

"2021, Año de la Independencia"

COMENTARIOS

Con fundamento en el numeral 6.3.3.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2020, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de mayo y hasta el 30 de junio de 2021, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sito en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, Ciudad de México.

Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
7. TAPONES DE ELASTÓMEROS PARA PRODUCTOS INYECTABLES		
Existen en el mercado diversas formulaciones para tapones, aunque básicamente están constituidos de elastómeros de origen natural o sintético, con agentes vulcanizantes, aceleradores, agentes de refuerzo, agentes de relleno, plastificantes y pigmentos.		
Los tapones para envases farmacéuticos deben estar diseñados con el fin de proteger el contenido contra la humedad y otros agentes externos, además de seleccionarse y probarse antes de su uso para comprobar que el elastómero elegido no reacciona con el preparado farmacéutico y no altera sus propiedades de calidad, pureza, seguridad y estabilidad.		
Para un uso adecuado de los tapones es muy importante el tratamiento que se les dé durante el		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>lavado y el secado por lo que a continuación se describen estos procesos. Los tapones pueden clasificarse en dos tipos según el uso:</p>		
<p>Tipo I. Son los de mayor uso. Sus requisitos se especifican en el inciso 7.1.</p>		
<p>Tipo II. Utilizados en productos donde se requiere penetración múltiple. Los requisitos generales están especificados en el inciso 7.1 y adicionalmente deben de cumplir con la prueba de penetrabilidad.</p>		
<p>Por otro lado, en cuanto a su diseño, deben tener características y medidas que permitan ser utilizados en procesos de llenado de productos como polvo o soluciones y que finalmente proporcionen condiciones de sellado para protección del producto farmacéutico durante su vida útil.</p>		
<p>Los tapones que se utilicen en procesos de liofilización, deben tener un diseño tal, como ranuras, canales y otros medios adecuados, de manera que al colocarse sobre la boca del envase que contiene el producto, deje suficientes espacios para que el proceso de sublimación se lleve a cabo adecuadamente, así como permitir al final del proceso de secado, que sea insertado por medios mecánicos en la boca del envase, proporcionando la hermeticidad necesaria para proteger el producto durante la vida útil. Así mismo, este tipo de tapón debe tener un diseño tal, que permita la extracción del producto reconstituido con la aguja</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
hipodérmica, minimizando la cantidad de producto residual.		
7.1. PRUEBAS FÍSICAS Y QUÍMICAS		
7.1.1. Turbiedad		
<p>Preparación de la muestra. Utilizar dos matraces apropiados para la extracción y que posean las mismas características. Colocar en uno de los matraces un número de tapones que proporcione 100 cm² de superficie y usar como blanco el otro matraz sin incluir tapones. Agregar a ambos matraces 300 mL de <i>Agua para uso analítico</i> y cubrir con un vaso de precipitados invertido. Calentar en autoclave a 121 ± 0.5 °C durante 30 min (la autoclave estará equipada con un termómetro, un medidor de presión y un anaquel apropiado para acomodar los matraces de prueba arriba del nivel del agua). Ajustar la autoclave hasta que se alcance la temperatura indicada dentro de un lapso de 2 a 5 min. Decantar usando un tamiz de acero inoxidable, reteniendo en éste los tapones (en el recipiente). Enjuagar con 100 mL de <i>Agua para uso analítico</i>, girar suavemente el recipiente (provocando un remolino) y descartar los lavados; repetir la operación con una segunda porción de <i>Agua para uso analítico</i>.</p>		
<p>Procedimiento. Tomar los tapones de la muestra preparada y colocarlos en un tercer matraz de las mismas características que los usados en la preparación de la muestra; a este recipiente y al que se usará como blanco, agregar 200 mL de</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><i>Agua para uso analítico. Cubrir con un vaso de precipitados invertido y extraer por calentamiento en autoclave a 121 °C durante 2 h permitiendo durante un tiempo adecuado que el líquido dentro de los recipientes alcance la temperatura de extracción. Enfriar el autoclave rápidamente, sacar los matraces y dejar que el líquido alcance la temperatura ambiente.</i></p>		
<p><i>Nota: guardar ambas soluciones ya que servirán para realizar varias pruebas. Tomar 5.0 mL de la solución contenida en el matraz con tapones, una vez filtrada y enfriada a temperatura ambiente. Comparar con 5.0 mL de una solución preparada con 1.0 mL de solución de ácido clorhídrico 0.01 N y 99 mL de <i>Agua para uso analítico</i> tratada con 0.5 mL de solución de nitrato de plata 0.01 N. La solución de prueba debe ser incolora y no presentar mayor turbiedad a la obtenida con la solución de referencia. La observación debe realizarse 5 min después de añadir solución de nitrato de plata, sobre una base oscura y con luz lateral incidente.</i></p>		
<p><i>7.1.2. Sustancias reductoras. Agitar el recipiente que contiene la solución con tapones, obtenida en la <i>Prueba de turbiedad</i>, por separado, transferir 10 mL de esta solución y 10 mL de la solución blanco a cada uno de dos matraces Erlenmeyer para valoración y agregar 1.0 mL de SV de ácido sulfúrico 2 N, 10 mL de SV de permanganato de potasio 0.01 N, mantener los matraces reaccionando durante 15 min a temperatura</i></p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>ambiente y agitando ocasionalmente. Después de transcurrido este tiempo, agregar 0.1 g de yoduro de potasio y valorar con una solución de tiosulfato de sodio 0.01 N hasta desarrollo de color ligeramente pardo, añadir cinco gotas de SR de almidón como indicador y valorar nuevamente hasta que la solución sea incolora. Calcular la cantidad de SV de permanganato de potasio 0.01 N necesaria para el líquido de prueba y para el blanco. La diferencia entre ambos valores no es mayor de 1.5 mL.</p>		
<p>7.1.3. Metales pesados. MGA 0561. Tomar dos tubos de ensayo de 20 mL, colocar en uno de ellos 10 mL del líquido del recipiente que contiene los tapones y que fue obtenida en la prueba de turbiedad, en el otro, que servirá de comparación, poner una mezcla de 9.0 mL de Agua para uso analítico y 1.0 mL de una solución de referencia de nitrato de plomo que contenga el equivalente a 10 ppm de plomo. Añadir a ambos tubos 2.0 mL de solución amortiguadora de acetatos pH 3.5. Verter la mezcla de la solución de prueba y de la solución de comparación sobre 1.0 mL de SR de tioacetamida contenida en cada uno de los tubos de comparación y agitar inmediatamente la mezcla. Después de 2 min, la solución de prueba no debe presentar un color más oscuro que el de la solución de comparación.</p>		
