 ¿Las paredes, techos y pisos no tienen rajaduras, ni presentan la pintura descascarada?	R
A-5.5.2.31 ¿Los recipientes para la recolección de basura, existentes en diversos sectores, están bien tapados?	R
A-5.5.2.32 ¿Son vaciados frecuentemente?	R
A-5.5.2.33 ¿Cuál es el área, en metros cuadrados, ocupados para la producción farmacéutica, excluido el depósito?	Inf
A-5.5.2.34 ¿Cuál es el número de operarios del sector de producción?	Inf
A-5.5.2.35 ¿Cuál es la relación área-operario?	Inf
A-5.5.2.36 ¿Existe un sistema para controlar la entrada de personas no autorizadas en el área de producción?	R
A-5.5.3 Sector de pesada	Calificación
A-5.5.3.1 ¿El área está físicamente separada de las demás dependencias por paredes, u otro tipo de separación?	N
A-5.5.3.2. ¿Los materiales usados para las pesadas (recipientes, cucharones, espátulas, pipetas, etc) están limpios?	N
A-5.5.3.3 ¿Estos materiales son guardados en lugar limpio?	R
A-5.5.3.4 ¿Las balanzas son certificadas regularmente	

y calibradas periódicamente?	N
A-5.5.3.5 ¿Existen registros de esas calibraciones y certificaciones?	R
A-5.5.3.6 ¿Son usados equipos de protección (guantes, gorros, máscaras, etc) cuando son necesarios durante las pesadas?	N
A-5.5.3.7 ¿Los recipientes que contienen la materia prima a ser pesada, son limpiados antes de ser abiertos?	N
A-5.5.3.8 ¿Después de la pesada, esos recipientes son bien cerrados?	N
A-5.5.3.9 ¿Los materiales, después de pesados, son identificados, a fin de evitar mezclas?	N
A-5.5.3.10 En esa identificación constan:	
A-5.5.3.10.1 Nombre y número de lote del producto al que se destina la materia prima	N
A-5.5.3.10.2 Nombre y número de lote de la materia prima	N
A-5.5.3.10.3 Cantidad que fue pesada	N
A-5.5.3.10.4 Control de pesada con el visto bueno del operario que pesó y del que verificó la pesada	R Calificación
A-5.5.3.11 ¿Los operadores están con uniformes limpios?	N
A-5.5.3.12 ¿El área es ventilada adecuadamente?	N
A-5.5.3.13 ¿Posee algún sistema de extracción?	N
A-5.5.3.14 ¿El área está iluminada adecuadamente?	N
A-5.5.3.15 ¿Las materias primas de un lote, ya pesadas, son separadas físicamente de las de los otros lotes?	N
A-5.5.3.16 ¿El área posee un lugar propio para el lavado de los utensilios de pesada utilizados?	Inf
A-5.5.3.17 ¿Los recipientes usados en la pesada de materia prima, son reutilizados?	Inf
¿En este caso están adecuadamente limpios y libres de cualquier identificación anterior?	N
A-5.5.3.18 ¿Las materias primas más antiguas son usadas en primer lugar?	R
A-5.5.4 Sector de preparación de soluciones	
A-5.5.4.1 ¿El área ocupada es adecuada para el volumen de las operaciones?	R

A-5.5.4.2 ¿Cuál es el área, en metros cuadrados, ocupada por el sector?	Inf
A-5.5.4.3 ¿Cuál es el número de operarios existente en el sector?	Inf
A-5.5.4.4 ¿Cuál es la relación área-operario?	Inf
Calificación	
A-5.5.4.5 ¿La distribución de los equipos es ordenada, racional y adecuada al volumen de las operaciones ?	Inf
A-5.5.4.6 Cuando es necesario ¿usan gorros, guantes, máscaras y anteojos de protección?	N
A-5.5.4.7 ¿ Los uniformes son utilizados exclusivamente en esta área ? ¿ Son lavados con procedimientos adecuados bajo responsabilidad de la empresa ?	N
A-5.5.4.8 ¿Existe en el local un sistema de renovación de aire?	R
A-5.5.4.9 ¿Existe un procedimiento de fabricación a seguir que sea una copia fiel de la fórmula patrón?	I
A-5.5.4.10 ¿Las instrucciones contenidas en el procedimiento de fabricación son seguidas con exactitud?	N
A-5.5.4.11 ¿Cada fase crítica de la producción lleva la firma del operador y del supervisor inmediato?	N
A-5.5.4.12 ¿Todos los recipientes usados en la producción de un lote están identificados de acuerdo con su contenido y número de solución o sublote, a fin de evitar mezclas?	N
A-5.5.4.13 ¿Todo equipo usado en la fabricación de un lote está identificado ?	N
A-5.5.4.14 ¿Después de su uso, todos los utensilios, equipos y recipientes son bien lavados y si es necesario, esterilizados y conservados así, hasta ser nuevamente usados?	N
A-5.5.4.15 ¿Son identificados por etiquetas que aseguran esa condición?	N
A-5.5.4.16 ¿Existe una adecuada separación física entre los equipos para evitar mezcla o contaminación cruzada, cuando hay fabricación simultánea de lotes de productos diferentes?	N
Calificación	
A-5.5.4.17 ¿Son efectuados controles durante el proceso de fabricación a fin de garantizar la calidad del lote?	N
A-5.5.4.18 ¿Existen registros, por escrito, de esos controles?	N

A-5.5.4.19 ¿Las tanques conteniendo el producto a ser envasado están bien tapados e identificados apropiadamente con, como mínimo los siguientes datos:

A-5.5.4.19.1 Nombre del producto	N
A-5.5.4.19.2 Número de lote o sublote	N
A-5.5.4.19.3 Volumen de la solución contenida en el tanque	N
A-5.5.4.20 ¿Los tanques conteniendo la solución a ser envasada son manipulados de modo de garantizar la no contaminación del producto?	N
A-5.5.4.21 ¿ Existen instrucciones escritas para especificar la porosidad que deberá ser usada para la filtración final de los productos ?	R
A-5.5.4.22 ¿ Estas instrucciones indican el tiempo máximo de utilización de éstos filtros?	R
A-5.5.4.23 ¿ Se realizan ensayos para verificar la integridad de los filtros ?	N
A-5.5.4.23.1 ¿ Cuáles ?	Inf
A-5.5.4.23.2 ¿ Existen registros ?	N
A-5.5.5 Sector de lavado de recipientes de vidrio	N Calificación
A-5.5.5.1 ¿Existe un local separado para el lavado y de recipientes de vidrio vacíos?	
A-5.5.5.2 ¿El área ocupada es adecuada para el volumen de las operaciones?	
A-5.5.5.3 ¿La existencia y distribución de los equipamientos es ordenada, racional y adecuada al volumen de operaciones?	
A-5.5.5.4 ¿El área de circulación está libre de obstáculos?	
A-5.5.5.5 ¿Los uniformes utilizados son adecuados?	
¿Están limpios y en buenas condiciones?	
¿Son usados solamente en las dependencias del área productiva?	
A-5.5.5.6 ¿Las máquinas de lavado de recipientes de vidrio poseen presión suficiente para cumplir su finalidad?	
A-5.5.5.7 ¿Cuál es el tipo de agua utilizada en la alimentación de las maquinas de lavado de frascos?	
A-5.5.5.8 ¿Existe algún tipo de filtro en el sistema de lavado de frascos?	R
A-5.5.5.9 ¿Los recipientes lavados y secos son transferidos con	

seguridad al area de envase evitando una posible contaminación?	N
A-5.5.5.10 ¿Los recipientes lavados y secos son debidamente identificados?	Inf
A-5.5.6 Sector de envase	
A-5.5.6.1 ¿Existen áreas de ambiente controlado para el llenado de los envases?	I
A-5.5.6.1.1 Indicar la clasificación del área de la sala de envase	Inf
A-5.5.6.1.2 Indicar la clasificación del área sobre la línea de envase	Inf
A-5.5.6.2 ¿El área ocupada concuerda con el volumen de las operaciones?	R
	Calificación
A-5.5.6.3 ¿La distribución de los equipos es ordenada y racional?	Inf
A-5.5.6.4 ¿El personal está adecuadamente uniformado y limpio?	N
A-5.5.6.5 ¿Todos usan gorros, guantes y barbijos?	N
A-5.5.6.6 ¿Los uniformes son específicos para el area de envase?	N
A-5.5.6.7 Son lavados con procedimientos especiales bajo responsabilidad de la empresa?	N
A-5.5.6.8 ¿Existen vestuarios específicos para la entrada en este área?	R
A-5.5.6.9 ¿Existen filtros para la entrada de aire?	N
A-5.5.6.10 ¿La eficiencia de los filtros es verificada con frecuencia?	N
¿Existen registros?	N
A-5.5.6.11 ¿La sala posee presión positiva de aire?	N
A-5.5.6.12¿Son hechos controles frecuentes del volumen de llenado de los recipientes?	N
A-5.5.6.13¿El CC verifica frecuentemente el volumen de los recipientes?	Inf
A-5.5.6.14¿Existe registro, por escrito, de esas verificaciones?	R
A-5.5.6.15 ¿La entrada del personal en el área es debidamente controlada?	N
A-5.5.7 Sector de esterilización	
A-5.5.7.1 ¿Los autoclaves están identificados adecuadamente?	R
	Calificación

A-5.5.7.2 ¿Existen registradores de presión y temperatura?	N
A-5.5.7.3 ¿Existen registros, por escrito, de esos datos?	N
A-5.5.7.4 ¿Existen instrucciones por escrito, sobre el tiempo y temperatura de autoclavado?	N
A-5.5.7.5 ¿Se realizan, periódicamente, ensayos físicos y biológicos para la verificación del funcionamiento de los autoclaves?	N
A-5.5.7.6 ¿Existen registros por escrito?	N
A-5.5.7.7 ¿Si los recipientes envasados no estuvieran identificados los carros que los contienen están debidamente identificados?	N
A-5.5.7.8 ¿Después del autoclavado se hace algún ensayo para verificar si los envases están bien cerrados?	R
A-5.5.7.9 ¿El área ocupada por los autoclaves concuerda con el volumen de las operaciones?	Inf
A-5.5.7.10 ¿La distribución de los equipos es ordenada y racional?	R
A-5.5.7.11 ¿El personal está uniformado adecuadamente?	N
A-5.5.7.12 ¿Todos usan gorros, y cuando es necesario, guantes especiales?	N
A-5.5.7.13 ¿Existe algún sistema que identifique los productos a ser esterilizados, y los ya esterilizados?	N
Calificación	
A-5.5.8 Sector de inspección rotulado y empaque	
A-5.5.8.1 ¿Existe inspección de recipientes envasados y esterilizados?	I
A-5.5.8.2 ¿El método de inspección utilizado es adecuado?	Inf
A-5.5.8.3 ¿Los envases ya inspeccionados están debidamente identificados?	N
A-5.5.8.4 ¿El acceso a los rótulos es permitido únicamente a personal debidamente autorizado ?	N
A-5.5.8.5 ¿Los rótulos son inspeccionados individualmente antes de ser entregados a la línea de empaque?	N
A-5.5.8.6 ¿Las máquinas de rotular son examinadas antes de su uso, para verificar que no existan rótulos del producto/lotos anteriores?	N
A-5.5.8.7 ¿Los rótulos que están en exceso o sellados se destruyen luego de terminado el empaque?	N

A-5.5.8.8 ¿El responsable de guardar y almacenar los rótulos, verifica la cantidad devuelta y los almacena cuidadosamente, a fin de evitar mezclas?	N
A-5.5.8.9 ¿Existe un local especial para el empaque final de los productos?	Inf
A-5.5.8.10 ¿El área ocupada es adecuada con el volumen de las operaciones?	Inf
A-5.5.8.11 ¿La separación entre las líneas de empaque es suficiente, para evitar mezclas de productos diferentes o lotes diferentes de un mismo producto?	N
	Calificación
A-5.5.8.12 ¿El área de circulación está libre?	R
A-5.5.8.13 ¿El personal está uniformado adecuadamente?	R
A-5.5.8.14 ¿Todos usan gorros, y cuando es necesario, guantes, barbijos y anteojos de protección?	R
A-5.5.8.15 ¿La ventilación del local es suficiente?	R
A-5.5.8.16 ¿Las condiciones de seguridad del local son adecuadas?	R
A-5.5.8.17 ¿Las líneas de empaque son verificadas, en cuanto a la presencia de material sobrante de productos/lotas anteriores, antes de iniciar las operaciones?	N
A-5.5.8.18 ¿ Los productos a ser embalados, están debidamente identificados en cuanto a su contenido?	N
A-5.5.8.19 ¿ Los productos se mantienen tapados y protegidos de la luz (si es necesario), durante todo el proceso, y son abiertos cuando es necesario?	N
A-5.5.8.20 ¿Los productos diferentes se mantienen separados?	N
A-5.5.8.21 ¿Todo material de empaque a ser usado tiene registro de aprobación del CC?	N
A-5.5.8.22 ¿Cada línea de empaque, está visiblemente identificada, de acuerdo con el producto que está siendo empacado?	N
A-5.5.8.23 ¿Se verifica la relación entre el rendimiento teórico y el rendimiento real?	R
A-5.5.8.24 ¿Cualquier discrepancia es registrada por escrito?	R
A-5.5.8.25 ¿Los productos empacados aguardan en cuarentena hasta liberación por CC?	N

Calificación

A-5.5.9 Registros de producción	
A-5.5.9.1 ¿Existe una formula patrón para cada producto a ser fabricado ?	I
A-5.5.9.2 ¿Esa formula patrón está preparada y firmada por una persona responsable y endosada por otra persona también responsable y competente ?	I
A-5.5.9.3 ¿La formula patrón debe contener:	
A-5.5.9.3.1 Nombre, fórmula y la forma farmacéutica del producto	N
A-5.5.9.3.2 La cantidad teórica del a ser producida	N
A-5.5.9.3.3 El nombre y cantidad de cada materia prima con sus códigos	N
A-5.5.9.3.4.Instrucciones detalladas de las etapas de fabricación, con indicación del equipamiento a ser usado	N
A-5.5.9.3.5 Instrucciones adecuadas para el rotulado y empaque del producto	N
A-5.5.9.4 Si fuera necesario modificar el formulario patrón original ¿se siguen procedimientos racionales escritos para tal fin ?	R
A-5.5.9.5 ¿Existen órdenes de producción para cada lote fabricado ?	N
A-5.5.9.6 Estas órdenes deben contener:	
A-5.5.9.6.1 Instrucciones detalladas de las etapas de fabricación con lugares apropiados para la firma de los responsables e indicaciones de equipamiento a ser usado.	N
	Calificación
A-5.5.9.6.2 El número de lote del producto.	I
A-5.5.9.6.3 El registro del número de lote de las materias primas a ser usadas. N	
A-5.5.9.6.4 Cálculo de la cantidad de materia prima de acuerdo con su pureza. N	
A-5.5.9.6.5 ¿Existe un responsable de ese cálculo?	N
A-5.5.9.6.6 ¿Ese cálculo es ratificado por otro responsable?	N
A-5.5.9.6.7 ¿Se compara los cálculos de rendimiento real obtenido en las diversas etapas de fabricación, con relación al rendimiento teórico ?	R
A-5.5.9.6.8 Cualquier modificación en las instrucciones	

¿es registrada en lugar apropiado y aprobadas por una persona competente y autorizada?	N
A-5.5.9.6.9 ¿Luego de terminado el proceso de producción, toda la documentación sobre el lote producido (hoja de producción, rótulo, resultados analíticos, etiquetas, gráficos de autoclavado de componentes y producto final, etc.) es archivada para referencia futura ?	N
A-5.5.10 Recipientes plásticos	
A-5.5.10.1 ¿Los recipientes plásticos para las SPGV son producidos en la empresa?	Inf
A-5.5.10.2 ¿ Los recipientes plásticos para las SPGV son provistos sellados por termosellado o cualquier otro sistema?	R
A-5.5.10.3 ¿Los recipientes plásticos son entregados embalados de forma tal que aseguren su integridad y limpieza?	R
	Calificación
A- 5.5.10.4 ¿Quién es responsable de la producción ?	Inf
A-5.5.10.5 ¿Cuál es su nivel profesional ?	Inf
A-5.5.10.6 ¿El responsable posee calificación y competencia necesaria para esa función ?	R
A-5.5.10.7 ¿Existe un organigrama ?	R
A-5.5.10.8 ¿Existe un programa de instrucción para personal ?	R
A-5.5.10.9 ¿El edificio se encuentra externamente en buen estado ?	R
A-5.5.10.10 ¿Los alrededores del edificio están limpios y sin basura ?	Inf
A-5.5.10.11 ¿Existe protección contra la entrada de roedores insectos y aves ?	N
A-5.5.10.12 ¿Existe un programa de combate contra roedores insectos y aves ?	R
A-5.5.10.13 ¿Las áreas de producción están limpias ?	N
A-5.5.10.14 ¿Existe un programa de limpieza por escrito ?	R
A-5.5.10.15 ¿Esta prohibido comer, beber y fumar en las áreas de producción?	I
¿Existen sanitarios en cantidad suficiente?	Inf
¿Están limpios?	N
A-5.5.10.16 ¿Existen normas escritas de seguridad?	Inf
¿Se cumplen?	R

A-5.5.10.17 ¿Los extinguidores y el sistema de agua para incendios están correctamente ubicados ?	R
<hr/>	
	Calificación
A-5.5.10.18 ¿El personal esta usando uniforme y calzados apropiados para el trabajo	N
<hr/>	
A-5.5.10.19 ¿En las áreas de producción entran solamente personas con ropas apropiadas?	N
<hr/>	
A-5.5.10.20 ¿El piso es adecuado?	R
<hr/>	
A-5.5.10.21 ¿La circulación interna es adecuada?	R
<hr/>	
A-5.5.10.22 ¿La iluminación y la ventilación de las áreas de circulación son suficientes?	R
<hr/>	
A-5.5.10.23 ¿El sistema de sumidero es adecuado?	R
<hr/>	
A-5.5.10.24 ¿Las rejillas poseen sifones?	N
<hr/>	
A-5.5.10.25 ¿Son desinfectados?	N
<hr/>	
A-5.5.10.26 ¿Las instalaciones eléctricas están en buenas condiciones?	R
<hr/>	
A-5.5.10.27 ¿Las cañerías de agua, vapor, gas, aire comprimido, electricidad, etc, están debidamente identificadas?	R
<hr/>	
A-5.5.10.28 ¿Las paredes y techos están revestidos de material fácilmente lavable?	R
<hr/>	
A-5.5.10.29 ¿Las paredes, techos y pisos no tienen rajaduras, ni presentan la pintura descascarada?	R
<hr/>	
A-5.5.10.30 ¿ Existen recipientes para la recolección de basura?	Inf,
¿Están identificados?	R
¿están bien tapados?	R
¿Son vaciados frecuentemente?	R
<hr/>	
A-5.5.10.31 ¿Existe un sistema para controlar la entrada de personas no autorizadas en el área de producción?	R
<hr/>	
A-5.5.10.32 ¿Todos los operarios utilizan protectores auriculares?	R
<hr/>	
A-5.5.10.33 ¿La distribución de los equipamientos es racional y ordenada ?	R
<hr/>	
¿Cuál es el número de equipos para la producción de recipientes plásticos?	Inf
¿Cuál es la capacidad diaria de producción por tamaño?	Inf
<hr/>	
A-5.5.10.34 ¿Existen instrucciones escritas para la utilización de cada equipo?	R
<hr/>	
A-5.5.10.35 ¿Existe control de utilización de cada equipo?	R

¿Existen registros?	R
A-5.5.10.36 ¿Existe un programa de limpieza para cada equipo utilizado?	R
¿Existen registros?	R
A-5.5.10.37 ¿Existe un sistema de mantenimiento de los equipos?	R
¿Existen registros?	R
¿Cuál es la periodicidad?	Inf
A-5.5.10.38 ¿El aire utilizado para el proceso de soplado de los recipientes plásticos es filtrado?	I
¿Cuál es el sistema de filtración usado?	Inf
A-5.5.10.39 ¿La materia prima utilizada es aprobada por control de calidad?	N
¿Existen registros?	R
A-5.5.10.40 ¿Existe identificación de cada lote producido?	N
¿Cuál es el criterio?	Inf
A-5.5.10.41 ¿Se realizan ensayos físicos?	N
¿Con qué frecuencia?	Inf
¿Existen registros?	R
A-5.5.10.42 ¿Se realizan ensayos biológicos?	N
	Calificación
¿Con qué frecuencia?	Inf
¿Existen registros?	R
A-5.5.10.43 ¿Se realizan ensayos químicos?	N
¿Con qué frecuencia?	Inf
	Calificación
¿Existen registros?	R
A-5.5.10.44 ¿Control de calidad aprueba cada lote producido?	N
A-5.5.10.45 ¿Los lotes son adecuadamente protegidos para el transporte?	N
¿Cómo?	Inf
A-5.6 Control de Calidad	
A-5.6.1 ¿Existe en la empresa un laboratorio de CC ?	I
A-5.6.2 ¿Existe un organigrama del laboratorio de CC ?	R
A-5.6.3 ¿El CC es responsable de aprobar o rechazar materias primas, productos intermedios y sus recipientes, productos terminados, material de envase y empaque?	I
A-5.6.4 ¿A quién se reporta el responsable del CC?	Inf
A-5.6.5 ¿Cuál es el nivel profesional del responsable del CC ?	Inf
A-5.6.6 ¿El CC está equipado para ejercer su función ?	I

A-5.6.7 ¿Posee personal técnico calificado para ejercer su función ?	N
A-5.6.8 ¿EL área es adecuada ?	R
A-5.6.9 ¿Posee un lugar adecuado para equipos sensibles ?	R Calificación
A-5.6.10 ¿Se hacen ensayos biológicos?	I
A-5.6.11 ¿Posee una sala especial para ensayos de esterilidad y dosajes microbiológicos?	I
A-5.6.12 ¿Posee bioterio?	Inf Calificación
A-5.6.12.1 ¿Está localizado dentro o fuera del predio?	Inf
A-5.6.12.2 ¿Dentro del predio, las instalaciones de aire acondicionado están totalmente separadas de cualquier otro sistema?	N
A-5.6.12.3 ¿Existen registros de las condiciones ambientales del bioterio?	R
A-5.6.12.4 ¿La limpieza del local es buena?	N
A-5.6.12.5 ¿Los animales están bien alojados, bien alimentados y gozan de buena salud?	N
A-5.6.13 ¿Existe un procedimiento escrito para el mantenimiento preventivo y la calibración de los aparatos utilizados?	R
A-5.6.14 ¿El programa es cumplido? ¿Existen registros?	R R
A-5.6.15 ¿El CC mantiene registros por escrito, de todos los ensayos efectuados?	I
A-5.6.16 ¿Son reservadas contramuestras de las materias primas empleadas? ¿Está definido el tiempo de conservación?	N Inf
A-5.6.17 ¿Se conservan muestras de referencia de cada lote de producto terminado, en su envase final?	I Calificación
¿Por cuánto tiempo?	R
A-5.6.18 ¿Existen funcionarios de CC designados especialmente para el control de producción (inspectores de producción)?	R
A-5.6.19 ¿Todos los ensayos necesarios (materias primas, material de empaque, semi-terminados y finales), son realizados por CC?	N

A-5.6.20 ¿Se verifica que cada lote de producto esté de acuerdo con las especificaciones establecidas, antes de ser liberado?	I
A-5.6.20.1 ¿CC verifica toda la documentación del proceso?	I
A-5.6.21 ¿CC tiene especificaciones escritas para todas las materias primas, material de empaque, productos intermedios y productos finales?	N
A-5.6.22 ¿CC tiene por escrito todos los procedimientos de muestreo y métodos analíticos utilizados?	N
A-5.6.23 ¿Existen instalaciones de seguridad en el laboratorio (duchas, lava-ojos, etc)?	R
A-5.6.23.1 ¿Existe un programa de verificación de estos equipamientos?	Inf
A-5.6.23.2 ¿Existen registros?	R
A-5.6.24 ¿Existe algún procedimiento con relación a patrones de referencia y su mantenimiento?	R
A-5.6.25 ¿Los procedimientos usados por CC son suficientes para asegurar la calidad de los lotes fabricados?	N
A-5.6.26 ¿Existen controles efectuados por laboratorios contratados? ¿Qué controles?	Inf Inf
¿Existen contratos?	R
A-5.6.27 ¿CC es responsable de aprobar o rechazar productos elaborados y analizados bajo contrato por terceros?	I
A-5.7 Garantía de Calidad	
A-5.7.1 ¿Existe en la empresa un programa de garantía de calidad?	Inf
A-5.7.1.1 ¿Se divulga a todos los niveles?	Inf
A-5.7.2 ¿Existen normas escritas para la divulgación y cumplimiento de buenas prácticas de fabricación?	R
A-5.7.2.1 ¿Se siguen estas normas?	R
A-5.7.3 ¿Existe en la empresa un área que coordine las actividades de Garantía de Calidad?	Inf
A-5.7.4 ¿Están claramente definidas las responsabilidades por la gestión de calidad?	R
A-5.7.5 ¿Existen procedimientos escritos o sistemas para evaluar la efectividad y aplicabilidad de las normas y sistemas de Garantía de Calidad?	Inf

A-5.7.6 ¿Existe un programa de entrenamiento del personal?	R
A-5.7.6.1 ¿Se llevan registros del entrenamiento de cada funcionario?	R
A-5.7.7 ¿Se desarrollan y proyectan los productos de acuerdo con requisitos de buenas prácticas de fabricación?	N
A-5.7.8 ¿Las operaciones de producción y control están claramente definidas y escritas?	N
A-5.7.9 ¿Se entrenan los funcionarios de modo de garantizar una correcta y completa ejecución de los procesos y procedimientos definidos?	R
A-5.7.10 ¿Los nuevos conocimientos adquiridos en los procesos o las adaptaciones y mejoras se implementan sólo después de una completa evaluación y aprobación?	R
A-5.7.11 ¿Se realizan autoinspecciones periódicas para verificar el cumplimiento de buenas prácticas de fabricación?	R
A-5.7.11.1 ¿Existen registros?	R
A-5.7.12 ¿Existe un programa escrito de estudio de la estabilidad de los productos con condiciones de los ensayos, registros de los resultados, métodos analíticos usados, condiciones de conservación de las muestras, envases primarios, periodicidad de análisis y fecha de vencimiento?	N
A-5.7.12.1 ¿Se sigue el programa?	N
A-5.7.13 ¿Existe un sistema o procedimiento que permita verificar que si se cumplen las condiciones de almacenamiento el producto mantiene su calidad durante su plazo de validez?	N
A-5.7.13.1 ¿Se sigue el procedimiento?	N
A-5.7.14 ¿Se llevan registros de las quejas recibidas sobre la calidad de los productos o cualquier modificación de sus características físicas así como de las resoluciones tomadas?	R
A-5.7.14.1 ¿Las acciones tomadas con relación al reclamo y devolución de productos son registradas a fin de saber cual fue la actitud tomada?	R
A-5.7.15 ¿Existe en la empresa un programa de verificación documentada para los ciclos de esterilización por calor húmedo?	I
	Calificación
A-5.7.15.1 ¿Se cumple?	I

A-5.7.15.2 ¿Existen protocolos preestablecidos?	N
A-5.7.15.3 ¿Existen registros?	N
A-5.7.16 ¿Existe en las empresas un programa de verificación documentada para métodos analíticos de control no codificados?	R
A-5.7.16.1 ¿Se cumple?	R
A-5.7.16.2 ¿Existen protocolos preestablecidos?	R
A-5.7.16.3 ¿Existen registros?	R
A-5.7.17 ¿Se realiza una nueva verificación documentada toda vez que se efectúe un cambio que pueda afectar la calidad o la reproducibilidad de un proceso o de un método analítico de control?	N

ANEXO B

ESPECIFICACIONES Y CONTROL DE MATERIAS PRIMAS PARA SOLUCIONES PARENTERALES DE GRAN VOLUMEN

CONTENIDO

B-1 OBJETIVO

B-2 AGUA PARA INYECTABLES

B-3 PRINCIPIOS ACTIVOS (DROGAS)

B-4 REACTIVOS Y METODOS GENERALES

B-1 OBJETIVO

Esta norma establece especificaciones para las materias primas que deben ser utilizadas en la fabricación de SPGV, y normaliza los procedimientos respectivos para sus controles.

B-2 AGUA PARA INYECTABLES (RQ)

"El agua para inyectables es el agua obtenida a través de un sistema de producción según las metodologías establecidas en la ediciones vigentes de la Farmacopea Europea y de la Farmacopea de Estados Unidos de Norteamérica, monitoreado y validado, que garantice las especificaciones descriptas en las mismas".

Nota: Cuando se la utilice en la preparación de soluciones parenterales que van a ser esterilizadas terminalmente, deben tomarse medidas adecuadas para minimizar el crecimiento bacteriano, o esterilizar previamente el agua para inyectables y luego protegerla de la contaminación microbiana

B-2.1 Especificaciones y procedimientos de control

B-2.1.1 pH (USP XXII - 791)

Entre 5.0 y 7.0 , determinado potenciométricamente en una solución preparada por la adición de 0.3 ml. de solución saturada de cloruro de potasio por cada 100 ml. de la muestra en ensayo.

B-2.1.2 Metales pesados

Tomar 40 ml. de agua para inyectables, ajustar a un pH entre 3.0 y 4.0 con ácido acético 1N, agregar 10 ml. de sulfuro de hidrógeno SR recientemente preparado y dejar en reposo durante 10 minutos. Observar sobre fondo blanco: la muestra no debe presentarse más oscura que 50 ml. de la misma agua adicionada de la misma cantidad de ácido acético 1N (pH entre 3.0 y 4.0), empleándose en la comparación tubos iguales.

B-2.1.3 Calcio

A 100 ml. de agua para inyectables agregarle 2 ml. de oxalato de amonio SR: no debe aparecer turbiedad.

B-2.1.4 Amonio

A 100 ml. de agua para inyectables agregarle 2 ml. de iodo mercuriato de potasio alcalino 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/L de NH₃.

B-2.1.5 Cloruro

A 100 ml. de agua para inyectables adicionarle 5 gotas de ácido nítrico y 1 ml. de nitrato de plata SR: no debe presentarse turbidez ni opalescencia.

B-2.1.6 Sulfato

A 100 ml. de agua para inyectables adicionarle 1 ml. de cloruro de bario SR: la mezcla debe permanecer límpida.

B-2.1.7 Sustancias oxidables

A 100 ml. de agua para inyectables adicionarle 10 ml. de ácido sulfúrico 2N, calentar a ebullición, agregar 0.1 ml. de permanganato de potasio 0.1N, hervir nuevamente durante 10 minutos: el color rosa no debe desaparecer completamente.

B-2.1.8 Residuos por evaporación

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 1 mg.(0.001%)

B-2.1.9 Dióxido de carbono

A 25 ml. de agua para inyectables colocados en una probeta de 50 mililitros con tapa esmerilada agregarle 25 ml. de hidróxido de calcio SR, tapar la probeta y agitar: la mezcla debe permanecer límpida.

B-2.1.10 Ensayo de piretógenos

De acuerdo al "Ensayo de piretógenos" (Anexo L.2), utilizando 10 ml. de agua para inyectables previamente isotonicada por kilo de animal.

B-2.1.11 Endotoxinas bacterianas

De acuerdo al ensayo de "Endotoxinas bacterianas" (Anexo L.3), el agua para inyectables no debe contener más de 0.25 UE/ml.

B-2.1.12 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 con la técnica descrita en: Anexo L.6- Ensayo de contaminación microbiana. Límite: 10 microorganismos por cada 100 ml.

B-3 PRINCIPIOS ACTIVOS (DROGAS)

B-3.1 DEXTROSA (RQ)

C₆H₁₂O₆.H₂O 198.17
D-Glucosa, monohidrato
Anhidra 180.16

Dextrosa es un azúcar obtenido generalmente por la hidrólisis del almidón. Contiene una molécula de agua de hidratación o es anhidra.

B-3.1.1 Especificaciones y procedimientos de control

B-3.1.1.1 Envasado y Conservación

Conservar en recipientes bien cerrados.

B-3.1.1.2 Rotulado

Rotularla para indicar si está hidratada o es anhidra.

B-3.1.1.3 Identificación

Agregar algunas gotas de una solución 1 en 20 a 5 ml. de tartrato cúprico alcalino SR caliente: se forma un precipitado rojo copioso de óxido cuproso.

B-3.1.1.4 Color de la solución

Disolver 25 g en agua y llevar a 50.0 ml. de solución: la solución no debe presentar un color más intenso que una solución preparada mezclando 1.0 ml. de cloruro cobaltoso SR, 3.0 ml. de cloruro férrico SR y 2 ml. de sulfato cúprico SR con agua hasta alcanzar 10 ml. y diluir 3 ml. de esta solución con agua hasta 50 ml. Hacer la comparación observando las soluciones hacia abajo en sendos tubos para la comparación de color contra una superficie blanca.

B-3.1.1.5 Rotación específica (USP XXII - 781)

Entre +52.6° y +53.2°, calculada en base anhidra, determinada en una solución que contiene 10 g de dextrosa y 0.2 ml. de hidróxido de amonio 6N cada 100 ml.

B-3.1.1.6 Acidez

Disolver 5.0 g en 50 ml. de agua decarbonatada. Agregar fenolftaleína SR y titular con hidróxido de sodio 0.020N hasta la aparición de un color rosa definido: se requiere para la neutralización no más de 0.30 ml.

B-3.1.1.7 Agua, Método III (USP XXII - 921)

Secar a 105°C durante 16 horas: la forma hidratada pierde entre 7.5% y 9.5% de su peso, la forma anhidra pierde no más del 0.5% de su peso.

B-3.1.1.8 Residuo por incineración (USP XXII - 281)

No más del 0.1%.

B-3.1.1.9 Cloruro (USP XXII - 221)

Una porción de 2.0 g presenta no más cloruro que el correspondiente a 0,50 ml. de ácido clorhídrico 0.020N (0.018%).

B-3.1.1.10 Sulfato (USP XXII - 221)

Una porción de 2.0 g presenta no más sulfato que el correspondiente a 0.50 ml. de ácido sulfúrico 0.020N (0.025%).

B-3.1.1.11 Arsénico, Método I (USP XXII - 211)

1 ppm.

B-3.1.1.12 Metales pesados (USP XXII - 231)

Disolver 4.0 g en agua hasta alcanzar 25 ml. de solución: el límite es 5 ppm.

B-3.1.1.13 Dextrina

Hacer un reflujo de 1 g de dextrosa finamente pulverizada con 20 ml. de alcohol: se disuelve completamente.

B-3.1.1.14 Almidón soluble, sulfitos

A una solución de 1 g en 10 ml. de agua agregar 1 gota de iodo SR: el líquido se colorea de amarillo.

B-3.2 CLORURO DE SODIO (RQ)

NaCl 58.44

Cloruro de Sodio

El cloruro de sodio contiene no menos del 99.0% y no más del 101.0% de NaCl, calculado en base seca. No contiene sustancias adicionadas.

B-3.2.1 Especificaciones y procedimientos de control

B-3.2.1.1 Envasado y Conservación

Conservar en recipientes bien cerrados.

B-3.2.1.2 Identificación

Una solución 1 en 20 responde a los ensayos para Sodio y para Cloruro.
(USP XXII - 191)

B-3.2.1.3 Acidez o alcalinidad

Disolver 50.0 g en 200 ml. de agua decarbonatada y agregar 10 gotas del indicador de pH azul de bromotimol SI. Si la solución es amarilla, requiere no más de 1.0 ml. de hidróxido de sodio 0.020N para producir un color azul. Si la solución es azul o verde, requiere no más de 3.12 ml. de ácido clorhídrico 0.020N para producir un color amarillo.

B-3.2.1.4 Pérdida por desecación (USP XXII - 731)

Secar a 105 °C durante 2 horas: pierde no más del 0.5% de su peso.

B-3.2.1.5 Arsénico, Método I (USP XXII - 211)

3 ppm.

B-3.2.1.6 Bario

Disolver 4.0 g en 20 ml. de agua, filtrar si es necesario, y dividir la solución en dos porciones. A una porción, agregar 2 ml. de ácido sulfúrico 2N y a la otra agregar 2 ml. de agua: las soluciones son igualmente claras después de 2 horas de reposo.

B-3.2.1.7 Ioduro o Bromuro

Digerir 2.0 g de cloruro de sodio finamente pulverizado con 25 ml. de alcohol caliente durante 3 horas, enfriar la mezcla y eliminar la sal no disuelta por filtración. Evaporar el filtrado a sequedad, disolver el residuo en 5 ml. de agua, agregar 1 ml. de cloroformo e introducir cuidadosamente, gota a gota, con agitación constante, 5 gotas de cloro SR diluído 1 en 3: el cloroformo no toma color violeta, amarillo ni naranja.

B-3.2.1.8 Calcio y Magnesio

Disolver 20 g en 200 ml. de agua y agregar 0.1 ml. de ácido clorhídrico, 5 ml. de buffer amonio-cloruro de amonio SR y 5 gotas de negro de eriocromo SR. Titular con etilendiaminotetraacetato disódico SV 0.005M hasta punto final azul puro. Cada ml. de etilenediaminotetraacetato disódico 0.005M es equivalente a 0.2004 mg. de Ca. Se encuentra no más del 0.005% de calcio y magnesio (como Ca).

B-3.2.1.9 Hierro (USP XXII - 241)

Disolver 5.0 g en 45 ml. de agua y 2 ml. de ácido clorhídrico: el límite es de 2 ppm.

B-3.2.1.10 Sulfato (USP XXII - 221)

Una porción de 1.0 g presenta no más sulfato que el correspondiente a 0.15 ml. de ácido sulfúrico 0.020N (0.015%).

B-3.2.1.11 Ferrocianuro de sodio

Disolver 25 g en 80 ml. de agua en un frasco o probeta graduada de 100 ml. con tapón de vidrio. Agregar 2 ml. de sulfato ferroso SR y 1 ml. de ácido sulfúrico 2N, diluir con agua a 100 ml. y mezclar. Como control, colocar 80 ml. de agua en un frasco o probeta graduada de 100 ml. con tapón de vidrio, agregar 2 ml. de sulfato ferroso SR y 1 ml. de ácido sulfúrico 2N, diluir con agua a 100 ml. y mezclar. Transferir porciones de 50 ml. de las respectivas soluciones a sendos tubos de comparación: la solución de prueba no debe presentar una coloración azul más intensa que el control, indicando la ausencia de ferrocianuro de sodio.

B-3.2.1.12 Metales pesados, Método I (USP XXII - 231)

5 ppm.

B-3.2.1.13 Potasio

No más de 500 ppm determinado por espectrofotometría de llama (Emisión), empleando una solución al 1% P/V y realizando la medida a 768 nm.

B-3.2.1.14 Valoración

Transferir aproximadamente 250 mg de cloruro de sodio, exactamente pesados, a una cápsula de porcelana, y agregar 140 ml. de agua y 1 ml. de diclorofluoresceína SR. Mezclar y titular con nitrato de plata SV 0.1N hasta que flocule el cloruro de plata y la mezcla tome color rosa claro. Cada ml. de nitrato de plata 0.1N es equivalente a 5.844 mg de NaCl.

B-3.3 CLORURO DE POTASIO (RQ)

KCl 74.55

Cloruro de potasio

El cloruro de potasio contiene no menos del 99.0% y no más del 100.5% de KCl, calculado en base seca.

B-3.3.1 Especificaciones y procedimientos de control

B-3.3.1.1 Envasado y Conservación

Conservar en recipientes bien cerrados.

B-3.3.1.2 Identificación

Una solución 1 en 20 responde a los ensayos para Potasio y para Cloruro.
(USP XXII - 191)

B-3.3.1.3 Acidez o alcalinidad

A una solución de 5.0 g en 50 ml. de agua decarbonatada agregar 3 gotas de fenolftaleína SR: no se produce color rosa. Luego agregar 0.30 ml. de hidróxido de sodio 0.020N: se produce un color rosa.

B-3.3.1.4 Pérdida por desecación (USP XXII - 731)

Secar a 105 °C durante 2 horas: pierde no más del 1% de su peso.