<p>7.1.4. Acidez o alcalinidad. Preparar los matraces para realizar la valoración de la manera siguiente: lavar por un método seguro para eliminar cualquier</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>impureza, enjuagar varias veces con <i>Agua para uso analítico</i> fría que previamente se ha ajustado con solución de ácido clorhídrico 0.05 N después de añadir unas gotas de SI de Tashiro, hasta que el color haya cambiado a un color gris sucio. Colocar en uno de los matraces 20 mL del líquido de prueba, obtenido en la prueba de turbiedad, agregar cinco gotas de la SI de Tashiro, valorar con SV de hidróxido de sodio 0.05 N o SV de ácido clorhídrico 0.05 N hasta cambio a color gris sucio. El consumo debe ser no mayor a 1.0 mL. Colocar en otro matraz 20 mL de <i>Agua para uso analítico</i>, agregar cinco gotas de SI de Tashiro y titular con SV de hidróxido de sodio 0.05 N o SV de ácido clorhídrico 0.05 N hasta cambio a color gris sucio. El consumo debe ser no mayor a una gota. Para seleccionar el tipo de tapón adecuado para un preparado farmacéutico, se recomienda realizar las pruebas anteriores utilizando como medio de extracción el vehículo del preparado farmacéutico, procediendo de acuerdo a lo indicado en la prueba de turbiedad en donde se menciona como preparar la muestra y hasta donde dice "... repetir la operación con una segunda porción de <i>Agua para uso analítico</i>...". Continuar tomando los tapones preparados y que roporcionen 100 cm² de superficie para colocarlos en el matraz del aparato de reflujo conteniendo 200 mL del vehículo del preparado farmacéutico y calentar a reflujo durante 30 min. Tratar 200 mL de vehículo de la misma manera sin incluir tapones. En las soluciones de</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>prueba así obtenidas, determinar turbiedad, metales pesados, acidez o alcalinidad de acuerdo a los procedimientos descritos anteriormente.</p>		
<p>7.1.5. Sulfuros. Colocar en un matraz Erlenmeyer de 100 mL que contenga 50 mL de solución acuosa de ácido cítrico al 2.0 % pH 2.0, un número de tapones que proporcione 20 cm² de superficie. En la boca del matraz colocar un disco de papel impregnado de acetato de plomo asegurado con un vidrio de reloj que se coloca sobre él. Calentar el matraz a 121 ± 2 °C durante 30 min en autoclave. El color negro que aparece sobre el papel de acetato de plomo no es más intenso que el que se obtiene con una solución de comparación tratada exactamente igual y que contenga 0.154 mg de Na₂S · 9H₂O en 50 mL, igual a 0.05 mg/50 mL de Na₂S.</p>		
<p>7.1.6. Sustancias fácilmente oxidables Procedimiento. Lavar con ayuda de un cepillo y Agua para uso analítico, un número de tapones para tomar 10 g de muestra. Colocarlos en un matraz Erlenmeyer de 500 mL con tapón, previamente enjuagado con Agua para uso analítico y que contiene 400 mL de Agua para uso analítico recientemente hervida. Tapar el matraz y calentar en autoclave a 121 °C durante 20 min, dejar enfriar hasta que el líquido alcance la temperatura ambiente. De la solución obtenida, transferir 20 mL a un matraz Erlenmeyer con tapón, agregar 20 mL de SV de permanganato de potasio 0.01 N, dejar en reposo durante 15 min.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Después de transcurrido este tiempo agregar 0.1 g de yoduro de potasio y 2.0 mL de ácido clorhídrico, tapar el matraz, dejar en reposo durante 5 min, agregar SI de almidón y titular con SV de tiosulfato de sodio 0.01 N. Correr un blanco usando Agua para uso analítico recientemente hervida. La diferencia de los mililitros de tiosulfato de sodio consumidos es equivalente a los mililitros consumidos de solución de permanganato de potasio 0.01 N y no mayor de 1.5 mL.</p>		
<p>7.1.7. Espectrofotometría infrarroja del pirolizado. MGA 0351. Esta prueba se utiliza para la identificación cualitativa de cualquier formulación de elastómeros.</p>		
<p>Colocar de 1.0 a 2.0 g de muestra dentro de un tubo de ensayo de 16 mm x 150 mm. Mantener en posición horizontal y calentar moderadamente sobre una flama baja de un mechero Bunsen. Cuando se forme el condensado cerca de la boca del tubo tomar de tres a cuatro gotas y depositar dentro de un cristal de haluro (por ej. yoduro de potasio IR), correr el espectrograma. El espectrograma de la muestra es igual al espectrograma de la formulación de referencia.</p>		
<p>7.1.8. Espectrofotometría ultravioleta. MGA 0361. El espectro ultravioleta del extracto del elastómero está en relación al tipo de oxidante y/o acelerador presentes en la formulación, y por ello se usa para distinguir formulaciones con diferentes oxidantes y/o aceleradores.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Método I. Colocar de 1.0 a 2.0 g de muestra en un vaso de precipitados de 50 mL. Agregar aproximadamente 25 mL de solución de hidróxido de sodio 0.01 N y calentar a ebullición durante 15 min, enfriar a temperatura ambiente. Filtrar si es necesario y ajustar al volumen de 25 mL con Agua para uso analítico, obtener el espectrograma entre 220 y 380 nm. Si es necesario, hacer diluciones apropiadas usando como blanco solución de hidróxido de sodio 0.01 N. El espectrograma de la muestra es igual al espectrograma de la formulación de referencia.</p>		
<p>Método II. Colocar 10 g de muestra, la cual se ha dividido previamente en pequeños pedazos, en un matraz de reflujo de 500 mL. Agregar 200 mL de isooctano grado espectro y calentar a ebullición durante 45 min; filtrar y ajustar el volumen a 200 mL con isooctano. Diluir si es necesario y obtener el espectrograma entre 220 y 360 nm. El espectrograma de la muestra es igual al espectrograma de la formulación de referencia.</p>		
<p>7.1.9. Cenizas. Esta prueba se usa para diferenciar formulaciones de elastómeros. Colocar de 1.0 a 2.0 g de muestra pesados con exactitud, en un crisol de porcelana de 30 mL a 50 mL puesto previamente a peso constante. Colocar sobre una flama de mechero Bunsen hasta que dejen de salir humos o hasta que la ignición vigorosa se haya llevado a cabo. Después colocar el crisol dentro de una mufla a una temperatura de 550 ± 50 °C de 4 a 8 h hasta</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>que ya no haya materia orgánica remanente. Cuando el incinerado sea completo, retirar de la mufla el crisol y enfriar en un desecador. Pesar y calcular el porcentaje de cenizas por la fórmula siguiente:</p>		
$100 \left(\frac{\text{peso de ceniza}}{\text{peso de muestra}} \right)$		
<p>El porcentaje de cenizas debe estar dentro de los valores especificados para la formulación del elastómero.</p>		
<p>7.1.10. Gravedad específica Esta prueba se usa para distinguir formulaciones de elastómeros y debe realizarse a una temperatura de 25 °C.</p>		
<p>Procedimiento. Pesar aproximadamente un gramo de muestra, registrar este dato como peso inicial. Sumergir la muestra en 2-propanol hasta que no se adhieran burbujas de aire; eliminar el exceso de alcohol con ayuda de papel filtro u otro material absorbente. Transferir la muestra a un recipiente con agua y pesar. Para calcular la gravedad específica utilizar la siguiente fórmula:</p>		
$\text{Grav. esp.} = \frac{\text{Peso inicial}}{(\text{Peso en agua} - \text{Peso inicial})(0.9971)}$		
<p>La gravedad específica debe estar dentro de los límites según el tipo de elastómero de que se trate.</p>		
<p>7.1.11. Prueba de hermeticidad. MGA 0486; Método II.</p>		
<p>Cumple los requisitos. Nota: esta prueba se aplica a productos</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>farmacéuticos estériles, en envases con tapones de goma o plástico flexible, fijados con casquillo de aluminio, cerrados al vacío.</p>		
<p>7.1.12. Zinc soluble</p>		
<p>Reactivos Preparación de referencia de zinc (5 mg Zn/mL). Disolver 3.15 g de óxido de zinc en 15 mL de SR de ácido clorhídrico (420 g/L) y llevar al aforo con <i>Agua para uso analítico</i> a 500 mL.</p>		
<p>Procedimiento. Determinar por espectrofotometría de absorción atómica, a una longitud de onda de 214 nm utilizando una lámpara de zinc y flama de aire-acetileno. A 10 mL de la solución preparada en 7.1.1; añadir 5 mL de SV de ácido clorhídrico 0.1 mol/L y diluir a 100 mL con <i>Agua para uso analítico</i>. Usar como referencia solución diluida 1.0 mL de preparación de referencia de zinc (5 mg Zn/mL) a 1 000 mL con <i>Agua para uso analítico</i>. A 10 mL de esta solución añadir 0.5 mL de SV de ácido clorhídrico (0.1 mol/L) y diluir a 100 mL con <i>Agua para uso analítico</i>. La solución preparada en 7.1.1, no debe contener más de 5 µg de zinc por mililitro.</p>		
<p>7.1.13. Amonio Reactivos Preparación de referencia de amonio (1 µg NH₄/mL). Disolver 0.741 g de cloruro de amonio en <i>Agua para uso analítico</i>, llevar al aforo a 1 000 mL. Inmediatamente antes de utilizarse para la prueba, diluir 10 mL de esta solución a 250 mL y de esta</p>		

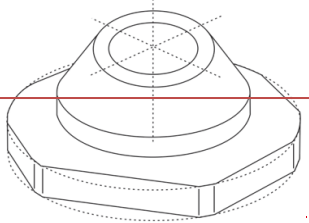
"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>solución tomar 10 mL y diluir a 100 mL con Agua para uso analítico.</p>		
<p>Tetrayodomercurato de potasio alcalino. Disolver 11 g de yoduro de potasio y 15 g de yoduro de mercurio en Agua para uso analítico; llevar al aforo a 100 mL. Inmediatamente antes de utilizarse para la prueba mezclar volúmenes iguales de esta solución con solución de hidróxido de sodio (250 g/L).</p>		
<p>Procedimiento. A 5 mL de la solución preparada en 7.1.1. Añadir suficiente hidróxido de sodio (80 g/L) para alcalinizarla: anotar la cantidad de volumen requerido de hidróxido de sodio; diluir a 15 mL con Agua para uso analítico y añadir 0.3 mL de tetrayodomercurato de potasio alcalino. Dejar reaccionar las soluciones durante 30 s. El color amarillo que se produzca en la solución de prueba no es más intenso que el obtenido en la preparación de referencia (10 µg/5 mL de solución de prueba).</p>		
<p>7.1.14. Residuo a la evaporación. Evaporar 50 mL de la solución preparada en 7.1.1. Hasta sequedad, en baño de agua y secar a 105 °C. El residuo no pesa más de 2.0 mg para taponos tipo I y no más de 4.0 mg para taponos tipo II.</p>		
<p>7.1.15. Determinación de humedad residual Principio. El material elastomérico a probar se va a someter a un calentamiento en una corriente de nitrógeno con una pistola secadora. El agua evaporada pasa a una celda de titulación, el</p>		

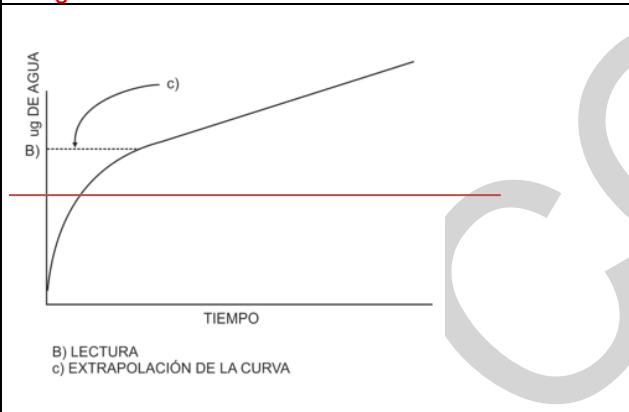
"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
contenido de agua se determina colorimétricamente.		
Equipo		
Karl-Fischer provisto de colorímetro. Pistola secadora con sistema para controlar la temperatura de calentamiento entre 110 y 150 °C.		
Cartucho para suministro de nitrógeno con un tamiz molecular. Usar nitrógeno con bajo contenido de agua.		
Pesafiltro de acero inoxidable		
Balanza analítica con precisión de 0.1 mg.		
Reactivos-		
Tartrato de sodio con contenido de agua conocido (estándar).		
Solución control de Agua para uso analítico en disolvente orgánico al 1% (m/m).		
Procedimiento		
Preparación del aparato. Seguir las instrucciones del manual de operación del aparato o ajustar la temperatura a 140 ± 2 °C y el paso de nitrógeno a una velocidad adecuada.		
Verificar el equipo para:		
Mínima variación del blanco.		
Determinar el contenido de agua en la solución control.		
Tendencia constante de la gráfica acumulativa agua/tiempo cuando se corra el blanco durante 80 min por lo menos.		
Determinar el contenido de agua en el Tartrato de sodio. Verificar una vez al día.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Preparación de la muestra. Use pinzas o guantes en el dispensador manual de tapones. Mantener los tapones no tratados en su envase original y guardar los tapones tratados por separado.</p>		
<p>Tratar los tapones a temperatura ambiental de $23 \pm 2^\circ\text{C}$ y humedad relativa de $50 \pm 10\%$. Colocar no menos de 10 tapones y cortar cada tapón en segmentos a lo largo del reborde superior del plano perpendicular, como se indica en la figura 3, la longitud del segmento es de aproximadamente 7 mm. Tomar segmentos de todos los tapones. Colocar los segmentos en un pesafiltro, pesar con exactitud de 0.1 mg la cantidad adecuada de material elastomérico a probar. Depende de la unidad que se va utilizar y el contenido de agua.</p>		
<p>Determinación. Colocar las muestras en el secador, pesar de inmediato y dar inicio a la prueba. Registrar el valor obtenido en una curva acumulativa de contenido de agua contra tiempo a menos de 90 min. Repetir la prueba con no menos de cuatro nuevas muestras.</p>		
		

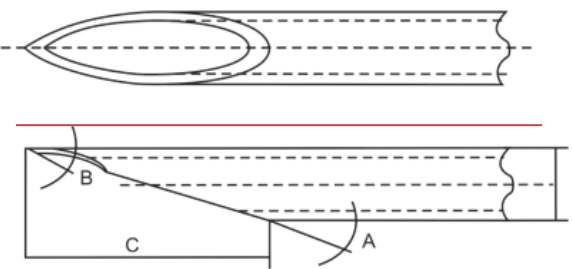
"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Figura 3. Esquema de los cortes que se deben hacer en los taponos para la prueba de humedad residual.</p>		
<p>Cálculos y expresión de resultados. En la figura 4 se muestra esquemáticamente la curva de registros durante la determinación. Extrapolar con una línea obscura los valores obtenidos a 90, 85, 80, 75 y 70 min. Leer los resultados primarios como microgramos de agua. La cantidad de agua (A) debe ser indicada como porcentaje (m/m) de humedad en el segmento de hule.</p>		
$A = \frac{m_1}{m_2} (10)$		
<p>Donde:</p>		
<p>A = Cantidad de agua.</p>		
<p>m₁ = Masa de agua en microgramos, determinada por extrapolación en la curva de la figura 4.</p>		
<p>m₂ = Masa de segmento de hule en el secador, en miligramos.</p>		
		

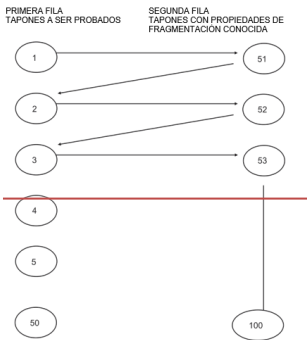
"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<i>Figura 4. Curva acumulativa de agua contra tiempo.</i>		
7.1.16. Fragmentación. El propósito de la prueba es determinar las tendencias de fragmentación de diferentes formulaciones de tapones. Los valores obtenidos pueden ser significativamente afectados por muchos factores, como son el proceso de fabricación de los mismos, el sellado, diseño de punta de las agujas hipodérmicas, su dureza, lubricación de las agujas, el calibre y de la habilidad del operador por lo tanto es necesario controlar estas variables para obtener resultados comparativos. Los tapones analizados deben ser comparados con muestras conocidas o estándar.		