B-3.3.1.5 Ioduro o bromuro

Disolver 2 g en 6 ml. de agua, agregar 1 ml. de cloroformo y luego agregar, gota a gota, con constante agitación, 5 ml. de una mezcla de partes iguales de cloro SR y agua: el cloroformo no presenta un color violeta transitorio ni naranja permanente.

B-3.3.1.6 Arsénico, Método I (USP XXII - 211)

3 ppm.

B-3.3.1.7 Calcio y magnesio

A 20 ml. de una solución 1 en 100 agregar 2 ml. de hidróxido de amonio 6N, 2 ml. de oxalato de amonio SR y 2 ml. de fosfato sódico dibásico SR: no se produce turbidez dentro de los 5 minutos.

B-3.3.1.8 Metales pesados (USP XXII - 231)

Disolver 2.0 g en 25 ml. de agua: el límite es 0.001%.

B-3.3.1.9 Sodio

Una solución 1 en 20 ensayada sobre alambre de platino, no produce un color amarillo pronunciado a la llama no luminosa.

B-3.3.1.10 Valoración

Pésese exactamente alrededor de 0.25 gramo de cloruro de potasio previamente desecado, y transfírase a un frasco con tapa de vidrio. Agréguese sucesivamente, 50 ml. de solución 0.1N de nitrato de plata, 3 ml. de ácido nítrico y 5 ml. de nitrobenzono; mézclese y agítese la mezcla fuertemente, medio a un minuto; añádanse 2 ml. de solución de sulfato férrico amónico SR, y valórese el exceso de nitrato de plata con solución 0.1N de tiocianato de amonio hasta coloración pardo-rojiza, la cual después de la agitación, no deberá decolorarse al cabo de cinco minutos.

Cada mililitro de solución 0.1N de nitrato de plata equivale a 0.0075 gramo de KCl.

B-3.4 ACETATO DE SODIO (RQ)

$\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 136.08

anhidro 82.03

El acetato de sodio contiene 3 moléculas de agua de hidratación o es anhidro. Contiene un mínimo de 99.0% y un máximo de 101.0% de $\text{C}_2\text{H}_3\text{NaO}_2$, calculado en relación a sustancia seca.

B-3.4.1 Especificaciones y procedimientos de control

B-3.4.1.1 Envasado y Conservación

Conservar en recipientes de cierre perfecto.

B-3.4.1.2 Rotulado

El rótulo debe indicar si se trata del trihidrato o si es anhidro.

B-3.4.1.3 Identificación

La solución responde a los ensayos de Sodio y de Acetato. (USP XXII - 191).

B-3.4.1.4 pH (USP XXII - 791)

Entre 7.5 y 9.2 en una solución 1 en 20 en agua decarbonatada que contenga el equivalente a 30 mg. de acetato de sodio anhidro por ml.

B-3.4.1.5 Pérdida por desecación (USP XXII - 731)

Secar a 120 °C hasta peso constante, la forma hidratada pierde entre 38.0% y 41.0% de su peso. La forma anhidra pierde no más del 1% de su peso.

B-3.4.1.6 Material insoluble

Disolver 20 g de acetato de sodio anhidro en 150 ml. de agua, calentar a ebullición y digerir durante 1 hora a baño de María en un recipiente tapado. Filtrar a través de un filtro tarado, lavar bien y secar a 105 °C: el peso del residuo no excede 10 mg (0.05%).

B-3.4.1.7 Cloruro (USP XXII - 221)

Una porción equivalente a 1.0 g de acetato de sodio anhidro presenta no más cloruro que el correspondiente a 0.50 ml. de ácido clorhídrico 0.020N (0.035%).

B-3.4.1.8 Sulfato (USP XXII - 221)

Una porción equivalente a 10 g de acetato de sodio anhidro presenta no más sulfato que el correspondiente a 0.50 ml. de ácido sulfúrico 0.020N (0.005%).

B-3.4.1.9 Arsénico, Método I (USP XXII - 211)

Disolver una porción equivalente a 1.0 g de acetato de sodio anhidro en 35 ml.: el límite es 3 ppm.

B-3.4.1.10 Calcio y magnesio

A 20 ml. de una solución que contiene el equivalente a 10 mg de acetato de sodio anhidro por ml., agregarle 2 ml. de hidróxido de amonio 6N, 2 ml. de oxalato de amonio SR y 2 ml. de fosfato de sodio dibásico SR: no debe presentar turbidez dentro de los 5 minutos.

B-3.4.1.11 Potasio

Disolver el equivalente de 3 g de acetato de sodio anhidro en 5 ml. de agua y adicionar 0.2 ml. de bitartrato de sodio SR: no debe presentar turbidez dentro de los 5 minutos.

B-3.4.1.12 Metales pesados, Método I (USP XXII - 231)

0.001% en base seca, se debe usar ácido acético glacial en lugar de ácido acético diluido para el ajuste del pH.

B-3.4.1.13 Valoración

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de acetato de sodio anhidro y disolver en 25 ml. de ácido acético glacial, calentar suavemente, en caso de ser necesario, hasta disolución completa. Agregar 2 gotas de p-naftolbenzeína SR y titular con ácido perclórico 0.1N SV. Hacer un blanco y efectuar cualquier corrección necesaria. Cada ml. de ácido perclórico 0.1N SV equivale a 8.203 mg de $C_2H_3NaO_2$.

B-3.5 CLORURO DE MAGNESIO (RQ)

$MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 203.30

Cloruro de Magnesio, hexahidrato

Anhidro 95.21

El Cloruro de Magnesio contiene no menos del 98.0% y no más del 101.0% de $MgCl_2 \cdot 6H_2O$.

B-3.5.1 Especificaciones y procedimientos de control

B-3.5.1.1 Envasado y conservación

Conservar en recipientes de cierre perfecto.

B-3.5.1.2 Identificación

Una solución 1 en 20 responde a los ensayos para Magnesio y Cloruro (USP XXII - 191).

B-3.5.1.3 pH (USP XXII - 791)

Entre 4.5 y 7.0 en una solución 1 en 20 en agua decarbonatada.

B-3.5.1.4 Materia insoluble

Disolver 20 g, exactamente pesados, en 200 ml. de agua, calentar a ebullición y digerir en un vaso tapado en un baño de vapor durante 1 hora. Filtrar a través de un crisol de filtrado tarado, lavar minuciosamente, y secar a 115°C: el peso del residuo no excede 1 mg (0.005%).

B-3.5.1.5 Sulfato (USP XXII - 221)

Una porción de 10 g presenta no más sulfato que el correspondiente a 0.50 ml. de ácido sulfúrico 0.020N (0.005%).

B-3.5.1.6 Arsénico, Método I (USP XXII - 211)

3 ppm.

B-3.5.1.7 Bario

Disolver 1 g en 10 ml. de agua, y agregar 1 ml. de ácido sulfúrico 2N: no se produce turbidez dentro de las 2 horas.

B-3.5.1.8 Calcio (USP XXII - 216)

No más del 0.01%, usando una muestra de 10 g y usando 0.50 ml. de la solución standard de ión calcio en la preparación standard.

B-3.5.1.9 Potasio

Disolver 5 g en 5 ml. de agua, y agregar 0.2 ml. de bitartrato de sodio SR: no se produce turbidez dentro de los 5 minutos.

B-3.5.1.10 Metales pesados (USP XXII - 231)

Disolver 2 g en agua hasta llegar a 25 ml.: el límite es 0.001%.

B-3.5.1.11 Valoración

Pesar exactamente aproximadamente 450 mg de cloruro de magnesio, disolver en 25 ml. de agua, agregar 5 ml. de buffer amonio-cloruro de amonio SR y 0.1 ml. de negro de eriocromo SR y titular con etilendiaminotetraacetato disódico SV 0.05M hasta punto final azul. Cada ml. de etilendiaminotetraacetato disódico 0.05 M es equivalente a 10.17 mg de $MgCl_2 \cdot 6H_2O$.

B-3.6 CLORURO DE CALCIO (RQ)

$CaCl_2 \cdot 2H_2O$ 147.02

Cloruro de calcio, dihidrato

Anhidro 110.99

El cloruro de calcio contiene una cantidad de $CaCl_2$ equivalente a no menos del 99.0% y no más del 107.0% de $CaCl_2 \cdot 2H_2O$.

B-3.6.1 Especificaciones y procedimientos de control

B-3.6.1.1 Envasado y conservación

Conservar en recipientes de cierre perfecto.

B-3.6.1.2 Identificación

Una solución 1 en 10 responde a los ensayos para Calcio y para Cloruro (USP XXII - 191).

B-3.6.1.3 pH (USP XXII - 791)

Entre 4.5 y 9.2, en una solución 1 en 20.

B-3.6.1.4 Arsénico, Método I (USP XXII - 211)

3 ppm.

B-3.6.1.5 Metales pesados (USP XXII- 231)

Disolver 2.0 g en 25 ml. de agua: el límite es de 0.001%.

B-3.6.1.6 Hierro, aluminio y fosfato

A una solución 1 en 20 agregar 2 gotas de ácido clorhídrico 3N y una gota de fenolftaleína SR. Luego agregar cloruro de amonio-hidróxido de amonio SR, gota a gota, hasta que la solución se torne rosa claro, agregar 2 gotas en exceso, y calentar el líquido a ebullición: no se produce turbidez o precipitado.

B-3.6.1.7 Magnesio y sales alcalinas

Disolver 1 g en aproximadamente 50 ml. de agua, agregar 500 mg de cloruro de amonio, agregar rápidamente 40 ml. de ácido oxálico SR y agitar vigorosamente hasta que se produzca una buena precipitación. Agregar inmediatamente a la mezcla tibia 2 gotas de rojo de metilo SR y luego, gota a gota hidróxido de amonio 6N hasta que la mezcla esté apenas alcalina. Enfriar a temperatura ambiente, transferir a una probeta graduada de 100 ml., diluir con agua a 100 ml., mezclar y dejar en reposo 4 horas o toda la noche. Filtrar y agregar a 50 ml. del filtrado límpido en una cápsula de platino 0.5 ml. de ácido sulfúrico y evaporar la mezcla hasta pequeño volumen sobre un baño de vapor. Calentar cuidadosamente sobre llama hasta sequedad y continuar calentando hasta completa

descomposición y volatilización de las sales de amonio. Finalmente calcinar hasta peso constante: el peso del residuo no excede los 5 mg (1.0%).

B-3.6.1.8 Valoración

Pesar exactamente aproximadamente 1 g de cloruro de calcio, transferirlo a un frasco de 250 ml., y disolverlo en una mezcla de 100 ml. de agua y 5 ml. de ácido clorhídrico 3N. Transferir la solución a un frasco volumétrico de 250 ml., diluir con agua hasta volumen, y mezclar. Pipetear 50 ml. de la solución en un recipiente adecuado, agregar 100 ml. de agua, 15 ml. de hidróxido de sodio 1N y 300 mg. de indicador de azul de hidrox-naftol, y titular con etilendiaminotetraacetato disódico SV 0.05M hasta que la solución tenga un color azul profundo. Cada ml. de etilendiaminotetraacetato disódico 0.05M es equivalente a 7.351 mg. de $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

B-3.7 CITRATO DE SODIO (RQ)

$\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7$ (anhidro) 258.07

Sal trisódica del ácido 2-hidroxi-1,2,3-Propantricarboxílico

Citrato trisódico (anhidro).

Citrato trisódico dihidrato 294.10

El citrato de sodio es anhidro o contiene dos moléculas de agua de hidratación. Contiene no menos del 99.0% y no más del 100.5% de $\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7$, calculado en base anhidra.

B-3.7.1 Especificaciones y procedimientos de control

B-3.7.1.1 Envasado y conservación

Conservar en recipientes de cierre perfecto.

B-3.7.1.2 Rotulado

Rotularlo para indicar si es anhidro o está hidratado.

B-3.7.1.3 Identificación

a: Una solución 1 en 20 responde a los ensayos para sodio y para citrato (USP XXII - 191).

b: Al incinerar, se obtiene un residuo alcalino que produce efervescencia cuando es tratado con ácido clorhídrico 3N.

B-3.7.1.4 Alcalinidad

Una solución de 1.0 g en 20 ml. de agua es alcalina al papel de tornasol, pero después del agregado de 0.20 ml. de ácido sulfúrico 0.10N no se produce color rosa con 1 gota de fenolftaleína SR.

B-3.7.1.5 Agua, Método III (USP XXII - 921)

Secarlo a 180°C durante 18 horas: la forma anhidra pierde no más del 1.0%, y la forma hidratada, entre el 10.0% y el 13.0% de su peso.

B-3.7.1.6 Tartrato

A una solución de 1 g en 20 ml. de agua, agregar 1 ml. de acetato de potasio SR y 1 ml. de ácido acético 6N. Frotar la pared del tubo con varilla de vidrio: no se forma precipitado cristalino.

B-3.7.1.7 Metales pesados (USP XXII - 231)

Disolver 2.0 g en 25 ml. de agua, y proceder como está indicado en Preparación de ensayo, excepto usar ácido acético glacial para ajustar el pH: el límite es 0.001%.

B-3.7.1.8 Valoración

Transferir aproximadamente 350 mg de citrato de sodio, previamente secados a 180°C durante 18 horas y exactamente pesados, a un vaso de 250 ml. Agregar 100 ml. de ácido acético glacial, agitar hasta completa disolución, y titular con ácido perclórico SV 0.1N, determinando el punto final potenciométricamente. Realizar la

determinación de un blanco y hacer cualquier corrección que fuera necesaria. Cada ml. de ácido perclórico 0.1N es equivalente a 8.602 mg de $C_6H_5Na_3O_7$.

B-3.8 GLICERINA (RQ)

$C_3H_8O_3$ 92.09

1,2,3-Propanotriol

Glicerol

La glicerina contiene no menos del 95.0% y no más del 101.0% de $C_3H_8O_3$.

B-3.8.1 Especificaciones y procedimientos de control

B-3.8.1.1 Envasado y conservación

Conservar en recipientes de cierre perfecto.

B-3.8.1.2 Identificación

El espectro de absorción infrarrojo de una película delgada, muestra una banda muy fuerte y ancha entre los 2.7 μm y 3.3 μm , un fuerte doblete a aproximadamente 3.4 μm , un máximo a aproximadamente 6.1 μm , una fuerte región de absorción entre 6.7 μm y 8.3 μm , teniendo máximas a aproximadamente 7.1 μm , 7.6 μm y 8.2 μm , y una muy fuerte región de bandas a aproximadamente 9.0 μm , 9.6 μm , 10.1 μm , 10.9 μm y 11.8 μm . (Nota: La glicerina que tiene bajo contenido en agua puede no mostrar un máximo a aproximadamente 6.1 μm).

B-3.8.1.3 Peso específico (USP XXII - 841)

No menos de 1.249.

B-3.8.1.4 Color

Su color, cuando se observa hacia abajo contra una superficie blanca en un tubo para comparación de color de 50 ml., no es más oscuro que el color de un standard preparado diluyendo 0.40 ml. de cloruro férrico SC con agua hasta 50 ml. y observado en forma similar en un tubo para comparación de color de aproximadamente el mismo diámetro y color que el que contiene glicerina.

B-3.8.1.5 Residuo por incineración (USP XXII - 281)

Calentar 50 g en una cápsula de porcelana de 100 ml. abierta, poco profunda, hasta que se encienda y dejarlos quemar sin más aplicación de calor, en un lugar sin corrientes de aire. Enfriar, humedecer el residuo con 0.5 ml. de ácido sulfúrico, y calcinar hasta peso constante: el peso del residuo no excede los 5 mg. (0.01%).

B-3.8.1.6 Cloruro (USP XXII - 221)

Una porción de 7.0 g presenta no más cloruro que el correspondiente a 0.10 ml. de ácido clorhídrico 0.020N (0.001%).

B-3.8.1.7 Sulfato (USP XXII - 221)

Una porción de 10 g presenta no más sulfato que el correspondiente a 0.20 ml. de ácido sulfúrico 0.020N (aproximadamente 0.002%).

B-3.8.1.8 Arsénico, Método I (USP XXII - 211)

1.5 ppm.

B-3.8.1.9 Metales pesados (USP XXII - 231)

Mezclar 4.0 g con 2 ml. de ácido clorhídrico 0.1N y diluir con agua a 25 ml.: el límite es 5 ppm.

B-3.8.1.10 Compuestos clorados

Pesar exactamente 5 g en un balón de 100 ml. seco, agregar 15 ml. de morfolina, y conectar el balón mediante una junta esmerilada a un condensador de reflujo. Continuar el reflujo en forma suave durante 3 horas. Enjuagar el condensador con 10 ml. de agua, recibiendo el lavado en el balón, y acidificando, con precaución, con ácido nítrico. Transferir la solución a un tubo de comparación adecuado, agregar 0.50 ml. de nitrato de plata 0.10N, diluir

con agua hasta 50.0 ml. y mezclar: la turbidez no es mayor que la de un blanco al que se le agregó 0.20 ml. de ácido clorhídrico 0.020N, omitiendo el reflujo (0.003% de Cl).

B-3.8.1.11 Ácidos grasos y ésteres

Mezclar 50 g con 50 ml. de agua recientemente hervida y 5 ml. de hidróxido de sodio 0.5N SV, hervir la mezcla 5 minutos, enfriar, agregar fenolftaleína SR, y titular el exceso de álcali con ácido clorhídrico 0.5N SV. Realizar un blanco: no se consume más de 1 ml. de hidróxido de sodio 0.5N).

B-3.8.1.12 Valoración

Solución de periodato de sodio: Disolver 60 g de metaperiodato de sodio en agua, que contenga 120 ml. de ácido sulfúrico 0.1N, y llevar a 1000ml. No calentar para disolver el periodato. Si la solución no está clara, filtrar a través de un filtro de vidrio fritado.

Guardar la solución en un recipiente que lo proteja de la luz, con tapón de vidrio. Verificar la solución de la siguiente manera: pipetear 10 ml. en un matraz volumétrico de 250 ml., diluir con agua hasta volumen y mezclar. Agregar con una pipeta 50 ml. de la solución de periodato diluida a unos 550 mg de glicerina disueltos en 50 ml. de agua. Como blanco, pipetear 50 ml. de la solución en un matraz que contiene 50 ml. de agua. Dejar descansar las soluciones 30 minutos, luego agregar a cada una 5 ml. de ácido clorhídrico y 10 ml. de yoduro de potasio SR, y rotar para mezclar. Dejar descansar 5 minutos, agregar 100 ml. de agua y titular con tiosulfato de sodio 0.1N agitando continuamente y agregando 3 ml. de almidón SR a medida que se acerca el punto final. La relación entre el volumen de tiosulfato de sodio 0.1N requerido para la mezcla glicerina-periodato respecto del requerido para el blanco, debería estar entre 0.750 y 0.765.

Procedimiento: Transferir aproximadamente 400 mg de glicerina, exactamente pesados, a un vaso de 600 ml., diluir con 50 ml. de agua, agregar azul de bromotimol SR, y acidificar con ácido sulfúrico 0.2N hasta un verde definido o amarillo verdoso. Neutralizar con hidróxido de sodio 0.05N hasta un punto final azul definido, sin color verde. Preparar un blanco conteniendo 50 ml. de agua, y neutralizar de la misma manera.

Pipetear 50 ml. de la solución de periodato de sodio en cada vaso, mezclar por agitación suave, cubrir con vidrio de reloj y dejar descansar 30 minutos a temperatura ambiente (no superior a los 35 °C) en la oscuridad o con luz tenue. Agregar 10 ml. de una mezcla de volúmenes iguales de etilenglicol y agua, dejar descansar 20 minutos. Diluir cada solución con agua a aproximadamente 300 ml. y titular con hidróxido de sodio 0.1N SV hasta un pH de 8.1 ± 0.1 para la muestra en ensayo y 6.5 ± 0.1 para el blanco, usando un pHmetro. Cada ml. de hidróxido de sodio 0.1N, después de la corrección por el blanco, es equivalente a 9.210 mg. de $C_3H_8O_3$.

B-3.9 LACTATO DE SODIO SOLUCION (RQ)

La solución de lactato de sodio es una solución acuosa que contiene no menos del 50.0%, en peso, de lactato monosódico. Contiene no menos del 98.0% y no más del 102.0% de la cantidad declarada de $C_3H_5NaO_3$.

B-3.9.1 Especificaciones y procedimientos de control

B-3.9.1.1 Envasado y conservación

Conservar en recipientes de cierre perfecto.

B-3.9.1.2 Rotulado

Rotular la solución para indicar su contenido en lactato de sodio.

B-3.9.1.3 Identificación

Responde a los ensayos de Sodio y Lactato (USP XXII - 191).

B-3.9.1.4 pH (USP XXII - 791)

Entre 5.0 y 9.0.

B-3.9.1.5 Cloruro (USP XXII - 221)

Una porción, equivalente a 1 g de lactato de sodio, presenta no más cloruro que el correspondiente a 0.7 ml. de una solución de ácido clorhídrico 0.020N (0.05%).

B-3.9.1.6 Citrato, oxalato, fosfato o tartrato

Diluir 5 ml. con agua recientemente hervida y enfriada, a 50 ml. A 4 ml. de esta solución agregar hidróxido de amonio 6N o ácido clorhídrico 3N, si fuera necesario, para llevar el pH a un valor entre 7.3 y 7.7. Agregar 1 ml. de cloruro de calcio SR, y calentar en un baño de agua hirviendo durante 5 minutos: la solución permanece clara.

B-3.9.1.7 Sulfato

A 10 ml. de una solución 1 en 100 agregar 2 gotas de ácido clorhídrico y 1 ml. de cloruro de bario SR: no se produce turbidez.

B-3.9.1.8 Metales pesados, Método I (USP XXII - 231)

Diluir una cantidad de solución equivalente a 2.0 g de lactato de sodio, con ácido acético 1N hasta 25 ml.: el límite es de 0.001%.

B-3.9.1.9 Azúcares

A 10 ml. de tartrato cúprico alcalino SR caliente agregar 5 gotas de solución: no se forma precipitado rojo.

B-3.9.1.10 Metanol y ésteres metílicos

Solución de permanganato de potasio y ácido fosfórico - Disolver 3 g de permanganato de potasio en una mezcla de 15 ml. de ácido fosfórico y 70 ml. de agua. Diluir con agua hasta 100 ml.

Solución de ácido oxálico y ácido sulfúrico - Agregar, con precaución, 50 ml. de ácido sulfúrico a 50 ml. de agua, mezclar, enfriar, agregar 5 g de ácido oxálico y mezclar hasta disolución.

Preparación standard - Preparar una solución que contenga 10.0 mg de metanol en 100 ml. de alcohol diluido 1 en 10.

Preparación de ensayo - Colocar 40.0 g en un balón, con tapón de vidrio, agregar 10 ml. de agua, y agregar, con precaución, 30 ml. de hidróxido de potasio 5N. Conectar un condensador al balón, y destilar por arrastre con vapor, recogiendo el destilado en un vaso adecuado de 100 ml., graduado, que contenga 10 ml. de alcohol. Continuar la destilación hasta que el volumen en el vaso receptor alcance aproximadamente 95 ml., y diluir el destilado con agua hasta 100 ml.

Procedimiento - Transferir 10.0 ml. de la preparación standard y de la preparación de ensayo a sendos matraces volumétricos de 25 ml., agregar a cada uno 5.0 ml. de la solución de permanganato de potasio y ácido fosfórico y mezclar. Después de 15 minutos, agregar a cada uno, 2.0 ml. de la solución de ácido oxálico y ácido sulfúrico, agitar con varilla de vidrio hasta que la solución quede incolora, agregar 5.0 ml. de fucsina-ácido sulfuroso SR, y diluir con agua hasta volumen. Después de 2 horas, determinar al mismo tiempo las absorbancias de ambas soluciones en celdas de 1 cm a la longitud de onda de máxima absorvancia, aproximadamente 575 nm, con un espectrofotómetro apropiado, usando agua como blanco: la absorvancia de la solución de la preparación de ensayo no debe ser mayor que la de la preparación standard (0.025%).

B-3.9.1.11 Valoración

Pesar exactamente en un matraz apropiado, un volumen de la solución de lactato de sodio, equivalente a aproximadamente 300 mg de lactato de sodio, agregar 60 ml. de una mezcla 1 en 5 de anhídrido acético en ácido acético glacial, mezclar, y dejar descansar 20 minutos. Titular con ácido perclórico SV 0.1N, determinando el punto final potenciométricamente. Realizar la determinación de un blanco, y hacer cualquier corrección que fuera necesaria. Cada ml. de ácido perclórico 0.1N es equivalente a 11.21 mg. de $C_3H_5NaO_3$.

B-3.10 HIDROXIDO DE SODIO (RQ)

NaOH 40.00

Hidróxido de sodio

El hidróxido de sodio contiene no menos del 95.0% y no más del 100.5% de álcali total, calculado como NaOH, incluyendo no más del 3.0% de Na₂CO₃.

Precaución: Tener sumo cuidado en el manipuleo de hidróxido de sodio ya que rápidamente destruye los tejidos.

B-3.10.1 Especificaciones y procedimientos de control

B-3.10.1.1 Envasado y conservación

Conservar en recipientes de cierre perfecto.

B-3.10.1.2 Identificación

Una solución 1 en 25 responde a los ensayos para Sodio (USP XXII - 191).

B-3.10.1.3 Sustancias insolubles y materia orgánica

Una solución 1 en 20 es total, clara e incolora a ligeramente coloreada.

B-3.10.1.4 Potasio

Acidificar 5 ml. de una solución 1 en 20 con ácido acético 6N, agregar luego 5 gotas de cobaltinitrito de sodio SR: no se forma precipitado.

B-3.10.1.5 Metales pesados (USP XXII - 231)

Disolver 0.67 g en una mezcla de 5 ml. de agua y 7 ml. de ácido clorhídrico 3N. Calentar hasta ebullición, enfriar y diluir con agua a 25 ml.: el límite es 0.003%.

B-3.10.1.6 Valoración

Disolver aproximadamente 1.5 g de hidróxido de sodio, exactamente pesados, en aproximadamente 40 ml. de agua decarbonatada. Enfriar la solución a temperatura ambiente, agregar fenolftaleína SR, y titular con ácido sulfúrico 1N SV.

Al desaparecer el color rosa del indicador, anotar el volumen de solución ácida requerido, agregar naranja de metilo SR, y continuar la titulación hasta color rosa persistente. Cada ml. de ácido sulfúrico 1N es equivalente a 40.00 mg de álcali total, calculado como NaOH, y cada ml. de ácido consumido en la titulación con naranja de metilo es equivalente a 106.0 mg de Na₂CO₃.

B-3.11 ACIDO CITRICO (RQ)

C₆H₈O₇ 192.12

Ácido 2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxílico

Ácido cítrico

Monohidrato 210.14

El ácido cítrico es anhidro o contiene una molécula de agua de hidratación. Contiene no menos del 99.5% y no más del 100.5% de C₆H₈O₇, calculado en base anhidra.

B-3.11.1 Especificaciones y procedimientos de control

B-3.11.1.1 Envasado y conservación

Conservar en recipientes de cierre perfecto.

B-3.11.1.2 Rotulado

Rotularlo para indicar si es anhidro o está hidratado.

B-3.11.1.3 Identificación

Una solución responde a los ensayos para Citrato (USP XXII - 191).

B-3.11.1.4 Agua, Método I (USP XXII - 921)

No más del 0.5% (forma anhidra) y no más del 8.98% (forma hidratada).

B-3.11.1.5 Residuo por incineración (USP XXII - 281)

No más del 0.05%.

B-3.11.1.6 Oxalato

Neutralizar 10 ml. de una solución 1 en 10 con hidróxido de amonio 6N, agregar 5 gotas de ácido clorhídrico 3N, enfriar, y agregar 2 ml. de cloruro de calcio SR: no se produce turbidez.

B-3.11.1.7 Sulfato

A 10 ml. de una solución 1 en 100 agregar 1 ml. de cloruro de bario SR al que se le agregó 1 gota de ácido clorhídrico: no se produce turbidez.

B-3.11.1.8 Arsénico, Método I (USP XXII - 211)

3 ppm.

B-3.11.1.9 Metales pesados (USP XXII - 231)

0.001%.

B-3.11.1.10 Sustancias rápidamente carbonizables

Transferir 1.0 g, pulverizado para el ensayo, a un tubo de ensayo de 22 x 175 mm. previamente enjuagado con 10 ml. de ácido sulfúrico SR y dejado escurrir durante 10 minutos. Agregar 10 ml. de ácido sulfúrico SR, agitar hasta disolución completa, y sumergirlo en un baño de agua a $90 \pm 1^\circ\text{C}$ durante 60 ± 0.5 minutos, manteniendo el nivel de ácido por debajo del nivel de agua durante todo el tiempo. Enfriar el tubo en agua corriente, y transferir el ácido a un tubo para comparación de color: el color del ácido no es más oscuro que el de un volumen similar de líquido de comparación de la siguiente composición: 0.5 partes de cloruro cobaltoso SC y 4.5 partes de cloruro férrico SC, en un tubo de comparación, observándose los tubos verticalmente contra un fondo blanco.

B-3.11.1.11 Valoración

Colocar alrededor de 3 g de ácido cítrico en un recipiente tarado, y pesar exactamente. Disolver en 40 ml. de agua, agregar fenoltaleína SR, y titular con hidróxido de sodio 1N SV. Cada ml. de hidróxido de sodio 1N es equivalente a 64.04 mg de $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$.

B-3.12 ACIDO LACTICO (RQ)

Ácido 2-hidroxi-propanoico

Ácido láctico

El ácido láctico es una mezcla de ácido láctico ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$) y de lactato de ácido láctico ($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5$) equivalente a un total de no menos del 85.0% y no más del 90.0%, en peso, de $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$. Se obtiene por fermentación láctica de azúcares o se prepara sintéticamente. El ácido láctico obtenido por fermentación de azúcares es levorrotatorio, mientras que el preparado sintéticamente es racémico. (Nota: el ácido láctico preparado por fermentación se hace dextrorrotatorio por dilución, que hidroliza el L(-) lactato de ácido láctico a L(+) ácido láctico).

B-3.12.1 Especificaciones y procedimientos de control

B-3.12.1.1 Envasado y conservación

Conservar en recipientes de cierre perfecto.

B-3.12.1.2 Rotulado

Rotularlo para indicar si es levorrotatorio o racémico.

B-3.12.1.3 Identificación

Responde a los ensayos de lactato (USP XXII - 191).

B-3.12.1.4 Rotación específica (USP XXII - 781)

Entre -0.05° y $+0.05^\circ$, para ácido láctico racémico.

B-3.12.1.5 Residuo por incineración (USP XXII - 281)

No más de 3 mg, de una porción de 5 ml. (0.05%).

B-3.12.1.6 Azúcares

A 10 ml. de tartrato cúprico alcalino SR caliente, agregar 5 gotas de ácido láctico: no se forma precipitado rojo.

B-3.12.1.7 Cloruro

A 10 ml. de una solución 1 en 100 acidificada con ácido nítrico, agregar unas pocas gotas de nitrato de plata SR: no se produce opalescencia inmediatamente.

B-3.12.1.8 Ácido cítrico, oxálico, fosfórico o tartárico

A 10 ml. de una solución 1 en 10 agregar 40 ml. de hidróxido de calcio SR, y hervir durante 2 minutos: no se produce turbidez.

B-3.12.1.9 Sulfato

A 10 ml. de una solución 1 en 100 agregar 2 gotas de ácido clorhídrico y 1 ml. de cloruro de bario SR: no se produce turbidez.

B-3.12.1.10 Metales pesados, Método II (USP XXII - 231)

0.001%.

B-3.12.1.11 Sustancias rápidamente carbonizables

Enjuagar un tubo con ácido sulfúrico SR, y dejarlo escurrir durante 10 minutos. Agregar 5 ml. de ácido sulfúrico SR al tubo de ensayo, cubrir cuidadosamente con 5 ml. de ácido láctico y mantener el tubo a una temperatura de 15 °C: no se desarrolla color oscuro en la interfase de los dos ácidos dentro de los 15 minutos.

B-3.12.1.12 Valoración

A Aproximadamente 2.5 ml. de ácido láctico exactamente pesados en un recipiente de 250 ml. tarado, agregar 50.0 ml. de hidróxido de sodio 1N SV, y hervir la mezcla durante 20 minutos. Agregar fenolftaleína SR, y titular el exceso de álcali en la solución caliente con ácido sulfúrico 1N SV. Realizar un blanco. Cada ml. de hidróxido de sodio 1N es equivalente a 90.08 mg de C₃H₆O₃.

B-3.13 DEXTRAN 40 - (RQ)

Dextrán 40 es un producto obtenido por descomposición parcial del polisacárido, que es producido por fermentación de sacarosa con *Leuconostoc mesenteroides* Van Tieghem (Lactobacillaceae), y su peso molecular promedio es de aproximadamente 40000.

Dextrán 40 se presenta como un polvo blanco, amorfo e higroscópico. Es inodoro e insípido. Se disuelve gradualmente en agua. Es completamente soluble en agua caliente, y prácticamente insoluble en metanol, en etanol y en acetona.

B-3.13.1 Especificaciones y procedimientos de control

B-3.13.1.1 Conservación

Conservar en recipientes de cierre perfecto.

B-3.13.1.2 pH

La solución de dextrán 40 1 en 10 está entre 5.0 y 7.0.

B-3.13.1.3 Identificación

A 1 ml. de una solución de dextrán 40 1 en 3000, agregar 2 ml. de antrona SR: aparece un color azul verdoso, que se torna gradualmente azul verdoso oscuro. Entonces, agregar a esta solución 1 ml. de ácido sulfúrico diluido 1 en 2 ó 1 ml. de ácido acético glacial: la solución no cambia de color.

B-3.13.1.4 Rotación específica

+193.0 - +201.0° calculado sobre base anhidra, y determinado en una solución acuosa que contenga 3 g de dextrán 40 en 50 ml.

B-3.13.1.5 Claridad y color de la solución

Disolver 1.0 g de dextrán 40 en 10 ml. de agua por calentamiento: la solución es incolora y clara.

B-3.13.1.6 Cloruro

Realizar el ensayo con 2.0 g de dextrán 40. Preparar la solución control con 1.0 ml. de ácido clorhídrico 0.01N: no más de 0.018%.

B-3.13.1.7 Metales pesados

Proceder con 1.0 g de dextrán 40 de acuerdo al método 1, y realizar el ensayo. Preparar la solución control con 2.0 ml. de solución standard de plomo: no más de 20 ppm.

B-3.13.1.8 Nitrógeno

Pesar exactamente aproximadamente 2 g de dextrán 40, previamente desecado a 105 °C durante 6 horas, y realizar el ensayo según las indicaciones de Determinación de nitrógeno, donde se usan 10 ml. de ácido sulfúrico para la descomposición, y luego se agregan 45 ml. de una solución de hidróxido de sodio 2 en 5: la cantidad de nitrógeno no es más que 0.010%.

B-3.13.1.9 Sustancias reductoras

Pesar exactamente 3.00 g de dextrán 40, previamente desecado a 105°C durante 6 horas, disolverlo en agua para lograr exactamente 50 ml., y usar esta solución como solución de muestra. Separadamente, pesar exactamente 0.450 g de glucosa, previamente desecada a 105 °C durante 6 horas, disolverla en suficiente agua para alcanzar 500 ml. exactamente y usar esta solución como solución control. Pipetear 5 ml. tanto de la solución de muestra como de la solución control, agregar agua hasta exactamente 50 ml., respectivamente. Pipetear 5 ml. de cada una de estas soluciones diluidas, agregar 5 ml. de cobre alcalino SR, exactamente medido, y calentar 15 minutos en baño de agua. Enfriar, agregar 1 ml. de una solución de yoduro de potasio 1 en 40 y 1.5 ml. de ácido sulfúrico diluido, y titular con tiosulfato de sodio 0.005N (indicador: 2 ml. de almidón SR).

El titulante consumido por la solución de muestra excede el consumido por la solución control.

B-3.13.1.10 Pérdida por desecación

No más del 5% (1 g, 105 °C, 6 horas).

B-3.13.1.11 Residuo por incineración

No más del 0.10% (1 g).

B-3.13.1.12 Viscosidad intrínseca

B-3.13.1.12.1 Dextrán 40

Pesar exactamente de 0.2 a 0.5 g de dextrán 40, previamente desecado a 105 °C durante 6 horas, disolver en suficiente agua hasta exactamente 100 ml., y usar esta solución como solución de muestra. Realizar el ensayo con la solución de muestra y con agua como se explica en Viscosidad a $25 \pm 0.1^\circ$: la viscosidad intrínseca, calculada a partir de la siguiente ecuación, debe estar entre 0.16 y 0.19.

$$\text{viscosidad intrínseca} = \frac{\ln \frac{\text{tiempo de escurrimiento (seg) de la solución muestra}}{\text{tiempo de escurrimiento (seg) del agua}}}{\text{Cantidad (g) de la muestra}}$$

B-3.13.1.12.2 Fracción de alto peso molecular

Pesar exactamente alrededor de 6 g de dextrán 40, previamente desecado a 105 °C durante 6 horas, disolver en suficiente agua para alcanzar exactamente 100 ml., y transferir a un balón. Agregar lentamente suficiente metanol para precipitar del 7 al 10% de la muestra (usualmente 80 a 90 ml.), a $25 \pm 1^\circ$ C con agitación. Disolver el precipitado a 35°C en baño de agua con agitación ocasional y dejarlo descansar más de 15 horas a $25 \pm 1^\circ$ C.

Separar el sobrenadante líquido por decantación, y calentar el precipitado de la capa inferior a sequedad en baño de agua. Secar el residuo a 105°C durante 6 horas, y calcular la viscosidad intrínseca del residuo seco según se indica en B-3.13.1.12.1: el valor es no más de 0.27.

B-3.13.1.12.3 Fracción de bajo peso molecular

Pesar exactamente alrededor de 6 g de dextrán 40, previamente desecado a 105°C durante 6 horas, disolver en suficiente agua hasta alcanzar exactamente 100 ml. y transferir a un balón. Agregar lentamente suficiente metanol para precipitar del 90 al 93% de la muestra (usualmente 115 a 135 ml.) a $25 \pm 1^\circ\text{C}$ con agitación, centrifugar a 25°C, y evaporar el sobrenadante líquido a sequedad en baño de agua. Desecar el residuo a 105°C durante 6 horas, y calcular la viscosidad intrínseca del residuo seco según se indica en B-3.13.1.12.1: el valor es no menos de 0.09.

B-3.13.1.13 Antigenicidad

Disolver 10.0 g de dextrán 40 en solución isotónica de cloruro de sodio para alcanzar 100 ml., y esterilizar. Con esta solución proceder según se indica en antigenicidad en dextrán 40 inyectable.

B-3.13.1.14 Piretógenos

Disolver 10.0 g de dextrán 40 en solución isotónica de cloruro de sodio hasta 100 ml., y realizar el ensayo: esta solución cumple los requerimientos del ensayo de piretógenos.

B-3.14 DEXTRAN 70 (RQ)

Dextrán 70 es un producto obtenido por descomposición parcial del polisacárido, que es producido por fermentación de sacarosa con *Leuconostoc mesenteroides* Van Tieghem (Lactobacillaceae), y su peso molecular promedio es aproximadamente 70000.

Dextrán 70 se presenta como un polvo blanco, amorfo e higroscópico. Es inodoro e insípido. Se disuelve gradualmente en agua. Es totalmente soluble en agua caliente, y prácticamente insoluble en metanol, en etanol y en acetona.

B-3.14.1 Especificaciones y procedimientos de control

B-3.14.1.1 Conservación

Conservar en recipientes de cierre perfecto.

B-3.14.1.2 pH

La solución de dextrán 70 3 en 50 está entre 5.0 y 7.0.

B-3.14.1.3 Identificación

Proceder como se indica en la identificación de dextrán 40.

B-3.14.1.4 Rotación específica

+193.0 - +201.0° calculado sobre base anhidra, y determinado en una solución que contenga 3 g de dextrán 70 en 50 ml.

B-3.14.1.5 Claridad y color de la solución

Disolver 1.0 g de dextrán 70 en 10 ml. de agua con calor: la solución es incolora y clara.

B-3.14.1.6 Cloruro

Realizar el ensayo con 2.0 g de dextrán 70. Preparar la solución control con 1.0 ml. de ácido clorhídrico 0.01N: no más de 0.018%.

B-3.14.1.7 Metales pesados

Proceder con 1.0 g de dextrán 70 de acuerdo al Método I y realizar el ensayo. Preparar la solución control con 2.0 ml. de solución standard de plomo: no más de 20 ppm.

B-3.14.1.8 Nitrógeno

Pesar exactamente aproximadamente 2 g de dextrán 70, previamente desecado a 105°C durante 6 horas, y realizar el ensayo según las indicaciones de Determinación de Nitrógeno, donde se usan 10 ml. de ácido sulfúrico para la descomposición, y se agregan 45 ml. de una solución de hidróxido de sodio 2 en 5: la cantidad de nitrógeno no es más que 0.010%.

B-3.14.1.9 Sustancias reductoras

Pesar exactamente 3.00 g de dextrán 70, previamente desecado a 105°C durante 6 horas, disolverlo en agua para lograr exactamente 50 ml., y usar esta solución como solución de muestra. Separadamente, pesar exactamente 0.300 g de glucosa, previamente desecada a 105 °C durante 6 horas, disolverla en suficiente agua para alcanzar 500 ml. exactamente y usar esta solución como solución control. Pipetear 5 ml. tanto de la solución de muestra como de la solución control, y agregar agua hasta exactamente 50 ml., respectivamente. Pipetear 5 ml. de cada una de estas soluciones diluídas, agregar 5 ml. de cobre alcalino SR, exactamente medido, y calentar 15 minutos en baño de agua. Enfriar, agregar 1 ml. de una solución de yoduro de potasio 1 en 40 y 1.5 ml. de ácido sulfúrico diluido, titular con tiosulfato de sodio 0.005N (indicador: 2 ml. de almidón SR).

El titulante consumido por la solución de muestra excede el consumido por la solución control.

B-3.14.1.10 Pérdida por desecación

No más del 5.0% (1 g, 105°C, 6 horas).

B-3.14.1.11 Residuo por incineración

No más de 0.10% (1 g).

B-3.14.1.12 Viscosidad intrínseca

B-3.14.1.12.1 Dextrán 70

Pesar exactamente de 0.2 a 0.5 g de dextrán 70, previamente desecado a 105 °C durante 6 horas, disolverlo en suficiente agua hasta exactamente 100 ml., y usar esta solución como solución muestra. Realizar el ensayo con la solución de muestra y con agua como se explica en viscosidad a 25 ± 0.1 °C: la viscosidad intrínseca, calculada a partir de la siguiente ecuación, debe estar entre 0.21 y 0.26.

$$\text{viscosidad intrínseca} = \frac{\ln \frac{\text{tiempo de escurrimiento (seg) de la solución muestra}}{\text{tiempo de escurrimiento (seg) del agua}}}{\text{Cantidad (g) de la muestra}}$$

B-3.14.1.12.2 Fracción de alto peso molecular

Pesar exactamante alrededor de 6 g de dextrán 70, previamente desecado a 105°C durante 6 horas, disolver en suficiente agua para alcanzar exactamente 100 ml., y transferir a un balón. Agregar lentamente suficiente metanol para precipitar del 7% al 10% de la muestra (usualmente 75 a 85 ml.), a 25 ± 1 °C con agitación. Disolver el precipitado en baño de agua a 35°C con agitación ocasional y dejarlo descansar más de 15 horas a 25 ± 1 °C. Separar el sobrenadante líquido por decantación y calentar el precipitado de la capa inferior a sequedad en baño de agua. Secar el residuo a 105°C durante 6 horas, y calcular la viscosidad intrínseca del residuo seco según se indica en 3.14.1.12.1: el valor es no más de 0.35.

B-3.14.1.12.3 Fracción de bajo peso molecular

Pesar exactamente alrededor de 6 g de dextrán 70, previamente desecado a 105°C durante 6 horas, disolver en suficiente agua hasta alcanzar exactamente 100 ml., y transferir a un balón. Agregar lentamente suficiente metanol para precipitar del 90 al 93% de la muestra (usualmente 110 a 130 ml.) a 25 ± 1 °C con agitación, centrifugar a 25 °C, y evaporar el sobrenadante líquido a sequedad en baño de agua. Desecar el residuo a 105°C durante 6 horas, y calcular la viscosidad intrínseca del residuo seco según se indica en 3.14.1.12.1: el valor es no menos de 0.10.

B-3.14.1.13 Antigenicidad

Disolver 6.0 g de dextrán 70 en solución isotónica de cloruro de sodio para alcanzar 100 ml., y esterilizar. Con esta solución, proceder según se indica en antigenicidad en dextrán 40 inyectable.

B-3.14.1.14 Piretógenos

Disolver 6.0 g de dextrán 70 en solución isotónica de cloruro de sodio hasta 100 ml., realizar el ensayo: esta solución cumple los requerimientos del ensayo de piretógenos.

B-3.15 MANITOL (RQ)

C₆H₁₄O₆ 182.17

Manita

El manitol es un alcohol hexahidroxilado derivado de la manosa que contiene no menos de 98 por ciento de C₆H₁₄O₆, calculado para la sustancia desecada.

Es un polvo cristalino, blanco, inodoro y con sabor dulzaño. Soluble en 6 partes de agua destilada; poco soluble en alcohol; insoluble en éter.

B-3.15.1 Especificaciones y procedimientos de control

B-3.15.1.1 Conservación

Conservar en recipientes de cierre perfecto.

B-3.15.1.2 Identificación

a) En un tubo de ensayo que contiene 1 mililitro de solución saturada de manitol, añádanse 5 gotas de solución de cloruro férrico SR. En otro tubo de ensayo que contiene 1 ml. de solución de cloruro férrico SR, añádanse 5 gotas de agua destilada. Añádanse a cada tubo, cinco gotas de solución concentrada de hidróxido de sodio SR: en el tubo sin manitol deberá formarse un precipitado pardo de hidróxido de hierro, mientras que en el tubo que contiene manitol se formará un precipitado amarillo. Agítense los tubos fuertemente; deberá obtenerse una solución límpida en el tubo con manitol, en tanto que el precipitado persistirá en el otro tubo. La adición ulterior de solución concentrada de hidróxido de sodio SR, no deberá producir precipitación en el tubo con manitol, pero sí una nueva precipitación en el otro tubo.

b) En un tubo de ensayo colóquese alrededor de 0.5 g de manitol y agréguese 3 ml. de anhídrido acético y 1 ml. de piridina. Calientese la mezcla en un baño de María durante 15 minutos o hasta que se haya disuelto completamente, y caliéntese durante 5 minutos más. Enfríese; agréguese 20 ml. de agua destilada, mézclese y déjese en reposo durante 5 minutos. Recójase el precipitado en un crisol de vidrio con placa filtrante de vidrio poroso; el hexaacetato de manitol, así obtenido, después de secado con vacío a 60 °C durante 1 hora, deberá fundir entre 119 y 124°C.

B-3.15.1.3 Punto de fusión

Entre 165 y 168°C ablandándose a temperatura más baja.

B-3.15.1.4 Acidez

Disuélvanse 5 g de manitol en 50 ml. de agua destilada exenta de anhídrido carbónico: el líquido obtenido no deberá requerir para su neutralización más de 0.3 ml. de solución 0.02N de hidróxido de sodio, usando solución de fenoltaleína SR como indicador.

B-3.15.1.5 Rotación específica

El poder rotatorio específico a 20 °C de una solución preparada agregando a 5 g de manitol 6.4 g de borato de sodio y cantidad suficiente de agua destilada hasta completar 45 ml.; dejando en reposo durante 1 hora, agitando de cuando en cuando, y completando después hasta 50 ml. con agua destilada: no deberá ser menor de +23° ni mayor de +24°.

B-3.15.1.6 Cloruro

Una porción de 5 g de manitol deberá cumplir el ensayo para límite de cloruros.

B-3.15.1.7 Sulfato

Una porción de 5 g de manitol deberá cumplir el ensayo para límite de sulfatos.

B-3.15.1.8 Azúcares reductores

Disuélvase 0.2 g de manitol, en 2 ml. de agua destilada; agréguese 5 ml. de solución cupritartárica alcalina SR y caliéntese en baño de María durante 5 minutos: a lo sumo, no deberá formarse más que un precipitado muy escaso.

B-3.15.1.9 Pérdida por desecación

Por desecación a 105°C durante 4 horas, no deberá perder más de 0.3% de su peso.

B-3.15.1.10 Residuo por incineración

No deberá dejar más de 0.1% de residuo.

B-3.15.1.11 Arsénico Metodo II (USP XXII - 211)

2 ppm.

B-3.15.1.12 Valoración

Pésese exactamente alrededor de 0.2 g de manitol previamente desecado y transfírase a un matraz aforado de 250 ml.; disuélvase en agua destilada y dilúyase con este disolvente hasta completar el volumen. Transfíranse 5 ml. de esa solución a otro matraz aforado de 250 ml. y agréguese 50 ml. del siguiente reactivo: mézclense 40 ml. de ácido sulfúrico diluido 1 en 20) con 60 ml. de solución de periodato de potasio 1 en 1000 acidificada con 3 a 5 gotas de ácido sulfúrico. Caliéntese la solución a baño de María durante 15 minutos; enfríese a temperatura ambiente y agréguese 1 g de ioduro de potasio. Déjese en reposo durante 5 minutos y valórese con solución 0.02N de tiosulfato de sodio, añadiendo solución de almidón SR en la proximidad del punto final. Repítase la valoración omitiendo el manitol: la diferencia entre las dos valoraciones representa la cantidad de solución 0.02N de tiosulfato de sodio requerida por el manitol.

Cada ml. de solución 0.02N de tiosulfato de sodio equivale a 0.00036 g de C₆H₁₄O₆.

B-3.16 BICARBONATO DE SODIO (RQ)

CO₃HNa 84.01

Carbonato ácido de sodio

Carbonato monosódico

El bicarbonato de sodio contiene no menos de 99% de CO₃HNa, calculado para la sustancia desecada.

Es un polvo blanco o pequeños cristales opacos, monoclinicos; inodoros; con sabor salino y francamente alcalino.

Estable en el aire seco, pero en el aire húmedo pierde poco a poco anhídrido carbónico, transformándose en carbonato neutro hidratado.

Soluble en 11 partes de agua destilada; insoluble en alcohol.

B-3.16.1 Especificaciones y procedimientos de control

B-3.16.1.1 Conservación

Conservar en recipientes de cierre perfecto.

B-3.16.1.2 Identificación

La solución de bicarbonato de sodio deberá responder a los ensayos para bicarbonato y para sodio.

B-3.16.1.3 pH

El pH de una solución bicarbonato de sodio al 1% P/V recientemente preparada, no deberá ser mayor de 8.6.

B-3.16.1.4 Aluminio, calcio y materias insolubles

Hiérvanse 10 g de bicarbonato de sodio con 50 ml. de agua destilada y 20 ml. de amoníaco diluido SR; fíltrese; séquese y calcínese el residuo insoluble: el residuo obtenido no deberá pesar más de 0.001 gramo.

B-3.16.1.5 Carbonato

Disuélvanse 1 g de bicarbonato de sodio, sin agitar, en 20 ml. de agua destilada a una temperatura no mayor de 15°C, y agréguese 2 ml. de solución 0.1N de ácido clorhídrico y dos gotas de solución de fenolftaleína SR: la mezcla no deberá tomar inmediatamente un tinte rosado.

B-3.16.1.6 Potasio

Disuélvanse 2 g de bicarbonato de sodio en unos 15 ml. de agua destilada; agréguese 3 ml. de ácido clorhídrico y evapórese la mezcla hasta sequedad; caliéntese el residuo a 120°C durante media hora y disuélvase en 10 ml. de agua destilada. A 5 ml. de esta solución, agréguese 5 ml. de solución de nitrito cobáltico sódico SR y 10 ml. de alcohol: de producirse una turbiedad dentro de la media hora, no deberá exceder a la producida en una solución testigo que contiene el residuo de evaporación de 0.1 mg de potasio y 3 ml. de ácido clorhídrico.

B-3.16.1.7 Cloruro

Una porción de 2.5 g de bicarbonato de sodio, disuelta en agua destilada adicionada de 2 ml. de ácido nítrico, deberá cumplir el ensayo para límite de cloruros.

B-3.16.1.8 Sulfato

Una porción de 1 g de bicarbonato de sodio, disuelta en agua destilada adicionada de 6 ml. de ácido clorhídrico diluido SR, deberá cumplir el ensayo para límite de sulfatos.

B-3.16.1.9 Hierro

Una porción de 2.5 g de bicarbonato de sodio disuelta en una mezcla de 20 ml. de agua destilada y 4 ml. de ácido clorhídrico, y diluida con agua destilada hasta completar 40 ml., deberá cumplir el ensayo para límite de hierro.

B-3.16.1.10 Sales de amonio

Caliéntese 1 g de bicarbonato de sodio con 10 ml. de solución de hidróxido de sodio SR: no deberán desprenderse vapores de amoníaco.

B-3.16.1.11 Metales pesados

Mézclense 2 g de bicarbonato de sodio con 5 ml. de agua destilada y 9.5 ml. de ácido clorhídrico diluido SR; hiérvase en baño de María durante 1 minuto; añádase una gota de solución de fenolftaleína SR y agréguese, gota a gota, amoníaco diluido SR hasta que la solución adquiera un tinte ligeramente rosado; enfríese; agréguese 2 ml. de ácido acético diluido SR y cantidad suficiente de agua destilada hasta completar 25 ml.: el límite de metales pesados, utilizando un testigo preparado con la solución tipo de plomo, es 5 ppm.

B-3.16.1.12 Pérdida por desecación

Por desecación durante 4 horas, en presencia de gel de sílice, una porción de unos 4 g de bicarbonato de sodio exactamente pesada, no deberá perder más de 0.25% de su peso.

B-3.16.1.13 Arsénico Metodo I (USP XXII - 211)

Límite 2 ppm.

B-3.16.1.14 Valoración

Pésense exactamente alrededor de 3 g de bicarbonato de sodio previamente desecado; disuélvanse en 25 ml. de agua destilada y valórese con solución 1N de ácido sulfúrico, usando solución de anaranjado de metilo SR como indicador.

Cada mililitro de solución 1N de ácido sulfúrico equivale a 0.0840 gramo de CO₃HNa.

B-3.17 SORBITOL (RQ)

C₆H₁₄O₆ 182.17

D-Glucitol

El sorbitol contiene no menos del 91% y no más del 100.5% de C₆H₁₄O₆ calculado en base seca. Puede contener pequeñas cantidades de otros alcoholes polihídricos.

B-3.17.1 Especificaciones y procedimientos de control

B-3.17.1.1 Envasado y conservación

Conservar en recipientes bien cerrados.

B-3.17.1.2 Identificación

Una solución de 5 g en alrededor de 4 ml. responde al siguiente ensayo: Tomar 6 ml. y agregarle 6 ml. de metanal, 1 ml. de benzaldehído y 1 ml. de ácido clorhídrico y agitar mecánicamente hasta la aparición de cristales. Filtrar con vacío, disolver los cristales en 20 ml. de agua en ebullición conteniendo 1 g de bicarbonato de sodio. Filtrar en caliente, enfriar el filtrado, filtrar con vacío, lavar con 5 ml. de una mezcla de partes iguales de metanol y agua y secar con aire. El derivado monobencilidensorbitol así obtenido funde a 174-179°C.

B-3.17.1.3 Agua, Método I (USP XXII-921)

No más de 1.0%.

B-3.17.1.4 Residuo por incineración (USP XXII-281)

No más de 0.1%.

B-3.17.1.5 Cloruro (USP XXII-221)

Una porción de 1.5 g presenta no más cloruro que el correspondiente a 0.10 ml. de ácido clorhídrico 0.02N (0.0050%).

B-3.17.1.6 Sulfato (USP XXII-221)

Una porción de 1.0 g presenta no más sulfato que el correspondiente a 0.10 ml. de ácido sulfúrico 0.0020N (0.0025%).

B-3.17.1.7 Arsénico, Método II (USP XXII-211)

Límite 3 ppm.

B-3.17.1.8 Metales pesados (USP XXII-231)

Disolver 2.0 g en 25 ml. de agua: el límite es 0.001%.

B-3.17.1.9 Azúcares reductores

Transferir 7 g, exactamente pesados, a un vaso de 400 ml. con la ayuda de 35 ml. de agua y mezclar. Agregar 50 ml. de tartrato cúprico alcalino SR, cubrir el vaso, calentar la mezcla a una velocidad tal que comience a hervir en 4 minutos y hervir por 2 minutos, midiendo el tiempo exactamente. Recoger el óxido cuproso precipitado en un crisol filtrante tarado, previamente lavado con agua caliente, alcohol y éter y luego secado a 105°C por 30 minutos. Lavar el óxido cuproso en el filtro con agua caliente, luego con 10 ml. de alcohol, y finalmente con 10 ml. de éter, y secar a 105°C durante 30 minutos: el peso de óxido cuproso no debe exceder los 50 mg.

B-3.17.1.10 Valoración

Fase móvil: usar agua degasificada.

Solución de resolución: disolver Manitol y Sorbitol SR en agua para obtener una solución de concentración 4,8 mg/ml. de cada uno.

Solución estándar: disolver una cantidad de Sorbitol SR pesada con precisión en agua, diluir cuantitativamente con agua para obtener una solución de concentración conocida de alrededor de 4.8 mg/ml.

Solución de ensayo: transferir alrededor de 0.24 g de Sorbitol, pesados con precisión a un matraz aforado de 50 ml., disolver en 10 ml. de agua, llevar a volumen y mezclar.

Sistema cromatográfico: el cromatógrafo líquido está equipado con detector de índice de refracción que se mantiene a temperatura constante, y una columna de 7.8 mm x 30 cm que contiene resina de intercambio catiónico fuerte, consistente en un copolímero de estireno divinilbenceno entrecruzada, sulfonada, en la forma cálcica y de alrededor de 9 mm de diámetro.

La columna se mantiene a 30 +/- 2°C y el flujo es de alrededor de 0.2 ml./minuto. Realizar la cromatografía de la solución estándar y registrar las respectivas respuestas de los picos como se indica en Procedimiento. La desviación estándar relativa para inyecciones replicadas es no mayor de 2 %. De igual manera, realizar la

cromatografía de la Solución de Resolución: la resolución, R, entre los picos de sorbitol y manitol es no menor que 2.0.

Procedimiento: inyectar separadamente volúmenes iguales (alrededor de 20 ml.) de solución de ensayo y solución estándar, correr los cromatogramas, medir las respuestas de los picos mayoritarios. Calcular la cantidad, en mg, de C₆H₁₄O₆ en el Sorbitol con la fórmula:

$$50c \text{ (ru / rs)}$$

donde c es la concentración, en mg/ml., de Sorbitol RS en la preparación estándar, y ru y rs son las respuestas de los picos obtenidas de la Solución de ensayo y la Solución Estándar respectivamente.

B-3.18 GELATINA (RQ)

Gelatina es un producto obtenido por hidrólisis parcial de colágeno, derivado de la piel, tejido conectivo blando y huesos de animales. La obtenida de un precursor por tratamiento ácido es denominada como tipo A, y por tratamiento alcalino tipo B.

B-3.18.1 Especificaciones y procedimientos de control

B-3.18.1.1 Envasado y conservación

Conservar en recipientes bien cerrados y en lugar seco.

B-3.18.1.2 Identificación

A: Agregar a una solución (1 en 100) trinitrofenol SR o una solución de dicromato de potasio (1 en 15) previamente mezclada con un cuarto de su volumen con HCl 3 N: se forma un precipitado amarillo.

B: Agregar a una solución (1 en 5000) ácido tánico SR: se produce turbidez.

B-3.18.1.3 Límites microbianos

Recuento de microorganismos aeróbicos totales viables menor a 10³ por gramo, Ausencia de Salmonella y Escherichia coli en 10 gramos.(Ensayos de contaminación microbiana Anexo L.6).

B-3.18.1.4 Residuo por incineración (USP XXII-281)

Incinerar 5.0 g sin el uso de ácido sulfúrico, con la adición de 1.5 a 2.0 g de parafina para evitar pérdidas debido a hinchamiento. Luego llevar a cenizas en una mufla a 550°C por 15 a 20 horas: el peso del residuo no debe exceder 2.0%.

B-3.18.1.5 Olor y sustancias insolubles en agua

Una solución caliente (1 en 40) está libre de cualquier olor desagradable y cuando se observa una capa de 2 cm de espesor es sólo levemente opalescente.

B-3.18.1.6 Dióxido de azufre

Disolver 20.0 g en 150 ml. de agua caliente en un balón de cuello alargado, agregar 5 ml. de ácido fosfórico y 1 g de bicarbonato de sodio e inmediatamente conectarle un refrigerante (Nota: la formación excesiva de espuma se puede disminuir con unas pocas gotas de antiespumante).

Destilar 50 ml., recibiendo el destilado en 50 ml. de iodo 0.1N. Acidificar el destilado con unas pocas gotas de ácido clorhídrico, agregar 2 ml. de cloruro de bario SR, y calentar en baño María hasta que el líquido sea prácticamente incoloro. El precipitado de sulfato de bario, si lo hubiera, una vez filtrado, lavado e incinerado, pesa no más de 3 mg., correspondiente a no más de 0.004% de dióxido de azufre. Deben hacerse correcciones por el sulfato que pudiera estar presente en 50 ml. de iodo 0.1N.

B-3.18.1.7 Arsénico, Método I (USP XXII-211)

Preparar la solución de ensayo como se indica a continuación. Mezclar 3.75 g con 10 ml. de agua en el generador. Agregar 10 ml. de ácido nítrico y 10 ml. de ácido perclórico, mezclar, calentar cuidadosamente hasta la producción de humos intensos de ácido perclórico. Enfriar, lavar hacia abajo los laterales del generador con agua, agregar 10 ml. de ácido nítrico y nuevamente calentar hasta humos intensos. Enfriar, lavar y nuevamente calentar hasta humos intensos. Si es necesario repetir la digestión, hasta obtener una solución clara. Enfriar, diluir con agua a 52 ml.,

agregar 3 ml. de ácido clorhídrico: la solución resultante, sigue los requerimientos del ensayo, la adición de 20 ml. de ácido sulfúrico 7N especificada en el procedimiento se omite.
El límite es 0.8 ppm.

B-3.18.1.8 Metales pesados (USP XXII-231)

Al residuo obtenido en el ensayo B-3.18.1.4 agregarle 2 ml. de ácido clorhídrico y 0.5 ml. de ácido nítrico y evaporar en baño María a sequedad. Agregarle al residuo 1 ml. de ácido clorhídrico 1N y 15 ml. de agua y calentar por unos minutos. Filtrar, lavar con agua hasta obtener 100 ml. de filtrado. Diluir 8 ml. de solución a 25 ml. con agua.

El Límite es 0.005%.

B-4 REACTIVOS Y MÉTODOS GENERALES

B-4.1 Soluciones SR

Ver características, preparación y usos en: "Test Solutions (TS)" en USP XXII páginas 1786-1792.

B-4.2 Soluciones SV

Ver característica preparación y usos en: "Volumetric Solutions (VS)" en USP XXII páginas 1792-1798.

B-4.3 Métodos generales

Ver metodologías en: "General Requirements for Tests and Assays" en USP XXII páginas 1470-1623.

ANEXO C

RECIPIENTES DE VIDRIO PARA SOLUCIONES PARENTERALES DE GRAN VOLUMEN

CONTENIDO

C-1 OBJETIVO

C-2 DEFINICIONES

C-3 CONDICIONES GENERALES

C-4 CONDICIONES ESPECÍFICAS

C-5 CRITERIO PARA LA ACEPTACIÓN O RECHAZO

C-1 OBJETIVO

Esta norma fija las condiciones relativas a los aspectos físicos y químicos de los recipientes de vidrio indicados específicamente para el envasado de Soluciones Parenterales de Gran Volumen (SPGV).

C-2 DEFINICIONES

Para los efectos de esta norma se adoptan las definiciones C.2.1 y C.2.2

C-2.1 Vidrio Tipo I

Vidrio borosilicato neutro, destinado a envasar medicamentos de uso parenteral.

C-2.2 Vidrio Tipo II

Vidrio sódico-cálcico tratado, generalmente usado para soluciones parenterales neutras o ácidas. Si se comprueba su estabilidad en relación a la solución envasada, podrá ser utilizado para preparaciones parenterales alcalinas.

C-3 CONDICIONES GENERALES

C-3.1 De los frascos

Los frascos deben ser acondicionados por el fabricante de la siguiente forma:

- a) dispuestos en forma ordenada y con la boca hacia abajo
- b) separados por paredes divisorias
- c) cada embalaje debe contener un único producto y un único número de lote.

C-3.2 De los embalajes

Los embalajes que acondicionan los frascos deben ofrecer seguridad durante su transporte y almacenamiento, no permitir la entrada de contaminantes y obedecer a las siguientes recomendaciones:

- a) estar en buen estado de conservación, es decir, sin deformaciones, rayaduras, manchas, humedad, o cuerpos extraños.
- b) poseer resistencia suficiente para permitir la estiba y almacenamiento sin sufrir deformaciones.
- c) estar identificados, individual y externamente con la siguiente información:
 - identificación del recipiente y tipo de vidrio
 - nombre del producto al que el frasco se destina (frasco impreso)
 - volumen nominal
 - cantidad de recipientes por embalaje
 - poseer indicación de posicionamiento (flecha o símbolo)
 - poseer indicación de altura máxima de estiba
 - número de lote
 - fecha de fabricación
 - nombre del fabricante.
 - código del recipiente (si es necesario).

C-4 CONDICIONES ESPECÍFICAS

Los frascos de vidrio deben poseer las características y responder a los ensayos descritos en C-4.1 a C-4.3. Los ensayos de C-4.1 y C-4.2 se realizarán en muestras tomadas por planes estadísticos de muestreo.

C-4.1 Inspección visual

Los frascos no deben presentar los siguientes defectos:

C-4.1.1 Defectos críticos (RQ)

- a) texto impreso ilegible o con error de impresión.
- b) escala volumétrica ilegible o errónea.
- c) fragmentos o rebabas de vidrio adheridas o no a sus paredes (interna o externa).
- d) contaminación por hongos en su interior.
- e) manchas de la pared externa o interna, irremovibles en las condiciones normales de limpieza.
- f) boca defectuosa (ovalización, estrangulamiento) que comprometa la hermeticidad del cierre.

C-4.1.2 Defectos mayores

- a) irregularidades de espesor.
- b) deformación en el cuerpo o en el fondo del frasco.
- c) inclusión de material no fundido.
- d) fisura, rayadura o poro en las paredes del frasco.
- e) burbujas de aire (mayores de 2 mm) en su pared.
- f) cuello torcido, deformado o incompleto.

C-4.2 Ensayos físicos (RQ)

C-4.2.1 Dimensiones: según las especificaciones del diseño patrón.

C-4.2.2 Volumen: dentro de un límite de tolerancia de $\pm 2\%$ del declarado.

C-4.2.3 Choque térmico: los frascos destinados a contener SPGV deben soportar una temperatura diferencial mínima de 42°C , según el procedimiento siguiente:

Sumergir completamente los frascos en un baño de agua a $20.0 \pm 1.5^{\circ}\text{C}$, manteniéndolos hasta que la temperatura se estabilice.

Transferirlos inmediatamente a un baño de agua caliente a $65.0 \pm 1.5^{\circ}\text{C}$, manteniéndolos completamente sumergidos durante 300 ± 10 seg. Sacarlos y volverlos a colocar en el baño de agua fría durante más de 15 segundos y menos de 1 minuto.

La capacidad de cada baño deberá ser como mínimo 4.2 L por cada 500 g de vidrio a ser ensayado.

C-4.2.4 Peso: dentro de las tolerancias establecidas.

C-4.3 Ensayos químicos (RQ)

C-4.3.1 Ensayos de resistencia química o hidrolítica

Determinan la resistencia del material, ya sea sobre el vidrio en polvo o sobre la superficie interna del recipiente de vidrio, al ataque por agua. El grado de ataque está determinado por la alcalinidad liberada hacia el medio en las condiciones especificadas y es extremadamente pequeño en los vidrios de mayor resistencia.

Los ensayos deben ser realizados en ambiente exento de humo y polvo.

C-4.3.1.1 Ensayo sobre vidrio en polvo, para vidrio Tipo I

Lavar cuidadosamente con agua para inyectables (conductividad no mayor de $0,15 \mu\text{mho/cm}$ a 25°C) 6 (seis) o más contenedores seleccionados al azar siguiendo un procedimiento de muestreo convenido.

Secarlos con una corriente de aire limpio y seco. Romper los contenedores en fragmentos de aproximadamente 25 mm. Dividir aproximadamente 100 g del vidrio así roto en tres porciones aproximadamente iguales, colocar una de esas porciones en el mortero especial, y moler el vidrio golpeando 3 o 4 veces con el martillo. Preparar los tamices de acero inoxidable de 20.3 cm (8") (N°20-850 μm -N°40-425 μm -N°50-300 μm), y vaciar el mortero en el tamiz N°20. Repetir la operación con las otras dos porciones restantes de vidrio, vaciando el mortero cada vez en el tamiz N°20. Agitar los tamices un breve tiempo, luego sacar el vidrio de los tamices N°20 y N°40, y moler y tamizar nuevamente como antes. Repetir nuevamente esta operación de molido y tamizado. Vaciar el recipiente colector, rearmar los tamices, y agitar en un agitador mecánico durante 5 minutos o a mano durante un tiempo equivalente. Transferir la porción retenida en el tamiz N°50, que debe pesar no menos de 10 g, a un recipiente cerrado, y almacenar en un desecador hasta ser usado para el ensayo.

Desparramar la muestra sobre un trozo de papel parafinado, y pasar un imán sobre la misma para retirar las partículas de hierro que pudieran pasar a la muestra durante el molido. Transferir la muestra a un erlenmeyer de vidrio resistente de 250 ml. de capacidad, y lavarla con seis porciones de 30 ml. de acetona, agitando cada vez aproximadamente durante 30 segundos, y decantando cuidadosamente la acetona. Luego del lavado, la muestra debe quedar libre de aglomeraciones de polvo de vidrio, y la superficie de los granos debe estar prácticamente libre de partículas finas adheridas. Secar el erlenmeyer y su contenido durante 20 minutos a 140°C , transferir los granos a un recipiente para pesar, y enfriar seco.

Procedimiento

Transferir 10.00 g de la muestra preparada, pesada exactamente, a un erlenmeyer de vidrio borosilicato de 250 ml. de capacidad que haya sido previamente tratado con agua para inyectables en un baño a 90°C durante no menos de 24 horas o a 121°C durante 1 hora. Agregar 50.0 ml. de agua para inyectables al erlenmeyer y a uno preparado del mismo modo que servirá de blanco. Tapar los erlenmeyer con tapones de vidrio borosilicato que hayan sido previamente tratados como los erlenmeyer, y que calcen bien en la boca de los mismos. Colocar los erlenmeyer en el autoclave, y cerrarlo perfectamente, dejando la válvula de purga abierta. Calentar hasta que salga vapor vigorosamente por la válvula, y continuar calentando durante 10 minutos. Cerrar la válvula, y ajustar la

temperatura en 121°C, tardando de 19 a 23 minutos en llegar a la temperatura deseada. Mantener la temperatura a $121 \pm 2.0^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos, contando el tiempo a partir del momento de alcanzar esta temperatura. Reducir el calentamiento de modo que el autoclave se enfríe y llegue a presión atmosférica entre 38 y 46 minutos, venteándose adecuadamente para prevenir la formación de vacío. Enfriar rápidamente el erlenmayer con agua corriente, decantar y transferir el agua a un recipiente convenientemente limpio, y lavar el vidrio residual molido con cuatro porciones de 15 ml. de agua para inyectables, transfiriendo el agua de lavado a la porción principal. Agregar 5 gotas de solución de rojo de metilo, y titular inmediatamente con solución de ácido sulfúrico 0.02 N usando una microbureta. Registrar el volumen de solución de ácido sulfúrico 0.02 N usada para neutralizar el extracto obtenido de 10 g de muestra, y corregir el blanco. El volumen utilizado no debe exceder lo indicado en la Tabla 1.

C-4.3.1.2 Ensayo sobre recipientes de vidrio, para vidrio Tipo I y II

Lavar cuidadosamente dos veces, 3 o más recipientes de vidrio seleccionados al azar, con agua para inyectables.

Procedimiento

Llenar cada recipiente hasta el 90% de su capacidad con agua para inyectables, y tapar los recipientes con papel aluminio previamente lavado con agua purificada. Colocar los recipientes en el autoclave y cerrarlo perfectamente, dejando la válvula de purga abierta. Calentar hasta que salga vapor vigorosamente por la válvula, y continuar calentando durante 10 minutos. Cerrar la válvula y ajustar la temperatura en 121°C, tardando de 19 a 23 minutos en llegar a la temperatura deseada. Mantener la temperatura a $121 \pm 2.0^{\circ}\text{C}$ durante 60 minutos, contando el tiempo a partir del momento de alcanzar esta temperatura. Reducir el calentamiento de modo que el autoclave se enfríe y llegue a la presión atmosférica entre 38 y 46 minutos, venteándose adecuadamente para prevenir la formación de vacío. Transferir el contenido de los recipientes en ensayo a un nuevo recipiente con capacidad suficiente. Tomar una alícuota de 100 ml. con una probeta y transferirla a un erlenmeyer de 250 ml. de vidrio borosilicato. Agregar 5 gotas de solución de rojo de metilo, y titular aún caliente con solución de ácido sulfúrico 0.02 N. Completar la titulación dentro de los 60 minutos de abierto el autoclave. Registrar el volumen de solución de ácido sulfúrico 0.02 N usada para neutralizar el extracto de la muestra, y corregir con un blanco. El volumen no debe exceder lo indicado en la Tabla 1 según el tipo de vidrio en cuestión.

C-4.3.1.4 Tabla 1: Tipos de vidrio y límites de los ensayos

Tipo de vidrio	Descripción	Tipo de ensayo	Límites		
			Capacidad(ml.)		Volumen de H2SO4 0,02 N (ml.)
I	Vidrio borosilicato	C-4.3.1.1	Todas	1,0	neutro
C-4.3.1.2	Todas	0,2			
II	Vidrio sódico cálcico tratado	C-4.3.1.2	mayor de 100	0,2	

C-5 Criterio para la aceptación o rechazo

Los recipientes serán aceptados siempre que cumplan los requisitos obligatorios (RQ) de esta norma, caso contrario serán rechazados.

ANEXO D

RECIPIENTES PLASTICOS PARA SOLUCIONES PARENTERALES DE GRAN VOLUMEN

CONTENIDO

D-1 OBJETIVO
D-2 DEFINICIONES
D-3 CONDICIONES GENERALES
D-4 CONDICIONES ESPECÍFICAS
D-5 METODOS DE ENSAYO DE LOS RECIPIENTES PLASTICOS
D-6 CRITERIO PARA ACEPTACIÓN O RECHAZO

D-1 OBJETIVO

D-1.1 Esta Norma fija las condiciones exigibles relativas a los aspectos físicos, químicos y biológicos para los recipientes plásticos indicados específicamente para el envasado de Soluciones Parenterales de Gran Volumen (SPGV).

D-1.2 Las exigencias para los recipientes plásticos para Soluciones Parenterales de Gran Volumen son las siguientes:

- a) Asegurar que la calidad de la solución parenteral se mantenga durante la vida útil del producto;
- b) Posibilitar el envasado, la esterilización, el embalaje, el almacenamiento, el transporte, el manipuleo y la administración de la solución parenteral en forma segura y eficaz;
- c) Evitar la contaminación microbiológica de la solución;
- d) Evitar interacciones físicas, químicas o biológicas, entre el recipiente y la solución, que afecten la estabilidad de la preparación y que ocasionen problemas de toxicidad al usuario.
- e) Asegurar compatibilidad funcional con los equipos de infusión.

D-2 DEFINICIONES

A los efectos de esta Norma se adoptan las definiciones siguientes:

D-2.1 Recipiente plástico

Envase flexible o rígido de forma y capacidad variada.

D-2.1.1 Recipiente plástico vacío

Recipiente listo, con inscripción, apropiado para contener SPGV.

D-2.1.2 Recipiente plástico lleno

Recipiente conteniendo SPGV estéril y apirógena.

D-2.2 Manufactura

Todas las operaciones que intervienen en la producción del recipiente plástico.

D-2.3 Fabricante

Persona jurídica que realiza las operaciones de manufactura hasta la obtención del recipiente plástico.

D-2.4 Materias Primas (RQ)

Polímeros y aditivos para la fabricación de recipientes plásticos, que responden a los requisitos de la Farmacopea Europea: "Materiales Plásticos usados para la fabricación de recipientes para uso parenteral y/o soluciones acuosas para infusiones intravenosas" y "Recipientes".

En el caso de las materias primas no incluidas en la Farmacopea Europea, su uso se someterá al acuerdo de los países integrantes del MERCOSUR.

D-2.5 Agua para inyectables

Agua para fabricación de SPGV conforme a los requisitos del Anexo B de este reglamento.

D-2.6 Marcado

Inscripción en el recipiente por el proceso de moldeo o por impresión.

D-2.7 Volumen nominal

Volumen previsto o declarado del recipiente.

D-3 CONDICIONES GENERALES

D-3.1 Generalidades. (RQ)

Los recipientes plásticos deben reunir las siguientes condiciones según especificaciones que se detallan a continuación:

- a) suficientemente transparentes o traslúcidos como para permitir una inspección visual del contenido contra la luz;
- b) fabricados con materiales plásticos exentos de pigmentos y colorantes;
- c) fácilmente vaciables sin insuflarles aire, y resistentes a la tracción y a la presión;
- d) de paredes uniformes, sin fisuras, rayaduras, rebabas, burbujas de aire o materiales extraños;
- e) compatibles con las SPGV durante el almacenamiento;
- f) apirogénicos, atóxicos y relativamente impermeables al vapor de agua;
- g) que puedan ser cerrados convenientemente, vacíos o llenos, a fin de evitar la contaminación de las SPGV;
- h) provistos de un elemento resistente para la sustentación y una escala graduada de volumen.

D-3.2 Manufactura

La fabricación, almacenamiento y transporte de los recipientes plásticos, deben realizarse de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura y las siguientes exigencias:

- a) La fabricación de recipientes se debe realizar en un área limpia.
- b) La fabricación por laminación se debe realizar en un área de clase 10.000, o en un área clase 100.000 con un dispositivo de eliminación de partículas por electricidad estática, o sobre un flujo laminar clase 100.
- c) El aire utilizado en las máquinas debe ser filtrado a través de filtros cuya porosidad no sea mayor que 0,45 μm

D-3.3 Marcado

El marcado de los recipientes debe seguir las especificaciones del fabricante de las SPGV y la escala graduada debe ser recalibrada cada vez que se rectifica el molde o se modifican los sistemas de impresión.

D-3.4 Embalaje

Los recipientes plásticos producidos deben ser inmediatamente acondicionados en sistemas cerrados, de forma tal que se cumplan las exigencias de este Reglamento Técnico.

Los recipientes plásticos cerrados, fabricados para terceros, deben acondicionarse en bolsas plásticas cerradas, con un espesor de 0,10 mm como mínimo, con protección externa adicional, por ejemplo: cajas de cartón o plástico, contenedores flexibles, bolsas de papel o plástico.

Cada pieza de embalaje debe ser identificada como mínimo, con la siguiente información:

- a) capacidad nominal de los recipientes;
- b) número de lote;
- c) cantidad;
- d) materia prima;
- e) fecha de fabricación;
- f) número de máquina o molde.

D-4 CONDICIONES ESPECÍFICAS

La recepción y el control de las materias primas y de los recipientes plásticos elaborados por terceros deben ser realizados de acuerdo con los procedimientos establecidos por las Buenas Prácticas de Manufactura de SPGV (Anexo A).