Fundamento. Un número de tapones son perforados con una aguja hipodérmica adecuada. Los fragmentos de los tapones obtenidos por esta operación son registrados y contabilizados para efectuar examen visual, sin ayuda de amplificador.		
Equipo		
100 viales para inyección que cumplan con la normatividad vigente.		
Engargolador manual y tapas de aluminio con agujero central para poder ser usados en la prueba con los viales.		
Membrana filtrante.		
Jeringas desechables de uso individual de 1 mL de capacidad con aguja adaptada para inyección.		
10 agujas para inyección con un diámetro de 0.8 mm y cumplan con la normatividad vigente.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*																		
<p>El tipo de bisel, el largo y las dimensiones están establecidos como se muestra en la figura 5.</p>																				
<p>Figura 5. Punta de la aguja y dimensiones de acuerdo con la norma vigente.</p>																				
<p style="text-align: center;">DIMENSIONES EN MILÍMETROS</p> 																				
<p>Tabla 13. Dimensiones en milímetros del bisel de la aguja (figura 5):</p>																				
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Tipo</th> <th colspan="2" style="text-align: center;">C</th> <th rowspan="2" style="text-align: center;">A</th> <th rowspan="2" style="text-align: center;">B</th> </tr> <tr> <th style="text-align: left;">Bisel</th> <th style="text-align: center;">Mínimo</th> <th style="text-align: center;">Máximo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Largo</td> <td style="text-align: center;">3.21</td> <td style="text-align: center;">3.78</td> <td style="text-align: center;">13°</td> <td style="text-align: center;">22° ± 1°</td> </tr> <tr> <td>Medio</td> <td style="text-align: center;">2.70</td> <td style="text-align: center;">3.09</td> <td style="text-align: center;">15°30'</td> <td style="text-align: center;">26° ± 1°</td> </tr> </tbody> </table>	Tipo	C		A	B	Bisel	Mínimo	Máximo	Largo	3.21	3.78	13°	22° ± 1°	Medio	2.70	3.09	15°30'	26° ± 1°		
Tipo	C		A			B														
Bisel	Mínimo	Máximo																		
Largo	3.21	3.78	13°	22° ± 1°																
Medio	2.70	3.09	15°30'	26° ± 1°																
<p>Procedimiento. Desengrasar 10 agujas nuevas con acetona o metilisobutilcetona. Seleccionar 100 viales de tamaño estándar el cierre especificado y dejar a temperatura ambiente durante 2 h.</p>																				
<p>Poner n mililitros de Agua para uso analítico en cada uno de estos viales donde n es el 50 % del volumen nominal de estos viales. Colocar los tapones a ser probados en 50 viales y</p>																				

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>cerrarlos y en los otros 50 colocar tapones con fragmentación conocida.</p>		
<p>Sellar los viales con la retapa de aluminio usando el engargolador manual. Colocarlos en dos hileras como se muestra en la figura 6.</p>		
<p>Colocar una aguja de inyección a una jeringa. Llenar la jeringa con Agua para uso analítico y remover el agua adherida a la aguja. Sostener la jeringa verticalmente con la mano y atravesar el tapón n.º 1 dentro del área marcada, dejar el vial n.º 1 colocándolo físicamente en posición vertical. Separar la aguja.</p>		
<p>Repetir todo el procedimiento descrito anteriormente. Sin embargo antes de separar la aguja, inyectar de la jeringa (1.0 mL de agua) dentro del vial.</p>		
<p>Repetir de nuevo el procedimiento descrito antes, usando el tapón n.º 51 adaptado en el vial n.º 51 (por ejemplo: usar la combinación tapón/vial como se ve en la segunda fila).</p>		
		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*								
<p><i>Figura 6. Secuencia para la prueba de fragmentación:</i></p>										
<p><i>Tabla 14. Secuencia a usar para la prueba de fragmentación (figura 6)</i></p>										
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="155 477 310 509">Agujas n.º</th> <th data-bbox="323 477 684 509">Combinación tapón / vial n.º</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="212 526 233 558">1</td> <td data-bbox="359 526 648 558">1:51:2:52:3:53:4:54:5:55</td> </tr> <tr> <td data-bbox="212 574 233 607">2</td> <td data-bbox="348 574 659 607">6:56:7:57:8:58:9:59:10:60</td> </tr> <tr> <td data-bbox="212 623 233 656">3</td> <td data-bbox="323 623 684 656">11:61:12:62:13:63:14:64:15:65</td> </tr> </tbody> </table> <p>Cada aguja es usada para atravesar 10 veces solamente.</p>	Agujas n.º	Combinación tapón / vial n.º	1	1:51:2:52:3:53:4:54:5:55	2	6:56:7:57:8:58:9:59:10:60	3	11:61:12:62:13:63:14:64:15:65		
Agujas n.º	Combinación tapón / vial n.º									
1	1:51:2:52:3:53:4:54:5:55									
2	6:56:7:57:8:58:9:59:10:60									
3	11:61:12:62:13:63:14:64:15:65									
<p>Repetir todo el procedimiento descrito anteriormente usando alternativamente, viales de las dos filas, hasta que todos los tapones hayan sido atravesados dos veces. Reemplazar la aguja después de haberla utilizado 10 veces. Remover o quitar los tapones probados de los viales (primera fila). Pasar el contenido de todos a través de una membrana filtrante. Asegurarse que no guarden fragmentos en los viales. Contar y registrar el número de fragmentos en el filtro, visibles con los ojos en condiciones normales y a una distancia entre los ojos y el filtro de 25 cm. Repetir el procedimiento descrito usando los tapones que tienen fragmentación conocida. El número registrado de fragmentos para 100 piezas atravesadas para las dos series, debe ser comparado con el obtenido con muestras conocidas..</p>										

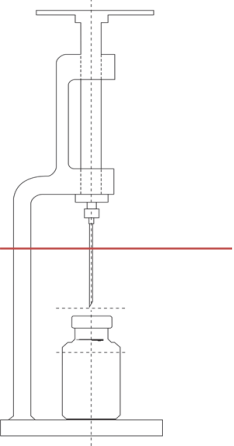
"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*						
<p>Validez. Los resultados obtenidos en la prueba de los tapones pueden considerarse invalidados en los tapones conocidos de falta de consistencia</p>								
<p>7.1.17. Penetrabilidad</p>								
<p>Fundamento. Medir la fuerza necesaria para penetrar los tapones con una aguja hipodérmica de 0.8 mm de diámetro.</p>								
<p>Equipo. 10 viales para inyectables, que cumplan con la normatividad vigente:</p>								
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="134 657 451 732">Tamaño nominal del tapón</th> <th data-bbox="451 657 716 732">Vial</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="134 732 451 781">13</td> <td data-bbox="451 732 716 781">4 R / 6 mL</td> </tr> <tr> <td data-bbox="134 781 451 829">20</td> <td data-bbox="451 781 716 829">6 R / 10 mL</td> </tr> </tbody> </table>	Tamaño nominal del tapón	Vial	13	4 R / 6 mL	20	6 R / 10 mL		
Tamaño nominal del tapón	Vial							
13	4 R / 6 mL							
20	6 R / 10 mL							
<p>Engargolador manual para tapas de aluminio con agujero central correspondientes a los viales para ser usados en la prueba. Diez agujas para inyección, con un diámetro externo de 0.8 mm y que cumplan con la normatividad vigente; el tipo y dimensiones del bisel deben ser de acuerdo a las especificaciones de la figura 5.</p> <p>Equipo para atravesar, por ejemplo como el que se muestra en la figura 7 con un elevador ensamblado capaz de moverse verticalmente hacia arriba y hacia abajo, y permite tener una fuerza vertical conocida. Puede tener adaptada una escala de capacidad de menos de 1 kg.</p>								
<p>Procedimiento. 10 viales cerrados con el tapón y la tapa de aluminio acondicionados y dejados a temperatura ambiente durante 2 h. Seleccionar</p>								

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>entre las pruebas A y B, que a continuación se describen:</p>		
<p>a) Colocar y ensamblar el aparato para atravesar (figura 7), equipado con una aguja nueva para inyección. Poner una masa total de 1 kg en la aguja de inyección semejante a la fuerza de 10 N. No debe excederse esta medida. El resultado de "aprobado" es cuando la aguja ha penetrado en el tapón en 15 s. Repetir con el siguiente vial hasta que han sido probados un total de 10 viales.</p>		
<p>b) Método alternativo. Colocar en el equipo para atravesar una aguja nueva para inyección. Incrementar la fuerza en la cuerda de la aguja 10 N. No exceder esta medida. Anotar la fuerza a la cual ocurre la penetración. Repetir con el siguiente vial y la aguja siguiente, hasta que un total de 10 viales han sido probados.</p>		
<p>Expresión de los resultados. Reportar el número de casos en los cuales la fuerza de penetración fue menor de 10 N</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
		
<p><i>Figura 7. Esquema del aparato para la prueba de penetrabilidad.</i></p>		
<p>7. TAPONES DE ELASTÓMEROS PARA PRODUCTOS INYECTABLES</p>		
<p>Existen en el mercado diversas formulaciones para tapones, aunque básicamente están constituidos de elastómeros de origen natural o sintético, con agentes vulcanizantes, aceleradores, agentes de refuerzo, agentes de relleno, plastificantes y pigmentos.</p>		
<p>Los tapones para envases farmacéuticos deben estar diseñados con el fin de proteger el contenido contra la humedad y otros agentes externos, además de seleccionarse y probarse antes de su uso para comprobar que el elastómero elegido no reacciona con el preparado farmacéutico y no altera sus propiedades de calidad, pureza y seguridad.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Por otro lado, en cuanto a su diseño, deben tener características y medidas que permitan ser utilizados en procesos de llenado de productos como polvo o soluciones y que finalmente proporcionen condiciones de sellado para protección del producto farmacéutico durante su vida útil.</p>		
<p>Este capítulo establece los límites de prueba para los tapones elastoméricos Tipo I y Tipo II. Los tapones Tipo I son usados generalmente para preparaciones acuosas. Los tapones Tipo II son los destinados generalmente a preparaciones no acuosas, que, si bien tienen propiedades optimizadas para usos especiales, es posible que no cumplan con todos los requisitos listados para los tapones Tipo I debido a su configuración física, al material de construcción o a ambos. Si un tapón no cumple con uno o más de los requisitos de prueba para Tipo I pero cumple con los requisitos para Tipo II, se le asigna una clasificación final de Tipo II. Todos los tapones elastoméricos adecuados para usar en preparaciones inyectables deben cumplir con los límites de prueba para Tipo I o Tipo II.</p>		
<p>7.1. PRUEBAS DE IDENTIDAD</p>		
<p>7.1.1. Espectrofotometría infrarroja del pirolizado. MGA 0351. El espectro de la preparación de la muestra corresponde con el de la preparación de referencia.</p>		
<p>Colocar de 1.0 a 2.0 g de muestra dentro de un tubo de ensayo de 16 mm × 150 mm. Mantener en</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>posición horizontal y calentar moderadamente sobre una flama baja de un mechero Bunsen. Cuando se forme el condensado cerca de la boca del tubo tomar de tres a cuatro gotas y depositar dentro de un cristal de haluro (por ej. yoduro de potasio IR), correr el espectro.</p>		
<p>7.1.2. Espectrofotometría ultravioleta. MGA 0361. El espectro de la preparación de la muestra corresponde con el de la preparación de referencia.</p>		
<p>Método I. Colocar de 1.0 a 2.0 g de muestra en un vaso de precipitados de 50 mL. Agregar aproximadamente 25 mL de solución de hidróxido de sodio 0.01 N y calentar a ebullición durante 15 min, enfriar a temperatura ambiente. Filtrar si es necesario y ajustar al volumen de 25 mL con <i>Agua para uso analítico</i>, obtener el espectro utilizando un detector de UV a una longitud de onda entre 220 y 380 nm. Si es necesario, hacer diluciones apropiadas usando como blanco solución de hidróxido de sodio 0.01 N.</p>		
<p>Método II. Colocar 10 g de muestra, la cual se ha dividido previamente en pequeños pedazos, en un matraz de reflujo de 500 mL. Agregar 200 mL de isooctano grado espectro y calentar a ebullición durante 45 min; filtrar y ajustar el volumen a 200 mL con isooctano. Diluir si es necesario y obtener el espectro utilizando un detector de UV a una longitud de onda entre 220 y 360 nm.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>7.1.3. Cenizas. El porcentaje de cenizas debe estar dentro de los valores especificados para la formulación del elastómero.</p>		
<p>Colocar de 1.0 a 2.0 g de muestra pesados con exactitud, en un crisol de porcelana de 30 mL a 50 mL puesto previamente a peso constante. Colocar sobre una flama de mechero Bunsen hasta que dejen de salir humos o hasta que la ignición vigorosa se haya llevado a cabo.</p>		
<p>Después colocar el crisol dentro de una mufla a una temperatura de 550 ± 50 °C de 4 a 8 h hasta que ya no haya materia orgánica remanente. Cuando el incinerado sea completo, retirar de la mufla el crisol y enfriar en un desecador. Pesar y calcular el porcentaje de cenizas por la fórmula siguiente:</p>		
$100 \left(\frac{\text{peso de ceniza}}{\text{peso de muestra}} \right)$		
<p>7.1.4. Densidad relativa. La densidad relativa de la preparación de la muestra corresponde con el del tipo de elastómero de que se trate.</p>		
<p>La densidad relativa o gravedad específica de un sólido es una propiedad que es conveniente medir para identificar un material o cambios físicos en una muestra.</p>		
<p>Los cambios en la densidad de un solo material se deben a diferencias en cristalinidad, pérdida de plasticidad, absorción de solventes entre otras causas. Las diferencias en la densidad se deben a cambios en cristalinidad, historia térmica,</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
porosidad y composición (tipos o proporciones de resinas, plastificantes, pigmentos o rellenos).		
Para calcular la densidad de una muestra es necesario primero calcular la densidad relativa (gravedad específica).		
Este método se lleva a cabo en piezas que tienen peso entre 1 a 50 g		
Equipo.		
Balanza analítica con precisión de 0.10 mg o mayor, debe estar equipada con un soporte estacionario para el vaso de inmersión encima de la bandeja de equilibrio ("horquilla de bandeja").		
Vaso de inmersión: Un vaso de precipitados u otro recipiente de boca ancha que permita sumergir la muestra.		
Termómetro: deberá tener una graduación de 0.10 °C o mejor.		
Plomada: Se utiliza un peso para muestras que tienen gravedad específica menor a 1.00 (tienden a flotar en agua). El peso deberá: (1) ser resistente a la corrosión; (2) tener una gravedad específica de no menos de 7.0; (3) debe tener superficies lisas y una forma regular y (4) ser un poco más pesado de lo necesario para hundir la muestra. El peso deberá tener una abertura para facilitar la inserción de la muestra.		