D-4.1 Requisitos Físicos

D-4.1.1 Control Visual (RQ)

Los recipientes plásticos deben ser observados en cuanto a su aspecto general y no deben presentar:

- a) fallas de soplado (fisuras, rayaduras, rebabas, escamas, burbujas);
- b) inclusiones de materiales, internas y externas;
- c) partículas extrañas;
- d) sistemas de cierre deficientes;
- e) falta de centrado y fallas internas (fisuras, rayaduras) de las paredes del pico, desde su base hasta el lugar de corte para su utilización;
- f) falta de uniformidad de la unión del molde.

D-4.1.2 Soldadura del pico

El cierre del pico, en las condiciones del proceso, debe garantizar un perfecto cierre del recipiente.

D-4.1.3 Distribución del material

El recipiente plástico debe presentar paredes uniformes y con espesores que aseguren la resistencia a la penetración de microorganismos.

D-4.1.4 Transparencia

El recipiente plástico debe tener una transparencia tal que posibilite la verificación contra la luz del aspecto y limpidez de la solución en él contenida, permitiendo la observación de partículas, turbidez o cambios de color de la solución.

D-4.1.5 Permeabilidad al vapor de agua. (RQ)

El recipiente plástico lleno con la solución parenteral, que puede conservarse también dentro de un envase protector externo herméticamente cerrado, no debe perder más del 2,5% de la masa al año a 28°C y a 65% de humedad relativa.

D-4.1.6 Resistencia de la base del pico

La base del pico debe ser resistente a movimientos de flexión sin producirse fisuras, rasgaduras o pinchaduras, aunque fueran superficiales.

D-4.1.7 Estanqueidad y resistencia a la temperatura y a la presión interna

El recipiente plástico lleno debe soportar variaciones de temperatura y de presión sin pérdida de su estanqueidad.

D-4.1.8 Firmeza y estanqueidad de la conexión del pico del recipiente con el equipo

El pico del recipiente plástico lleno debe permitir una perfecta conexión con la punta perforante del equipo de infusión, de modo que no exista vaciamiento y que la punta perforante permanezca asegurada cuando se la somete a tracción.

D-4.1.9 Resistencia del asa de sustentación

El asa debe permitir la utilización del recipiente colgado, en las condiciones de uso y durante el tiempo de infusión de la solución, sin presentar señales de ruptura o deformación.

D-4.1.10 Resistencia al impacto

Los recipientes llenos deben resistir el impacto sin presentar rotura, fisura o vaciamiento.

D-4.1.11 Estanqueidad del lugar de inoculación (RQ)

Si se ha previsto un lugar de inoculación en el recipiente plástico, éste debe permanecer estanco después de la punción y el retiro de la aguja.

D-4.1.12 Adherencia del rótulo (etiqueta) (RQ)

La etiqueta debe adherirse al recipiente de manera que no se separe durante la vida útil del producto. Deberá cumplir con el ensayo de adherencia.

D-4.1.13 Peso y dimensiones

Los recipientes plásticos deben poseer un peso y dimensiones de acuerdo con las especificaciones y límites de tolerancia establecidas por el fabricante.

D-4.2 Requisitos químicos (RQ)

Los polímeros y los recipientes para envases de SPGV deben responder a los requisitos de la Farmacopea Europea: "Materiales Plásticos usados para la fabricación de recipientes para uso parenteral y/o soluciones acuosas para infusiones intravenosas" y "Recipientes".

D-4.3 Requisitos biológicos (RQ)

D-4.3.1 Impermeabilidad a los microorganismos (RQ)

Después de su esterilización y durante el almacenamiento, el recipiente plástico debe garantizar la esterilidad de la solución en él contenida.

D-4.3.2 Toxicidad (RQ)

El recipiente plástico no debe liberar hacia la solución en él contenida, sustancias en cantidades capaces de ejercer efectos tóxicos.

Los componentes de adhesivos, de colas de los rótulos y de tintas de impresión, no deben atravesar las paredes del recipiente.

D-4.3.3 Sustancias pirogénicas (RQ)

El recipiente plástico no debe liberar hacia la solución en él contenida sustancias capaces de ejercer efectos pirogénicos.

D-5 MÉTODOS DE ENSAYO DE LOS RECIPIENTES PLÁSTICOS

Los ensayos siguientes deberán realizarse sobre muestras obtenidas siguiendo un plan aceptable de muestreo. En cada caso deberá establecerse el criterio de aceptabilidad y la tolerancia.

D-5.1 Ensayos físicos

D-5.1.1 Control visual (RQ)

Los envases examinados no deberán presentar a simple vista los defectos descritos en D-4.1.1

D-5.1.2 Soldadura previa del pico

Los picos de los recipientes plásticos llenos, deben ser cerrados simulando el procedimiento industrial, observando si existe una soldadura perfecta con cierre hermético del pico.

D-5.1.3 Distribución del material

El espesor de las paredes debe medirse en las partes superior, media e inferior del recipiente plástico.

D-5.1.4 Transparencia

Llenar un envase con un volumen igual a su capacidad nominal con solución opalescente primaria diluida 1 en 200 en el caso de envases de polietileno o polipropileno, 1 en 400 para otros envases. La turbidez de la suspensión debe ser perceptible cuando se observa a través del envase y se lo compara con un envase similar lleno con agua.

Reactivos

Solución de sulfato de hidracina.

Disolver 1,0 g de sulfato de hidracina en agua y diluir a 100 ml. con el mismo solvente.

Dejar en reposo durante 4 a 6 horas.

Solución de hexametilentetramina.

Disolver 2,5 g de hexametilentetramina en 25 ml. de agua en un matraz de vidrio con tapón, de 100 ml. de capacidad.

Solución opalescente primaria.

Agregar a la solución de hexametilentetramina contenida en un matraz, 25,0 ml. de solución de sulfato de hidracina. Mezclar y dejar en reposo por 24 horas. Esta solución es estable durante 2 meses, cuando se la almacena en recipientes de vidrio libres de defectos superficiales.

La suspensión no debe adherirse al vidrio y debe ser bien mezclada antes de ser usada.

D-5.1.5 Permeabilidad al vapor de agua (RQ)

Los recipientes plásticos llenos con la solución parenteral, que pueden conservarse también dentro de un envase protector externo herméticamente cerrado, deberán almacenarse a 28°C y 65% de humedad relativa durante 3 meses. Cada 7 días a partir del comienzo del ensayo, deberán pesarse a fin de establecer la curva de la eventual pérdida de peso por permeabilidad al vapor de agua. Al finalizar el ensayo la pérdida de peso no debe exceder el 0,625% (2,5% al año) en las condiciones especificadas por el fabricante para el espesor de la pared del recipiente plástico que contiene la solución y el espesor de la pared del envase protector externo.

D-5.1.6 Resistencia de la base del pico

La parte superior de los recipientes plásticos (pico) debe doblarse 10 veces hacia la izquierda y hacia la derecha, formando un ángulo de 30 grados respecto de su posición inicial. En la base de los picos no deben formarse fisuras, pinchaduras o rasgaduras, aunque fueran superficiales.

D-5.1.7 Estanqueidad y resistencia a la temperatura y a la presión interna

Colocar los recipientes llenos durante 24 horas a una temperatura entre -5°C y +5°C, y a continuación entre 50 y 55°C. Después de llevarlos a temperatura ambiente, colocar los recipientes entre dos placas paralelas y someterlos a una presión interna de 100 kPa durante 10 minutos a 20°C. No deben producirse pérdidas de líquido.

D-5.1.8 Firmeza y estanqueidad de la conexión del pico del recipiente con el equipo.

Conectar las puntas perforantes de los equipos a los picos de los recipientes plásticos llenos simulando las condiciones de uso.

Colgar los conjuntos del soporte de infusión, y aplicar a las cámaras de goteo una fuerza de tracción dirigida hacia abajo de 10 N durante 5 horas. Los equipos de infusión no deben desprenderse y la estanqueidad debe garantizarse.

D-5.1.9 Resistencia del asa de sustentación

A los recipientes llenos, colgados, aplicar una fuerza longitudinal mínima de 25 N durante 5 horas. Las asas de sustentación no deben presentar señales de rotura o de deformación.

D-5.1.10 Resistencia al impacto

Dejar caer los recipientes plásticos llenos desde una altura de 2 m sobre una superficie lisa y rígida. Este impacto no debe causar estallido, ruptura, fisura o vaciado en cualquier lugar de los recipientes.

D-5.1.11 Estanqueidad del lugar de inoculación (RQ)

Punzar los lugares de inoculación de los recipientes vacíos y cerrados, con una aguja de 0,6 mm de diámetro externo.

Retirar la aguja y verificar la estanqueidad de los puntos de inoculación, sumergiendo los recipientes en agua y sometiendo a una presión interna de 20 kPa durante 15 segundos. No debe haber pérdidas de aire.

D-5.1.12 Adherencia del rótulo (RQ)

Mantener no menos de 5 envases a temperatura ambiente durante 5 días. Luego sumergirlos en agua a 24 °C + 2 °C durante 48 horas. Al final del ensayo todos los rótulos deben permanecer adheridos a los recipientes.

D-5.1.13 Peso y dimensiones

El peso y dimensiones de los envases deben estar dentro de los límites de tolerancia establecidos en D.4.1.13.

D-5.2 Ensayos químicos (RQ)

Para los ensayos químicos de los polímeros y de los recipientes plásticos se debe adoptar la metodología descripta en la Farmacopea Europea: "Materiales plásticos usados para la fabricación de recipientes para uso parenteral y/o soluciones acuosas para infusiones intravenosas" y "Recipientes".

D-5.3 Ensayos biológicos (RQ)

D-5.3.1 Impermeabilidad a los microorganismos (RQ)

Llenar 4 recipientes plásticos hasta su volumen nominal con medio de cultivo caldo triptona-soja, y esterilizar; o usar un proceso de llenado estéril.

Incubar los recipientes durante 48 horas a 37°C, de modo que si hay contaminación, ésta pueda visualizarse. Colocar los recipientes en frascos de vidrio con tapa y conteniendo el mismo medio de cultivo usado anteriormente, de modo que 3/4 partes de los recipientes plásticos queden inmersos.

Inocular el medio de cultivo del frasco de vidrio con un cultivo de *Serratia marcescens* en caldo e incubar a 30-32 °C durante 10 días.

Preparar como control positivo un recipiente plástico como el indicado más arriba, inoculado con 1 ml. del cultivo bacteriano usado en el ensayo. El recipiente control no se coloca en el frasco de vidrio como los otros cuatro recipientes, pero se incuba durante 10 días a 30 - 32°C.

El medio de cultivo contenido en el recipiente control debe presentar nítida turbidez, mientras que los medios de cultivo contenidos en los recipientes plásticos en ensayo deben permanecer límpidos.

D-5.3.2 Ensayos de toxicidad (RQ)

Utilizar la metodología descrita en el ANEXO L Ensayos biológicos

L.5 Ensayos de reactividad biológica

L.5.1 Ensayo de reactividad biológica "in vitro"

L.5.2 Ensayo de reactividad biológica "in vivo"

D-5.3.3 Sustancias piretógenas (RQ)

D-5.3.3.1 Obtención del extracto

Tomar una muestra de 25 cm x 25 cm (625 cm²) del recipiente plástico, verificando que no posea etiquetas ni impresiones. El tamaño de la muestra equivale a 1250 cm² de superficie total teniendo en cuenta ambas caras.

Cuando las dimensiones del recipiente no permitan tomar en un solo trozo el material en las medidas indicadas, tomar tantos trozos como sea necesario para obtener una superficie total de 1250 cm².

Cortar la muestra en trozos de 2 cm x 5 cm (10 cm²). Lavar dos veces con agua destilada.

Introducir en un matraz de borosilicato que contenga 250 ml. de solución isotónica de cloruro de sodio.

Colocar en autoclave a 121 °C durante 60 minutos.

Enfriar y llevar el volumen a 250 ml. con agua estéril y apirogénica.

Efectuar paralelamente un ensayo en blanco con la misma cantidad de solución isotónica de cloruro de sodio.

Notas:

- 1) No tiene importancia que durante el proceso de autoclavado los trozos de material plástico se adhieran ligeramente entre sí.
- 2) Cuando el material plástico sea sensible al calor, calentar el matraz con su contenido a 70°C durante 24 horas o 50 °C durante 72 horas.
- 3) La extracción puede realizarse con un recipiente plástico completo manteniendo la relación: 250 ml. de agua destilada por cada 1250 cm² de superficie total del material.
- 4) Cuando sea necesario un mayor volumen de extracto que el indicado en el procedimiento de extracción (250 ml.) para poder cumplimentar los distintos ensayos, tomar mayor cantidad de muestra respetando la relación indicada en 3).

D-5.3.3.2 Ensayos

Utilizar la metodología descrita en el ANEXO L Ensayos Biológicos

L.2 Ensayo de piretógenos

L.3 Ensayo de endotoxinas bacterianas.

Límite de endotoxinas: 0,5 E U/ml.

D-6 CRITERIO PARA ACEPTACIÓN O RECHAZO

Los recipientes serán aceptados siempre que cumplan los requisitos obligatorios (RQ) de esta norma, en caso contrario serán rechazados.

ANEXO E

ESPECIFICACIONES Y CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO

CONTENIDO

E-1 OBJETIVO

E-2 PRODUCTOS TERMINADOS

E-3 REQUERIMIENTOS GENERALES

E-4 REACTIVOS

E-1 OBJETIVO

Esta norma establece especificaciones para los productos terminados y los procedimientos respectivos para su control.

E-2 PRODUCTOS TERMINADOS

E-2.1 SOLUCIÓN DE CLORURO DE SODIO INYECTABLE

La solución de Cloruro de Sodio Inyectable es una solución estéril de Cloruro de Sodio en Agua para Inyectables. No contiene agentes antimicrobianos. Contiene no menos del 95.0% y no más del 105.0% de la cantidad indicada de ClNa en el rótulo.

E-2.1.1 Especificaciones y Procedimientos de Control

E-2.1.1.1 Envasado y Conservación: Conservar en envases monodosis de plástico o vidrio, éste último preferentemente de tipo I o tipo II.

E-2.1.1.2 Rotulado: El rótulo responderá a lo especificado en el Reglamento Técnico para SPGV punto 8.

E-2.1.1.3 Identificación: Responde a los ensayos para Sodio (USP XXII-191) y para Cloruro (USP XXII-191).

E-2.1.1.4 Sustancias pirogénicas: Podrá optarse por uno de los siguientes ensayos.

a) Ensayo de pirogénos: Cumple con los requerimientos del ensayo de Pirogénos (Anexo L.2). (NOTA: Diluir con Agua para Inyectables aquellas soluciones que contengan más del 0.9% de cloruro de sodio para dar una concentración del 0.9%).

b) Ensayo de endotoxinas bacterianas: Se llevará a cabo de acuerdo a lo descrito en "Ensayo de endotoxinas bacterianas" Anexo L.3. No deberá contener más de 0.5 UE/ml. cuando la concentración de cloruro de sodio se encuentre entre 0,5% y 0,9 %. Para soluciones con concentraciones de cloruro de sodio entre 3% y 24,3%, éstas no podrán contener más de 3,6 UE/ml.

E-2.1.1.5 pH (USP XXII-791): entre 4.5 y 7.0.

E-2.1.1.6 Partículas extrañas: cumple con el ensayo de "Partículas extrañas" (E.3.1.10).

E-2.1.1.7 Hierro (USP XXII-241): Diluir 5.0 ml. de solución con agua hasta 45 ml., y agregar 2 ml. de ácido clorhídrico: el límite es 2 ppm.

E-2.1.1.8 Metales Pesados (USP XXII-231 Método I): Colocar un volumen de solución, equivalente a 1.0 g de cloruro de sodio, en un vaso adecuado, si es necesario evaporar a un volumen de aproximadamente 20 ml., agregar 2 ml. de ácido acético 1N, luego diluir con agua a 25 ml. Proceder como está indicado, excepto que se debe usar 1 ml. de Solución Standard de Plomo (10 ug de Pb) en la Preparación Standard y en la Preparación Control: el límite es de 0.001%, en base a la cantidad de cloruro de sodio.

E-2.1.1.9 Otros requerimientos: Cumple con los "Requerimientos generales para las SPGV"(E.3.1)

E-2.1.1.10 Valoración: Pipetear un volumen de Solución de Cloruro de Sodio para Inyectables, equivalente a aproximadamente 90 mg de cloruro de sodio, en una cápsula de porcelana, y agregar 140 ml. de agua y 1 ml. de

diclorofluoresceína SR. Mezclar, y titular con nitrato de plata 0.1 N SV hasta que flocule el cloruro de plata y la mezcla adquiera un color rosa débil. Cada ml. de nitrato de plata 0.1 N es equivalente a 5.844 mg. de NaCl.

E-2.2 SOLUCION DE DEXTROSA INYECTABLE

La Solución de Dextrosa Inyectable es una solución estéril de dextrosa en Agua para inyectables. Contiene no menos del 95.0 % y no más del 105.0 % de la cantidad indicada en el rótulo de C₆H₁₂O₆.H₂O. No contiene agentes antimicrobianos.

E-2.2.1 Especificaciones y Procedimientos de Control

E-2.2.1.1 Envasado y conservación: Conservar en envases monodosis de plástico o vidrio, éste último preferentemente de tipo I o tipo II.

E-2.2.1.2 Rotulado : El rótulo responderá a lo especificado en el Reglamento Técnico para SPGV punto 8 .

E-2.2.1.3 Identificación: Responde a la prueba de Identificación detallada para Dextrosa en ANEXO B-3.1.

E-2.2.1.4 Sustancias pirogénicas: Podrá optarse por uno de los siguientes ensayos.

a) Ensayo de pirogénos: Cumple con los requerimientos del ensayo de pirogénos (Anexo L.2). (NOTA. Diluir con Agua para Inyectables las soluciones que contengan más del 10% de dextrosa para llevar a una concentración del 10%).

b) Ensayo de endotoxinas bacterianas: Se llevará a cabo de acuerdo a lo descrito en "Ensayo de endotoxinas bacterianas" Anexo L.3. No deberá contener más de 0,5 UE/ml. cuando la concentración de dextrosa sea menor al 5%. Para soluciones con concentraciones de dextrosa entre el 5% y el 70%, éstas no podrán contener más de 10,0 UE/gramo de dextrosa. NOTA: Previo al análisis, diluir las soluciones que contengan más del 10% de dextrosa para llevar a una concentración del 10%.

E-2.2.1.5 pH (USP XXII-791): entre 3.5 y 6.5 determinado en una alícuota a la cual se han agregado 0.30 ml. de solución saturada de cloruro de potasio cada 100 ml. y que previamente se ha diluido con agua, si es necesario, a una concentración de no más del 5% de dextrosa.

E-2.2.1.6 Partículas extrañas: cumple con el ensayo de "Partículas extrañas" (E-3.1.10).

E-2.2.1.7 Metales Pesados (USP XXII-231): Transferir un volumen de solución, equivalente a 4.0 g de dextrosa, a un recipiente adecuado, y ajustar el volumen a 25 ml. por evaporación o agregado de agua, según sea necesario: el límite es de 0.0005 C%, donde C es la cantidad rotulada, en gramos de, C₆H₁₂O₆.H₂O por ml. de solución.

E-2.2.1.8 5-Hidroximetilfurfural y sustancias relacionadas: Diluir un volumen exactamente medido de solución, equivalente a 1.0 g de C₆H₁₂O₆.H₂O, con agua hasta 250.0 ml. Determinar la absorbancia de esta solución en una celda de 1 cm a 284 nm, con un espectrofotómetro adecuado, usando agua como blanco: la absorbancia no debe ser mayor de 0.25.

E-2.2.1.9 Otros requerimientos: Cumple con los "Requerimientos generales para SPGV" (E.3.1).

E-2.2.1.10 Valoración: Transferir un volumen exactamente medido de Solución de Dextrosa Inyectable, que contenga 2 a 5 g de dextrosa, a un matraz aforado de 100 ml. Agregar 0.2 ml. de hidróxido de amonio 6 N, llevar a volumen con agua y mezclar. Determinar la rotación angular en un tubo polarimétrico adecuado a 25o (Ver Rotación Óptica (USP XXII-781)). La rotación observada, en grados, multiplicada por 1,0425 A, en la cual A es el cociente entre 200 y la longitud, en mm, del tubo de polarímetro empleado, representa el peso, en g, de C₆H₁₂O₆.H₂O en el volumen de solución tomado.

E-2.3 SOLUCIÓN INYECTABLE DE DEXTROSA Y CLORURO DE SODIO

La Solución Inyectable de Dextrosa y Cloruro de Sodio es una solución estéril de Dextrosa y Cloruro de Sodio en Agua para Inyectables. Contiene no menos del 95.0% y no más del 105.0% de la cantidad indicada en el rótulo de $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ y de NaCl. No contiene agentes antimicrobianos.

E-2.3.1 Especificaciones y Procedimientos de Control

E-2.3.1.1 Envasado y Conservación: Conservar en envases monodosis de plástico o vidrio, éste último preferentemente de tipo I o tipo II.

E-2.3.1.2 Rotulado: El rótulo responderá a lo especificado en el Reglamento Técnico para SPGV punto 8.

E-2.3.1.3 Identificación: Responde al ensayo de Identificación indicado en Dextrosa ANEXO B-3.1, y a los ensayos para Sodio (USP XXII-191) y para Cloruro (USP XXII-191).

E-2.3.1.4 Sustancias pirogénicas: Podrá optarse por uno de los siguientes ensayos.

a) Ensayo de pirogénos: Cumple con los requerimientos del ensayo de pirogénos (Anexo L.2); establecidos en Solución de Dextrosa Inyectable.

b) Ensayo de endotoxinas bacterianas: Se llevará a cabo de acuerdo a lo descrito en "Ensayo de endotoxinas bacterianas" Anexo L.3. No deberá contener más de 10,0 UE/gramo de dextrosa.

E-2.3.1.5 pH (USP XXII-791): entre 3.5 y 6.5, determinado en una alícuota diluida con agua, si es necesario, hasta una concentración de no más del 5% de dextrosa.

E-2.3.1.6 5-Hidroximetilfurfural y sustancias relacionadas: Diluir un volumen exactamente medido de solución, equivalente a 1.0 g de $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ con agua hasta 500.0 ml. Determinar la absorbancia de esta solución en una celda de 1 cm a 284 nm, con un espectrofotómetro adecuado, usando agua como blanco: la absorbancia es no más de 0.25.

E-2.3.1.7 Otros requerimientos: Cumple con los "Requerimientos generales para las SPGV" (E.3.1).

E-2.3.1.8 Valoración de dextrosa: Transferir un volumen exactamente medido de Solución Inyectable de Dextrosa y Cloruro de Sodio, que contiene de 2 a 5 g de dextrosa, a un frasco volumétrico de 100 ml. . Agregar 0.2 ml. de hidróxido de amonio 6 N, llevar a volumen con agua, y mezclar. Determinar la rotación angular en un tubo polarimétrico adecuado a 25° (Ver Rotación Óptica (USP XXII-781)). La rotación observada, en grados, multiplicada por 1.0425 A, donde A es la relación 200 dividido la longitud, en mm, del tubo polarimétrico empleado, representa el peso, en g, de $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ en el volumen de solución tomado.

E-2.3.1.9 Valoración de Cloruro de Sodio: Transferir un volumen exactamente medido de Solución Inyectable de Dextrosa y Cloruro de Sodio, equivalente a aproximadamente 90 mg de cloruro de sodio, a una cápsula de porcelana, y agregar 140 ml. de agua y 1 ml. de diclorofluoresceína SR. Mezclar y titular con nitrato de plata 0.1 N SV hasta que flocule el cloruro de plata y la mezcla adquiera un débil color rosa. Cada ml. de nitrato de plata 0.1 N es equivalente a 5.844 mg. de NaCl.

E-2.4 AGUA ESTÉRIL PARA INYECTABLES

El Agua Estéril para Inyectables es Agua para Inyectables esterilizada y adecuadamente envasada. No contiene agentes antimicrobianos u otra sustancia agregada.

E-2.4.1 Especificaciones y Procedimientos de Control

E-2.4.1.1 Envasado y Conservación: Conservar en envases monodosis de plástico o vidrio, éste último preferentemente de tipo I o tipo II.

E-2.4.1.2 Rotulado: El rótulo responderá a lo especificado en el Reglamento Técnico para SPGV punto 8.

E-2.4.1.3 Sustancias piretógenas: Podrá optarse por uno de los siguientes ensayos.

- a) Ensayo de piretógenos: Cumple con los requerimientos del ensayo de piretógenos (Anexo L.2). NOTA: Isotonizar el agua antes de su inyección.
- b) Ensayo de endotoxinas bacterianas: se llevará a cabo de acuerdo a lo descrito en "Ensayo de endotoxinas bacterianas" Anexo L.3. No deberá contener más de 0,25 UE/ml.

E-2.4.1.4 Esterilidad: Cumple con los requerimientos de Ensayos de Esterilidad (Anexo L.4).

E-2.4.1.5 Partículas extrañas: cumple con el ensayo de "Partículas extrañas" (E.3.1.10).

E-2.4.1.6 Amoníaco: Usar 100 ml. de Agua Estéril para Inyectables como solución de ensayo.

A 100 ml. de la solución de ensayo, agregar 2 ml. de ioduro mercúrico potásico alcalino SR: cualquier color amarillo producido inmediatamente no debe ser más oscuro que el de un control que contiene 30 ug de NH₃ agregado a Agua para inyectables (conductividad no mayor de 0.15 umho/cm a 25°C). Límite 0,3 ppm.

E-2.4.1.7 Cloruro: A 20 ml. en un tubo para comparación de color agregar 5 gotas de ácido nítrico y 1 ml. de nitrato de plata SR, y mezclar suavemente: cualquier turbidez formada dentro de los 10 minutos no debe ser mayor que la producida en un control tratado en forma similar realizado con 20 ml. de agua químicamente pura (C.4.3.1.1) que contenga 10 ug de Cl (0.5 ppm), observando las soluciones hacia abajo sobre una superficie oscura con luz lateral.

E-2.4.1.8 Sustancias Oxidables: A 100 ml. agregar 10 ml. de ácido sulfúrico 2 N, y calentar a ebullición. Para Agua Estéril para Inyectables en recipientes de vidrio de hasta 50 ml., agregar 0.4 ml. de permanganato de potasio 0.1 N, y hervir durante 5 minutos, par volúmenes más grandes, agregar 0.2 ml. de permanganato de potasio 0.1 N y hervir 5 minutos: el color rosa no desaparece completamente.

E-2.4.1.9 Residuo por evaporación: Proceder como se indica en el ensayo de "Residuos por evaporación" para Agua para inyectables (B-2.1.8), el límite para Agua Estéril para Inyectables es 0.002%.

E-2.4.1.10 Otros requerimientos: Cumple con los requerimientos de los ensayos de:

pH (USP XXII-791): entre 5.0 y 7.0, determinado potenciométricamente en una solución preparada por el agregado de 0.30 ml. de solución saturada de cloruro de potasio a 100 ml. de la muestra a analizar.

Sulfato: a 100 ml. agregar 1 ml. de cloruro de bario SR: no se produce turbidez.

Calcio: a 100 ml. agregar 2 ml. de oxalato y amonio SR: no se produce turbidez

Dióxido de Carbono: a 25 ml. agregar 25 ml. de hidróxido de calcio TS: la mezcla permanece clara.

Metales Pesados: ajustar 40 ml. de Agua Estéril para Inyectables con ácido acético 1 N a un pH de 3.0 a 4.0 (usando un papel indicador de pH de poco rango), agregar 10 ml. de sulfuro de hidrógeno SR recientemente preparado, y dejar descansar el líquido 10 minutos: el color del líquido, cuando se observa hacia abajo sobre una superficie blanca, no debe ser más oscuro que el color de una mezcla de 50 ml. de la misma Agua Estéril para Inyectables con la misma cantidad de ácido acético 1 N como se agregó a la muestra, usándose sendos tubos para comparación de color para el ensayo.

E-2.5 SOLUCIÓN DE MANITOL INYECTABLE

La Solución de Manitol Inyectable es una solución estéril, que puede ser sobresaturada, de Manitol en Agua para Inyectables. Puede requerir calentamiento o autoclavado antes de usar si ha ocurrido cristalización. Contiene no menos del 95.0% y no más de 105.0% de la cantidad rotulada de C₆H₁₄O₆. No contiene agentes antimicrobianos.

E-2.5.1 Especificaciones y Procedimientos de Control

E-2.5.1.1 Envasado y Conservación: Conservar en envases monodosis de plástico o vidrio, éste último preferentemente de tipo I o tipo II.

E-2.5.1.2 Rotulado: El rótulo responderá a lo especificado en el Reglamento Técnico para SPGV punto 8.

E-2.5.1.3 Identificación: Evaporar a sequedad en un baño de vapor una alícuota de la Solución Inyectable, y secar el residuo a 105° durante 4 horas: el residuo responde a los ensayos de Identificación que figuran en Manitol.

E-2.5.1.4 Rotación Específica (USP XXII-781): Transferir a un frasco volumétrico un volumen exactamente medido de la Solución Inyectable, equivalente a aproximadamente 1 g de manitol determinado por la "Valoración", cumple con los requerimientos de la prueba para Rotación Específica para Manitol (B-3.15.1.5).

E-2.5.1.5 Sustancias pirogénicas: Cumple con los requerimientos del ensayo de Pirogénicos (L.2). NOTA: diluir, si es necesario, con Agua para Inyectables para contener no más del 10% de C₆H₁₄O₆.

E-2.5.1.6 pH (USP XXII-791): entre 4.5 y 7.0, determinado potenciométricamente, en una solución preparada por agregado de 0.30 ml. de solución saturada de cloruro de potasio a 100 ml. de Solución Inyectable de Manitol, previamente diluida a una concentración no mayor de 5 % si es necesario.

E-2.5.1.7 Partículas extrañas: cumple con el ensayo de "Partículas extrañas" (E.3.1.10).

E-2.5.1.8 Otros requerimientos: Cumple con los "Requerimientos generales para las SPGV" (E.3.1).

E-2.5.1.9 Valoración: Transferir un volumen exactamente medido de la Solución Inyectable de Manitol, equivalente a aproximadamente 1 g de manitol, a un matraz aforado de 1000 ml., agregar agua hasta volumen y mezclar. Transferir 4.0 ml. de esta solución a un frasco cónico de 250 ml., y agregar 50.0 ml. de un reactivo preparado mezclando 40 ml. de ácido sulfúrico 2 N con 60 ml. de una solución de periodato de potasio (1 en 1000) acidificada con 3 a 5 gotas de ácido sulfúrico. Calentar la solución en baño de vapor durante 15 minutos, enfriar a temperatura ambiente y agregar 1 g de yoduro de potasio. Dejar descansar 5 minutos, y titular con tiosulfato de sodio 0.02 N SV, agregando 3 ml. de almidón SR cuando se acerque el punto final. Realizar la determinación en un blanco, usando agua en lugar de la Solución de Manitol Inyectable, y considerar la diferencia en los volúmenes consumidos. Cada ml. de la diferencia en volumen del tiosulfato de sodio 0.02 N consumido es equivalente a 0.3643 mg de C₆H₁₄O₆.

E-2.6 SOLUCIÓN DE LACTATO DE SODIO INYECTABLE

La Solución de Lactato de Sodio Inyectable es una Solución estéril de Lactato de Sodio en Agua para Inyectables, o una Solución estéril de Ácido Láctico en Agua para Inyectables preparada con la ayuda de Hidróxido de Sodio. Contiene no menos del 95.0% y no más del 110.0% de la cantidad indicada en el rótulo de C₃H₅NaO₃.

E-2.6.1 Especificaciones y Procedimientos de Control

E-2.6.1.1 Envasado y Conservación: Conservar en envases monodosis de plástico o vidrio, éste último preferentemente de tipo I o tipo II.

E-2.6.1.2 Rotulado: El rótulo responderá a lo especificado en el Reglamento Técnico para SPGV punto 8.

E-2.6.1.3 Identificación:

A: Extender 2 ml. de la Solución Inyectable sobre 5 ml. de una solución 1 en 100 de catecol en ácido sulfúrico: se produce un color rojo profundo en la zona de contacto.

B: A 2 ml. de la Solución Inyectable agregar 5 ml. de ácido sulfúrico 2 N y 2 ml. de permanganato de potasio SR y calentar: se desarrolla olor a acetaldehído.

E-2.6.1.4 Sustancias pirogénicas: Podrá optarse por uno de los siguientes ensayos.

a) Ensayo de pirogénicos: Cumple con los requerimientos del ensayo de pirogénicos (Anexo L.2). (NOTA: Diluida, si es necesario, con agua para inyectables a aproximadamente 0.16 M (20 mg. por ml.).

b) Ensayo de endotoxinas bacterianas: Se llevará a cabo de acuerdo a lo descrito en "Ensayo de endotoxinas bacterianas" Anexo L.3. No deberá contener más de 2,0 UE/mEq.

E-2.6.1.5 pH (USP XXII-791): entre 6.0 y 7.3, diluyendo una alícuota de la solución Inyectable con agua, si es necesario, a aproximadamente 0.16 M (20 mg por ml.).

E-2.6.1.6 Partículas extrañas: cumple con el ensayo de "Partículas extrañas" (E.3.1.10).

E-2.6.1.7 Metales Pesados (USP XXII-231): Evaporar un volumen de la Solución Inyectable, equivalente a 2.0 g de lactato de sodio, a 5 ml., y diluir con ácido acético 1 N a 25 ml.: el límite es de 0.001%.

E-2.6.1.8 Otros Requerimientos: Cumple con los "Requerimientos generales para las SPGV" (E.3.1).

E-2.6.1.9 Valoración: Pipetear dentro de un recipiente pequeño un volumen de Solución de Lactato de Sodio Inyectable, equivalente a aproximadamente 300 mg de lactato de sodio, y evaporar a sequedad. Agregar al residuo 60 ml. de una mezcla 1 en 5 de anhídrido acético en ácido acético glacial, y agitar hasta que el residuo esté completamente disuelto. Titular con ácido perclórico 0.1 N SV, determinando el punto final potenciométricamente. Realizar la determinación en un blanco y hacer cualquier corrección que fuera necesaria. Cada ml. de ácido perclórico 0.1 N es equivalente a 11.21 mg de $C_3H_5NaO_3$.

E-2.7 SOLUCIÓN DE RINGER INYECTABLE

La solución de Ringer Inyectable es una solución estéril de Cloruro de Sodio, Cloruro de Potasio y Cloruro de Calcio en Agua para Inyectables. Contiene, no menos del 95% y no más del 105% de la cantidad rotulada de $ClNa$, no menos del 90% y no más del 110% de la cantidad rotulada de ClK y no menos del 90% y no más del 110% de la cantidad rotulada de $Cl_2Ca \cdot 2H_2O$. La Solución de Ringer Inyectable no contiene agentes antimicrobianos.

Disolver las tres sales en el Agua para Inyectable, filtrar hasta que la solución esté clara, colocar en recipientes adecuados, y esterilizar.

E-2.7.1 Especificaciones y Procedimientos de Control

E-2.7.1.1 Envasado y Conservación: Conservar en envases monodosis de plástico o vidrio, éste último preferentemente de tipo I o tipo II.

E-2.7.1.2 Rotulado: El rótulo responderá a lo especificado en el Reglamento Técnico para SPGV punto 8.

E-2.7.1.3 Identificación: Responde a los ensayos para Sodio (USP XXII-191) y para Cloruro (USP XXII-191), y cuando se concentra a la mitad de su volumen original, al ensayo de Calcio (USP XXII-191) y al ensayo de la llama para Potasio (USP XXII-191).

E-2.7.1.4 Sustancias pirogénicas: Podrá optarse por uno de los siguientes ensayos.

a) Ensayo de pirogénicos: Cumple con los requerimientos del ensayo de pirogénicos (Anexo L.3).

b) Ensayo de endotoxinas bacterianas: Se llevará a cabo de acuerdo a lo descrito en "Ensayo de endotoxinas bacterianas" Anexo L.3. No deberá contener más de 0,5 UE/ml.

E-2.7.1.5 pH (USP XXII-791): entre 5.0 y 7.5.

E-2.7.1.6 Metales Pesados (USP XXII-231): Evaporar 67 ml. a un volumen de alrededor de 20 ml., agregar 2 ml. de ácido acético 1 N, y diluir con agua a 25 ml.: el límite es de 0.3 ppm.

E-2.7.1.7 Otros requerimientos: Cumple con los "Requerimientos generales para las SPGV" (E.3.1).

E-2.7.1.8 Valoración de Calcio: Pipetear 50 ml. de la Solución de Ringer Inyectable en un vaso de 250 ml., agregar 15 ml. de hidróxido de sodio 1 N y 300 mg de azul de hidroxí naftol triturado, y titular inmediatamente con etilenediaminotetraacetato disódico 0.005 M SV a un punto final azul profundo. Cada ml. de etilenediaminotetraacetato disódico 0.005 M es equivalente a 200.4 g de Ca^{++} .

E-2.7.1.9 Valoración de Potasio-
Solución Stock Standard -

Disolver 190.7 mg de cloruro de potasio, previamente secado a

105o durante 2 horas, en 50 ml. de agua, transferir a un frasco volumétrico de 1000 ml., diluir con agua hasta volumen, y mezclar. Cada ml. de esta solución contiene 100 g de potasio.

Preparaciones Standard -

Disolver 1.093 g de cloruro de sodio en 100.0 ml. de agua, y transferir 10 ml. de esta solución a cada uno de cinco frascos volumétricos de 100 ml. que contienen 10.0 ml. de una solución de un agente humectante no iónico adecuado (1 en 500). Diluir el contenido de uno de los frascos con agua hasta volumen para obtener un blanco. A los restantes frascos agregar, respectivamente, 5.0, 10.0, 15.0 y 20.0 ml. de la Solución Stock Standard, diluir con agua hasta volumen, y mezclar.

Preparación de ensayo -

Pipetear 10 ml. de la Solución de Ringer Inyectable en un frasco volumétrico de 100 ml., agregar 10.0 ml. de una solución de un agente humectante adecuado (1 en 500), diluir con agua hasta volumen, y mezclar.

Gráfico Standard -

Colocar un fotómetro de llama adecuado en transmitancia máxima a una longitud de onda de aproximadamente 766 nm. Ajustar el instrumento a 0% de transmitancia con el blanco y a 100% de transmitancia con la mas concentrada de las preparaciones standard. Leer el porcentaje de transmitancia de las otras Preparaciones Standard, y graficar las transmitancias versus la concentración de potasio.

Procedimiento -

Ajustar el instrumento como se indica en Gráfico Standard, leer el porcentaje de transmitancia de la Preparación de Prueba, y calcular el contenido de potasio, en mg. por 100 ml., de la Solución de Ringer Inyectable.

E-2.7.1.10 Valoración de Sodio -

Solución Stock Standard -

Disolver 254.2 mg de cloruro de sodio, previamente secado a 105°C durante 2 horas, en 50 ml. de agua, transferir a un frasco volumétrico de 1000 ml., diluir con agua hasta volumen, y mezclar. Cada ml. de esta solución contiene 100 g de sodio.

Preparaciones Standard -

Transferir a cada uno de cinco frascos volumétricos de 100 ml., 10 ml. de una solución de un agente humectante no iónico adecuado (1 en 500). Diluir el contenido de uno de los frascos con agua hasta volumen para obtener un blanco. A los restantes frascos agregar, respectivamente, 5.0, 10.0, 15.0 y 20.0 ml. de la Solución Stock Standard, diluir con agua hasta volumen, y mezclar.

Preparación de Ensayo -

Pipetear 5 ml. de Solución de Ringer Inyectable en un frasco volumétrico de 1000 ml. que contiene 100 ml. de una solución de un agente humectante adecuado (1 en 500), diluir con agua hasta volumen y mezclar.

Procedimiento -

Proceder como se indica en Gráfico Standard y en Procedimiento en el Ensayo para Potasio, colocando el fotómetro de llama en transmitancia máxima a una longitud de onda de aproximadamente 589 nm, en lugar de aproximadamente 766 nm. Calcular el contenido de sodio, en mg. por 100 ml., de la Solución de Ringer Inyectable.

E-2.7.1.11 Valoración de Cloruro: Pipetear 10 ml. de la Solución de Ringer Inyectable en una cápsula de porcelana, y agregar 140 ml. de agua y 1 ml. de diclorofluoresceína SR. Mezclar, y titular con nitrato de plata SV 0.1 N hasta que flocule el cloruro de plata y la mezcla adquiera color rosa débil. Cada ml. de nitrato de plata 0.1 N es equivalente a 3.545 mg de Cl-.