Materiales: Agua purificada nivel 1		
Muestra: La muestra debe ser una sola pieza de material con un tamaño y forma adecuada para el aparato de prueba. El volumen que debe tener debe ser mayor de 1 cm ³ y la superficie debe ser		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>lisa. El espesor de la muestra debe ser de al menos 1 mm por cada 1 g de peso. La muestra debe pesar entre 1 a 50 g. Se debe tener cuidado al cortar las muestras (si es necesario) para evitar cambios en la densidad como resultado de tensiones de compresión o calentamiento por fricción.</p>		
<p>La muestra debe ser libre de aceite, grasa o materia extraña.</p>		
<p>Procedimiento: Medir y registrar la temperatura del agua. Pesar la muestra, con la precisión requerida. Si es necesario, coloque en la balanza un trozo de alambre fino, lo suficientemente largo como para alcanzar, desde el gancho sobre la bandeja hasta el soporte del recipiente de inmersión. En este caso, fije la muestra al cable de manera que quede suspendida unos 25 mm, por encima del soporte del vaso.</p>		
<p>NOTA: si usa un alambre, pese la muestra en el aire después de colgarla del cable. En este caso, registre la masa de la muestra:</p>		
<p>$a = (\text{masa de la muestra} + \text{peso en el aire}) - (\text{masa del alambre en el aire})$.</p>		
<p>Montar el recipiente de inmersión en el soporte y sumergir completamente la muestra suspendida (y los plomos, si se usan) en agua. Colocar el recipiente de inmersión en el soporte, y sumergir completamente la muestra suspendida (y los plomos, si se usan) en agua, a una temperatura 23 ± 2 °C.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>El recipiente no debe tocar la muestra. Eliminar las burbujas que se adhieren ya sea a la muestra, al soporte de la muestra o a la plomada, frotándolas con un alambre. Prestar especial atención a los agujeros en la muestra y la platina. Si las burbujas no se eliminan mediante este método o si se forman continuamente (a partir de gases disueltos), se recomienda el uso de una bomba de vacío. Determinar la masa de la muestra suspendida con la precisión requerida. Registrar esta masa aparente como "b" (masa de la muestra, la platina (si se utiliza) y el alambre parcialmente sumergido en líquido). A menos que se especifique lo contrario, pesar rápidamente la muestra, para minimizar la absorción de agua.</p>		
<p>Pesar el soporte de la muestra (y la platina, si es que esta se utiliza) sumergiéndola en agua, a la misma profundidad con la que se utilizó en el paso anterior. Registrar este peso como "w" (masa del soporte de la muestra en líquido).</p>		
<p>NOTA: Si se usa un alambre, es conveniente marcar el nivel de inmersión, por medio de una muesca poco profunda marcada en éste. Cuanto más fino es el alambre, mayor es la tolerancia permitida al ajustar el nivel de inmersión entre pesadas. Con el cable alambre Awg No. 36 o más fino, no tome en cuenta sus grados de inmersión y, si no se usa una platina, utilice la masa del alambre en el aire como "w".</p>		
<p>Repita el procedimiento mínimo para 6 muestras.</p>		
<p>Cálculos.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
Calcular la gravedad específica de los plásticos de la siguiente manera:		
Sp gr 23/23 °C= a/(a+w-b)		
Donde:		
a= masa de la muestra o calculada según la primera nota.		
b= masa aparente de la muestra (y el peso, si son usados) completamente inmerso y del cable parcialmente inmerso en líquido.		
w= masa aparente del total del plomo inmerso (si se usa) y del cable parcialmente inmerso.		
Calcular la densidad del plástico de la siguiente manera:		
D 23 °C, kg/m ³ = sp gr 23/23 °C × 997.5		
Donde:		
997.5 Kg/m ³ es la densidad del agua a 23 °C		
7.2. PRUEBAS FÍSICOQUÍMICAS		
<p>Preparación de la muestra. Colocar dentro de un recipiente de vidrio adecuado, tapones enteros, sin cortar, que equivalgan a un área superficial de 100 ± 10 cm². Cubrir los tapones con 200 mL de <i>Agua purificada nivel 1 o nivel 2</i>. Si no es posible conseguir el área superficial de tapón prescrita (100 ± 10 cm²) usando tapones sin cortar, seleccionar el número de tapones que se aproximen mejor a los 100 cm², y ajustar el volumen de agua usado al equivalente de 2 mL por cada 1 cm² de área superficial real de tapón utilizada. Calentar a ebullición durante 5 minutos y enjuagar cinco veces con <i>Agua Purificada nivel 1 o nivel 2</i>. Colocar los tapones lavados en un matraz</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Erlenmeyer, agregar la misma cantidad de <i>Agua Purificada nivel 1 o nivel 2</i> agregada inicialmente a los tapones, y pesar. Cubrir la boca del matraz con un vaso de precipitados. Calentar en una autoclave hasta alcanzar una temperatura de $121 \pm 2^\circ \text{C}$ dentro de 20 a 30 minutos y mantenerla durante 30 minutos. Enfriar a temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente 30 minutos.</p>		
<p>Agregar <i>agua purificada nivel 1 o nivel 2</i> para completar de nuevo la masa original. Agitar e inmediatamente decantar y recoger la solución.</p>		
<p>NOTA: esta solución se debe agitar antes de usar en cada una de las pruebas.</p>		
<p>Preparación de solución blanco. Preparar en forma similar, usando 200 mL de <i>agua Purificada nivel 1 o nivel 2</i>, pero omitiendo los tapones.</p>		
<p>NOTA: guardar ambas soluciones ya que servirán para realizar varias pruebas citadas.</p>		
<p>7.2.1. Aspecto de la solución. MGA 0121. La muestra debe ser ligeramente opalescente para tapones de tipo I, y opalescente para tapones tipo II. La muestra se considera transparente si su transparencia es igual a la del agua.</p>		
<p>Usar tubos de prueba idénticos, de vidrio neutro, incoloro y transparente con base plana y un diámetro interno de 15 a 25 mm. Llenar un tubo hasta una altura de líquido de 40 mm con la preparación muestra, un tubo hasta la misma altura con <i>agua purificada nivel 1</i>, y cuatro tubos más hasta la misma altura con suspensiones de referencia I, II, III y IV. Comparar las soluciones</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>bajo luz diurna difusa 5 minutos después de la preparación de las suspensiones de referencia, observándolas verticalmente contra un fondo negro. Las condiciones de luz deben ser tales que la suspensión de referencia I puede distinguirse fácilmente del agua y la suspensión de referencia II puede distinguirse fácilmente de la suspensión de referencia I.</p>		
<p>7.2.2. Color de la solución. MGA 0181. La muestra no está más intensamente coloreada que la solución de referencia.</p>		
<p>Solución de referencia Preparar una solución diluyendo 3.0 mL de solución de comparación O de acuerdo con las soluciones de referencia para la comparación de color en la prueba de sustancias fácilmente carbonizables, adicionar 97.0 mL de ácido clorhídrico diluido.</p>		
<p>Procedimiento: Usar tubos idénticos de vidrio neutro, incoloro y transparente con base plana y un diámetro interno de 15 a 25 mm. Llenar un tubo hasta una altura de líquido de 40 mm con muestra y el segundo con la solución de referencia. Comparar los líquidos bajo luz diurna difusa, observándolos verticalmente contra un fondo blanco.</p>		
<p>7.2.3. Turbiedad. La muestra debe ser incolora y no presentar mayor turbiedad a la obtenida con la solución de referencia.</p>		
<p>Tomar 5.0 mL de la preparación de la muestra filtrada y enfriada a temperatura ambiente. Comparar con 5.0 mL de una solución de</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
referencia preparada con 1.0 mL de solución de ácido clorhídrico 0.01 N y 99 mL de <i>agua para uso analítico</i> tratada con 0.5 mL de solución de nitrato de plata 0.01 N.		
NOTA: la observación debe realizarse 5 min después de añadir solución de nitrato de plata, sobre una base oscura y con luz lateral incidente.		
7.2.4. Acidez o alcalinidad. No más de 0.3 mL de hidróxido de sodio 0.01 N producen un color azul, o no más de 0.8 mL de ácido clorhídrico 0.01 N producen un color amarillo o no se requiere una valoración.		
Preparación de Solución de azul de bromotimol: Disolver 50 mg de azul de bromotimol en una mezcla de 4 mL de hidróxido de sodio 0.02M y 20 mL de alcohol. Diluir con agua hasta 100 mL.		
Colocar en un matraz Erlenmeyer 20 mL de muestra, agregar 0.1 mL de Solución de azul de bromotimol. Si la solución es amarilla, valorar con hidróxido de sodio 0.01 N hasta alcanzar un punto final azul. Si la solución es azul, valorar con ácido clorhídrico 0.01 N hasta alcanzar un punto final amarillo. Si la solución es verde, es neutra y no se requiere una valoración.		
Corrección del blanco: Colocar 20 mL de solución blanco de manera similar. Corregir los resultados obtenidos para la muestra, sustrayendo o agregando el volumen de la solución volumétrica requerida para la solución blanco según sea requerido.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>7.2.5. Absorbancia. Las absorbancias a estas longitudes de onda no exceden de 0.2 para tapones tipo I o 4.0 para tapones Tipo II.</p>		
<p>Pasar 20 mL de la muestra a través de un filtro con tamaño de poro de 0.45 mm, desechando los primeros 5 mL de filtrado. Medir la absorbancia del filtrado a una longitud de onda entre 220 y 360 nm en una celda de 1 cm, utilizando la solución blanco en una celda pareada en el haz de referencia. Si se requiere diluir el filtrado antes de medir la absorbancia, corregir los resultados de la prueba por la dilución.</p>		
<p>NOTA: efectuar esta prueba dentro de las 5 horas de la preparación de la muestra.</p>		
<p>7.2.6. Sustancias reductoras. La diferencia entre los volúmenes de las valoraciones no es mayor de 3.0 mL para tapones Tipo I y no es mayor de 7.0 mL para tapones Tipo II. Colocar en un matraz Erlenmeyer 20.0 mL de muestra, agregar 1 mL de ácido sulfúrico diluido y 20.0 mL de permanganato de potasio 0.002 M. Calentar a ebullición durante 3 minutos. Enfriar, agregar 1 g de yoduro de potasio, y valorar de inmediato con tiosulfato de sodio 0.01 M, usando 0.25 mL de SR de almidón como indicador. Efectuar una valoración usando 20.0 mL de solución blanco y anotar la diferencia en volumen de tiosulfato de sodio 0.01 M requerido.</p>		
<p>NOTA: Efectuar esta prueba dentro de las 4 horas de la preparación de la muestra.</p>		
<p>7.2.7. Metales pesados. MGA 0561. No más de 2 ppm de metales pesados como plomo.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Preparación de referencia: transferir 2 mL de Solución estándar de plomo (20 microgramos de Pb) a un tubo de comparación de color de 50 mL, y diluir con agua hasta 25 mL. Usando un potenciómetro o un papel indicador de pH de intervalo corto como indicador externo, ajustar con ácido acético 1 N o hidróxido de amonio 6 N a un pH entre 3 y 4, diluir con agua hasta 40 mL y mezclar.</p>		
<p>Preparación de la muestra: Colocar 10.0 mL de la muestra en un tubo de comparación de color de 50 mL.</p>		
<p>Procedimiento: A cada uno de los dos tubos que contienen la Preparación de referencia y la Preparación de la muestra, agregar 2 mL de solución amortiguadora de acetato de pH 3.5 y posteriormente agregar 1.2 mL de tioacetamida-glicerina básica SR. Diluir con agua hasta 50 mL, mezclar, dejar en reposo durante 2 minutos y observar sobre una superficie blanca: el color de la solución de la muestra no es más oscuro que el de la solución de la Preparación de referencia.</p>		
<p>7.2.8. Zinc extraíble. No más de 5 ppm de zinc extraíble.</p>		
<p>Preparación de la muestra. Preparar diluyendo 10.0 mL de la preparación de la muestra con ácido clorhídrico 0.1 N hasta 100 mL. Preparar un blanco de prueba de forma similar, usando la preparación de solución blanco en lugar de la muestra.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Preparación de solución estándar de zinc. Preparar una solución (10 ppm de Zn) disolviendo sulfato de zinc en ácido clorhídrico 0.1 N.</p>		
<p>Preparación de Soluciones de referencia. Preparar no menos de tres Soluciones de referencia, diluyendo la solución estándar de zinc con ácido clorhídrico 0.1 N. Las concentraciones de zinc en estas soluciones de referencia deben abarcar el límite esperado para la muestra.</p>		
<p>Procedimiento. Usar un espectrofotómetro de absorción atómica equipado con una lámpara de zinc de cátodo hueco y una llama de aire-acetileno.</p>		
<p>Probar cada una de las soluciones de referencia en la línea de emisión de zinc a 213.9 nm por lo menos tres veces. Registrar las lecturas estables. Enjuagar el aparato con la solución del blanco de prueba cada vez, para garantizar que la lectura retorna al valor inicial del blanco. Preparar una curva de calibración a partir de la media de las lecturas obtenidas para cada solución de referencia. Registrar la absorbancia de la muestra. Determinar la concentración de zinc en ppm de la muestra usando la curva de calibración.</p>		
<p>7.2.9. Amonio. No más de 2 ppm de NH₄ en la muestra.</p>		
<p>Solución de tetrayodomercuriato de potasio alcalina. Preparar una solución de 100 mL que contenga 11 g de yoduro de potasio y 15 g de yoduro mercúrico en agua. Inmediatamente antes de usar, mezclar 1 volumen de esta solución con</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
un volumen igual de una solución de hidróxido de sodio de 250 g/L.		
Preparación de la muestra. Diluir 5 mL de la muestra con agua hasta 14 mL. Alcalinizarla, si fuera necesario, agregando hidróxido de sodio 1 N y diluir hasta 15 mL con agua. Agregar 0.3 mL de Solución de tetrayodomercuriato de potasio alcalina y cerrar el recipiente.		
Preparación de la Solución estándar de amonio. Preparar una solución de cloruro de amonio en agua (1 ppm NH ₄). Mezclar 10 mL de la solución de cloruro de amonio de 1 ppm con 5 mL de agua y 0.3 mL de Solución de tetrayodomercuriato de potasio alcalina. Cerrar el recipiente.		
Después de 5 minutos, cualquier color amarillo en la muestra no es más intenso que el de la Solución estándar de amonio		
7.2.10. Residuo a la evaporación. El residuo no pesa más de 2.0 mg para tapones tipo I y no más de 4.0 mg para tapones tipo II.		
Evaporar 50 mL de la preparación de la muestra hasta sequedad, en baño de agua y secar a 105 °C.		