E-2.8 SOLUCIÓN DE RINGER LACTATO INYECTABLE

La solución de Ringer Lactato Inyectable es una solución estéril de Cloruro de Calcio, Cloruro de Potasio, Cloruro de Sodio y Lactato de Sodio en Agua para Inyectables. Contiene, no menos del 95% y no más del 105% de la cantidad rotulada de ClNa, no menos del 90% y no más del 110% de la cantidad rotulada de ClK, no menos del 90% y no más del 110% de la cantidad rotulada de Cl₂Ca.2H₂O y no menos del 90% y no más del 110% de la cantidad rotulada de C₃H₅NaO₃. La Solución de Ringer Lactato Inyectable no contiene agentes antimicrobianos.

E-2.8.1 Especificaciones y procedimientos de Control

E-2.8.1.1 Envasado y Conservación: Conservar en envases monodosis de plástico o vidrio, éste último preferentemente de tipo I o tipo II.

E-2.8.1.2 Rotulado: El rótulo responderá a lo especificado en el Reglamento Técnico para SPGV punto 8.

E-2.8.1.3 Identificación: Responde a los ensayos para Sodio (USP XXII-191), para Cloruro (USP XXII-191), y para lactato (USP XXII-191) y cuando está concentrada a la mitad de su volumen original, al ensayo de Calcio (USP XXII-191) y al ensayo de llama para Potasio (USP XXII-191).

E-2.8.1.4 Sustancias pirogénicas: Podrá optarse por uno de los siguientes ensayos.

a) Ensayo de pirogénicos: Cumple con los requerimientos del ensayo de pirogénicos (Anexo L.2).

b) Ensayo de endotoxinas bacterianas: Se llevará a cabo de acuerdo a lo descrito en "Ensayo de endotoxinas bacterianas" Anexo L.3. No deberá contener más de 0,5 UE/ml.

E-2.8.1.5 pH (USP XXII-791): entre 6.0 y 7.5.

E-2.8.1.6 Metales Pesados (USP XXII-231): Evaporar 67 ml. a un volumen de 20 ml., agregar 2 ml. de ácido acético 1 N, luego diluir con agua a 25 ml.: el límite es de 0.3 ppm.

E-2.8.1.7 Otros requerimientos : Cumple con los "Requerimientos generales para las SPGV" (E.3.1).

E-2.8.1.8 Valoración de Calcio -

Proceder con la Solución de Ringer Lactato Inyectable como se indica en la valoración de Calcio de la Solución de Ringer Inyectable-

E-2.8.1.9 Valoración de Potasio-

Proceder con la Solución de Ringer Lactato Inyectable como se indica en la valoración de Potasio de la Solución de Ringer Inyectable.

E-2.8.1.10 Valoración de Sodio-

Proceder con la Solución de Ringer Lactato Inyectable como se indica en la valoración de Sodio de la Solución de Ringer Inyectable.

E-2.8.1.11 Valoración de Cloruro-

Proceder con la Solución de Ringer Lactato Inyectable como se indica en la valoración de Cloruro de la Solución de Ringer Inyectable.

E-2.8.1.12 Valoración de lactato-

Evaporar 50.0 ml. de Solución de Ringer Lactato Inyectable en un crisol o placa adecuada, y quemar suavemente hasta que esté completamente carbonizado. Separar la masa quemada bien con una varilla de vidrio, agregar 25 ml. de agua y 25,0 ml. de ácido sulfúrico 0.1 N SV, y calentar en baño de vapor durante 30 minutos, separando cualquier grumo con una varilla de vidrio durante el calentamiento. Filtrar, lavar bien con agua caliente hasta que el último lavado sea neutro al papel de tornasol, luego enfriar el filtrado y lavados combinados, agregar naranja de metilo SR, y titular el exceso de ácido con hidróxido de sodio 0.1 N SV. Cada ml. de ácido sulfúrico 0.1 N es equivalente a 8.907 mg. de $C_3H_5O_3$.

E-3 REQUERIMIENTOS GENERALES

E-3.1 Requerimientos generales para las soluciones parenterales de gran volumen

E-3.1.1 Generalidades

Deben extremarse todos los cuidados en la preparación de todas las SPGV, para evitar contaminación con microorganismos y materiales extraños.

Las buenas prácticas farmacéuticas requieren también que cada recipiente final de SPGV sea sometido individualmente a una inspección física, siempre que la naturaleza del recipiente lo permita, y que se rechace cada recipiente cuyo contenido muestre evidencia de contaminación con material extraño visible.

E-3.1.2 Agua

El Agua como materia prima para las Soluciones Parenterales de Gran Volumen debe ser el Agua Para Inyectables, que responda a la definición y especificaciones establecidas en el Anexo B punto B.2 .

E-3.1.3 Sustancias agregadas

Las Soluciones Parenterales de Gran Volumen no deberán contener agentes antimicrobianos ni colorantes.

Las Soluciones Parenterales de Gran Volumen no deberán contener sustancias estabilizantes a menos que estén especificadas en la monografía correspondiente.

E-3.1.4 Volumen del envase

Los envases de Soluciones Parenterales de Gran Volumen deberán contener un ligero exceso no inferior al 2% del volumen rotulado.

La medida del contenido del envase se efectuará volcando el mismo en un recipiente calibrado y con graduación adecuada.

En aquellos envases en que no escurra sin ventilación, por lo menos el 90 % del volumen nominal, deberá agregarse al rótulo la siguiente advertencia : "Debe administrarse en forma aséptica con filtración del aire de ventilación"

E-3.1.5 Partículas extrañas

Todas las Soluciones Parenterales de Gran Volumen para infusión monodosis deben cumplir con los límites de Partículas Extrañas establecidos en el Ensayo de Partículas Extrañas (E.3.1.13).

Todas las unidades de Soluciones Parenterales de Gran Volumen deben estar libres de partículas que puedan ser observadas en una inspección visual a ojo desnudo.

NOTA: Las Soluciones Parenterales de Gran Volumen envasadas y rotuladas para uso como soluciones para irrigación están exentos de los requerimientos del ensayo de partículas extrañas.

E-3.1.6 Ensayos de esterilidad

Las Soluciones Parenterales de Gran Volumen deben cumplir los requerimientos establecidos en Ensayo de Esterilidad (Anexo L.4).

E-3.1.7 Rotulado

Los rótulos deberán responder a los requisitos generales establecidos en el Documento A-1/91 Reglamento Técnico Soluciones Parenterales de Gran Volumen Item 8.

El envase debe rotularse de forma tal que un área de su longitud o circunferencia total quede sin cubrir para permitir la inspección del contenido.

NOTA: Los recipientes con Soluciones Parenterales de Gran Volumen para diálisis peritoneal e irrigación, se deben rotular indicando que el contenido no es para uso por infusión intravenosa.

E-3.1.8 Envasado y conservación

En ningún caso las Soluciones Parenterales de Gran Volumen para infusión endovenosa deberán permitir la administración de volúmenes mayores de 1 litro.

Las Soluciones Parenterales de Gran Volumen para irrigación, diálisis o nutrición parenteral están exentas de la restricción de 1 litro de los requerimientos anteriores en relación al envasado.

E-3.1.9 Esterilización y seguridad de esterilidad

E-3.1.9.1 Introducción

Dentro de la definición estricta de esterilidad, una muestra debe considerarse estéril sólo cuando hay ausencia completa de microorganismos viables en ella. Sin embargo, esta definición absoluta no puede aplicarse corrientemente a un lote entero de producto terminado debido a las limitaciones en el ensayo.

Una esterilidad absoluta no puede ser prácticamente demostrada sin una destrucción completa de cada producto terminado. La esterilidad de un lote supuesto como estéril se define por lo tanto en términos probabilísticos, donde la posibilidad de encontrar una unidad de producto contaminado es aceptablemente remota. Tal estado de seguridad de esterilidad sólo puede establecerse a través del uso de ciclos de esterilización adecuados y subsecuente procesamiento aséptico, si existe, bajo adecuadas buenas prácticas de manufactura, y no confiando solamente en el ensayo de esterilidad. Los principios básicos para validación y certificación de un proceso de esterilización se enumeran a continuación:

- (1) Establecer que el equipo para el proceso tiene capacidad de operar dentro de los parámetros requeridos.
- (2) Demostrar que el equipo e instrumentación críticos para el control son capaces de operar dentro de los parámetros establecidos para el equipo del proceso.
- (3) Realizar ciclos repetidos que representen el rango operacional requerido del equipo, empleando un producto real o simulado. Demostrar que los procesos han sido realizados dentro de los límites establecidos en el protocolo y finalmente que la probabilidad de sobrevida microbiana en los procesos, repetidos completos, no sea mayor que los límites establecidos.
- (4) Monitorear el proceso validado durante la operación de rutina. Periódicamente según se necesite, recalificar y recertificar los equipos e instrumentos.
- (5) Completar los protocolos, y documentar los pasos anteriores.

Para cumplir con los límites corrientemente aceptables y alcanzables en los parámetros de esterilización, es necesario emplear instrumentación y equipos adecuados para controlar los parámetros críticos como temperatura y tiempo. Un aspecto importante del programa de validación en muchos procedimientos de esterilización implica el empleo de indicadores biológicos. El proceso validado y certificado debería revalidarse periódicamente, sin embargo, el programa de revalidación no necesita necesariamente ser tan extenso como el programa original.

A continuación se detalla un programa típico para un autoclave de vapor.

El paso de calificación de la instalación se realiza para establecer que los controles y otra instrumentación sean adecuadamente diseñados y calibrados. Debe archiversse la documentación demostrando la calidad de los insumos, como vapor, agua y aire. El paso de calificación de las operaciones tiene por objeto confirmar que la cámara vacía funciona dentro de los parámetros de temperatura en todos los lugares claves de la cámara indicados en el protocolo.

Generalmente es apropiado desarrollar registros de perfil de calor, por ejemplo, temperaturas simultáneas en la cámara empleando múltiples sensores de temperatura. Un rango aceptable típico de temperatura en la cámara vacía es de $\pm 1^{\circ}\text{C}$ cuando la temperatura de la cámara es no menor a 121°C . El paso confirmatorio del programa de validación es la esterilización real de los materiales o productos. Esta determinación requiere el empleo de sensores de temperatura dentro de las muestras de los productos y una de las siguientes alternativas: muestras de los productos a los cuales se agregaron concentraciones adecuadas de microorganismos de prueba apropiados o bien indicadores biológicos sueltos en una cámara de autoclave completamente cargado, con la configuración operacional.

La efectividad de la liberación del calor o penetración dentro de los productos reales y el tiempo de exposición son los dos factores principales que determinan la letalidad del proceso de esterilización. El paso final del programa de validación requiere la documentación de los datos de apoyo desarrollados al ejecutar el programa.

Generalmente se acepta que los productos inyectables con esterilización final o dispositivos críticos que se pretende que sean estériles, cuando se procesan en autoclave, alcanzan una probabilidad de sobrevida microbiana de 10^{-6} , es decir, la seguridad de que la probabilidad de encontrar microorganismos viables en el producto esterilizado es menor que uno en un millón. Con productos termoestables, la aproximación generalmente es a exceder considerablemente el tiempo crítico necesario para alcanzar una probabilidad de sobrevida microbiana de 10^{-6} (Overkill).

Sin embargo, con un producto donde una prolongada exposición al calor puede tener un efecto perjudicial, puede no ser factible emplear este enfoque.

En este último caso, el desarrollo del ciclo de esterilización depende mucho del conocimiento de la carga microbiana del producto basado en el examen, en un período de tiempo adecuado, de un número considerable de lotes del producto preesterilizado.

Nota:

Para el desarrollo y validación de los ciclos de esterilización por vapor referirse al Anexo H "Validación de ciclos de esterilización por vapor" de éste documento.

E-3.1.9.2 Ensayo de esterilidad de lotes

Debe reconocerse que el ensayo de esterilidad de referencia, podría no detectar contaminación microbiana si ésta está presente sólo en un pequeño porcentaje de los productos terminados en el lote, debido a que el número especificado de unidades a tomar impone un límite estadístico significativo sobre la utilidad de los resultados del ensayo. Sin embargo, esta limitación intrínseca debe ser aceptada ya que el conocimiento corriente no ofrece alternativas no destructivas para averiguar la calidad microbiológica de cada producto terminado en el lote, y no es una opción factible aumentar el número de muestras significativamente.

Los medios principales que apoyan que un lote de producto terminado supuestamente estéril cumple las especificaciones, consisten en la documentación de la producción real, el registro de esterilización del lote y los registros de validación adicionales que aseguran que el proceso de esterilización posee la capacidad de inactivar totalmente la carga microbiana establecida en el producto o un desafío microbiológico mayor.

Si se considera que los datos derivados de los estudios de validación de la seguridad de esterilidad del proceso y de los controles del proceso suministran mayor seguridad de que el lote alcance la baja probabilidad requerida de contener una unidad contaminada (comparado con los resultados del ensayo de esterilidad de las unidades terminadas muestreadas de cada lote), cualquier procedimiento de ensayo de esterilidad adoptado puede ser mínimo. El ensayo de esterilidad generalmente se realiza directamente después de la manufactura del lote como un ensayo de calidad final del producto. Los ensayos de esterilidad empleados en esta forma en el control de manufactura no deben confundirse con los descritos en el Ensayo de Esterilidad (L.4). Los detalles del procedimiento pueden ser los mismo respecto de los medios, inóculos y manipuleo de las muestras, pero el número de unidades y/o tiempo(s) de incubación elegidos para el ensayo pueden diferir. El número debe elegirse en relación al propósito a servir, por ejemplo, de acuerdo a si se otorga mayor o menor seguridad en el ensayo de esterilidad en el contexto de todas las medidas para seguridad de esterilidad en la manufactura. También, tiempos más largos en la incubación harían al ensayo más sensible para los microorganismos de crecimiento lento. En los ensayos de promoción del crecimiento para los medios, los microorganismos de crecimiento lento, particularmente si son aislados de la carga microbiana del producto, deberían incluirse con las otras cepas de ensayo. Los resultados de esterilidad negativos o satisfactorios sirven sólo como un aporte más de la evidencia existente respecto de la calidad del lote si todos los registros de producción correspondientes del lote están en orden y se sabe que el proceso de esterilización es efectivo.

E-3.1.9.3 Realización, observación e interpretación

Las condiciones para el ensayo de esterilidad deben ser tales que no ofrezcan un mayor desafío microbiano a los productos que se analizan que el de un área de producción para procesamiento aséptico. El procedimiento para el ensayo de esterilidad debería ser realizado por individuos que tengan un alto nivel de capacitación en técnicas asépticas. Las grandes manipulaciones asépticas requeridas para realizar un ensayo de esterilidad pueden resultar en una probabilidad de contaminación no relacionada con el producto, del orden de 10^{-3} , un nivel similar a la

eficiencia general de una operación aséptica y comparable a la probabilidad de sobrevida microbiana de los productos asépticamente procesados. Este nivel de probabilidad es significativamente mayor que el generalmente atribuido a un proceso de esterilización terminal, una probabilidad de uno en un millón ó 10^{-6} de sobrevida microbiana. Se deberían emplear periódicamente productos terminados reconocidamente estériles, deberían emplearse Periódicamente como controles negativos, para asegurar la confiabilidad del procedimiento de ensayo. Preferiblemente los técnicos que realizan el ensayo deberían desconocer que están analizando controles negativos. De estos ensayos es deseable una frecuencia de falsos positivos que no exceda el 2%.

Sin embargo para los productos efectivamente esterilizados terminalmente, la menor probabilidad de sobrevida microbiana puede indicar el uso de un ensayo menos extenso que el procedimiento especificado en Ensayo de esterilidad. Esta confiabilidad agregada de la seguridad de esterilidad de la esterilización terminal depende de un proceso de esterilización validado y documentado.

El ensayo de esterilidad sólo, no es un sustituto.

E-3.1.10 Ensayo de partículas extrañas

E-3.1.10.1 Generalidades

Partículas extrañas son sustancias móviles, insolubles, diferentes a burbujas de gas, presentes no intencionalmente en las soluciones parenterales.

Las soluciones parenterales de gran volumen deben estar libres de partículas que puedan observarse en la inspección visual. En los siguientes ensayos, para inyectables de gran volumen, los resultados obtenidos al examinar una unidad aislada o un grupo de unidades no pueden extrapolarse con certeza a otras unidades que no se han analizado.

Deben elaborarse planes de muestreo estadísticamente válidos, basados en un grupo conocido de factores operacionales dados si se quieren obtener deducciones válidas de los datos observados para caracterizar el nivel de Partículas Extrañas en un gran grupos de unidades.

E-3.1.10.2 Ensayo

Este ensayo para partículas extrañas es adecuado para revelar la presencia de partículas cuyo eje longitudinal, o dimensión linear efectiva, es de 10 μ m o superior. Pueden emplearse procedimientos alternativos para medir partículas, siempre que los resultados obtenidos sean de confiabilidad equivalente.

Sin embargo, cuando aparece una diferencia, o en el caso de una duda, sólo es concluyente el resultado obtenido por el procedimiento dado en esta Norma.

E-3.1.10.3 Procedimiento

-Nota- En todo este procedimiento, usar guantes adecuados sin polvo y material de vidrio y equipos escrupulosamente limpios que hayan sido enjuagados sucesivamente con una solución caliente de detergente, agua caliente, agua y alcohol isopropílico. Aplicar el agua como un chorro de atrás hacia adelante a través de la superficie del objeto sostenido verticalmente, trabajando lentamente de arriba hacia abajo. Realizar el enjuague con alcohol isopropílico bajo una campana de flujo laminar equipada con filtros ultra-HEPA (aire particulado de alta eficiencia). Dejar secar los objetos bajo la campana a contracorriente de las demás operaciones. Preferiblemente, colocar la campana en una habitación separada con aire acondicionado, filtrado y mantenida bajo presión positiva respecto del área circundante. Antes de concluir el ensayo, limpiar la campana de flujo laminar (excepto las superficies de los medios de filtro) con un solvente apropiado. Mantener una velocidad de flujo de aire a 90 +/- 20 pies/minuto).

E-3.1.10.4 Equipo y membrana filtrante

Usando pinzas, retirar una membrana reticulada de color contrastante de su envase. Lavar ambos lados de la membrana con una corriente de agua que ha sido filtrada además a través de una membrana adecuada para eliminar partículas que tengan una dimensión efectiva lineal mayor de 5 μ m, sosteniendo el filtro en posición vertical, y comenzando por la parte superior del lado sin reticulado, pasando la corriente de atrás hacia adelante a

través de la superficie, trabajando lentamente desde arriba hacia abajo de forma que las partículas se enjuaguen bajando hacia el filtro, y repitiendo el proceso sobre el lado reticulado. Colocar la membrana (el lado reticulado hacia arriba) sobre la base del porta filtro, e instalar el embudo de filtración sobre la base sin deslizar el embudo sobre el filtro de membrana. Invertir la unidad armada, y lavar el interior del embudo aproximadamente 10 segundos con un chorro de agua filtrada. Dejar drenar el agua, y colocar la unidad sobre el recipiente de filtrado.

E-3.1.10.5 Realización

Mezclar la solución invirtiendo el envase 20 veces. Limpiar profundamente la superficie externa del envase con un chorro de agua filtrada, y retirar el cierre cuidadosamente evitando la contaminación del contenido. Transferir 25 ml. de la solución bien mezclada al embudo, dejar descansar 1 minuto, y aplicar vacío y filtrar. Retirar el vacío suavemente, y lavar las paredes interiores del embudo con un chorro de 25 ml. de agua filtrada. Dirigir el chorro de agua filtrada de forma tal de lavar las paredes del embudo dejándolas sin partículas que puedan quedarse sobre las paredes, pero evitando dirigir la corriente sobre la superficie del filtro. Después que desapareció la turbulencia, filtrar con vacío el enjuague. Retirar suavemente la sección superior del equipo filtrante mientras se mantiene el vacío. interrumpir el vacío, y retirar con pinzas la membrana. Fijar la membrana en una placa de petri, usando una película muy delgada de grasa de robinete, si es necesario para mantener el filtro plano y en su lugar. Dejar secar la membrana con la caja de petri semicerrada. Colocar cuidadosamente la placa de petri sobre la platina del microscopio, y contar las partículas sobre el filtro como se describe más adelante.

E-3.1.10.6 Determinación

Examinar la membrana completa en un microscopio adecuado con un aumento de 100 X con la luz incidente en un ángulo de 10o

a 20o con la horizontal. Contar el número de partículas que tengan una dimensión lineal efectiva igual o mayor que 10 m e igual o mayor que 25 m. Realizar la determinación en un blanco, usando un equipo y membrana filtrante como se indica en Realización del ensayo, comenzando con "lavar las paredes internas del embudo con un chorro". Restar el recuento total obtenido en el blanco al recuento total no corregido obtenido en la muestra.

-Nota- Para las soluciones que contienen dextrosa, no enumerar material morfológicamente indistinto que muestre poco o ningún relieve de superficie y que presente un aspecto gelatinoso o tipo película. Como en solución este material consiste en unidades del orden de 1 m o menos y es probable que sea contado sólo después de su agregación o deformación de la membrana, la interpretación de su recuento puede ayudarse analizando una muestra de la solución con un contador electrónico de partículas adecuado.

E-3.1.10.7 Interpretación

Examinar muestras y blanco por duplicado como se indicó. Si la determinación del blanco da más de 5 partículas que tienen dimensión lineal efectiva de 25 m o más, el entorno operacional es no satisfactorio y el ensayo no es válido.

Los Inyectables de gran volumen para infusión monodosis cumplen con los requerimientos del ensayo si contienen no más de 50 partículas por ml. que sean igual o mayores de 10 m y no más de 5 partículas por ml. que sean iguales o mayores de 25 m en su dimensión lineal efectiva.

E-4 REACTIVOS

E-4.1 Soluciones SR:

Ver características, preparación y usos en: "Test Solutions (TS)" en USP XXII páginas 1786-1792.

E-4.2 Soluciones SV:

Ver características, preparación y usos en: "Volumetric Solutions (VS)" en USP XXII páginas 1792-1798.

TRANSPORTE DE SOLUCIONES PARENTERALES DE GRAN VOLUMEN

CONTENIDO

F-1 OBJETIVO

F-2 DEFINICIONES

F-3 CONDICIONES GENERALES

F-1 OBJETIVO

Esta norma establece los procedimientos a ser observados a fin de evitar que las soluciones parenterales de gran volumen (SPGV) sufran alteraciones durante su transporte. En la distribución a nivel primario, el cumplimiento de esta norma es responsabilidad del fabricante.

F-2 DEFINICIONES

F-2.1 Soluciones parenterales 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 cuanto las destinadas a la irrigación o a la diálisis peritoneal. El término "parenteral de gran volumen" no incluye ningún producto de origen biológico.

F-2.2 Fabricante

Persona jurídica que elabora SPGV, con la previa autorización de funcionamiento por parte de la autoridad sanitaria nacional competente.

F-2.3 Distribuidor

Persona jurídica que realiza fases de comercialización de SPGV.

F-2.3.1 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.

F-2.4 Transportador

La empresa que realiza el transporte de SPGV (en caja cerrada).

F-3 CONDICIONES GENERALES

F-3.1 El transporte de SPGV debe hacerse de manera tal que no se afecte la identidad, integridad o pureza de las mismas.

F-3.2 La empresa transportadora debe ofrecer condiciones que garanticen la ejecución de ese servicio, en un todo de conformidad con la presente norma.

F-3.3 La persona responsable del transporte debe ser debidamente orientada y entrenada para seguir las indicaciones de esta Norma.

F-3.4 La carga, transporte, descarga y almacenamiento de los productos debe seguir las siguientes recomendaciones:

F-3.4.1 Los vehículos o depósitos deben estar perfectamente limpios y exentos de cualquier suciedad u olor.

F-3.4.2 No se deben transportar o depositar los productos en ambientes húmedos, sin ventilación o expuestos al sol.

F-3.4.3 Las SPGV deben ser transportada y depositadas bajo condiciones tales de seguridad que aseguren que no se afecte su integridad y calidad. En especial, no deben ser transportadas con los productos que se enumeran a continuación:

- a) alimentos y materiales perecederos;
- b) disolventes orgánicos;
- c) gases;
- d) sustancias corrosivas y/o tóxicas;
- e) pesticidas, agrotóxicos;
- f) materiales radiactivos.

F-3.4.4 Respetar el apilado máximo recomendado por el fabricante.

F-3.4.5 Apilar los productos de acuerdo con los símbolos presentes en los embalajes.

F-3.4.6 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.

F-3.4.7 Proteger las cajas de la intemperie (lluvia, sol) y del ataque de insectos y roedores.

F-3.5 Cualquier sospecha de daños en los productos debe ser comunicada inmediatamente al fabricante a fin de que se tomen las providencias necesarias.

F-3.6 La entrega del material debe realizarse en presencia de una persona debidamente autorizada por el establecimiento para la recepción del producto.

F-3.7 En caso de siniestro el transportador debe comunicarlo inmediatamente al fabricante a fin de que se tomen las providencias necesarias.

ANEXO G

SOLUCIONES PARENTERALES DE GRAN VOLUMEN RECEPCION, ALMACENAMIENTO Y DISPENSACION

CONTENIDO

G-1 OBJETIVO

G-2 DEFINICIONES

G-3 CONDICIONES GENERALES

G-1 OBJETIVO

Esta Norma establece los procedimientos de recepción, almacenamiento y dispensación de soluciones parenterales de gran volumen, con el objeto de evitar que las mismas sufran alteraciones durante tales operaciones.

G-2 DEFINICIONES

G-2.1 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 cuanto las destinadas a la irrigación o a la diálisis peritoneal. El término "parenteral de gran volumen" no incluye ningún producto de origen biológico.

G-2.2 Fabricante

Persona jurídica que elabora SPGV, con la previa autorización de funcionamiento por parte de la autoridad sanitaria nacional competente.

G-2.3 Distribuidor

Persona jurídica que realiza fases de comercialización de SPGV.

G-2.4 Transportador

La empresa que realiza el transporte de SPGV (en caja cerrada).

G-2.5 Lote

Conjunto de SPGV que se produce en un ciclo de fabricación, cuya característica esencial es la homogeneidad.

G-2.6 Número de lote

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

G-2.7 Cuarentena

Retención temporaria de un lote de producto con la prohibición de usarlo hasta que el mismo sea aprobado por el Control de Calidad.

G-3 CONDICIONES GENERALES

G-3.1 Recepción

G-3.1.1 La recepción de SPGV debe estar orientada por procedimientos escritos que incluyan directivas específicas con respecto a cada producto, en un todo de acuerdo a las recomendaciones de esta Norma.

G-3.1.2 La recepción debe ser efectuada por personal debidamente habilitado y entrenado en cuanto a las características del producto de manera de evaluar sus condiciones.

G-3.1.3 El responsable de la recepción debe consignar y anotar en la factura:

- a) nombre del (los) producto(s);
- b) nombre del fabricante;
- c) número de lote;
- d) nombre del transportador;
- e) número de patente del vehículo;
- f) tipo de vehículo (cerrado, abierto con cubierta, furgón, etc.);
- g) condiciones higiénicas;
- h) condiciones de estibado de la carga;
- i) fecha y hora de llegada.

G-3.1.4 Se deberán tener en cuenta las siguientes observaciones en la descarga del material:

- a) evitar golpes que puedan ocasionar daños al producto;
- b) verificar y separar los productos de acuerdo con sus números de lote, para facilitar su almacenamiento;
- c) inspeccionar visualmente algunas unidades para verificar la integridad de las mismas.

G-3.1.5 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.

G-3.2 Almacenamiento

G-3.2.1 El almacenamiento de SPGV debe estar orientado por procedimientos escritos que incluyan indicaciones específicas para cada producto de acuerdo con las recomendaciones de esta Norma.

G-3.2.2 El lugar de almacenamiento debe tener capacidad suficiente para permitir la separación selectiva y ordenada de los productos y la rotación de stocks.

G-3.2.3 El área de almacenamiento debe estar seca, ventilada, protegida del sol y limpia.

G-3.2.4 El almacenamiento de los productos se debe realizar en condiciones adecuadas de temperatura, humedad e iluminación, de acuerdo con las instrucciones del fabricante, de manera de no afectar la identidad y calidad del producto.

G-3.2.5 El apilado de las cajas debe hacerse separado del suelo para facilitar la limpieza, y seguir las instrucciones del fabricante en cuanto al máximo de cajas a apilar.

G-3.2.6 El almacenamiento debe ser ordenado de manera que permita individualizar cada lote y dispensar los mismos en orden cronológico de sus fecha de vencimiento.

G-3.3 Dispensación

G-3.3.1 La dispensación de SPGV debe ser orientada por procedimiento escritos que incluyan instrucciones específicas para cada producto conforme a las recomendaciones de esta Norma.

G-3.3.2 Antes de la dispensación se debe:

- a) identificar el número de lote y su fecha de vencimiento;
- b) inspeccionar visualmente cada unidad a ser dispensada y verificar el aspecto de la solución y la integridad del recipiente;
- c) transportar el material en forma adecuada, evitando comprometer el embalaje y sin retirar la protección plástica o de cartón;
- d) llevar un registro de dispensación por lote y área de uso.

En caso de que desde el área de uso se comuniquen observaciones de reacciones adversas u otras, separar el lote y comunicar inmediatamente, por escrito, al fabricante o distribuidor y a la autoridad sanitaria si se considera necesario.

ANEXO H

VALIDACION DEL PROCESO DE ESTERILIZACION POR VAPOR

CONTENIDO

H-1 OBJETIVO

H-2 DEFINICIONES

H-3 CONDICIONES GENERALES

H-4 CONDICIONES ESPECÍFICAS

H-5 CRITERIOS PARA LA REVALIDACIÓN

H-6 RECERTIFICACIÓN

H-1 OBJETIVO

Esta norma establece las condiciones exigidas para validar un ciclo de esterilización por calor húmedo, de modo de garantizar la eficiencia del proceso, es decir, garantizar una probabilidad de sobrevida microbiana no superior a 1×10^{-6} (menos de una unidad no estéril por cada millón de unidades) para productos parenterales esterilizados terminalmente.

H-2 DEFINICIONES

A efecto de ésta norma, son adoptadas las siguientes definiciones:

H-2.1 Validación: Programa formal para comprobar la eficiencia y reproducibilidad de una técnica, operación o proceso.

H-2.2 Validación de ciclos de esterilización: Procedimiento que confirma que la letalidad del ciclo es suficiente para garantizar una probabilidad de sobrevida microbiana no superior a 1×10^{-6} .

H-2.3 Protocolo: Documento conteniendo una descripción del programa a seguir en la evaluación del proceso de esterilización.

H-2.4 Certificación: Función administrativa en la cual se realiza la revisión y la aprobación del proceso, como etapa final del programa de validación.

H-2.5 Esterilización terminal: Procedimiento aplicado a recipientes cerrados que contienen SPGV, garantizando una probabilidad de sobrevida microbiana no superior a 1×10^{-6} en el producto.

H-2.6 Esterilidad: Es la ausencia de microorganismos viables. Se supone que los productos que cumplen los criterios de esterilización terminal están estériles.

H-2.7 Biocarga pre-esterilización: Número de microorganismos viables presentes en el producto, envasado y cerrado, antes de la esterilización.

H-2.8 Indicador biológico: Es un sistema conteniendo microorganismos de concentración y resistencia térmica conocidas, del cual se puede anticipar una tasa de mortalidad previsible cuando es expuesto a parámetros físicos específicos.

H-2.9 Calificación: Parte del programa de validación, donde el control de los parámetros físicos del sistema de esterilización es evaluado para demostrar su adecuación para realizar lo que fue propuesto en el proceso proyectado.

H-2.10 Recalificación: Repetición de una parte o de todos los requisitos de la Calificación para reevaluar la utilidad del proceso.

H-2.11 Estudio de distribución de calor: Estudio para documentar que la distribución del medio esterilizante en el interior de la cámara garantiza que todos los recipientes reciban una cantidad aceptable y uniforme de calor, durante el proceso de esterilización.

H-2.12 Estudio de penetración de calor: Estudio para asegurar que el recipiente menos calentado en el interior de la carga sea suficientemente expuesto al calor letal.

H-2.13 Valor "D": Tiempo, expresado en minutos, a determinada temperatura, necesario para conseguir una reducción logarítmica (o del 90%) en el número de microorganismos.

H-2.14 Valor "z": Número de grados de temperatura necesarios, bajo condiciones específicas, para conseguir una reducción logarítmica (o del 90%) en el valor "D".

H-2.15 Valor de "Fzt": Tiempo equivalente a una temperatura t suministrado a un producto con el propósito de su esterilización, para un valor específico de z .

H-2.16 Valor de F_0 : Tiempo equivalente a 121°C suministrado a un producto con el propósito de su esterilización, para un valor de $z = 10$.

H-3 CONDICIONES GENERALES

H-3.1 Este documento fija los procedimientos a seguir para la calificación y validación del proceso de esterilización de las SPGV, de modo de garantizar su eficiencia.

H-3.2 La esterilización requiere un abordaje multidisciplinario, integrando programas microbiológicos, físicos y de ingeniería, para garantizar la esterilidad, sin comprometer la calidad total del producto.

Características de las soluciones tales como potencia, composición química, pH, ausencia de partículas, no deben ser adversamente afectadas por el proceso de esterilización.

H-3.3 Una SPGV está definida como estéril si sufrió una esterilización terminal. La eficiencia de la esterilización terminal puede establecerse por el uso de indicadores biológicos apropiados y métodos físicos que relacionen la resistencia térmica de la biocarga de pre-esterilización al ciclo de esterilización terminal. En éste caso, la resistencia al calor y la biocarga de pre-esterilización deben ser conocidas y monitoreadas.

H-4 CONDICIONES ESPECÍFICAS

H-4.1 Estudios de pre-validación

Son un grupo de actividades pre-establecidas en procedimientos escritos, que deben ser completadas y documentadas antes de que se inicie la validación del ciclo de esterilización.

Los estudios de pre-validación involucran:

H-4.1.1 Definición de los parámetros físicos del ciclo, los criterios de control y los límites de tolerancia. Estos límites deben ser establecidos para garantizar que se alcancen los requisitos mínimos para la letalidad, y que no puedan ocurrir efectos adversos sobre el producto.

H-4.1.2 Documentación adecuada de cada operación.

H-4.1.3 Calibración, contra patrones certificados, de todos los equipos e instrumentos de medición usados en la pre-validación.

H-4.1.4 Determinación de las características del producto que puedan ser afectadas por influencia del proceso de esterilización, tales como:

- a) integridad física del recipiente de SPGV durante y después del proceso.
- b) Evaluaciones microbiológicas del sistema de cerrado del recipiente.
- c) Estabilidad del producto bajo las condiciones de tiempo y temperatura.

H-4.1.5 Definición de las configuraciones de las cargas y establecimiento de la densidad de carga para que existan condiciones uniformemente reproducibles de transferencia de calor.

H-4.2 Validación

H-4.2.1 Introducción

La validación de la esterilización es necesaria en las siguientes situaciones:

- a) Para la confirmación de la eficiencia del proceso empleado.
- b) Con cada cambio de las condiciones de un ciclo.
- c) Al instalar un nuevo equipo.

Deben realizarse estudios de validación, en los cuales todos los criterios de aceptación descritos en el protocolo deben ser cumplimentados.

La validación debe incluir:

- a) Toda la documentación de los equipos,
- b) La preparación del protocolo,
- c) Los ensayos de calificación para demostrar la adecuación del proceso y, por tanto, la certificación final.

H-4.2.2 Protocolo de validación

El protocolo de validación de la esterilización debe ser preparado con participación de los técnicos especializados en ingeniería, producción y control de calidad de producto.

El protocolo debe contener:

H-4.2.2.1 Especificaciones e identificación del equipo, producto y proceso de esterilización a ser calificado.

H-4.2.2.2 Especificación del tipo de equipo a usar para la recolección de datos, método de calibración e intervalos de tiempo en la recolección de datos.

H-4.2.2.3 Criterios de aceptación para:

- a) Ciclo de esterilización;
- b) Distribución y penetración de calor;
- c) Control y desempeño de indicadores biológicos;
- d) Aprobación del proceso de esterilización.

H-4.2.3 Calificación de los equipos y las instalaciones

El programa de calificación debe ser establecido antes del uso rutinario de un sistema de esterilización nuevo o modificado. La finalidad es la de asegurar que el equipo sea capaz de reproducir los parámetros dentro de los límites establecidos para las especificaciones del proceso.

La calificación de los equipos debe incluir la descripción y/o diseños, proyectos, diagrama de flujos de:

- a) Cámara de esterilización;
- b) Sistema de cañerías;
- c) Sistema de instrumentación (los instrumentos usados deben ser calibrados contra patrones certificados).

H-4.2.4 Métodos

Se reconocen dos procedimientos básicos para la definición de los ciclos de esterilización en función de la termorresistencia de los productos a ser esterilizados.

H-4.2.4.1 Método de la probabilidad de sobrevida

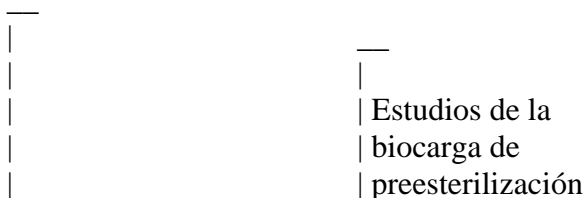
a) Fundamentos e indicaciones:

El método de la probabilidad de sobrevida establece los parámetros del ciclo en base al número de microorganismos que se encuentran presentes normalmente en el producto a ser esterilizado y en su resistencia térmica.

La combinación de estos datos determina la cantidad mínima de calor necesario para reducir la biocarga de pre-esterilización a una probabilidad de sobrevida microbiana no superior a 1×10^{-6} .

Generalmente este criterio se emplea cuando se desarrollan y se validan ciclos de esterilización para productos termosensibles. Sin embargo, si uno lo elige, podría ser empleado para materiales termoestables.

b) Etapas del método de probabilidad de sobrevida:



Probabilidad de sobrevida		(H-4.3.1)	
	Estudios de Laboratorio (H-4.3)	Estudio de la resistencia térmica de la biocarga (H-4.3.2)	Determinación valor D (H-4.3.3)
			Determinación valor z (H-4.3.4)
		Cálculo de la probabilidad de sobrevida y la determinación del valor F mínimo para el ciclo (H-4.3.5)	
		Estudios de distribución de calor (H-4.4.1)	
	Estudios Industriales (H-4.4)	Estudios de penetración de calor (H-4.4.2)	
		Criterios de aceptación de los estudios de penetración de calor (H-4.4.2.3)	
		Cálculo de F (H-4.4.3)	
	Biovalidación (H-4.5)		

4.2.4.2 Método de sobremuerte ("overkill")

a) Fundamentos e indicaciones:

El método de sobremuerte establece por lo menos la misma probabilidad de sobrevida microbiana (no superior a 10⁻⁶), sin tener en cuenta el número de microorganismos viables -biocarga- y su resistencia térmica. Este método es ampliamente empleado cuando se esterilizan materiales termoestables.

b) Etapas del método de sobremuerte:

	Determinación del valor D121 (H-4.6.4)
Calibración de indicadores biológicos (H-4.6)	Determinación del valor z (H-4.6.5)
	Determinación del Fo para el ciclo (H-4.6.6)
	Estudios de distribución de calor (H-4.4.1)
Estudios	

Sobremuerte	Industriales	Estudios de penetración
	(H-4.4)	de calor (H-4.4.2)
		Cálculo del Fo
		(H-4.4.3)
		—
	Biovalidación	
	(H-4.7)	
		—

H-4.3 Estudios de laboratorio

H-4.3.1 Estudios de la biocarga de pre-esterilización

Consiste en la determinación del número de microorganismos asociados con el producto. El número y la frecuencia de los lotes analizados deben ser determinados por el fabricante en base a la variación del número de microorganismos de lote a lote, en el potencial crecimiento microbiano antes de la esterilización y en la variación estacional de la biocarga.