7.2.11. Sulfuros volátiles. Cualquier mancha negra en el papel, producida por la preparación de la muestra, no es más intensa que la producida por		
preparación de solución blanco. Colocar tapones, cortados si fuera necesario, con un área superficial total de 20 ± 2 cm ² en un matraz de 100 mL y agregar 50 mL de una solución de ácido cítrico de 20 g/L. De la misma manera y en forma		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>simultánea, preparar una solución de control en otro matraz de 100 mL, disolviendo 0.154 mg de sulfuro de sodio en 50 mL de una solución de ácido cítrico de 20 g/L. Colocar un trozo de papel de acetato de plomo sobre la boca de cada matraz y asegurarlo en posición, poniendo sobre él un frasco para pesada invertido. Calentar los matraces en una autoclave a $121 \pm 2^\circ$ durante 30 minutos.</p>		
<p>7.2.12. Prueba de hermeticidad. MGA 0486, Método II. Cumple los requisitos.</p>		
<p>NOTA: esta prueba se aplica a productos farmacéuticos estériles, en envases con tapones de goma o plástico flexible, fijados con casquillo de aluminio, cerrados al vacío.</p>		
<p>7.2.13. Determinación de agua por Karl Fisher. MGA 0041. Cumple los requisitos.</p>		
<p>Principio: El material elastomérico a probar se somete a un calentamiento, en el cual se usa una técnica de evaporación en donde el agua se libere y evapore por calentamiento de la muestra en un tubo con flujo de gas inerte seco, el cual debe pasar por la celda de reacción de un sistema de titulación coulométrica en donde el yodo se produce por oxidación anódica a partir de una solución que contiene yoduro.</p>		
<p>Equipo:</p>		
<p>Karl Fischer acoplado al horno con corriente de gas acarreador de humedad y control de temperatura de 110 a 150 °C.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
Tanque de Nitrógeno o generador de gas acarreador nitrógeno con bajo contenido de agua con tamiz molecular.		
Balanza analítica con precisión de 0.10 mg		
Reactivos:		
Reactivo de Karl Fischer. Puede utilizarse el reactivo preparado comercialmente o el especificado por el fabricante del aparato.		
Estándar comercial con certificado de análisis para Verificación del Sistema Karl Fischer acoplado a horno.		
Procedimiento.		
Horno de calentamiento. Seguir las instrucciones del manual de operación del equipo, ajustar la temperatura a 140 ± 2 °C y el paso de gas acarreador Nitrógeno a una velocidad adecuada y constante.		
Consideraciones para el equipo Karl Fischer		
Deriva constante.		
Verificación del sistema antes y después del ingreso de las muestras.		
Correr un blanco después de la Verificación del Sistema bajo las mismas condiciones de la muestra utilizando un tiempo de extracción en horno por 15 minutos, efectúese por triplicado. Se debe obtener una mínima variación del blanco que permita tener reproducibilidad de la prueba.		
Preparación de la muestra		
Usar pinzas o guantes para el manejo de la muestra.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Mantener la muestra no tratada en su envase original y guardarla por separado. Trabajar la preparación de la muestra en temperatura ambiente inferior a 30 °C y humedad relativa inferior a 50 %, intentar exponer el menor tiempo posible la muestra al ambiente.</p>		
<p>Colocar no menos de 10 piezas y cortar cada pieza en segmentos pequeños, se recomienda que la longitud del segmento sea de aproximadamente 7 mm. Tomar segmentos de todas las piezas.</p>		
<p>Colocar los segmentos en un contenedor adecuado de acuerdo a la operación del horno a utilizar, pesar con exactitud de 0.1mg la cantidad adecuada de material elastomérico a probar.</p>		
<p>Colocar las muestras en el horno al menos 30 minutos.</p>		
<p>Colocar la muestra en el horno con corriente de gas nitrógeno seco y temperatura de 140 ± 2 °C e iniciar la prueba. Determinar la humedad al menos por 90 minutos de extracción.</p>		
<p>Los resultados deben expresarse en µg de agua.</p>		
<p>Realizar la prueba por triplicado.</p>		
<p>Determinación.</p>		
<p>Restar el valor promedio de las lecturas del blanco al valor de cada uno de los resultados de las muestras.</p>		
<p>La cantidad de humedad (A) debe ser indicada como porcentaje (m/m) de humedad en la muestra.</p>		
<p>Cálculos y expresión de resultados:</p>		
<p>$A = \frac{m1-b}{m2} \times \left(\frac{1}{10}\right)$</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
Donde:		
A = Cantidad de humedad.		
10 = factor de conversión a por ciento (%).		
b = Es el promedio de las lecturas del blanco.		
m1 = Masa de agua total en microgramos.		
m2 = Masa inicial de la muestra en miligramos.		
7.3. PRUEBAS DE FUNCIONALIDAD		
NOTA: las muestras tratadas según se describieron para la preparación de la muestra y secadas al aire, se deben usar para las pruebas de funcionalidad de Penetrabilidad, Fragmentación y Capacidad de Autosellado.		
Las Pruebas de Funcionalidad se efectúan en tapones destinados a ser perforados por una aguja hipodérmica. La prueba de Capacidad de Autosellado se requiere sólo para tapones destinados a envases multidosis. La aguja especificada para cada prueba es una aguja hipodérmica lubricada de bisel largo (ángulo de bisel: $12 \pm 2^\circ$) y de diámetro exterior de 0.8 mm.		
Los viales utilizados para las pruebas de funcionalidad deben estar condicionados con el tapón de elastómero y engargolados con tapa de aluminio.		
7.3.1. Penetrabilidad. La fuerza de la perforación no es mayor que 10 N para cada tapón determinada con una exactitud de ± 0.25 N. Utilizar un equipo probador de fuerza equipado con dispositivos de compresión y penetración. Llenar con agua 10 viales adecuados hasta el volumen nominal, colocar los tapones. Usando una aguja		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
hipodérmica nueva, según se describió anteriormente, para cada tapón, perforar el tapón con la aguja perpendicular a la superficie.		
7.3.2. Fragmentación. El número total de fragmentos no es mayor a 5. En lo que concierne a este límite, se supone que los fragmentos de un diámetro igual o superior a 50 µm son visibles a simple vista; en caso de duda o de litigio examinar los fragmentos al microscopio para verificar su naturaleza y dimensiones.		
Tapones para preparaciones líquidas. Llenar con agua 12 viales limpios hasta 4 mL menos de la capacidad nominal. Colocar los tapones a examinar dejar en reposo durante 16 horas.		
Tapones para preparaciones secas. Colocar los tapones a examinar en 12 viales limpios.		
Procedimiento. Usando una aguja hipodérmica según se describió anteriormente, colocada en una jeringa limpia, inyectar dentro de cada vial 1 mL de agua mientras se retira 1 mL de aire. Repetir este procedimiento cuatro veces para cada tapón, perforando cada vez en un sitio diferente. Usar una aguja nueva para cada tapón, verificando que no se desafilé durante la prueba. Filtrar el volumen total de líquido en todos los viales a través de un filtro con un tamaño de poro nominal no mayor que 0.5 µm. Contar los fragmentos de caucho que se puedan ver a simple vista en la superficie del filtro.		
7.3.3. Capacidad de autosellado. Ninguno de los viales contiene vestigios de solución azul.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
Llenar 10 viales adecuados con agua hasta el volumen nominal. Colocar los tapones a examinar y tapar.		
Usando una jeringa hipodérmica nueva para cada tapón, según se describió anteriormente, perforar cada tapón 10 veces en un sitio diferente cada vez. Sumergir los 10 viales en una solución de azul de metileno al 0.1 % (1 g/L) y reducir la presión externa en 27 kPa durante 10 minutos. Restablecer la presión atmosférica y dejar los viales sumergidos durante 30 minutos. Enjuagar el exterior de los viales.		

*Para una mejor comprensión de su solicitud adjunte bibliografía u otros documentos que sustenten sus comentarios.

CONSULTA