Los recuentos microbianos (determinación del número de unidades formadoras de colonias-ufc) de SPGV deben ser realizados en áreas adecuadas para ensayos microbiológicos (flujo laminar), conforme a la siguiente metodología:

- Filtrar un volumen adecuado de la SPGV, contenida en el recipiente final, a través de un filtro de membrana de 0.45 micrones (el método de recuento de colonias en placa puede ser utilizado cuando el número de microorganismos en la solución sea elevado).
- Inocular las membranas con un medio de cultivo no selectivo adecuado (Soybean Casein Digest Agar, Tryptone Glicose Extract Agar, Eugon Agar) a 30°C-35°C por un mínimo de 72 (setenta y dos) horas.
- Calcular el número de unidades formadoras de colonias (ufc) por recipiente de SPGV.

H-4.3.2 Estudio de la resistencia térmica (RT) de los microorganismos:

En los productos termolábiles, el estudio de la RT de los microorganismos asociados con el producto y definidos en el estudio de la biocarga de pre-esterilización es necesario para determinar el tiempo mínimo de esterilización, para una reducción decimal de la biocarga a determinada temperatura (valor D), de modo de ofrecer una garantía aceptable para el proceso. Los microorganismos resistentes deben ser aquellos periódicamente aislados de varios productos, que por medio de ensayos de selección demuestran ser resistentes al calor.

H-4.3.2.1 Sistemas para la determinación de la RT de los microorganismos:

Existen diversos tipos de aparatos para la determinación precisa y reproducible de la RT de los microorganismos. Los más simples son:

- Baño de aceite o glicerol: Ampollas selladas o tubos capilares conteniendo la suspensión líquida de los microorganismos se sumergen en el baño de aceite o glicerol a una determinada temperatura, constante, por un tiempo también determinado.
- Retorta en miniatura o autoclave: Varios tipos de muestras (suspensiones en ampollas, tiras de papel inoculadas, esporas inoculados en vehículos sólidos, o productos inoculados) pueden ser expuestos dentro de la cámara, que puede suministrar fases rápidas de calentamiento y enfriamiento durante el período de exposición.

H-4.3.2.2 Ensayos de selección de RT para la biocarga de un producto:

El objetivo de los ensayos de selección es el de seleccionar los microorganismos resistentes para los cuales el valor D debe ser determinado.

- Dar un choque térmico a la solución, durante 10 a 15 (diez a quince) minutos a 80°C-100°C, para eliminar células vegetativas y estimular la esporulación de los microorganismos.
- Utilizar la suspensión de esporas resultantes para la determinación del valor D.

H-4.3.3 Determinación del valor D (reducción decimal de la biocarga, a determinada temperatura).

H-4.3.3.1 Metodología

a) Con las formas esporuladas obtenidas en los ensayos de selección, inocular muestras de SPGV, en duplicado, con un número conocido de esporas o utilizar tiras de papel o vehículos sólidos conteniendo también un número conocido de esporas.

b) Preparar controles positivos para determinar el número de esporas en la suspensión (o tira, etc.) a ser analizada. El número de esporas necesarias será basado en el esquema de cada experimento, pero generalmente está en el orden de 104 a 107 esporas por muestra.

c) Exponer por lo menos 05 (cinco) muestras a una temperatura especificada durante, por lo menos, 3 (tres) intervalos de tiempo diferentes, para determinar el número de sobrevivientes (Cálculo del valor D).

H-4.3.3.2 Cálculo del valor D

El valor D o tiempo de reducción decimal, a una determinada temperatura, es el tiempo necesario para inactivar el 90% de la población microbiana del producto, y puede ser calculado por curvas de sobrevida (recuento de ufc) o por el método de fracciones negativas.

a) Cálculo por curvas de sobrevida (recuento de ufc).

a1) Con los datos de sobrevida, realizar una curva semilogarítmica, colocando en un gráfico el logaritmo del número de sobrevivientes (en el eje y) y el tiempo de calentamiento a una determinada temperatura (en el eje x).

a2) Ajustar la recta de regresión lineal, siguiendo una ecuación de

$$y = a + bx$$

Considerando:

y = log10 del número de sobreviviente en el tiempo x

x = tiempo de calentamiento a una temperatura determinada

a = intersección del eje y a tiempo 0

b = pendiente de la recta

El valor D es la recíproca negativa de la pendiente de la recta.

Ver imagen d114901.tif:

Fig. 1 - Curva de sobrevida

b) Cálculo por el método de fracciones negativas.

b1) Por lo menos 10 (diez) muestras inoculadas con el mismo número de esporas son calentadas a una temperatura determinada durante, por lo menos, 3 (tres) intervalos de tiempo diferentes.

b2) Luego del calentamiento, las muestras son incubadas en un medio adecuado (Soybean Casein Digest Medium, Thioglycolate Fluid, etc.) a una temperatura ideal para el crecimiento de los microorganismos, por un mínimo de 7 (siete) días.

b3) Luego de 7 (siete) días de incubación registrar la fracción de muestras negativas (sin crecimiento), siendo:

U = tiempo de exposición a la temperatura especificada

A = concentración inicial de microorganismos en la muestra

B = $2,303 \log_{10} (n/q)$

n = número total de muestras inoculadas

q = número total de muestras negativas luego de la esterilización

$$D = \frac{U}{\log_{10} A - \log_{10} B}$$

H-4.3.4 Determinación del valor z (número de grados de temperatura necesarios para obtener una reducción logarítmica del valor D):

El valor z, se define como el número de grados de temperatura necesario para cambiar el valor D en un factor de 10; es útil para realizar cálculos que permitan la comparación de la letalidad de las esporas a diferentes temperaturas.

Para los fines del cálculo, cuando involucre la resistencia térmica de los microorganismos naturales, es apropiado presuponer un valor $z = 10^{\circ}\text{C}$.

Cuando se utilizan indicadores biológicos para medir la letalidad durante la validación, se debe verificar el valor z de los mismos, ya que pueden existir discrepancias entre los valores de F_0 determinados por sensores de temperatura (F_0 presupone un $z = 10^{\circ}\text{C}$) y valores de F determinados por indicadores biológicos cuando el valor z de los indicadores varía significativamente de 10°C .

H-4.3.5 Cálculo de la probabilidad de sobrevida y del valor F mínimo necesario para la esterilización: usando los datos de la biocarga y de los valores D y z:

El valor usado para representar la biocarga, es generalmente, el número máximo de microorganismos (recuento total por recipiente) encontrado en un producto dado. Cuando existe preocupación por los efectos adversos de un calentamiento excesivo, es aceptable considerar a la biocarga como el número máximo de bacterias formadoras de esporas por recipiente de producto. Los valores D usados en los cálculos del proceso son generalmente aquellos obtenidos en los microorganismos más resistentes aislados en el producto, presuponiendo que toda la población esté constituida por los microorganismos más resistentes al calor.

H-4.3.5.1 Determinación de la probabilidad de sobrevida.

Cuando se conoce el valor F para un ciclo de esterilización, la probabilidad de sobrevida microbiana para este ciclo es calculada a través de la siguiente fórmula:

$$\log_{10} B = \log_{10} A - \frac{F}{D}$$

donde:

B = probabilidad de sobrevida (nivel máximo aceptable para la probabilidad de sobrevida = 1×10^{-6})

A = biocarga del producto

D = Tiempo necesario para reducir en un 90% la población de microorganismos más resistentes encontrados en un producto.

F = letalidad mínima necesaria, presuponiendo $z = 10^{\circ}\text{C}$, expresada como el número de minutos en que el recipiente más frío en la carga debe ser calentado a la temperatura especificada.

H-4.3.5.2 Determinación del valor F mínimo necesario

Cuando se conoce la biocarga de un producto, la resistencia de los microorganismos naturales y el nivel máximo de sobrevida microbiana aceptable, F se calcula por la siguiente fórmula:

$$F = D (\log_{10} A - \log_{10} B)$$

B = nivel máximo aceptable para la probabilidad de sobrevida.

H-4.3.5.3 Determinación del tiempo de exposición

El tiempo de exposición de un ciclo de esterilización necesario para suministrar el valor F mínimo exigido puede ser determinado de la siguiente manera:

Establecer el punto frío de la carga por sensores de temperatura y ajustar el tiempo de esterilización, de modo que el recipiente más frío esté a la temperatura de exposición por el tiempo especificado. Esto no considera la letalidad adicional recibida por el producto durante las fases de calentamiento y enfriamiento del ciclo de esterilización.

H-4.4 Estudios industriales

La validación de un nuevo proceso de esterilización debido a nuevas condiciones del ciclo o nuevos equipos, incluye estudios de calificación en los cuales se deben cumplir todos los criterios de aceptación descritos en el protocolo. Cada cámara de esterilización (autoclave) de producción debe ser calificada. Cuando una serie de

autoclaves idénticas hayan sido calificadas para un mismo ciclo de esterilización, se podrán biovalidar nuevos productos en cualquiera de las autoclaves idénticas.

Si un producto nuevo pudiera ser esterilizado usando un ciclo previamente calificado por su semejanza a un producto ya calificado, el producto nuevo puede ser calificado por equivalencia solo para ser esterilizado empleando aquellas autoclaves calificadas.

H-4.4.1 Estudios de distribución de calor

H-4.4.1.1 Introducción.

Estos estudios se deben realizar en toda autoclave para cada configuración de carga y para cada tamaño de recipiente a no ser que se establezca un tamaño particular que represente el tamaño menos ideal. Se deben realizar suficientes estudios para confirmar que la distribución de calor es uniforme y reproducible en toda la cámara. Cada estudio debe emplear un mínimo de 10 (diez) sensores de temperatura (calibrados antes y después de su uso en el estudio) que serán expuestos en el medio esterilizante dentro del autoclave.

Los estudios de distribución de calor se deberán repetir siempre que exista cualquier alteración en la configuración de la carga o cualquier modificación en el autoclave que pudiera alterar la distribución de calor.

H-4.4.1.2. Colocación de los sensores de temperatura en la carga.

Se debe distribuir un número adecuado de sensores de temperatura en el espacio geométrico del autoclave para que las zonas verticales y horizontales queden representadas. Colocar uno de los sensores de temperatura en posición próxima al sensor de temperatura del registrador del autoclave. Cada sensor debe ser ubicado en posición definida y debe permanecer en esta posición durante todo el estudio asegurado por dispositivos de fijación y no debe estar apoyado sobre los productos o las superficies internas del autoclave.

H-4.4.1.3. Criterios de aceptación de los estudios de distribución de calor.

- a) No deben presentarse variaciones de temperatura superiores a 2°C por encima o debajo de la media de las temperaturas de todos los sensores durante el periodo en que las cargas permanezcan a la temperatura de la exposición.
- b) Los sensores de temperatura se deben calibrar antes y después de cada estudio y los resultados de las calibraciones no deben presentar variaciones de temperatura de + 0,5 °C con respecto al termómetro de referencia.
- c) Los parámetros operativos del ciclo de esterilización se deben cumplir de acuerdo con las especificaciones del protocolo.
- d) La diferencia de temperatura entre el sensor del registrador de temperatura del autoclave y el sensor en estudio no debe variar en mas de 1,0°C.
- e) Debe haber por lo menos 9 (nueve) sensores funcionando correctamente durante el estudio.

H-4.4.2. Estudios de penetración de calor .

H-4.4.2.1. Introducción.

Los estudios de penetración de calor se realizan para asegurar que el envase mas frío, dentro de una determinada configuración de carga, esté expuesto consistentemente a suficiente letalidad térmica. Deben ser realizados en cada cámara usando por lo menos las configuraciones de carga máxima y mínima. Realizar el estudio en envases de diferentes tipos y tamaños. El envase debe contener el volumen de llenado máximo con una solución con características de calentamiento tan lentas como la de calentamiento más lento de las soluciones a esterilizar.

H-4.4.2.2. Colocación de los sensores de temperatura en la carga.

- a) En cada estudio se debe emplear un mínimo de 10 (diez) recipientes con un sensor de temperatura sumergido en la solución, ubicados en sectores de la carga previamente determinados.
- b) Para cada estudio pueden usarse 10 (diez) envases inoculados con un indicador biológico, que pueden ser los mismos 10 (diez) envases con sensores o unidades diferentes colocadas en posiciones adyacentes a los sensores de temperatura.
- c) Realizar un número suficiente de estudios de penetración de calor para determinar si el valor de Fo pre-establecido se reproduce consistentemente a través de todo el autoclave.

Los datos empleados para calcular el valor F_0 deben ser obtenidos en aquella etapa del ciclo de esterilización donde la temperatura en el interior del autoclave esté estabilizada y haya alcanzado los valores especificados en el protocolo, de acuerdo con lo establecido en los estudios de distribución de calor.

d) El sensor de temperatura se debe fijar al recipiente lleno con solución, de modo que quede sumergido en el líquido sin tocar las paredes del recipiente. Dado que cada recipiente posee características propias, el fabricante debe desarrollar dispositivos funcionales que garanticen que el sensor quede bien ubicado, además de permanecer inmovilizado en la posición preestablecida dentro del autoclave, durante los estudios. Las unidades con sensores no deben presentar pérdidas.

e) Distribuir las 10 (diez) unidades con sensores en el espacio geométrico interior del autoclave, variando las posiciones de estudio en estudio, de modo de ubicar posibles sectores de calentamiento lento. Se recomienda el empleo de un programa de computación para calcular la posición al azar de los sensores.

H-4.4.2.3. Criterios de aceptación de los estudios de penetración del calor.

a) Los sensores de temperatura se deben calibrar antes y después de cada estudio y los resultados de las calibraciones no deben presentar variaciones de temperatura de $\pm 0,5^\circ\text{C}$ con respecto al termómetro de referencia.

b) Se debe cumplir con los parámetros de operación del ciclo de esterilización de acuerdo con lo especificado en el protocolo.

c) Deben funcionar correctamente por lo menos 9 (nueve) sensores durante el estudio.

d) Los recipientes con sensores de temperatura no deben presentar pérdidas durante el estudio.

e) Los datos recolectados durante los estudios de penetración de calor deben ser evaluados estadísticamente para determinar la variación esperada en la letalidad generada por un determinado ciclo.

H-4.4.3. Cálculo del valor de F .

Existen varias fórmulas para el cálculo del valor de F :

a) Utilizando la fórmula.

$$F = t \cdot L$$

Donde: t = intervalo de tiempo entre las medidas de temperatura.

L = sumatoria de las tasas de letalidad en cada intervalo.

Calcular las tasas de letalidad (L) a intervalos de tiempo predeterminadas para cada sensor. Para mayor precisión se recomienda que las lecturas de temperaturas sean realizadas a intervalos de 1 (un) minuto.

$$L = 10^{T_1 - T_2/Z}$$

Donde: L = Tasa de letalidad a cada intervalo de tiempo.

T_1 = temperatura del sensor en el instante T_1 .

T_2 = temperatura de referencia = 121°C .

Z = Constante igual a 10°C (valor de Z)

b) Una forma todavía más práctica de calcular el valor de F es a través del uso de una Tabla de Tasas de Letalidad. Para cada lectura de temperatura del sensor se busca el valor correspondiente de L en la tabla. El cálculo del valor de F se realiza sumando los valores de L encontrados en la tabla, considerando Tasa de letalidad (L) para una temperatura de referencia de $121,11^\circ\text{C}$ y un valor de $Z = 10^\circ\text{C}$.

L = minutos a $121,11^\circ\text{C}$ por minuto a $T^\circ\text{C}$.

H-4.5 Biovalidación por el método de probabilidad de sobrevida

H 4.5.1 Introducción

El método establece los parámetros del ciclo en base al número de microorganismos presentes en el producto antes de la esterilización (biocarga) y a la resistencia térmica de dichos microorganismos. La combinación del número y de la resistencia térmica determinará la cantidad de calor requerida para alcanzar la probabilidad de sobrevida microbiana en el producto a un valor no superior a 10^{-6} microorganismos. Generalmente este método se emplea en la validación de ciclos de esterilización de productos termolábiles.

H-4.5.2 Los estudios microbiológicos para la biovalidación deben incluir:

- a) Programa de monitoreo microbiológico ambiental.
- b) Programa de monitoreo de la biocarga pre esterilización y de determinación de la resistencia térmica de los microorganismos.
- c) Estudios de laboratorio de los valores de D y Z de los bioindicadores.
- d) Evaluación de los datos microbiológicos con el objeto de asegurar que la letalidad del proceso responde a las especificaciones proyectadas para la esterilización.

H-4.5.3 Metodología

H-4.5.3.1 Preparación de los envases inoculados con bioindicador en la carga de esterilización

- a) Usar 10 (diez) envases llenos con la solución recientemente preparada, e inocular cada envase con la suspensión de esporos en magnitud cercana a 10^6 a 10^7 .

Los microorganismos a utilizar como bioindicadores deben ser seleccionados a partir de la biocarga de preesterilización en base a su resistencia al calor.

- b) Los sensores de temperatura deben ser colocados en los envases inoculados o bien en posiciones adyacentes a los mismos.

H-4.5.3.2 Preparación y recuento de los controles positivos

- a) Preparar 2 (dos) envases inoculados de modo similar a lo indicado en 4.5.3.1.(a) para control positivo.
- b) Homogeneizar la solución dentro de los envases agitándola vigorosamente por 3 (tres) a 5 (cinco) minutos.
- c) Pipetear 1.0 ml. de muestra y efectuar una serie de diluciones 1:10 en solución estéril de cloruro de sodio al 0.9 %, hasta obtener una concentración final de aproximadamente 30-300 esporos por ml. Inocular las diluciones por triplicado, en cajas de Petri con medio de cultivo e incubar por 24 (veinticuatro) horas - 72 (setenta y dos) horas.
- d) Efectuar el conteo de unidades formadoras de colonias (UFC).

NOTA: Los medios de cultivo a ser utilizados y las condiciones del ensayo e incubación dependerán del tipo de microorganismo utilizado como bioindicador.

H-4.5.3.3 Ensayo de los envases inoculados

- a) Recoger los envases inoculados y esterilizados inmediatamente después de completado el ciclo de esterilización.
- b) Considerar los envases como muestras para ensayo de esterilidad, efectuando el ensayo por el método de filtración por membrana, en un ambiente adecuado.
- c) Incubar durante 7 (siete) días la membrana en el medio de cultivo y condiciones indicadas para el microorganismos utilizado como bioindicador.
- d) Efectuar el recuento de UFC o utilizar el método de fracciones negativas a fin de determinar el número de sobrevivientes.

H-4.5.3.4 Evaluación de los resultados

Determinar la letalidad efectiva del ciclo de esterilización mediante la ecuación siguiente:

$$F_{zt} = D_{zt} (\log_{10} A - \log_{10} B)$$

Donde:

Dzt = valor determinado previamente por estudios de laboratorio para el bioindicador empleado

A = número de esporos inoculados por envase

B = número de microorganismos sobrevivientes por envase.

Cuando se utilice el método de fracción negativa:

$$B = 2.303 \log_{10} (n/q)$$

Donde:

n = número total de recipientes inoculados

q = número de recipientes inoculados negativos

H-4.6 Calibración de los indicadores biológicos para el método de sobremuerte

H-4.6.1 Introducción

Los indicadores biológicos son utilizados en la validación para medir la letalidad producida por el ciclo de esterilización, de manera de asegurar que la probabilidad de sobrevida microbiana sea no superior a 1×10^{-6} . Los indicadores biológicos que se utilicen deben ser calibrados antes de su uso, sean ellos de origen comercial o preparados en el laboratorio.

Cuando la letalidad del ciclo sea suficiente para producir 12 log de reducción en microorganismos que tengan un valor D de 1 (un) minuto, no será necesario efectuar estudios rutinarios de biocarga ni de resistencia térmica en productos aislados.

H-4.6.2 Microorganismos utilizados como indicadores biológicos

Debido a su elevada resistencia al calor, se utilizan frecuentemente como microorganismos de prueba tanto el *Clostridium sporogenes* como el *Bacillus stearothermophilus*.

El número y resistencia térmica de poblaciones de esporos son criterios importantes en la selección de indicadores biológicos para el proceso de esterilización por vapor.

H-4.6.3 Tipos de soporte

El tipo de soporte es un factor importante en la determinación de los valores D y Z de los indicadores biológicos debido a que puede afectar la resistencia de los mismos.

Frecuentemente se utilizan los siguientes tipos de soporte:

- a) microorganismos suspendidos en la solución
- b) tiras de papel
- c) material de la misma composición que el producto a ser esterilizado.

Los valores de D y Z deben ser determinados utilizando el mismo tipo de soporte usado para controlar el ciclo de esterilización.

H-4.6.4 Determinación del valor D (reducción decimal del indicador biológico)

H-4.6.4.1 Metodología

- a) Inocular muestras de SPGV, por duplicado, con una suspensión que contenga un número conocido de esporos del indicador biológico seleccionado.

- b) Preparar controles positivos para determinar el número de esporos en la suspensión (o tira, etc) a ser ensayada. El número de esporos necesarios deberá basarse en el esquema de cada experiencia, pero generalmente es del orden de 104 a 107 esporos por muestra.
- c) Exponer por lo menos 5 (cinco) muestras a una temperatura determinada por, por lo menos, 3 (tres) intervalos de tiempo diferentes, a fin de determinar el número de sobrevivientes (cálculo del valor D).

H-4.6.4.2 Cálculo

El valor D, o tiempo de reducción decimal, a determinada temperatura, es el tiempo necesario para inactiva el 90% de la población microbiana del producto por el método de la fracción negativa, de acuerdo a lo descrito en 4.3.3.2. (a) y (b) de esta norma.

H-4.6.5 Determinación del valor de Z (número de grados de temperatura necesarios para obtener la reducción logarítmica del valor D)

Se define el valor de Z como el número de grados de temperatura necesarios para cambiar el valor D por un factor de 10. Se puede determinar mediante los establecido en el punto 4.3.4 de esta norma.

H-4.6.6 Determinación del valor F0

Se recomienda el uso del *Bacillus stearothermophilus* como indicador biológico para ciclos de esterilización de productos resistentes al calor, debido a su elevada resistencia térmica. El valor D de estos indicadores biológicos debe ser mayor de 1 (un) minuto.

$$F_0 = D_{121} (\log_{10} A - \log_{10} B)$$

Donde:

F0 = Tiempo a 121°C necesario para reducir en un 90% la población de microorganismos.

A = Concentración inicial de esporos por recipiente.

B = Nivel máximo aceptable para una probabilidad de sobrevida de 1×10^{-6} .

H-4.7 Biovalidación por el método de sobremuerte ("overkill")

H-4.7.1 Introducción

El método establece los parámetros del ciclo en base a la resistencia térmica de los indicadores biológicos utilizados en el proceso de validación y la concentración de esporos presentes en el soporte utilizado en el ensayo.

Debido a su elevada resistencia térmica se utilizan frecuentemente como indicadores biológicos el *Cl. sporogenes* y el *B. stearothermophilus*. También se pueden utilizar otras especies bacterianas formadoras de esporos, siempre que sean debidamente calibradas.

H-4.7.2 Los estudios microbiológicos para biovalidación deben incluir:

- Soporte inoculado con un volumen conocido de una suspensión calibrada de esporos.
- Controles positivos para verificar el conteo inicial.
- Estudios microbiológicos a efectuar durante los ensayos de penetración del calor en 10 (diez) puntos del autoclave, de manera de asegurar que se hallen representados los puntos fríos del autoclave.
- Carga patrón idéntica a la especificada para el uso rutinario de producción.

H-4.7.3 Metodología

H-4.7.3.1 Ensayo del producto con indicadores biológicos

- Inocular con el indicador biológico 10 (diez) envases que contengan el producto.
- Retirar los recipientes inoculados inmediatamente después de la esterilización.

- c) Considerar los recipientes como muestras para ensayo de esterilidad y realizar los ensayos en un ambiente adecuado.
- d) Inocular en un medio de cultivo apropiado para el crecimiento de microorganismos (Trypticase Soy Broth), colocar a la temperatura ideal para su crecimiento y dejar por un período no inferior a las 72 (setenta y dos) horas.
- e) Registrar el número de indicadores biológicos con resultados positivos y negativos en cuanto al desarrollo de microorganismos.

H-4.7.3.2 Evaluación de los resultados

Calcular la letalidad efectiva del ciclo de esterilización mediante la ecuación:

$$F_{zt} = D_{zt} (\log_{10} A - \log_{10} B)$$

Donde:

Dzt = Valor previamente determinado por estudios de laboratorio para el indicador biológico utilizado

A = número de esporos inoculados por recipiente

B = número de microorganismos sobrevivientes por envase

Cuando se utilice el método de la fracción negativa debe usarse la siguiente ecuación:

$$B = 2.303 \log_{10} (n/q)$$

Donde:

n = número total de recipientes inoculados

q = número de recipientes inoculados negativos en cuanto al crecimiento de microorganismos

H-4.8 Criterios de aceptación de la biovalidación

H-4.8.1 Se considera aceptable el estudio de penetración del calor cuando, además de los requisitos establecidos en 4.4.2.3, todas las unidades inoculadas sometidas al ensayo de esterilidad no mostraron crecimiento de microorganismos.

H-4.8.2 Si ocurriera la presencia de un falso positivo se podría aceptar la biovalidación si se demostrara, luego del ensayo microbiológico, que el microorganismo positivo es diferente de utilizado como indicador biológico.

H-4.8.3 El recuento de microorganismos de los recipientes de control debe ser igual o mayor de 4×10^5 .

H-4.8.4 Por lo menos 9 (nueve) unidades de las inoculadas deben estar íntegras (sin pérdida de solución).

H-4.9 Condiciones de carga del autoclave

Los estudios de calificación deben hacerse utilizando la carga máxima y mínima del autoclave. Si los resultados obtenidos mostraran variaciones significativas en la distribución del calor, también deberán efectuarse estudios con cargas intermedias.

H-4.10 Modificaciones en el producto y/o su envase

H-4.10.1 Se requerirá una nueva validación si hubiera cambios significativos en el recipiente.

H-4.10.2 También se requerirán nuevos estudios de validación que confirmen la eficacia del proceso en el caso de que hubiera cambios en la composición, viscosidad, volumen de la solución o de la capacidad del recipiente que pudieran afectar los valores de transferencia del calor.

H-4.11 Evaluación de los resultados

La documentación, incluyendo protocolos, datos obtenidos de los instrumentos, procedimiento, validación y calificación, deben ser revisados por los responsables de garantía de calidad que aprobarán por medio de una certificación formal la validación del proceso para esterilizar con seguridad los productos especificados en el protocolo. En caso de que los datos no sean considerados lo suficientemente confiables, se solicitarán nuevos estudios antes de la liberación del proceso en la etapa de validación.

H-5 CRITERIOS PARA LA REVALIDACIÓN

H-5.1 Se debe planear un estudio sencillo de calificación periódica con el objeto de detectar cambios inadvertidos. El período de tiempo debe estar determinado por las características del proceso de producción.

H-5.2 En los intervalos de tiempo que se especifiquen se deben recalificar equipamientos y procedimientos, empleando métodos ingenieriles o microbiológicos.

H-5.3 Después de efectuar cualquier modificación en el equipo debe efectuarse un estudio sencillo de calificación a fin de demostrar que el proceso de esterilización no fue alterado.

H-5.3.1 El regular mantenimiento preventivo o correctivo o la reposición de partes equivalentes no obligan a nuevos estudios de revalidación.

H-5.3.2 Si el mantenimiento implicara componentes electrónicos o de control, deberá efectuarse una revalidación a menos que se pueda demostrar que no se producirán alteraciones significativas con motivo de dicha acción.

H-5.4 De no efectuarse una revalidación por alguna de las razones expuestas, se deberá realizar la misma con intervalos no superiores a un año.

H-6 RECERTIFICACIÓN

Deberá efectuarse luego de cada estudio de revalidación, con el objeto de revisar, documentar y aprobar los estudios efectuados.

ANEXO I

TAPONES DE ELASTOMERO PARA SOLUCIONES PARENTERALES DE GRAN VOLUMEN

CONTENIDO

I-1 OBJETIVO

I-2 CONDICIONES GENERALES

I-3 CONDICIONES ESPECÍFICAS

I-4 MÉTODOS DE ANÁLISIS

I-5 ACEPTACIÓN Y RECHAZO

I-1 OBJETIVO

Esta norma fija las condiciones exigibles relativas a los aspectos físicos, químicos y biológicos para elastómeros naturales o sintéticos, utilizados como tapones de recipientes conteniendo SPGV.

I-2 CONDICIONES GENERALES

Un tapón de elastómero natural o sintético para recipientes con SPGV debe:

- a) Estar sujeto a exigencias especiales, especialmente en lo referente a componentes solubles, debido a su contacto con medicamentos de las más diversas composiciones.
- b) Ser analizado por el fabricante en cuanto a la posibilidad de cesión de sus componentes y a la incompatibilidad con el producto.
- c) Ser usado una única vez.
- d) Tener la garantía del fabricante de que todas las piezas de una entega han sido fabricadas con material de la misma formulación y que presentan las mismas propiedades. Cada lote debe ser examinado por separado.
- e) Estar libre de materias extrañas, polvo, fibras, partículas de elastómero, pigmentos y de cualquier sustancia que pudiera ceder, en particular sustancias tóxicas, pirogénicas, de acción bacteriostática o bactericida y hemolíticas.
- f) Ser almacenado a temperatura entre 0°C y 30°C al abrigo de la luz y de la radiación ultravioleta.
- g) Ser lavado, antes del uso, de acuerdo con las instrucciones específicas provistas por el fabricante y que dependen del material con el cual fue fabricado.

I-3 CONDICIONES ESPECÍFICAS

I-3.1 Requisitos físicos

I-3.1.1 Color

El color de cada lote de tapones de elastómero debe ser uniforme.

I-3.1.2 Dureza

La dureza "Shore", de acuerdo con el método descrito en el ítem I-4.3.2, no debe variar de $\pm 15\%$ de la del patrón, dentro del período de aplicación, garantizado por el fabricante, y sin la influencia de otras sustancias.

I-3.1.3 Fragmentación

Sólo para tapones que poseen un sitio para ser perforado con agujas hipodérmicas. Debe presentar, como máximo, una media de 5 fragmentos por tapón de elastómero, de acuerdo con el método descrito en I-4.3.3.

NOTA: La aparición de fragmentos depende de numerosas particularidades, inclusive del modo de punción. Aún utilizando una aguja hipodérmica nueva, con buena punta y bien pulida, pueden producirse fragmentos.

I-3.1.4 Penetrabilidad

Sólo para tapones que poseen un sitio para perforar con agujas hipodérmicas. La fuerza necesaria para lograr la penetración de una aguja hipodérmica en tapones de elastómero no debe ser superior a 1000g, de acuerdo con el método descrito en I-4.3.4.

I-3.1.5 Compatibilidad con productos inyectables

Realizar el ensayo sólo con cada producto nuevo según lo indicado en I-4.3.5.

I-3.1.6 Empaque e identificación.

Los tapones deben ser empacados limpios, protegidos del polvo y de la luz, identificados con un rótulo que indique:

- a) Declaración del contenido
- b) Fecha de fabricación
- c) Número de lote
- d) Identificación del fabricante

I-3.2 Requisitos químicos

Los tapones de elastómero utilizados en los recipientes de SPGV deben cumplir las exigencias de la Tabla I.

TABLA I

ANÁLISIS	ESPECIFICACIONES
Aspecto de la solución extractiva	Pasa el ensayo
Metales pesados	Máx 2.0 ppm
Amonio	Máx 2.0 ppm
Cloruros	Máx 4.0 ppm
Sulfuros volátiles	Máx 0.154 mg Na ₂ S / 20 cm ²
Zinc soluble	Máx 5.0 ppm
Sustancias reductoras	Máx 1.5 ml. de Na ₂ S ₂ O ₃ 0.01 N / 10ml.
Acidez o alcalinidad	Máx 0.8 ml. HCl 0.01N ó 0.3ml. NaOH 0.01N / 20 ml.
Residuo seco	Máx 4 mg / 100 ml. de extractivo
Absorbancia	Máx 0.2 entre 220 y 360 nm

I-3.3 Requisitos biológicos

a) Sustancias piretógenas: los tapones de elastómeros no deben liberar a las soluciones sustancias capaces de ejercer efectos piretógenicos. Requisito para el ensayo de piretógenos: negativo.

Límite para el ensayo de endotoxinas bacterianas: menor a 0.5 UE/ml.

b) Toxicidad: los tapones de elastómero no deben liberar a las soluciones sustancias capaces de ejercer efectos tóxicos.

c) Acción bacteriostática o bactericida: Los tapones de elastómero no deben tener acción bacteriostática o bactericida.

I-4.MÉTODOS DE ANÁLISIS

I-4.1 Periodicidad

Los ensayos deben ser realizados sobre cada lote, a menos que exista un programa formal de certificación de proveedores en el cual la periodicidad esté definida.

I-4.2 Muestreo

Los tapones de elastómero deben ser muestreados, lote a lote, según un método estadístico (raíz cuadrada de n) +1, dónde n es igual al número de envases y en cantidad suficiente para, como mínimo, poder realizar dos repeticiones de ensayos físicos, químicos y biológicos.

I-4.3 Ensayos físicos

Las muestras destinadas a ensayos físicos deben ser lavadas dos veces con agua deionizada, esterilizadas durante 30 minutos en vapor de agua saturado a presión a 121°C +/- 2°C, colocados en estufa a 60°C como máximo durante 60 minutos y guardados en frasco de vidrio cerrados hasta el inicio de los ensayos.

I-4.3.1 Color

Examinar las muestras luego de su enfriamiento, observando la presencia de manchas o decoloración.

I-4.3.2 Dureza

Examinar la dureza del elastómero, realizando las lecturas con un Durómetro en partes planas, o secciones especiales del tapón. En caso de ser necesario la lectura debe hacerse sobre una superficie plana con un espesor de 6,25 mm obtenida por superposición de una cantidad suficiente de trozos planos cortados. El durómetro debe ser calibrado con frecuencia con un bloque patrón provisto con cada instrumento.

I-4.3.3 Fragmentación

- Llenar hasta la mitad con agua libre de partículas, 20 frascos y taparlos de forma apropiada con tapones en ensayo .
- Usando una aguja hipodérmica 21 G (0.813 mm x 38 mm) y de punta normal, perforar 5 veces una cara del tapón, con una velocidad de 20 +/- 1cm/min asegurándose de que las 5 perforaciones estén dentro de un círculo de 5 mm de diámetro y tan equidistantes unas de otras como sea posible.
- Luego de la 5ª perforación, sin retirar la aguja del tapón, conectarle a la aguja una jeringa hipodérmica limpia, conteniendo cerca de 1 ml. de agua libre de partículas e inyectar el agua en el frasco.
- Retirar la aguja y examinar cuidadosamente para verificar si la punta del bisel quedó despuntada. Si esto fuera evidente, descartar el frasco y su contenido y sustituirlo por uno nuevo.
- Repetir el ensayo sobre los otros frascos tapados, usando una aguja nueva para cada tapa.
- Filtrar el agua de cada frasco, a través de un filtro Buchner usando papel de filtro de color contrastante (si el tapón en ensayo fuera blanco el papel de filtro debería ser teñido con un color contrastante, por ejemplo con azul de metileno).
- Contar el número de fragmentos sin ayuda artificial (como por ejemplo lentes de aumento).

I-4.3.4 Penetrabilidad

Tapar 5 frascos con los tapones a ser ensayados. Penetrar, cada uno de ellos con una aguja hipodérmica 21 G (0.813 mmx 38 mm) a una velocidad de 20 +/- 1cm/min, usando un dispositivo para medir el esfuerzo de penetración con una precisión de +/-25 g para una lectura de 1000g.

Asegurar que la penetración de la aguja sea en la posición perpendicular a la superficie del tapón. Registrar la fuerza máxima para cada penetración.

I-4.3.5 Compatibilidad con productos inyectables (Sólo para productos nuevos o formulaciones nuevas del tapón)

- Para la preparación de las muestras de ensayo emplear como mínimo 32 y como máximo 50 tapones preparados de acuerdo a lo indicado en I-4.3, para cada producto inyectable con el cual se pretende ensayar su compatibilidad y usar frascos del mismo tipo del que normalmente se emplean con el producto.
- Preparar el mismo número de frascos control con tapones lavados, autoclavados y previamente aprobados.
- Llenar los frascos con la solución con la cual van a ser usados, en las condiciones normales de envasado del producto.
- Cerrar los frascos adecuadamente y examinar para verificar si presentan cualquier alteración (por ejemplo color, turbidez, etc). Si el examen no fuera satisfactorio, descartarlos y preparar nuevas muestras.
- Esterilizar los frascos en las condiciones recomendadas para el producto, colocando la mitad de ellos en posición invertida.
- Mantener los frascos con la mitad en posición invertida, en las condiciones de almacena-miento indicadas e inspeccionar visualmente a cada uno de los períodos recomendados en la tabla siguiente, para observar la presencia de cualquier alteración visible.

Condiciones de Almacenamiento	Nro de muestras de ensayo y control	Inspección(*) (meses)
4 °C (heladera)	4+4	1,3,6,9 y 12
25 °C	8+8	1,3,6,9.y 12

38 °C	8+8	1,3,6,9 y 12
38 °C/16 hs y 4 °C/8 hs alternadamente,a	8+8	1,3,6,9 y 12
90%-100% de HR		1,3,6,9 y 12
50 °C u otra temperatura conveniente	4+4	1,2 y 3

(*) Inspección en los intervalos luego del inicio del ensayo. Observaciones:

1. El almacenamiento a 25°C y 38°C es el de mayor importancia para la evaluación de la compatibilidad de los tapones con los productos.
2. El almacenamiento a 50°C o temperaturas mas altas tiene importancia sólo en los casos en que la incompatibilidad sólo pueda ser evidenciada a temperaturas por encima de 38 °C y puede ser usado como un ensayo acelerado.
3. El almacenamiento a 4°C no es importante para la evaluación de la compatibilidad, pero es útil para evaluar si la apariencia inicial sufre alguna alteración por acción de la temperatura.
4. El almacenamiento con alto tenor de humedad (90%-100% de HR) está incluido por el posible efecto adverso en la penetrabilidad y fragmentación de los tapones en ensayo.

g) Evaluar la solución de producto ensayado para verificar si continúa cumpliendo sus especificaciones (potencia, toxicidad, contenido bacteriostático, etc), al mismo nivel que los frascos control.

h) Inspeccionar los tapones observando decoloración, porosidad, hinchamiento o cualquier otra señal de deterioro. Los tapones deben ser ensayados también en cuanto a penetrabilidad y fragmentación.

Si los tapones se presentaran decolorados luego del contacto con el líquido, deben ser reensayados luego de una noche de reposo para su secado.

La ocurrencia de cualquiera de las citadas anormalidades debe ser considerada como evidencia de incompatibilidad entre el tapón y el producto.

I-4.3.6 Empaque e identificación

El empaque e identificación de los tapones en el momento de su recepción, debe cumplir con los requisitos indicados en I-3.1.6.

I-4.4 Ensayos químicos

Los ensayos químicos se llevarán a cabo de acuerdo con lo establecido en la edición vigente de la Farmacopea Europea.

I-4.5 Ensayos biológicos

I-4.5.1 Sustancias piretógenas

Utilizar la metodología descrita en el Anexo L "Ensayos biológicos", L-2 Ensayo de piretógenos y L-3 Ensayo de endotoxinas bacterianas.

Se puede realizar cualquiera de los dos ensayos.

I-4.5.1.1 Preparación de la muestra para el ensayo de piretógenos

a) Usar una cantidad de muestra correspondiente a una superficie total de 100 cm² +/- 5 cm² para preparar 200 ml. de solución extractiva.

b) Colocar las muestras en un frasco previamente lavado con agua para inyectables, estéril y apirogénica. Adicionar 200 ml. de solución fisiológica de cloruro de sodio y tapar el frasco adecuadamente. Extraer durante 30 minutos a 121°C +/- 2°C.

c) Enfriar a temperatura ambiente y llevar al volúmen originalmente contenido en el frasco, con agua para inyectables estéril y apirogénica.

I-4.5.2 Ensayos de toxicidad

Los tapones de elastómero deben ser sometidos a los ensayos de reactividad biológica, de acuerdo con lo indicado en Anexo L-5: Ensayos de reactividad biológica.

I-4.5.2.1 Preparación de muestras para el ensayo de reactividad biológica in vitro

- Usar una cantidad de muestra correspondiente a una superficie total de $100 \text{ cm}^2 \pm 5 \text{ cm}^2$ para preparar 200 ml. de solución extractiva.
- Colocar las muestras en un frasco y lavar dos veces con agua para inyectables estéril y apirogénica a 60°C dejando escurrir las aguas de lavado. Adicionar 200 ml. de solución fisiológica de cloruro de sodio. Tapar los frascos con papel de aluminio y extraer durante 30 minutos a $121^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$.
- Enfriar a temperatura ambiente y llevar al volumen originalmente contenido en el frasco, con agua para inyectables estéril y apirogénica.

I-4.5.3 Ensayo para verificar la actividad bacteriostática o bactericida

I-4.5.3.1 Preparación de la muestra

- Usar una cantidad de muestra correspondiente a una superficie total de $100 \text{ cm}^2 \pm 5 \text{ cm}^2$ para preparar 200 ml. de solución extractiva.
 - Colocar las muestras, previamente lavadas (dos veces) con agua para inyectables estéril y apirogénica a 60°C , en un frasco, previamente esterilizado, con 200 ml. de una solución fisiológica de cloruro de sodio, estéril y apirogénica. Rápidamente extraer, durante 30 minutos, a $121^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$.
- Observación: El líquido debe ser incoloro y no debe presentar turbidez.

I-4.5.3.2 Procedimiento para el ensayo

- Mezclar 5 ml. de la muestra (solución de ensayo) con 5 ml. de caldo de carne (caldo nutriente) de concentración doble en un tubo de ensayo previamente esterilizado.
- Preparar una solución control, mezclando 5 ml. de caldo de carne, con 5 ml. de agua para inyectables estéril en un tubo de ensayo previamente esterilizado.
- Inocular ambos tubos de ensayo con 0.2 ml. de un cultivo de *Micrococcus pyrogenes* var. *aureus* de una antigüedad de 16 horas, diluido en proporción 10:10.000.
Incubar a 37°C durante 72 horas.
- Luego de la incubación, el contenido de los 2 tubos de ensayo debe presentar un evidente crecimiento de las bacterias de ensayo.
- Comprobar el crecimiento de las bacterias de ensayo mediante la realización de un subcultivo en el medio de cultivo apropiado.

Interpretación: El crecimiento de germen indica ausencia de actividad bacteriostática o bactericida en la muestra.

I-5 ACEPTACIÓN O RECHAZO

Los tapones de elastómero serán aceptados siempre que cumplan las exigencias de esta Norma, en caso contrario, serán rechazados.

ANEXO J

ESTABILIDAD

CONTENIDO

J-1 OBJETIVO

J-2 DEFINICIONES

J-3 MÉTODOS

J-4 DETERMINACIÓN DEL PERÍODO DE VIDA ÚTIL POR MÉTODO DE ESTABILIDAD ACELERADA

J-5 CONSIDERACIONES GENERALES

J-1 OBJETIVO

Esta norma establece lineamientos generales para los estudios de estabilidad y criterios para la determinación del período de vida útil (fecha de vencimiento) de las SPGV.

J-2 DEFINICIONES

A los fines de esta norma se adoptan las siguientes definiciones:

J-2.1 Estabilidad

Es la capacidad de un producto de mantener sus características originales conforme a sus especificaciones de pureza, calidad y potencia.

El estudio de la estabilidad se realiza en una fase previa a la comercialización de un producto nuevo o cuando se efectuaran cambios en el proceso de elaboración.

J-2.1.1 Características del producto

- a) Características físicas: deben conservarse las propiedades físicas tales como: aspecto, limpidez, ausencia de partículas extrañas, pH, y hermeticidad.
- b) Características químicas: la degradación de sus principios activos no debe superar el 10 % y no deben presentarse sustancias extrañas en la composición del producto.
- c) Características biológicas: el medicamento debe mantenerse estéril, libre de pirógenos y atóxico.

J-2.2 Período de vida útil

Es el tiempo (en días, meses y años) durante el cual un medicamento se mantiene, en la totalidad de su período de almacenamiento y de uso, dentro de los límites especificados y con las mismas propiedades y características que poseía en el momento de la fabricación.

J-3 METODOS

J-3.1 Estabilidad natural

Consiste en mantener un producto a una temperatura de 25°C +/- 1°C, en condiciones de humedad y exposición a la luz conocidas controlando las características físicas, químicas y biológicas inicialmente y a intervalos regulares durante un período de tiempo determinado. A través de este estudio se determinará el período de vida útil presupuesto, que estará limitado al tiempo durante el cual se mantengan las características físicas, químicas y biológicas del producto, encontrándose la concentración de los principios activos dentro de las especificaciones de la monografía.

J-3.2 Estabilidad acelerada

Se utiliza este método para estimar el período de vida útil hasta tanto se completen los estudios de estabilidad natural.

Consiste en mantener grupos de muestras de SPGV a temperaturas elevadas, controlando las características físicas, químicas y biológicas inicialmente y conforme a la periodicidad que se sugiere en la siguiente tabla.

Temperatura °C	Período (días)
	30
40	60

	90

	10

50	20

	30

	3

60	7

	10

J-4 Determinación del período de vida útil por el método de estabilidad acelerada

El período de vida útil se establece inicialmente por medio de los resultados obtenidos en el estudio de estabilidad acelerada, teniéndose en cuenta la velocidad de reacción (descomposición) y el orden de reacción.

J-4.1 Determinación del orden de la reacción por el método gráfico

Representar gráficamente los valores experimentales obtenidos de las concentraciones en función del tiempo requerido para alcanzarlas.

Cuando se obtiene una recta al graficar concentraciones versus tiempo, la reacción es de orden 0. Si para obtener una recta es necesario representar el logaritmo de la concentración remanente en función del tiempo, la reacción es de primer orden, y si es necesario representar la inversa de la concentración en función del tiempo para obtener una relación lineal, la reacción es de segundo orden.

J-4.2 Determinación de la velocidad de reacción (descomposición)

La ecuación de Arrhenius muestra la influencia de la temperatura sobre la velocidad de reacción (descomposición).

$$\log K = \log A - \frac{AE}{2,303 \cdot R \cdot T} \cdot 1$$

Donde: K : constante de la velocidad de reacción (descomposición).

A : Factor de frecuencia.

E: Energía de activación,

R : Constante de los gases perfectos (1,987 cal . mol⁻¹ . °K⁻¹)

T : Temperatura absoluta (°K)

La constante dependerá del orden de reacción.

Para la reacción de orden cero la constante es = log A + 0,30103 - log Co

Para la reacción de primer orden la constante es = log A - log 0,693

Para la reacción de segundo orden la constante es = log a + log A

Donde: Co = la mitad de la concentración inicial

a : concentración inicial

Cálculo de K por el método gráfico.

Construir un gráfico representando en la ordenada los valores de log K y en la abcisa 1/T . 103 obteniéndose por simple extrapolación el valor de log K a 25 °C.

J-4.3 Cálculo para determinación del período de vida útil (tm)

Considerando una reacción de orden cero

$$t_m = \frac{X_o - X}{K}$$

Donde: X_o : Concentración inicial de producto.

X : Concentración final aceptable (90%)

K : Constante de velocidad de reacción (descomposición) a 25 °C +/- 1 °C.

Considerando una reacción de primer orden

$$t_m = \frac{2,303}{K} \cdot \log \frac{X_o}{X}$$

Considerando una reacción de segundo orden

$$t_m = \frac{X_o - X}{X_o \cdot X \cdot K}$$

Con la aplicación de una de las fórmulas arriba citadas, se obtiene el período de vida útil expresado en días.

J-5 CONSIDERACIONES GENERALES

- 1) Los métodos de valoración deben ser suficientemente específicos y sensibles como para poder detectar una eventual degradación de los principios activos.
- 2) Se deberá utilizar un número adecuado de lotes y muestras para permitir la obtención de datos estadísticamente válidos.
- 3) Se deberá verificar que a lo largo del período de vida útil propuesto no aparezcan sustancias originadas en el envase en cantidades tales que afecten las características físicas, químicas y biológicas del producto.
- 4) Se debe tener en cuenta que los métodos de cálculo para determinar el período de vida útil solo consideran las características químicas del principio activo.

ANEXO L

ENSAYOS BIOLÓGICOS

CONTENIDO

L-1 OBJETIVO

L-2 ENSAYO DE PIETÓGENOS

L-3 ENSAYO DE ENDOTOXINAS BACTERIANAS

L-4 ENSAYO DE ESTERILIDAD

L-5 ENSAYOS DE REACTIVIDAD BIOLÓGICA

L.5.1 IN VITRO

L.5.2 IN VIVO

L-6 ENSAYO DE CONTAMINACIÓN MICROBIANA

L-1 OBJETIVO

Esta norma establece los procedimientos para la realización de los ensayos biológicos aplicables al control de las SPGV.

L-2 ENSAYO DE PIRETÓGENOS

L-2.1 Condiciones generales

El ensayo de piretógenos se fundamenta en la medida de la variación de la temperatura corporal de los conejos que son inoculados, por vía endovenosa, con una solución estéril de la sustancia en análisis.

Para los productos que requieran una preparación preliminar o que necesiten condiciones especiales de administración, seguir las recomendaciones de las monografías específicas.

L-2.2 Materiales y disolventes

Utilizar jeringas, agujas y material de vidrio apirogénico (tratados a 250°C por un tiempo mínimo de 30 (treinta) minutos o a 200°C durante un mínimo de 1 (una) hora). Preparar todos los disolventes y soluciones de lavado de materiales con agua estéril y apirogénica.

L-2.3 Control, selección y preparación de los animales

a) Organizar una ficha propia para cada animal, registrando:

- Edad
- Sexo
- Peso encontrado semanalmente y en el día anterior a su utilización para el ensayo;
- Fecha en que el animal fue sometido al último ensayo y resultado del mismo.

b) Utilizar animales con un peso corporal no inferior a 1,5 Kg, con venas auriculares buenas y poco ramificadas, alimentados con ración exenta de antibióticos y que no pierdan peso dentro de la semana. Los animales que nunca hayan sido utilizados para ésta prueba deberán someterse a un período de acostumbramiento y control previo. Para ello se colocarán 2 hs. diarias en el cepo durante una semana. Durante la semana siguiente se registrará su temperatura a los 60 y 120 minutos de colocados en el cepo. Finalmente se realizará una prueba con Solución Fisiológica apirogénica; no debiendo observarse aumentos de temperatura superiores a 0.6°C.

c) No utilizar animales para el ensayo de piretógenos con un intervalo menor a 3 días; en caso de que el animal haya presentado una reacción pirogénica, no volver a utilizarlo antes de por lo menos 14 (catorce) días.

d) Los conejos destinados al ensayo de piretógenos que no hubieran perdido peso en la semana, son agrupados en grupos de 3 (tres), preferentemente del mismo sexo, y acomodados en boxes apropiados, instalados en un ambiente libre de perturbaciones de cualquier especie que puedan excitarlos y a una temperatura que no presente diferencias de +/- 2 °C con relación a la temperatura del ambiente donde se encuentran alojados los animales (20 - 23 °C), suspendiéndose su alimentación 12 horas antes del inicio del ensayo, pudiendo mientras tanto tener acceso al agua.

e) "Registro de la temperatura: Utilizar un termómetro clínico o cualquier otro sensor de temperatura calibrado para asegurar una precisión de +/- 0,1°C y que haya sido probado para determinar que la lectura máxima se alcanza en menos de 5 minutos. El sensor de temperatura se deberá introducir en el recto del animal en ensayo hasta una profundidad de no menos de 7,5 cm. Si el sensor debe permanecer en el recto durante todo el período de registro, se debe inmovilizar al conejo mediante un cepo holgado que le permita adoptar una postura natural. Cuando se emplea un termómetro clínico, dejar transcurrir el tiempo necesario (previamente determinado) para que alcance la temperatura máxima, antes de proceder a la lectura.

f) Los animales seleccionados para el ensayo deben presentar una temperatura corporal no superior a 39,8°C, procediéndose a tomar 2 medidas de la temperatura, 30 y 60 minutos antes de la realización del ensayo, para verificar la constancia de la temperatura.

g) Los animales de un mismo grupo de ensayo no deben presentar una variación de temperatura de más de 1°C de uno a otro.

- h) Los animales que presenten variaciones de temperatura de $\pm 0,2^{\circ}\text{C}$, no deben emplearse en el ensayo de piretógenos.
- i) La media de las temperaturas registradas se considera la temperatura de control.

L-2.4 Muestreo y preparación de la muestra para el ensayo

Proceder conforme a lo indicado en las monografías y en las normas específicas para soluciones parenterales de gran volumen (SPGV).

L-2.5 Procedimiento para el ensayo

- a) En condiciones asépticas, transferir la solución en ensayo a jeringas y mantenerlas en estufa a 37°C hasta la hora del ensayo.
- b) Para hacer resaltar mejor las venas auriculares y al mismo tiempo promover su asepsia, frotarlas con un algodón embebido en solución alcohólica.
- c) Ajustar el volumen a ser inyectado de acuerdo con el peso del animal (10 ml. de solución en ensayo por kilogramo de peso corporal).
- d) Inyectar la solución en ensayo por la vena marginal de una de las orejas de los conejos, con un flujo de 3 ml. por minuto.
- e) Al finalizar la inyección, retirar la jeringa y comprimir el lugar de la inyección con un algodón seco para detener el sangrado y evitar la formación de un hematoma.
- f) Registrar la temperatura a 1 (una), 2 (dos) y tres horas posteriores a la inyección. Un descenso de temperatura deberá ser registrado como 0 (cero).

L-2.6 Interpretación del ensayo

- a) La temperatura máxima registrada para cada conejo es considerada como su respuesta. Cuando las temperaturas medidas luego de la inyección fueran inferiores a la temperatura de control, la respuesta equivale a una elevación de temperatura cero.
- b) Si ninguno de los 3 (tres) conejos presentasen elevaciones de temperatura de $0,5^{\circ}\text{C}$ o más, sobre sus respectivas temperaturas de control, el material en ensayo cumple los requisitos con relación a la ausencia de piretógenos.
- c) Si algún conejo presentara un aumento de temperatura de $0,5^{\circ}\text{C}$ o más, el ensayo deberá ser repetido usando 5 (cinco) diferentes animales.
- d) Si no más de 3 (tres) de los 8 (ocho) conejos presentara elevaciones de temperatura de $0,5^{\circ}\text{C}$ o más, y si la suma de las elevaciones de las temperaturas de los 8 (ocho) animales no excede los $3,3^{\circ}\text{C}$, el material en ensayo cumple los requisitos con relación a la ausencia de piretógenos.

L-3 ENSAYO DE ENDOTOXINAS BACTERIANAS

L-3.1 Objetivo

El siguiente ensayo se establece para estimar la concentración de las endotoxinas bacterianas que pueden estar presentes en la muestra del producto a analizar.

L-3.2 Generalidades

Se utiliza para ello el reactivo Lisado de Amebocitos de Limulus (LAL) que ha sido obtenido del lisado de extractos acuosos de los amebocitos circulantes del cangrejo herradura "Limulus polyphemus", preparado y caracterizado para ser usado como un reactivo de LAL por formación de un gel.

La determinación del punto final de la reacción se hace con diluciones a partir del material en ensayo, en comparación directa con diluciones paralelas de una endotoxina de referencia, y las cantidades de endotoxina se expresan en Unidades de Endotoxina.

Alternativamente podrán emplearse otros métodos. Los más conocidos son: turbidimétricos y colorimétricos (incluyendo determinaciones cinéticas). Estos ensayos requieren el establecimiento de una curva de regresión standard y el contenido de endotoxina del material en ensayo, se determinan por interpolación en la misma. Los procedimientos incluyen la incubación durante un tiempo de reacción preseleccionado de la endotoxina y las soluciones de control con reactivo LAL y la lectura de la absorbancia espectrofotométrica de la luz a una longitud de onda adecuada.

En el caso del procedimiento turbidimétrico, la lectura se hace inmediatamente al final del período de incubación o en la determinación cinética (turbidimétrico y colorimétrico) la absorbancia se mide durante todo el período de reacción y los valores de velocidad se determinan a partir de estas lecturas.

En el procedimiento colorimétrico de punto final, la reacción se detiene al final del tiempo preseleccionado, por la adición, antes de la lectura, de una cantidad apropiada de agente que detenga la reacción enzimática.

L-3.3 Estándares de referencia

L-3.3.1 Endotoxina estandar de referencia (RSE)

La endotoxina estándar de referencia (RSE) es la endotoxina que tiene una potencia definida en Unidades de Endotoxina (EU) por frasco, y que será reconstituida de acuerdo a las instrucciones del rótulo. Se emplea este concentrado para efectuar las diluciones seriadas adecuadas. Se conserva en heladera por no más de 14 días. Se lleva a temperatura ambiente, si es necesario, y se agita en Vortex durante no menos de 5 min antes de usar. Se agita cada dilución en Vortex durante no menos de 1 min antes de efectuar la siguiente dilución. No se deben almacenar las diluciones.

L-3.3.2 Endotoxina estandar de control (CSE)

Una endotoxina estándar de control (CSE) es una preparación de endotoxina distinta a la RSE que ha sido estandarizada contra la RSE. Si una CSE es una preparación aún no caracterizada adecuadamente, su evaluación debe incluir parámetros que la caractericen tanto por calidad de endotoxina y comportamiento (tal como reacción en el conejo) cuanto por adecuabilidad del material para servir como una referencia (tal como uniformidad y estabilidad).

Se deben incluir procedimientos detallados para sus pesadas y/o reconstitución y uso para asegurar uniformidad en el comportamiento.

La estandarización de una CSE contra la RSE usando un reactivo LAL y el procedimiento de coagulación en tubo se pueden efectuar ensayando un mínimo de 1 frasco de la CSE y un frasco de la RSE como se señala en "Procedimiento para el Ensayo", pero usando los tubos por cuádruplicados en cada nivel de la serie de dilución para la RSE y cuádruplicados similarmente para cada frasco.

El antilogaritmo de la diferencia entre la media del log₁₀ del punto final de la RSE y la media del log₁₀ del punto final de la CSE es la potencia estandarizada de la CSE que entonces se debe convertir y expresar en Unidades/nanogramo, bajo condiciones de secado establecidas para la CSE, o en unidades por frasco, lo que sea más apropiado. Se estandariza cada lote nuevo de CSE antes de su uso en el ensayo.

La calibración de una CSE en términos de la RSE debe hacerse con el lote específico de Reactivo LAL y el procedimiento de ensayo con el cual se va a usar.

Una CSE adecuada tiene una potencia de no menos de 2 Unidades de Endotoxina por nanogramo y no más de 50 Unidades de Endotoxina por nanogramo cuando se encuentra como granel, bajo condiciones uniformes de secado establecidas.

L-3.4 Ensayos preparatorios

Confirmar la sensibilidad rotulada del reactivo LAL, a utilizar.

Tratar los recipientes y utensilios a emplear de modo de destruir endotoxinas extrañas superficiales que puedan estar presentes, por ejemplo, calentándolos en una estufa a 250oC durante 30 minutos o 180oC durante 3 horas

La validez de los resultados de los ensayos para endotoxinas bacterianas requiere una demostración adecuada de que las muestras del producto o de soluciones, lavados o extractos de estos a los cuales se va a aplicar el ensayo, no inhiban o intensifiquen la reacción o interfieran de cualquier otra manera en el ensayo. La validación se realiza por el ensayo de inhibición o intensificación, incluyendo controles negativos apropiados. Se debe repetir la validación si se cambia la fuente del reactivo LAL o el método de fabricación o la formulación del producto.

L-3.4.1 Ensayo de Sensibilidad

Se debe confirmar la sensibilidad del reactivo LAL usando 1 frasco por lote y 1 frasco de endotoxina. Preparar una serie de diluciones de Endotoxina (RSE o CSE) con concentraciones de 0.25 (letra griega landa) ,0.5 (letra griega landa) ,1 (letra griega landa) ,2 (letra griega landa) ,en cuadruplicado, donde (letra griega landa) es la sensibilidad rotulada en el Reactivo LAL en EU/ml. Incluir los controles negativos. La media geométrica de las concentraciones en el punto final (ver "Cálculo e interpretación") debe ser mayor o igual a 0.5 l y menor o igual a 2 (letra griega landa) .

L-3.4.2 Ensayo de Inhibición o intensificación

Llévese a cabo el ensayo sobre alícuotas de la muestra o sobre una dilución que no exceda la máxima dilución válida, en las cuales no exista endotoxina detectable. Llévase a cabo el ensayo, sobre la muestra sin adición y con adición de endotoxina, para dar concentraciones finales de 2.0 (letra griega landa) , 1.0 (letra griega landa) , 0.5 (letra griega landa) , 0.25 (letra griega landa) , como se indica bajo Procedimiento para el Ensayo, pero usando no menos de cuatro réplicas por muestra sin adición y con adición de endotoxina.

En paralelo ensayense por duplicado las mismas concentraciones de endotoxina en agua y también controles negativos no tratados. Calcúlese la media geométrica del punto final de la concentración de endotoxina para la muestra como se describe en Cálculo e Interpretación. El ensayo es válido para el producto si la media geométrica del punto final de la concentración en la muestra es mayor o igual que 0.5 (letra griega landa) y menor o igual que 2.0 (letra griega landa) .

Si el resultado obtenido para las muestras a las cuales se les ha agregado endotoxina está fuera del límite especificado, el producto es inadecuado para el ensayo de endotoxinas bacterianas. En el caso de inyecciones o soluciones para administración parenteral, se pueden adecuar diluyéndolas apropiadamente.

Repítase el ensayo para inhibición o intensificación usando las muestras diluidas por un factor que no exceda la Máxima dilución válida.

Para subsecuentes determinaciones de endotoxina en las muestras de ensayo se emplea la dilución que no exceda la máxima dilución válida y sea suficiente para superar la inhibición o intensificación. Si bajo las condiciones del ensayo de inhibición o intensificación son detectables endotoxinas endógenas en las muestras no tratadas, las mismas pueden adecuarse removiendo la endotoxina presente por ultrafiltración o por una dilución apropiada.

Dilúyase la muestra no tratada (como se indica, cuando sea factible, para su administración o uso), a un nivel que no exceda la máxima dilución válida a la cual ninguna endotoxina es detectable.

Se repite el ensayo de inhibición o intensificación usando la muestra a éstas diluciones.

L-3.4.3 Máxima Dilución Válida (MVD)

La máxima dilución válida es apropiada

- a) para inyectables.
- b) para soluciones para administración parenteral en la forma reconstituida o diluida para administración.
- c) cuando sea aplicable, a la cantidad de droga por peso, si el volumen del producto pudiera variar en su dosificación.

Cuando se especifique la concentración límite de endotoxina en la monografía individual en términos de volumen (en EU/ml.), se divide el límite por l que es la sensibilidad indicada en la etiqueta (en EU/ml.) del lisado empleado en el ensayo, para obtener el factor MVD.

Cuando la concentración límite de endotoxina se especifica en términos de masa de las unidades de droga activa (en EU/mg ó en EU/unidad), se multiplica el límite por la concentración (en mg/ml. ó u/ml.) de la droga en la solución ensayada, o de la droga reconstituida de acuerdo con las instrucciones que figuran en la etiqueta y se divide el producto de la multiplicación por l , para obtener el factor MVD. El factor MVD así obtenido es el factor de dilución límite para la preparación para que el ensayo sea válido.

L-3.5 Procedimiento para el ensayo

Al preparar y realizar el ensayo, se deben tomar precauciones al manipular las muestras para evitar una contaminación bacteriana grosera.

Para validar el ensayo para un producto, o determinaciones de límite de endotoxina, o para propósitos especiales donde se especifique, el ensayo de las muestras se realiza cuantitativamente para determinar puntos finales de

respuesta por lecturas de gel coagulado. Se hacen diversas diluciones de la muestra y de la endotoxina estándar, se seleccionan las diluciones de modo que correspondan a una serie geométrica en la cual cada una de ellas es más grande que la más próxima inferior en una relación constante. A menos que se tengan datos que lo permitan, no hay que almacenar endotoxinas diluidas porque pierden actividad por adsorción. En el ensayo deben incorporarse controles negativos y positivos. Para cada nivel de la serie de diluciones de la muestra en ensayo debe operarse por lo menos por duplicado. Sea que el ensayo se emplea como un ensayo límite o como una determinación cuantitativa, se debe realizar en paralelo una serie duplicada de tubos de reacción de dilución de endotoxina estándar. Cada grupo de tubos de reacción debe incluir una serie de dilución de la endotoxina estandar, la que deberá ser incubada simultáneamente en las mismas condiciones ambientales.

L-3.5.1 Preparación

Puesto que la forma y cantidad por frasco de la endotoxina estándar y el reactivo LAL puede variar, la reconstitución y/o dilución del contenido deberá efectuarse como se indique en el rótulo.

El pH de la mezcla de la muestra y del reactivo LAL deberá estar entre 6,0 a 7,5, a menos que se indique otra cosa. Se puede ajustar el pH por la adición de hidróxido de sodio o ácido clorhídrico, o reguladores adecuados, libres de endotoxina.

L-3.5.2 Procedimiento

A tubos de ensayo de 10 mm x 75 mm se les agregan alícuotas del reactivo LAL reconstituido apropiadamente y los volúmenes especificados de muestras, estándar de endotoxina, controles negativos y un control positivo del producto que consisten en el producto, o soluciones o lavados o extractos de éstos a los cuales la RSE (o una CSE estandarizada) ha sido agregada a una concentración de endotoxina de 2 (letra griega landa) para aquel reactivo LAL. Ver ensayo de confirmación de la sensibilidad del reactivo LAL.

Se agita cada uno suavemente para mezclar y se coloca en un dispositivo para incubar, tal como un baño de agua o un block calefactor, registrando exactamente la hora. Se incuba cada tubo, sin agitarlo, por 60 min +/- 2 min a 37+oC +/- 1oC y se retira cuidadosamente para su observación.

La reacción positiva se caracteriza por la formación de un gel firme que se mantiene cuando se invierte el tubo a 180o. Se registra tal resultado como positivo (+).

Un resultado negativo se caracteriza por la ausencia de tal gel o por la formación de un gel viscoso que no mantiene su integridad. Se registra tal resultado como negativo (-).

Se manipulan los tubos con cuidado y se evita someterlos a indeseadas vibraciones, porque de lo contrario pueden resultar falsos negativos.

El ensayo no es válido si el control positivo del producto da negativo, o el estándar de endotoxina no muestra que la concentración del punto final está dentro de +/- una dilución al medio a partir de la sensibilidad indicada en la etiqueta del reactivo LAL, o si algún control negativo da positivo.

L-3.6 Cálculo e interpretación

L-3.6.1 Cálculo de la media geométrica

El punto final es la última dilución positiva en una serie de concentraciones decrecientes de endotoxinas, muestra o muestra que se a adicionado con endotoxina. Registrar la concentración (E) en cada punto final, para cada serie replicada de diluciones.

Determinar el logaritmo de cada concentración punto final, (e) y calcular la media geométrica de las concentraciones punto final usando la siguiente fórmula;

$$\text{Media geométrica de las concentraciones punto final} = \text{antilog} \left(\frac{\sum e}{f} \right)$$

Donde $\sum e$ es la suma de los logaritmos de la serie de diluciones de la muestra punto final y f es el número de réplicas por cada una.

L-3.6.2 Cálculo del contenido de endotoxina

Calcular la concentración de endotoxina (en unidades por ml. o en unidades por g o por mg) en el producto que se ensaya, por la fórmula:

$$\frac{\text{(letra griega landa)}}{U}$$

(letra griega landa) = sensibilidad impresa en el rótulo del lisado utilizado en el ensayo expresada en EU/ml.

U = antilog (Se /f)

e = es el log10 de los factores de diluciones del punto final, expresados en fracción decimal.

f = es el número de réplicas de tubos de reacción leídos en el punto final para la muestra ensayada.

L-3.6.3 Interpretación

El producto cumple los requerimientos del ensayo cuando la concentración de endotoxina es no mayor que la especificada en la monografía individual.

L-4 ENSAYO DE ESTERILIDAD

L-4.1 Condiciones generales

Los siguientes procedimientos son aplicables para determinar si una Solución Parenteral de Gran Volumen estéril cumple con los requerimientos establecidos en la monografía individual con respecto al ensayo de Esterilidad.

Para el uso de los procedimientos del ensayo de esterilidad como parte del control de calidad en el proceso de fabricación, ver E-3.1.9 Esterilización y Seguridad de Esterilidad .

Considerando la posibilidad de que los resultados positivos puedan deberse a técnicas asépticas defectuosas o a contaminación ambiental en el ensayo, se incluyen algunas medidas en Interpretación de los Resultados de los Ensayos de Esterilidad para un ensayo de dos etapas.

Pueden emplearse procedimientos alternativos para demostrar que una Solución Parenteral de Gran Volumen es estéril, asegurando que los resultados obtenidos son al menos de confiabilidad equivalente.

En el caso de una controversia, cuando se obtenga evidencia de contaminación microbiana por el procedimiento dado en esta Norma, el resultado obtenido es concluyente de que el producto no cumple con los requerimientos del ensayo.

En forma similar, en caso de no evidenciar contaminación microbiana por el procedimiento dado en esta Norma, el producto cumple con los requerimientos del ensayo.

Para información adicional, ver E-3.1.9 Esterilización y Seguridad de Esterilidad .

L-4.2 Medios de cultivo

Los medios para los ensayos pueden prepararse como se describe más adelante, o utilizar mezclas deshidratadas que dan formulaciones similares que pueden usarse considerando que, cuando se reconstituyen como lo indica el fabricante o distribuidor, tienen propiedades de promoción del crecimiento iguales o superiores a las obtenidas de las fórmulas citadas en esta Norma.

I. Medio Fluido de Tioglicolato

L - Cistina	0.5 g
Cloruro de Sodio	2.5 g
Dextrosa Monohidratada	5.5 g
Agar, granulado (el contenido de humedad no excede el 15%)	0.75 g
Extracto de Levadura (soluble en agua)	5.0 g
Digesto Pancreático de Caseína	15.0 g
Tioglicolato de Sodio	0.5 g
o Acido Tioglicólico	0.3 ml.
Solución de Resazurina Sódica (1 en 1000), recientemente preparada	1.0 ml.
Agua	1000 ml.

pH después de la esterilización: 7.1 +/- 0.2.

Mezclar y calentar hasta disolución. Ajustar la solución con hidróxido de sodio 1 N de forma que, después de la esterilización, tenga un pH de 7.1 +/- 0.2 . Filtrar mientras esté caliente por un papel de filtro, si es necesario.

Colocar el medio en recipientes adecuados, que ofrezcan una relación superficie - profundidad en el medio de forma que no más que la mitad superior del medio sufra un cambio de color indicativo de la captación de oxígeno al final del período de incubación. Esterilizar en autoclave. Si más del tercio superior adquiere un color rosa, el medio se puede recuperar una vez por calentamiento en un baño de vapor o con vapor fluente hasta que desaparezca el color rosa. Cuando esté listo para su uso, no más del décimo superior del medio debe tener un color rosa.

Usar Medio Fluido de Tioglicolato incubándolo en condiciones aeróbicas.

II. Medio de Digesto de Semilla de Soja - Caseína

Digesto pancreático de Caseína	17.0 g
Digesto papaico de Harina de Semilla de Soja	3.0 g
Cloruro de Sodio	5.0 g
Fosfato de potasio dibásico	2.5 g
Dextrosa Monohidratada	2.5 g
Agua	1000 ml.
pH después de la esterilización:	7.3 +/- 0.2.

Disolver los sólidos en agua, calentar ligeramente hasta disolución. Enfriar la solución a temperatura ambiente, y ajustar con hidróxido de sodio 1 N, si es necesario, para obtener un pH de 7.3 +/- 0.2 después de la esterilización. Filtrar, si es necesario, y colocarlo en recipientes adecuados. Esterilizar por vapor.

Usar Medio de Digesto de Semilla de Soja - Caseína incubándolo bajo condiciones aeróbicas.

L-4.3 Ensayo de promoción de crecimiento

Confirmar la esterilidad de cada lote de medio por incubación de recipientes representativos, a la temperatura y tiempo especificados en el ensayo.

Analizar cada carga autoclavada de cada lote de medio sobre sus propiedades de promoción del crecimiento inoculando separadamente recipientes de ensayo de cada medio por duplicado con 10 a 100 microorganismos viables de cada una de las cepas que figuran en la tabla adjunta, e incubando de acuerdo a las condiciones especificadas.

Los medios de ensayo son satisfactorios si aparece una clara evidencia de crecimiento en todos los recipientes con medios inoculados dentro de los 7 días. Los ensayos pueden realizarse simultáneamente con el uso de los medios de ensayo para análisis de esterilidad. La prueba de esterilidad se considera no válida si el medio de ensayo muestra respuesta de crecimiento inadecuada.

Si un medio recientemente preparado no se usa dentro de los 2 días, conservarlo en la oscuridad, preferiblemente entre 2°C y 25°C.

Los medios terminados, si se conservan en recipientes no herméticos, pueden usarse no más de un mes, asegurando que son analizados dentro de la semana de uso y que cumplen los requerimientos de color del indicador. Si se conserva en recipientes cerrados adecuados, los medios pueden usarse durante no más de un año, asegurando que se realiza un análisis de promoción de crecimiento cada tres meses y si cumplen con los requerimientos de color del indicador.

Medio	Microorganismos de ensayo*	Incubación T (°C)

Tioglicolato fluido	(1) Bacillus subtilis (ATCC No. 6633)+	30 a 35
	(2) Candida albicans (ATCC No. 10231)	30 a 35 A+
	(3) Bacteroides vulgatus	30 a 35

(ATCC No. 8482)++

Digesto Semilla de soja-caseína	(1) <i>Bacillus subtilis</i> (ATCC No. 6633)+	20 a 25
	(2) <i>Candida albicans</i> (ATCC No. 10231)	20 a 25 A+

T (°C): temperatura (°C)

A+: aeróbicas.

* Del American Type Culture Collection, 12301 Parklawn Drive, Rockville, MD 20852.

Nota- Deben emplearse las técnicas de mantenimiento de los lotes de cultivo para siembra de forma que los microorganismos viables usados para la inoculación no tengan más de cinco repiques de los cultivos ATCC.

+ Si no se desea un organismo formador de esporas, usar *Micrococcus luteus* (ATCC No. 9341) a las temperaturas de incubación indicadas en la Tabla.

++ Si se desea un organismo formador de esporas, usar *Clostridium sporogenes* (ATCC No. 11437) a la temperatura de incubación indicada en la Tabla.

L-4.4 Procedimiento para el ensayo

Se utiliza la técnica de filtración por membrana, empleando la cantidad de unidades, volumen de solución y medio de cultivo, indicados en la tabla

Tabla de Cantidades

Contenido (ml.)	A	V M	Nº de envases/medio
100 a 500	contenido total	100	10
Más de 500	500 ml.	100	10

V M : Volumen mínimo de cada medio.

A : Volumen mínimo tomado de cada envase para cada medio.

L-4.4.1 Equipamiento

Una unidad de filtración por membrana adecuada consiste en un equipo que facilita el manipuleo aséptico de los productos a analizar y que permite retirar la membrana procesada asépticamente para la inoculación en el medio adecuado o un equipo donde puedan agregarse medios estériles al filtro sellado e incubar la membrana in situ.

Una membrana generalmente aceptada para la prueba de esterilidad tiene una porosidad nominal de 0.45 \pm 0.02 μ m, un diámetro de aproximadamente 47 mm y una velocidad de flujo de 55 a 75 ml. de agua por minuto a una presión de 70 cm de mercurio.

La unidad completa puede armarse y esterilizarse con la(s) membrana(s) en su lugar antes de usarse en el ensayo, o las membranas pueden esterilizarse separadamente por cualquier modo que mantenga las características de comportamiento del filtro y asegure la esterilidad del filtro y el equipo.

L-4.4.2 Procedimiento

Transferir asépticamente los volúmenes requeridos para ambos medios, como se indica en la tabla de cantidades, ya sea directamente en uno o dos equipos de filtración por membrana separados, o en un recipiente estéril para hacer un pool antes de transferirlo.

Si el volumen de líquido es de 100 ml. hasta 500 ml., transferir asépticamente el contenido completo de no menos de 10 envases a través de cada uno de los dos equipos de filtros, o no menos de 20 envases si se usa sólo un equipo de filtro. Si el volumen del líquido en el producto es más de 500 ml., transferir asépticamente no menos de 500 ml., de cada uno de no menos de 10 envases, a través de cada uno de los equipos, o no menos de 20 envases si se usa sólo un equipo de filtro. Inmediatamente pasar cada muestra a través del filtro con la ayuda de vacío o presión.

En algunos casos, cuando el líquido es altamente viscoso y no rápidamente filtrable a través de una o dos membranas, pueden necesitarse más de dos equipos de filtros, en esos casos, la mitad del número de membranas usadas se incuban en cada medio, considerando que se cumpla con los volúmenes y requerimientos para el número de envases por medio.

Si el producto es bacteriostático o fungistático, enjuagar la (s) membrana(s) con tres porciones de 100 ml. de Líquido de lavado A.

Nota: Líquido de lavado A

Disolver 1 g de Digesto Péptico de Tejido Animal (Peptona Bacteriológica), en cantidad suficiente de agua para llevar a 1 litro, clarificar por filtración o centrifugado y ajustar el pH a 7,1 +/- 0,2. Fraccionar en cantidades de 100 ml. y esterilizar por vapor.

Retirar asépticamente la(s) membrana(s) del soporte(s), cortar la membrana por la mitad (si sólo se usa una), sumergir la membrana, o su mitad en 100 ml. de Medio de Digesto de Semilla de Soja-Caseína, e incubar entre 20° y 25° durante no menos de 7 días. En forma similar, sumergir la otra membrana, o la otra mitad, en 100 ml. de Medio Fluido de Tioglicolato, e incubar entre 30° y 35° durante no menos de 7 días.

L-4.5 Interpretación de los resultados

L-4.5.1 Primer Paso

En los intervalos indicados durante y en la conclusión del período de incubación, examinar el contenido de todos los recipientes para observar crecimiento microbiano, así como el desarrollo de turbidez y/o crecimiento de superficie. Si no se observa crecimiento, el producto analizado cumple con los requerimientos del ensayo de esterilidad.

Si se encuentra crecimiento, pero el revisado del lugar donde se realizó el ensayo de esterilidad, de los materiales usados, de los procedimientos de ensayo y de los controles negativos, indica que pudo haber una técnica inadecuada o un mal manejo aséptico en el ensayo en sí mismo, el Primer Paso es declarado no válido y debe repetirse.

Si se observa crecimiento microbiano pero no hay evidencia que invalide el Primer Paso del ensayo, proceder con el Segundo Paso.

L-4.5.2 Segundo Paso

El número mínimo de muestras elegidas es el doble del número analizado en el Primer Paso. Los volúmenes mínimos analizados de cada muestra y los medios y períodos de incubación son los mismos que los indicados para el Primer Paso. Si no se encuentra crecimiento microbiano, el producto analizado cumple los requerimientos del ensayo de esterilidad. Si se encuentra crecimiento microbiano, el resultado así obtenido es concluyente de que el producto analizado no cumple con los requerimientos del ensayo de esterilidad.

Sin embargo, si puede demostrarse que el Segundo Paso fue invalidado debido a una técnica aséptica defectuosa o inadecuada en la realización del ensayo, el Segundo Paso puede repetirse.

Nota: Toda vez que se encuentre crecimiento microbiano, se procederá a su aislamiento e identificación. En caso de encontrarse el mismo microorganismo en más de un ensayo, sin importar el paso del análisis, se considerará que el producto analizado no cumple con los requerimientos del Ensayo de Esterilidad.

L-5 ENSAYOS DE REACTIVIDAD BIOLÓGICA

Se establecen a continuación dos tipos de ensayos de reactividad biológica: "in vitro" e "in vivo".

El cumplimiento del ensayo "in vitro" exime de la realización del ensayo "in vivo". Se podrá obviar el primero y efectuar solamente el ensayo "in vivo".

L-5.1 Ensayo de reactividad biológica "in vitro"

L-5.1.1 Condiciones Generales

El siguiente ensayo se emplea para determinar la reactividad biológica de cultivos de células de mamíferos después del contacto con plásticos elastoméricos y otros materiales poliméricos.

Es esencial disponer de la superficie específica para la extracción.

Cuando la superficie de la muestra no pueda ser determinada, utilizar 0,1g de elastómero o 0,2g de material plástico u otro material, por cada ml. de líquido de extracción.

También es esencial tener cuidado en la preparación de las muestras, para evitar contaminación con microorganismos u otros materiales extraños.

L-5.1.2 Estándares de referencia

Estándar de referencia para controles negativos de plásticos USP.

Estándar de referencia de sólidos de biorreacción positiva USP

Estándar de referencia de extractos de biorreacción positiva USP

L-5.1.3 Preparación del cultivo celular

Preparar múltiples cultivos de fibroblastos de mamífero L-929 (línea celular ATCC CCL 1, Clon NCTC 929) en medio esencial mínimo suplementado con suero, con una densidad de sembrado de, aproximadamente, 10 células por ml. Incubar los cultivos a 37°C \pm 1°C durante no menos de 24 horas en una atmósfera de 5 \pm 1% de dióxido de carbono en aire, hasta obtener una monocapa, con una confluencia mayor del 80%.

Examinar los cultivos preparados bajo un microscopio para asegurar monocapas uniformes, casi confluyentes.

(NOTA: la reproducibilidad de los ensayos de reactividad biológica "in vitro" depende de la obtención de una densidad de cultivo uniforme).

L-5.1.4 Solventes de extracción

Usar solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%. También pueden utilizarse medios de cultivo de células de mamífero sin suero, o medios de cultivo de células de mamífero suplementados con suero. Se usa medio suplementado con suero cuando la extracción se realiza a 37°C durante 24 horas.

L-5.1.5 Aparatos

Autoclave

Emplear un autoclave capaz de mantener una temperatura de 121°C \pm 2°C, equipado con un termómetro, un manómetro, una purga, una bandeja adecuada para acomodar los recipientes de prueba por encima del nivel del agua, y un sistema de enfriamiento de agua que permitirá el enfriamiento de los recipientes de ensayo hasta aproximadamente 20°C, pero no por debajo de los 20°C, inmediatamente después del ciclo de calentamiento.

Estufa

Utilizar una estufa, (preferiblemente un modelo de convección mecánica), que mantendrá las temperaturas de operación en el rango de los 50°C a los 70°C, dentro de los \pm 2°C.

Estufa de cultivo

Utilizar una estufa de cultivo capaz de mantener una temperatura de 37°C \pm 1°C y una atmósfera de 5 \pm 1% de dióxido de carbono en aire.

Nota: si se utilizan tubos con tapa, no es necesario mantener una atmósfera de dióxido de carbono en la estufa de cultivo.

Envases de extracción

Utilizar solamente envases, como ampollas o tubos de cultivo con tapa a rosca o sus equivalentes, de vidrio Tipo I. Si se usan tubos de cultivo o su equivalente, se cierran con la tapa a rosca con una cubierta elastomérica adecuada. La superficie expuesta de la cubierta elastomérica debe estar totalmente protegida con un disco sólido inerte de 50 a 75 μm de espesor. Puede fabricarse un disco adecuado a partir de politetrafluoroetileno.

Preparación del aparato

Limpiar cuidadosamente todo el material de vidrio con mezcla sulfocrómica y, si es necesario, con ácido nítrico caliente, seguido de enjuague prolongado con agua estéril para inyectables. Esterilizar los envases y equipos utilizados para la extracción, transferencia o administración del material de prueba y secarlos por un proceso adecuado. Si se usa óxido de etileno como agente esterilizante, dejarlos no menos de 48 horas para una degasificación completa.

L-5.1.6 Procedimiento

Preparación de la muestra para los extractos

Seguir el procedimiento indicado en el punto L-5.2.2 Preparación de la muestra.

Preparación de los extractos

Seguir el procedimiento indicado en el punto L-5.2.2.3 Preparación del extracto, usando solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% o medio de cultivo de células de mamífero sin suero como solventes de extracción.

Nota: si la extracción se realiza a 37°C durante 24 horas, en una estufa de cultivo, usar el medio de cultivo celular suplementado con suero.

L-5.1.7 Ensayo de difusión en agar

En este ensayo la capa de agar actúa como un apoyo para proteger las células del daño mecánico, mientras que permite la difusión de productos químicos extraíbles de las muestras poliméricas. Los extractos de materiales que deben analizarse se aplican a un trozo de papel de filtro.

L-5.1.7.1 Preparación de la muestra

Usar extractos preparados en forma directa o usar porciones de las muestras de ensayo que tengan superficies chatas de no menos de 100 mm^2 de superficie.

L-5.1.7.2 Procedimiento

Preparar las monocapas en placas de 60 mm de diámetro usando 7 ml. de Preparación de cultivo celular. Aspirar el medio de cultivo de las monocapas y reemplazarlas con medio de cultivo suplementado con suero que contenga no más del 2% de agar.

Colocar las superficies chatas de la Preparación de la muestra, Control de plásticos negativo USP (para tener un control negativo), y un Extracto de Biorreacción Positiva USP o un Sólido Biorreacción Positiva USP (para tener un Control Positivo) en cultivos por duplicado en contacto con la superficie de agar solidificada. Incubar todos los cultivos durante no menos de 24 horas a 37°C \pm 1°C, preferiblemente en una estufa de cultivo humidificada conteniendo 5 \pm 1% de dióxido de carbono. Examinar en cada cultivo la reactividad alrededor de cada Muestra, Control Negativo y Control Positivo, bajo microscopio, usando colorantes citoquímicos si se desea.

L-5.1.8 Interpretación de los resultados

La reactividad biológica (degeneración y malformación celular) se describe y califica en una escala de 0 a 4 (ver Tabla 1). Medir las respuestas obtenidas con el Control Negativo y el Control Positivo. El ensayo es válido si la respuesta observada en los estándares de referencia corresponde al grado de reactividad biológica señalado en cada uno de ellos.

Medir la respuesta obtenida de la Preparación de la Muestra.

La Muestra cumple con los requerimientos del ensayo si en ninguno de los cultivos de células expuestos a la Muestra se observa más que una reactividad leve (Grado 2).

Repetir el ensayo si no se confirma su validez.

TABLA 1
GRADOS DE REACTIVIDAD PARA EL ENSAYO DE DIFUSION EN AGAR

Grado	Reactividad	Descripción de la zona de Reactividad
0	Ninguna	No hay zona detectable alrededor de o debajo de la muestra.
1	Débil	Zona limitada al área debajo de la muestra.
2	Leve	Zona que se extiende menos de 0,5 cm más allá de la muestra.
3	Moderada	Zona que se extiende de 0,5 a 1,0 cm. más allá de la muestra
4	Severa	Zona que se extiende más de 1,0 cm desde la muestra, pero que no incluye al disco completo.

L-5.2 Ensayo de reactividad biológica "in vivo"

L-5.2.1 Condiciones generales.

Los siguientes ensayos se emplean para determinar la respuesta biológica de animales frente a materiales plásticos y otros materiales poliméricos utilizados en los envases de las SPGV a través de la inyección de extractos preparados a partir del material en ensayo.

L-5.2.2 Preparación de la muestra

L-5.2.2.1 Cantidad de muestra

Espesor del material plástico (mm)	Cantidad de muestra para cada 20 ml. de solución extractiva	Subdivisión (mm)
< 0,5	120 cm ² de superficie total (combinadas ambas caras)	50x3
0.5 a 1	60 cm ² de superficie total (combinadas ambas caras)	50 x 3

L-5.2.2.2 Soluciones extractivas

Solución fisiológica para inyección

Solución 1:20 de alcohol en solución fisiológica para inyección.

L-5.2.2.3 Preparación del extracto

Colocar la muestra subdividida en un frasco de vidrio limpio y estéril de 100 ml. de capacidad. Lavar dos veces con aproximadamente 70 ml. de agua para inyectables, agitando por 30 segundos en cada lavado y eliminando completamente el agua de lavado. Agregar al frasco de vidrio conteniendo la muestra, 20 ml. de solución extractiva. En paralelo, preparar un control negativo del mismo modo, sin la muestra en ensayo. Para cada solución extractiva requerida en el ensayo, prepara un extracto con la muestra en ensayo y un extracto control negativo. Realizar la extracción por calentamiento en autoclave a 121°C durante 60 minutos o en estufa a 70 °C durante 24 horas, o a 50 °C durante 72 horas. Las condiciones de extracción no deben causar alteraciones físicas como fusión o aglutinamiento de los trozos material plástico, pues esto provocaría una reducción del área superficial. Una leve adherencia puede tolerarse.

Enfriar a temperatura ambiente no inferior a 22°C. Agitar vigorosamente por algunos minutos y transferir, inmediatamente, cada extracto a un recipiente seco y estéril en forma aséptica. Almacenar los extractos a una temperatura entre 22 y 30 °C, y utilizarlos dentro de las 24 horas como máximo.

L-5.2.3 Ensayo de inyección sistémica intravenosa

L-5.2.3.1 Procedimiento

Utilizar ratones albinos sanos, no utilizados anteriormente en ensayos, y con peso entre 17 y 23 gramos. Para cada grupo de ensayos utilizar ratones de un mismo origen. Proveer agua y alimento apropiados para animales de laboratorio.

Inocular cada extracto y su correspondiente control negativo en cada grupo de cinco ratones, en las cantidades y vías de administración que se detallan a continuación:

Solución extractiva	Dosis/kilo de peso corporal	vía	Velocidad de inoculación (ml./seg)
Solución fisiológica	50 ml.	EV	0,1
Solución 1:20 de alcohol en solución fisiológica	50 ml.	EV	0,1

Nota: EV = Endovenosa.

L-5.2.3.2 Interpretación.

Después de la inoculación , observar a los animales a las 4, 24, 48 y 72 horas. Si durante el período de observación, ninguno de los animales inoculados con el extracto de la muestra presenta un grado de reacción mayor que los animales inoculados con el extracto control, la muestra se considera satisfactoria en lo que respecta a este ensayo. Si algún animal inyectado con el extracto de la muestra presenta una leve señal de toxicidad, y no más de un animal presenta graves síntomas de toxicidad o muerte, repetir el ensayo utilizando grupos de 10 ratones cada uno. Después de repetir el ensayo la muestra se considera satisfactoria si ninguno de los animales inyectados con el extracto de la muestra presenta un grado de reacción mayor que el observado en los animales inyectados con el extracto control.

L-5.2.4 Ensayo intracutáneo

L-5.2.4.1 Procedimiento

Utilizar conejos albinos sanos, de piel sensible y no utilizados anteriormente en ensayos. Los conejos deben ser cuidadosamente rasurados el día del ensayo, a ambos lados de la columna vertebral, y su piel debe estar libre de irritaciones o traumas.

Remover lo pelos sueltos por medio de aspiración y si es necesario, limpiar la piel con un hisopo de algodón embebido con alcohol diluido al 70%, y dejar secar antes de iniciar la inoculación.

Agitar vigorosamente cada extracto almacenado según lo descrito en la sección L.5.1, antes de preparar la dosis a ser inoculada.

Inocular por vía intradérmica, 0,2 ml. de extracto de la muestra en cada uno de los 10 puntos de inoculación de un lado de la columna vertebral, en dos conejos. Del mismo modo, inyectar 0,2 ml. del extracto control correspondiente en 5 puntos del otro lado de la columna vertebral de esos mismos dos conejos.

L-5.2.4.2 Interpretación

Examinar los lugares inoculados 24, 48, y 72 horas después de la inoculación para comprobar la presencia de una reacción del tejido tal como eritema, edema o necrosis. Evitar tocar los puntos de inoculación durante la manipulación u observación del animal.

Para facilitar la observación, pasar solamente un algodón embebido con alcohol diluido al 70% sobre la piel del animal.

Se clasifican las reacciones del extracto de la muestra en relación con el extracto control de acuerdo con la siguiente escala numérica:

Evaluación de las reacciones de la piel

Formación de eritema o costra	Valor
ausencia de eritema	0
ligero eritema casi imperceptible	1
eritema bien definido	2
eritema moderado a severo	3
eritema severo (con ligera costra)	4

Formación de edema	Valor
ausencia de edema	0
edema casi imperceptible	1
edema ligero con bordes bien definidos	2
edema moderado (elevado aproximadamente 1 mm)	3
edema severo (elevado más de 1 mm y extendido más allá del área de inoculación)	4

El resultado promedio del extracto de la muestra no debe ser mayor que el resultado promedio del extracto control. En caso que el promedio sea superior o igual, repetir el ensayo. Usar extracto reciente en otros tres animales. El criterio de aceptación es el mismo

L-6 ENSAYO DE CONTAMINACIÓN MICROBIANA

L-6.1 Consideraciones generales

Este ensayo se utiliza para determinar el número total de microorganismos y/o la presencia de microorganismos indeseables en productos no estériles.

L-6.2 Recuento total de microorganismos aeróbicos viables

Determinar el recuento total de aeróbicos viables por el método de filtración por membrana, el método de recuento en placa o el método de dilución seriada según se determine.

Realizar la determinación bajo condiciones diseñadas como para evitar la contaminación accidental del producto a examinar. Las precauciones tomadas para evitar la contaminación deben ser tales que no afecten ningún microorganismo que deba revelarse en el ensayo.

A menos que se establezca de otra manera, usar 10 g ó 10 ml. del producto a examinar, tomados con las precauciones referidas anteriormente. Para obtener la cantidad requerida, mezclar varias porciones elegidas al azar a partir del material a granel o del contenido de un número suficiente de envases. Dependiendo de la naturaleza del producto a examinar, diluir, disolver, suspender o emulsionar usando un líquido adecuado. Eliminar cualquier propiedad antimicrobiana del producto a examinar por dilución, neutralización o filtración.

Deben utilizarse grados adecuados de dilución de forma que el número de unidades formadoras de colonias esté dentro de los límites sugeridos para el método a usar.

L-6.2.1 Preparación del producto

Productos solubles en agua.-

Disolver o diluir 10 g ó 10 ml. del producto a examinar en solución buffer cloruro de sodio-peptona pH 7.0 (L.6.4.1) u otro líquido adecuado que demostrará no poseer actividad antimicrobiana en las condiciones del test, y ajustar el volumen a 100 ml. (2) con el mismo líquido. Si es necesario, ajustar a aproximadamente pH 7.

(2) Las características de algunos productos pueden necesitar el uso de mayores volúmenes.

Productos no grasos insolubles en agua.-

Suspender 10 g ó 10 ml. del producto a examinar en solución buffer cloruro de sodio-peptona pH 7.0 u otro líquido adecuado que haya demostrado no tener ninguna actividad antimicrobiana en las condiciones del ensayo y diluir a 100 ml. (2) con el mismo líquido; si es necesario, dividir el producto a examinar y homogeneizar la suspensión mecánicamente. Puede agregarse un agente tensioactivo adecuado como 0.1 por ciento m/V de polisorbato 80 para ayudar a la suspensión de sustancias pobremente humectables. Si es necesario, ajustar la suspensión a aproximadamente pH 7.

Productos grasos.-

Homogeneizar 10 g o 10 ml. del producto a examinar con 5 g de polisorbato 20 o polisorbato 80, calentado a no más de 40°C (1) si es necesario. Mezclar cuidadosamente mientras se mantiene la temperatura en un baño de agua o en un horno. Agregar 85 ml. de solución buffer cloruro de sodio-peptona pH 7.0, calentada a no más de 40°C si es necesario. Mantener esta temperatura por el tiempo más corto necesario para la formación de una emulsión y en cualquier caso durante no más de 30 minutos. Si es necesario, ajustar la emulsión a aproximadamente pH 7.

(1) Para algunos productos, puede ser necesario calentar a no más de 45°C durante el menor tiempo posible.

L-6.2.2 Procedimiento para el ensayo

L-6.2.2.1 Filtración por membrana.

Usar membranas filtrantes que tengan un tamaño de poro nominal no mayor de 0.45 μm y cuya efectividad para retener bacterias haya sido establecida. Los filtros de nitrato de celulosa, por ejemplo, se usan para soluciones acuosas, aceitosas y débilmente alcohólicas, y los filtros de acetato de celulosa, por ejemplo, para soluciones fuertemente alcohólicas.

El método que se describe considera que se usan membranas de aproximadamente 50 mm de diámetro. Si se usan filtros de un diámetro diferente, los volúmenes de las diluciones y de lavado deben ajustarse según corresponda. El aparato de filtración y la membrana deben ser esterilizados por medios apropiados. El aparato debe diseñarse de forma que la solución a examinar pueda introducirse y filtrarse bajo condiciones asépticas y debe permitir la remoción de la membrana para luego transferirla al medio de cultivo. Transferir 10 ml., o la cantidad de cada dilución representando 1 g del producto a examinar a cada una de dos membranas filtrantes y filtrar inmediatamente. Si es necesario, diluir el producto preparado de forma que pueda esperarse un recuento de colonias entre 10 a 100. Lavar cada membrana pasando a través del filtro al menos tres porciones, cada una de aproximadamente 100 ml., de un líquido adecuado como solución buffer de cloruro de sodio-peptona pH 7.0. Para sustancias grasas, este líquido puede contener un agente tensioactivo como polisorbato 20 o polisorbato 80. Transferir una de las membranas filtrantes, destinada principalmente para la enumeración de las bacterias, a la superficie de una placa de agar B y la otra, destinada principalmente para la enumeración de hongos, a la superficie de una placa de agar C. Incubar la placa de agar B a 30°C – 35°C durante 5 días y la placa de agar C a 20°C – 25°C durante 5 días, a menos que se obtenga un recuento más confiable en un tiempo más corto. Contar el número de colonias que se desarrollan. Calcular el número de microorganismos por gramo o por mililitro del producto a examinar, si es necesario contar las bacterias y hongos separadamente.

L-6.2.2.2 Recuento en placa

Para Bacterias.-

Usando placas de Petri de 9 cm a 10 cm de diámetro, agregar a cada placa una mezcla de 1 ml. del producto ya preparado para su examen en a) y aproximadamente 15 ml. de agar B fundido, a no más de 45°C. Como opción alternativa, distribuir el producto preparado sobre la superficie del medio solidificado en una placa de Petri del

mismo diámetro. Si es necesario, diluir el producto preparado como se describió antes de forma que pueda esperarse un recuento de colonias de no más de 300. Preparar al menos dos de estas placas de Petri usando la misma dilución e incubar a 30oC - 35oC durante 5 días, a menos que se obtenga un recuento más confiable en un tiempo más corto. Contar el número de colonias que se desarrollan. Calcular los resultados usando placas con el mayor número de colonias pero considerando 300 colonias por placa como el máximo concordante con una buena evaluación.

Para Hongos.-

Usando placas de Petri de 9 cm a 10 cm de diámetro, agregar a cada placa una mezcla de 1 ml. del producto ya preparado para su examen en a) y aproximadamente 15 ml. de agar C fundido, a no más de 45oC. Como opción alternativa, distribuir el producto preparado sobre la superficie del medio solidificado en una placa de Petri del mismo diámetro. Si es necesario, diluir el producto preparado como se describió antes de forma que pueda esperarse un recuento de colonias de no más de 100. Preparar al menos dos de esas placas usando la misma dilución e incubar a 20oC - 25oC durante 5 días, a menos que se obtenga un recuento más confiable en un tiempo más corto. Contar las colonias que se desarrollan. Calcular los resultados usando placas con no más de 100 colonias.

L-6.2.2.3 Dilución Seriada

Preparar una serie de doce tubos cada uno conteniendo entre 9 ml. y 10 ml. de Caldo A. A cada uno de los primeros tres tubos agregar 1 ml. del producto diluido, disuelto u homogeneizado en la proporción 1 en 10, como se describió antes. A los siguientes tres tubos, agregar 1 ml. de una dilución 1 en 100 del producto y a los siguientes tres tubos agregar 1 ml. de una dilución 1 en 1000 del producto. A los últimos tres tubos agregar 1 ml. del diluyente. Incubar los tubos a 30°C - 35°C al menos durante 5 días. Los últimos tres tubos no deben mostrar crecimiento microbiano. Si la lectura de los resultados es difícil o incierta debido a la naturaleza del producto a examinar, subcultivar en un medio líquido o sólido y leer los resultados después de otro período de incubación. Determinar el número más probable de microorganismos por gramo o por mililitro del producto a examinar a partir de la Tabla I.

TABLA I
Número más probable de microorganismos

Número de tubos donde se ve crecimiento microbiano para cada cantidad de producto a examinar			Número más probable de microorganismos por gramo o por mililitro
100 mg. ó 0.1 ml. por tubo	10 mg. ó 0.01 ml. por tubo	1 mg. ó 0.001 ml. por tubo	
3	3	3	mayor de 1100
3	3	2	1100
3	3	1	500
3	3	0	200
3	2	3	290
3	2	2	210
3	2	1	150
3	2	0	90
3	1	3	160
3	1	2	120

3	1	1	70
3	1	0	40
<hr/>			
3	0	3	95
3	0	2	60
3	0	1	40
3	0	0	23
<hr/>			

Si para la primera columna el número de tubos que muestra crecimiento microbiano es de dos o menos, el número más probable de microorganismos por gramo o por mililitro es probablemente menor de 100.

L-6.2.3 Efectividad de los medios de cultivo y validez de los métodos de recuento

Cuando sea necesario, operar de la siguiente forma: hacer crecer las siguientes cepas de ensayo separadamente en tubos conteniendo Caldo A a 30oC - 35oC durante 18 horas a 24 horas o, para *Candida albicans*, a 20oC - 25oC durante 48 horas.

Staphylococcus aureus como ATCC 6538 P (NCIB 8625, CIP 53.156) ó ATCC 6538 (NCIB 9518, CIP 4.83)

Bacillus subtilis como ATCC 6633 (NCIB 8054, CIP 52.62)

Escherichia coli como ATCC 8739 (NCIB 8545, CIP 53.126)

Candida albicans como ATCC 2091 (CIP 1180.79) ó ATCC 10231 (NCPF 3179, CIP 48.72).

Diluir porciones de cada uno de los cultivos usando solución buffer de cloruro de sodio-peptona pH 7.0 para hacer suspensiones de ensayo conteniendo alrededor de 100 microorganismos viables por mililitro.

Usar la suspensión de cada uno de los microorganismos separadamente como control de los métodos de recuento, en presencia y ausencia del producto a examinar si es necesario.

Cuando se ensaya el método, no debe obtenerse, para cualquiera de los organismos de ensayo, un recuento que difiera en más de un factor de 10 del valor calculado para el inóculo. Para ensayar la esterilidad del medio y del diluyente y de la condición aséptica del ensayo, realizar el método de recuento total de aeróbicos viables usando solución buffer de cloruro de sodio-peptona pH 7.0 como preparación de ensayo. No debe haber crecimiento de microorganismos.

L-6.2.4 Interpretación de los resultados

De establecerse un límite, el mismo estará indicado en la monografía individual correspondiente. Cuando el límite se indique en forma exponencial deberá interpretarse de la siguiente manera:

10² microorganismos - límite máximo de aceptación: 5x10²;

10³ microorganismos - límite máximo de aceptación: 5x10³; etc.

L-6.3 Ensayos para la búsqueda de microorganismos específicos

L-6.3.1 Enterobacterias y otras bacterias Gram negativas

L-6.3.1.1 Detección de bacterias

Preparar el producto a examinar como se describe en L.6.2.1, pero usando caldo D en lugar de solución buffer de cloruro de sodio-peptona pH 7.0, homogeneizar e incubar a 35oC - 37oC durante un tiempo suficiente para revivir

las bacterias pero no tanto como para permitir la multiplicación de los organismos (generalmente 2 h, pero no más de 5 h). Agitar el envase, transferir la cantidad de contenido (homogenato a) correspondiente a 1 g o 1 ml. del producto a 100 ml. de Caldo de enriquecimiento E e incubar a 35°C – 37°C durante 18 horas a 48 horas. Subcultivar en placas de agar F. Incubar a 35oC - 37oC durante 18 horas a 24 horas. El producto pasa el ensayo si no hay crecimiento de colonias de bacterias gram negativas en ninguna placa.

L-6.3.1.2 Evaluación cuantitativa

Inocular cantidades adecuadas de Caldo de enriquecimiento E con el homogenato (a) y/o diluciones de éste, conteniendo respectivamente 1.0 g, 0.1 g y 0.01 g ó 1.0 ml., 0.1 ml. y 0.01 ml. del producto a examinar. Incubar a 35oC - 37oC durante 24 h a 48h. Subcultivar cada uno de los cultivos en una placa de agar F para obtener un aislamiento selectivo. Incubar a 35oC - 37oC durante 18 h a 24 h. El crecimiento de colonias bien desarrolladas, generalmente rojas a rojizas, de bacterias gram negativas, constituye un resultado positivo. Registrar la cantidad más pequeña de producto que da un resultado positivo y la cantidad más grande que da un resultado negativo. Determinar a partir de la Tabla II el número probable de bacterias.

TABLA II

Resultados para cada cantidad de producto			Número probable de bacterias por gramo de producto.
1.0 g ó 1.0 ml.	0.1 g ó 0.1 ml.	0.01 g ó 0.01 ml.	
+	+	+	más de 102
+	+	-	menos de 102 y más de 10
+	-	-	menos de 10 y más de 1
-	-	-	menos de 1

L-6.3.2 Escherichia coli

Transferir la cantidad del cultivo en caldo D, preparado e incubado para el ensayo para enterobacterias y otras bacterias gram negativas, que represente 1 g o 1 ml. del producto inicial, a 100 ml. de Caldo G, e incubar a 43oC - 45oC durante 18 h a 24 h. Subcultivar en agar H e incubar a 43oC - 45oC durante 18 h a 24 h. El crecimiento de colonias rojas, generalmente no mucoides de bastoncitos gram negativos, a veces rodeadas por una zona de precipitación rojiza, indica la posible presencia de E. coli. Esto puede confirmarse por la formación de indol a 44 ± 0.5oC y por otras reacciones bioquímicas. El producto pasa el ensayo si esas colonias no se ven o si las reacciones bioquímicas confirmatorias son negativas.

L-6.3.3 Salmonella

Incubar una cantidad que represente 10 g o 10 ml. del producto, en Caldo D a 35oC - 37oC durante 5 h a 24 h, según corresponda para el enriquecimiento. Transferir 10 ml. del cultivo de enriquecimiento a 100 ml. de Caldo I e incubar a 42oC - 43oC durante 18 h a 24 h. Subcultivar en al menos dos diferentes medios de agar elegidos entre, de agar J, agar K y agar L. Incubar a 35oC - 37oC durante 24 h a 48 h. La probable presencia de salmonelas está indicada por el crecimiento de cultivos que tienen el siguiente aspecto:

agar J:
colonias bien desarrolladas, incoloras,

agar K:
colonias bien desarrolladas, rojas, con o sin centros negros,

agar L:
colonias pequeñas, transparentes, incoloras o rosas a blanco opaco, generalmente rodeadas de una zona rosa o roja.

Transferir separadamente algunas de las colonias en sospecha a un agar M en tubos, usando inoculación de superficie y profunda. La presencia de salmonellas es provisionalmente confirmada si en una inoculación profunda pero no en el cultivo de superficie hay un cambio de color desde el rojo al amarillo y generalmente formación de gas, con o sin producción de sulfuro de hidrógeno en el agar. La confirmación precisa puede realizarse por los ensayos bioquímicos y serológicos adecuados. El producto pasa el ensayo si los cultivos del tipo descripto no aparecen o si los ensayos confirmatorios bioquímicos y serológicos son negativos.

L-6.3.4 *Pseudomonas aeruginosa*

Inocular 100 ml. de Caldo A con 10 ml. del producto preparado para su examen en L.6.2.1 (Preparación del producto), o la cantidad del mismo que represente 1 g o 1 ml. del producto inicial. Mezclar e incubar a 35oC - 37oC durante 24h a 48 h. Subcultivar en una placa de agar N e incubar a 35oC - 37oC durante 24 h a 48 h. Si no se detecta crecimiento de microorganismos, el producto pasa el ensayo. Si ocurre crecimiento de colonias de bastoncitos gram negativos, generalmente con una fluorescencia verdosa, realizar un ensayo de la oxidasa y analizar el crecimiento en Caldo A a 42oC. El producto pasa el ensayo si los cultivos del tipo descripto no aparecen o si el ensayo bioquímico confirmatorio es negativo.

L-6.3.5 *Staphylococcus aureus*

Preparar un cultivo de enriquecimiento como se describió para *Ps. aeruginosa*. Subcultivar en un medio adecuado como placas de agar O. Incubar a 35oC - 37oC durante 24h a 48 h. Si no se detectó crecimiento de microorganismos, el producto pasa el test. Colonias negras de cocos gram positivos generalmente rodeadas de zonas claras pueden indicar la presencia de *S. aureus*. Para los cocos catalasa positivos, la confirmación puede efectuarse, por ejemplo, por los ensayos de coagulasa y desoxiribonucleasa. El producto pasa el ensayo si los cultivos del tipo descripto no aparecen o si los ensayos bioquímicos confirmatorios son negativos.

L-6.3.6 Propiedades nutritivas y selectivas de los medios y validez del ensayo para microorganismos específicos

Cuando sea necesario, operar de la siguiente manera: hacer crecer las siguientes cepas de ensayo separadamente en tubos que contienen los medios indicados a 30oC - 35oC durante 18 h a 24 h.

Staphylococcus aureus como ATCC 6538 P Caldo A
(NCIB 8625, CIP 53.156)
ó ATCC 6538
(NCIB 9518, CIP 4.83)

Pseudomonas aeruginosa como ATCC 9027 Caldo A
(NCIB 8626, CIP 82.118)

Escherichia coli como ATCC 8739 Caldo D
(NCIB 8545, CIP 53.126)

Salmonella typhimurium (1) Caldo D

(1) No se recomienda número de cepa. Puede usarse también una salmonella no patógena para el hombre, como *Salmonella abony* (NCTC 6017, CIT 80.39)

Diluir porciones de cada uno de los cultivos usando solución buffer de cloruro de sodio-peptona pH 7.0 para hacer suspensiones de ensayo que contengan aproximadamente 1000 microorganismos viables por mililitro, Mezclar volúmenes iguales de cada suspensión y usar 0.4 ml. (aproximadamente 100 microorganismos de cada cepa) como un inóculo en los ensayos para *E. coli*, salmonelas, *Ps. aeruginosa* y *S. aureus*, en presencia y ausencia del producto a examinar si es necesario. Cuando se ensaya el método, debe obtenerse un resultado positivo para el respectivo microorganismo.

L-6.4 Solución y medios de cultivo recomendados

La siguiente solución y medios de cultivo se encontraron satisfactorios a los efectos para los cuales se recomiendan en el ensayo para contaminación microbiana. Pueden utilizarse otros medios si tienen similares propiedades nutritivas y selectivas para los microorganismos a analizar.

L-6.4.1 Solución bufferada cloruro de sodio-peptona pH 7.0

Fosfato diácido de potasio	3.56 g	Equivalente a 0.067 M
Fosfato disódico dihidratado	7.23 g	
Cloruro de sodio	4.30 g	
Peptona (cárnea o caseína)	1.0 g	
Agua purificada	1000 ml.	

Puede agregarse 0.1 por ciento m/V a 1.0 por ciento m/V de polisorbato 20 u 80. Esterilizar por calentamiento en un autoclave a 121oC durante 15 minutos.

L-6.4.2 Caldo A (medio digesto de caseína semilla de soja)

Digesto pancreático de caseína	17.0 g
Digesto papaico de semilla de soja	3.0 g
Cloruro de sodio	5.0 g
Fosfato dipotásico	2.5 g
Dextrosa monohidratada	2.5 g
Agua purificada	1000 ml.

Ajustar el pH de forma que después de la esterilización sea de 7.3 ± 0.2 . Esterilizar por calor en un autoclave a 121 oC durante 15 minutos.

L-6.4.3 Agar B (agar digesto e caseína semilla de soja)

Digesto pancreático de caseína	15.0 g
Digesto pancreático de semilla de soja	5.0 g
Cloruro de Sodio	5.0 g
Agar	15.0 g
Agua purificada	1000 ml.

Ajustar el pH de forma que después de la esterilización sea de 7.3 ± 0.2 . Esterilizar por calor en un autoclave a 121oC durante 15 minutos.

L-6.4.4 Agar C (Agar Sabouraud-dextrosa con antibióticos)

Peptonas (cárneas y de caseína)	10.0 g
Dextrosa monohidrato	40.0 g

Agar	15.0 g
Agua purificada	1000 ml.

Ajustar el pH de forma que después de la esterilización sea de 5.6 ± 0.2 . Esterilizar por calor en un autoclave a 121oC durante 15 minutos. Inmediatamente antes de su uso agregar 0.10 g de benzilpenicilina sódica y 0.10 g de tetraciclina por litro de medio como soluciones estériles i, alternatively, agregar 50 mg de cloranfenicol por litro de medio antes de la esterilización.

L-6.4.5 Caldo D (Caldo Lactosado)

Extracto de carne	3.0 g
Digesto pancreático de gelatina	5.0 g
Lactosa	5.0 g
Agua purificada	1000 ml.

Ajustar el pH de forma que después de la esterilización sea de 6.0 ± 0.2 . Esterilizar por calor en un autoclave a 121oC durante 15 minutos y enfriar inmediatamente.

L-6.4.6 Caldo de enriquecimiento E (Caldo de enriquecimiento de Enterobacterias-Mossel).

Digesto pancreático de gelatina	10.0 g
Dextrosa monohidrato	5.0 g
Bilis de buey deshidratada	20.0 g
Fosfato diácido de potasio	2.0 g
Fosfato ácido disódico dihidrato	8.0 g
Verde brillante	15.0 mg
Agua purificada	1000 ml.

Ajustar el pH de forma que después del calentamiento sea de 7.2 ± 0.2 . Calentar a 100oC durante 30 minutos y enfriar inmediatamente.

L-6.4.7 Agar F (Cristal violeta, rojo neutro, agar bilis con dextrosa)

Extracto de levadura	3.0 g
Digesto pancreático de gelatina	7.0 g
Sales biliares	1.5 g
Lactosa	10.0 g
Cloruro de Sodio	5.0 g
Dextrosa monohidrato	10.0 g
Agar	15.0 g
Rojo neutro	30.0 mg
Cristal violeta	2 mg
Agua purificada	1000 ml.

Ajustar el pH de forma que después del calentamiento sea de 7.4 ± 0.2 . Calentar hasta ebullición: no calentar en autoclave.

L-6.4.8 Caldo G (Caldo MacConkey)

Digesto pancreático de gelatina	20.0 g
Lactosa	10.0 g
Bilis de buey deshidratada	5.0 g

Púrpura de bromocresol	10.0 mg
Agua purificada	1000 ml.

Ajustar el pH de forma que después de la esterilización sea de 7.3 ± 0.2 . Esterilizar por calor en un autoclave a 121oC durante 15 minutos.

L-6.4.9 Agar H (Agar MacConkey)

Digesto pancreático de gelatina	17.0 g
Peptonas (cárneas y caseína)	3.0 g
Lactosa	10.0 g
Cloruro de sodio	5.0 g
Sales biliares	1.5 g
Agar	13.5 g
Rojo neutro	30 mg
Cristal violeta	1 mg
Agua purificada	1000 ml.

Ajustar el pH de forma que después de la esterilización sea de 7.1 ± 0.2 . Hervir durante 1 minuto con agitación constante, luego esterilizar por calentamiento en un autoclave a 121oC durante 15 minutos.

L-6.4.10 Caldo I (Caldo de tetrationato bilis verde brillante)

Peptona	8.6 g
Bilis de buey, desecada	8.0 g
Cloruro de sodio	6.4 g
Carbonato de calcio	20.0 g
Tetrationato de potasio	20.0 g
Verde brillante	70 mg
Agua purificada	1000 ml.

Ajustar el pH de forma que después del calentamiento sea de 7.0 ± 0.2 . Calentar justo hasta ebullición. No recalentar.

L-6.4.11 Agar J (Agar desoxicolato citrato)

Extracto de carne	10.0 g
Peptona de carne	10.0 g
Lactosa	10.0 g
Citrato de Sodio	20.0 g
Citrato férrico	1.0 g
Desoxicolato de sodio	5.0 g
Agar	13.5 g
Rojo neutro	20.0 mg
Agua purificada	1000 ml.

Ajustar el pH de forma que después del calentamiento sea de 7.3 ± 0.1 . Calentar suavemente hasta ebullición y hervir durante 1 minuto, enfriar a 50oC y verter en placas de Petri. NO calentar en autoclave.

L-6.4.12 Agar K (Agar xilosa, lisina, desoxicolato).

Xilosa	3.5 g
L-Lisina	5.0 g

Lactosa	7.5 g
Sucrosa	7.5 g
Cloruro de Sodio	5.0 g
Extracto de levadura	3.0 g
Rojo fenol	80 mg
Agar	13.5 g
Desoxicolato de sodio	2.5 g
Tiosulfato de sodio	6.8 g
Citrato amónico férrico	0.8 mg
Agua purificada	1000 ml.

Ajustar el pH de forma que después del calentamiento sea de 7.4 ± 0.2 . Calentar justo hasta ebullición, enfriar a 50oC y verter en placas de Petri. No calentar en autoclave.

L-6.4.13 Agar L (Agar verde brillante-rojo fenol- lactosa- sucrosa)

Peptonas (Carne y caseína)	10.0 g
Extracto de levadura	3.0 g
Cloruro de Sodio	5.0 g
Lactosa	10.0 g
Sucrosa	10.0 g
Agar	20.0 g
Rojo fenol	80 mg
Verde brillante	12.5 mg
Agua purificada	1000 ml.

Calentar a ebullición durante 1 minuto, Ajustar el pH de forma que después de la esterilización sea de 6.9 ± 0.2 . Inmediatamente antes de usar, esterilizar por calor en un autoclave a 121oC durante 15 minutos, enfriar a 50oC y verter en placas de Petri.

L-6.4.14 Agar M (Agar triple azúcar hierro)

Extracto de carne	3.0 g
Extracto de levadura	3.0 g
Peptonas (caseína y carne)	20.0 g
Cloruro de sodio	5.0 g
Lactosa	10.0 g
Sucrosa	10.0 g
Dextrosa monohidrato	1.0 g
Citrato amónico férrico	0.3 g
Tiosulfato de sodio	0.3 g
Rojo fenol	25 mg
Agar	12.0 mg
Agua purificada	1000 ml.

Calentar hasta ebullición durante 1 minuto con agitación. Ajustar el pH de forma que después de la esterilización sea de 7.4 ± 0.2 . Llenar tubos hasta un tercio de su altura, esterilizar por calor en un autoclave a 121oC durante 15 minutos y dejar enfriar en una posición que de una porción profunda y una superficie en pendiente.

L-6.4.15 Agar N (Agar cetrimida)

Digesto pancreático de gelatina	20.0 g
Cloruro de magnesio	1.4 g
Sulfato dipotásico	10.0 g
Cetrimida	0.3 g

Agar	13.6 g
Agua purificada	1000 ml.
Glicerol	10.0 ml.

Calentar hasta ebullición durante 1 minuto con agitación. Ajustar el pH de forma que después de la esterilización sea de 7.1 ± 0.2 . Esterilizar por calor en autoclave a 121°C durante 15 minutos.

L-6.4.16 Agar O (Agar Baird-Parker)

Digesto pancreático de caseína	10.0 g
Extracto de carne	5.0 g
Extracto de levadura	1.0 g
Cloruro de litio	5.0 g
Agar	20.0 g
Glicina	12.0 g
Piruvato de Sodio	10.0 g
Agua purificada	950 ml.

Calentar a ebullición durante 1 minuto, agitar frecuentemente. Ajustar el pH de forma que después de la esterilización sea de 6.8 ± 0.2 . Esterilizar por calor en autoclave a 121°C durante 15 minutos, enfriar a 45°C a 50°C y agregar 10 ml. de una solución estéril al 1 por ciento m/V de telurito de potasio y 50 ml. de una emulsión de yema de huevo.